

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6121991号
(P6121991)

(45) 発行日 平成29年4月26日 (2017.4.26)

(24) 登録日 平成29年4月7日 (2017.4.7)

(51) Int. Cl.	F I
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 4
A61K 45/00 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A61P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A61P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02

請求項の数 23 (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-510768 (P2014-510768)
(86) (22) 出願日	平成24年5月14日 (2012.5.14)
(65) 公表番号	特表2014-513704 (P2014-513704A)
(43) 公表日	平成26年6月5日 (2014.6.5)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/058931
(87) 国際公開番号	W02012/156367
(87) 国際公開日	平成24年11月22日 (2012.11.22)
審査請求日	平成27年5月13日 (2015.5.13)
(31) 優先権主張番号	11166426.4
(32) 優先日	平成23年5月17日 (2011.5.17)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	512137348 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング Bayer Intellectual Property GmbH ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

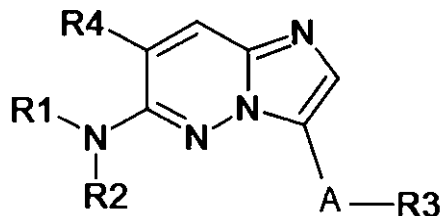
(54) 【発明の名称】 MKNK1キナーゼ阻害剤としてのアミノ置換イミダゾピリダジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) の化合物：

【化1】

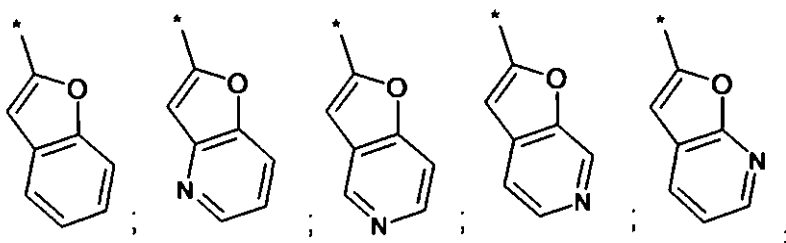


(I)

ここで、

A は、以下から選択される基を表し：

【化2】



10

[式中、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および、

*は、該基と分子の残部との結合点を示す]

R1はC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'
 20
 '、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、
 -C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)H、
 -N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'
 R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、
 -N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'
 '、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'
 '、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH₂、
 -N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R''、-N(R')S(=O)NH₂、
 -N(R')S(=O)NHR'
 '、-N(R')S(=O)N(R')R''、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'
 30
 '、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、-OC(=O)R'、
 -OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、
 C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、
 -S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、
 -S(=O)₂R'基；

R2はHを表す；

R3は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、
 C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、-C(=O)R'
 40
 NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'
 R'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'
 '、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、
 -N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'
 '、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'
 '、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、
 -N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、
 -OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、
 -SH、C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'
 '、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、
 -S(=O)(=NR')R''基；

50

R 4 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ アルケニル -、 $C_2 - C_6$ アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル -、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

10

R は以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ アルケニル -、 $C_2 - C_6$ アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル -、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

20

30

R' および R'' は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

$C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -；

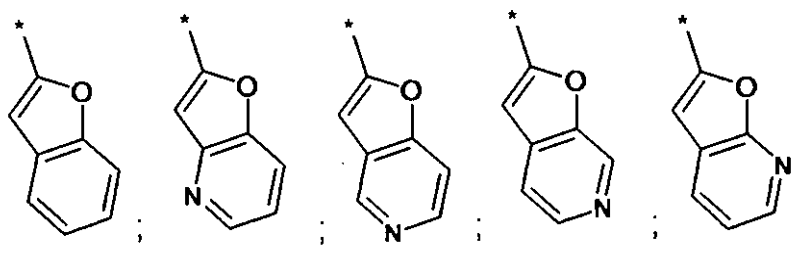
またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物。

【請求項 2】

以下である、請求項 1 に記載の化合物：

A は、以下から選択される基を表し：

【化 3】



40

50

ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₁はC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'
10
'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、
-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)
)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)
R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)
)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'
'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R'
)C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N
(H)S(=O)NH₂、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R'
)R''、-N(R')S(=O)NH₂、-N(R')S(=O)NHR'、-N(
R')S(=O)N(R')R''、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=
O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、-O
20
C(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(
R')R''、-SH、C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)
)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''、-
S(=O)R'、-S(=O)₂R'基；

R₂はHを表す；

R₃は以下から選択される置換基を表す；

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-
、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-基；

R₄は以下から選択される置換基を表す；

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-
30
、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、
3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)N
H₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'
、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R'
)C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N
(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(
=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'
'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R'
)S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N
40
=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコ
キシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC
(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)R'、-
S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N
(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基；

Rは以下から選択される置換基を表す；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、C₂-C
50
6アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員
のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)NH₂、-C
(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂
、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)

) R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基；

10

R'およびR''は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-；

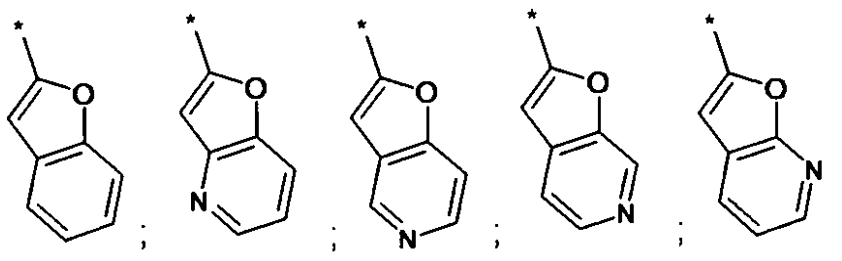
またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物。

【請求項3】

以下である、請求項1または2に記載の化合物：

Aは、以下から選択される基を表し：

【化4】



20

ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および、

30

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₁はC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH₂、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R''、-N(R')S(=O)NH₂、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R''、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基；

40

50

)₂ NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R' 基;

R₂ はHを表す;

R₃ は以下から選択される置換基を表す:

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ- 基;

R₄ は以下から選択される置換基を表す:

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₁₀シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール- 基;

R は以下から選択される置換基を表す:

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂、-NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂、-N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-、-OC(=O)R', -OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH、C₁-C₆アルキル-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'' 基;

R' および R'' は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す:

C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-;

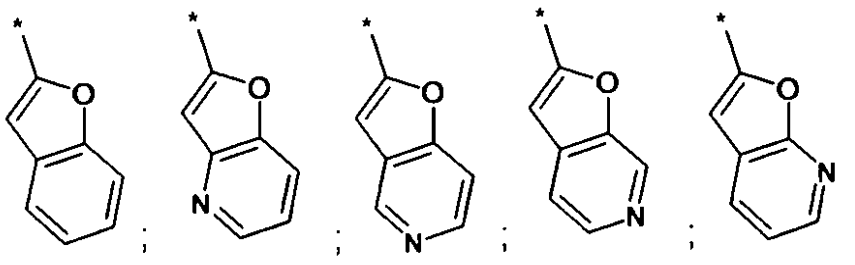
またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物。

【請求項4】

以下である、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の化合物:

Aは、以下から選択される基を表し:

【化5】



ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する; および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す;

R₁はC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい:

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~

10

20

30

40

50

10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、1以上のR基で置換されたアリール -、ヘテロアリール -、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基；

R2はHを表す；

R3は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ - 基；

R4は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール - 基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ アルケニル -、 $C_2 - C_6$ アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル -、3~10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル - $S-$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

R'およびR''は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

$C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -；

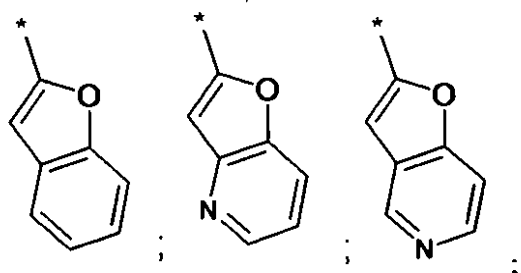
またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物。

【請求項5】

以下である、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物：

Aは、以下から選択される基を表し：

【化6】



ここで、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R1は $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

該基は、1以上の $-OH$ 基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択さ

10

20

30

40

50

れる 1 以上の置換基でさらに置換されていてもよい：

ハロゲン原子、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル -、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、1 以上の置換基 R で置換されたアリール -、ヘテロアリール -、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基；

R 2 は H を表す；

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ アルコキシ - 基；

R 4 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、 $C_1 - C_6$ - アルキル - またはアリール - 基；

R は以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ - 基；

R' および R'' は、互いに独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル - 基である；

またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物。

【請求項 6】

(2R) - 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 2 - オール、

(2S) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - フェニルプロパン - 1 - オール、

2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール、

(2S) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] - アミノ } ブタン - 1 - オール、

(2S) - 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 2 - オール、

(2R) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール、

2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 1 , 3 - ジオール、

3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 1 , 2 - ジオール、

(2S) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) - プロパン - 1 - オール、

3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 2 , 2 - ジメチルプロパン - 1 - オール、

4 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール、

2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } ヘキサ - 1 - オール、

2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } エタノール、

3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 1 - オール、

3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] - アミノ } - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) - プロパン - 1 - オール、

(2R) - 3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 1 , 2 - ジオール、

10

20

30

40

50

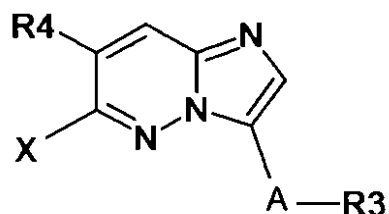
- (2S) - 3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - イミダゾ - [1 , 2 - b] - ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - プロパン - 1 , 2 - ジオール、
- (1R) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - フェニルエタノール、
- (1S) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - フェニルエタノール、
- (1R) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (ピリジン - 3 - イル) エタノール、
- 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - フェニルプロパン - 2 - オール、
- 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノール、
- (+) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - シクロプロピルエタノール、
- (-) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - シクロプロピルエタノール、
- (+) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノール、
- (-) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノール、
- 1 - シクロプロピル - 2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } エタノール、
- (1R) - 2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - フェニルエタノール、
- 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール、
- 1 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール、
- 1 - アミノ - 3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 2 - オール、
- 2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノール、
- 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - メチルブタン - 2 - オール、
- 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 , 3 - ジメチル - ブタン - 2 - オール、
- (1S) - 2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - アミノ } - 1 - フェニルエタノール、
- 1 - (3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - プロピル) ピロリジン - 2 - オン、
- 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - シクロヘキシル - エタノール、
- 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - (モルホリン - 4 - イル) - プロパン - 2 - オール、
- 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール、
- 1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール、 および
- 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 -

イル]アミノ}-1-(4-フルオロフェニル)-エタノール、
 からなる群より選択される請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体
 異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項に記載の一般式(I)の化合物を製造する方法であって、
 一般式(V)の中間体化合物：

【化7】



(V)

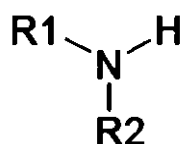
10

[式中、A、R3およびR4は、請求項1～6のいずれか一項に記載の一般式(I)の化
 合物について定義したとおりであり、および、Xはハロゲン原子またはペルフルオロアル
 キルスルホネート基を表す]

20

を、一般式(III)の化合物：

【化8】



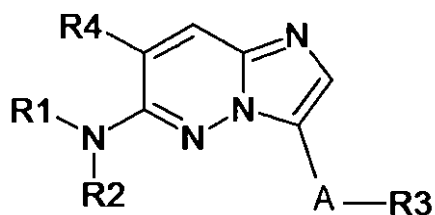
(III)

30

[式中、R1およびR2は請求項1～6のいずれか一項に記載の一般式(I)の化合物に
 ついて定義したとおりである]

と反応させ、それにより、一般式(I)の化合物：

【化9】



(I)

40

[式中、A、R1、R2、R3およびR4は、請求項1～6のいずれか一項に記載の一般
 式(I)の化合物について定義したとおりである]

を得ることを可能にする工程を含む、方法。

【請求項8】

50

前記ハロゲン原子が塩素、臭素もしくはヨウ素原子であり、前記ペルフルオロアルキルスルホネート基がトリフルオロメチルスルホネート基又はノナフルオロブチルスルホネート基である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

疾患の処置または予防に使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは医薬上許容される塩、またはその混合物。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または医薬上許容される塩、またはその混合物、および医薬上許容される希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

10

【請求項 11】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物から選択される 1 以上の第一の有効成分、および

化学療法抗癌剤から選択される 1 以上の第二の有効成分、を含む医薬組合せ品。

【請求項 12】

疾患の予防または処置のための医薬組成物を製造するための、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物、その立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または医薬上許容される塩、その混合物の使用。

【請求項 13】

疾患が、抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に関する疾患である、請求項 12 に記載の使用。

20

【請求項 14】

前記抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応が M K N K - 1 経路により媒介される、請求項 13 に記載の使用。

【請求項 15】

前記抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に関する疾患が、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である、請求項 13 に記載の使用。

30

【請求項 16】

前記血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移が、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍および他の婦人の腫瘍 (gynaecological tumour)、腎腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、肉腫および/またはその転移からなる群から選択される、請求項 15 に記載の使用。

【請求項 17】

抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に関する疾患を予防または処置するための、請求項 10 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 18】

前記抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応が M K N K - 1 経路により媒介される、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に関する疾患が、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移が、白血病および骨髄異形成症候群、悪

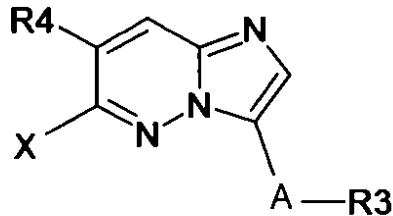
50

性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍および他の婦人の腫瘍 (gynaecological tumour)、腎腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、肉腫および/またはその転移からなる群から選択される、請求項 19 に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

一般式 (V) の化合物：

【化 10】



(V)

10

[式中、A、R3 および R4 は、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物について定義したとおりであり、および、X は、ハロゲン原子またはペルフルオロアルキルスルホネート基を表す]。

20

【請求項 22】

X が、塩素、臭素またはヨウ素原子、あるいはトリフルオロメチルスルホネート基またはノナフルオロブチルスルホネート基を表す、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物の製造のための、請求項 21 又は 22 に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書中で記載および定義される一般式 (I) のアミノイミダゾピリダジン化合物に、該化合物を製造する方法に、該化合物を含む医薬組成物および組合せ品に、疾患の処置または予防のための医薬組成物を製造するための該化合物の使用に、ならびに該化合物の製造に有用な中間体化合物に、関する。

30

【背景技術】

【0002】

本発明は、MKNK1 キナーゼ (MAP キナーゼ相互作用キナーゼ (MAP Kinase interacting Kinase)、Mnk1 としても知られる) および MKNK2 キナーゼ (MAP キナーゼ相互作用キナーゼ、Mnk2 としても知られる) を阻害する化合物に関する。ヒト MKNK は、可変スプライシングによって、2 つの遺伝子 (遺伝子記号: MKNK1 および MKNK2) によりコードされる 4 つのタンパク質からなる群を含む。その b 型は、C 末端に位置する MAP キナーゼ結合ドメインを欠いている。MKNK1 と MKNK2 の触媒ドメインは非常に似ており、サブドメイン V I I に独特の D F D (A s p - P h e - A s p) モチーフを含み、それは他のプロテインキナーゼでは通常 D F G (A s p - P h e - G l y) であり、これは、A T P 結合ドメインを変えることを示唆する [Jauch et al., Structure 13, 1559-1568, 2005 および Jauch et al., EMBO J25, 4020-4032, 2006]。MKNK1 a は、ERK および p38 MAP キナーゼに結合し、JNK1 でなく、それらによってのみ活性化される。MKNK2 a は、ERK にだけ結合し、ERK により活性化される。MKNK1 b はいずれの条件下でも低い活性を有し、MKNK2 b は ERK または p38 MAP Kinase から独立した基礎活性 (basal activity) を有する [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008]。

40

50

【 0 0 0 3 】

MKNKが、真核生物翻訳開始因子4E (eIF4E)、ヘテロ核RNA-結合タンパク質A1 (hnRNP A1)、ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連スプライシング因子 (polypyrimidine-tract binding protein-associated splicing factor: PSF)、細胞質ホスホリパーゼA2 (cPLA2)およびSprouty2 (hSPRY2)をリン酸化することが示された [Buxade M et al., *Frontiers in Bioscience* 5359-5374, May 1, 2008]。

【 0 0 0 4 】

eIF4Eは、KOマウス研究で示されたように、多くの癌で増幅されて、もっぱらMKNKタンパク質によりリン酸化される癌遺伝子である [Konicek et al., *Cell Cycle* 7: 16, 2466-2471, 2008; Ueda et al., *Mol Cell Biol* 24, 6539-6549, 2004]。eIF4Eは、細胞mRNAの翻訳を可能にするにあたって中軸となる役割を有する。eIF4Eは、細胞mRNAの5'端の7-メチルグアノシンキャップに結合し、eIF4GおよびeIF4Aも含有するeIF4F複合体の一部として、細胞mRNAをリボソームに運ぶ。キャップ化mRNAのすべてが翻訳のためにeIF4Eを要求するにもかかわらず、mRNAプールが翻訳に関して高められたeIF4E活性に依存することは稀なことである。これらのいわゆる「ウィークmRNA」は、それらの長く複合な5'UTR領域のため、通常あまり効果的に翻訳されず、そして、それらは悪性腫瘍のすべての態様で重要な役割を果たすタンパク質、例えばVEGF、FGF-2、c-Myc、サイクリンD1、サーバイピン、BCL-2、MCL-1、MMP-9、ヘパラーゼなどをコードする。eIF4Eの発現および機能は、多発性ヒト癌で高められ、疾病進行に直接関係する [Konicek et al., *Cell Cycle* 7: 16, 2466-2471, 2008]。

【 0 0 0 5 】

MKNK1およびMKNK2は、eIF4EをSer209でリン酸化することが知られている唯一のキナーゼである。全体的な翻訳速度は、eIF4Eリン酸化によって影響されないが、eIF4Eリン酸化が、「ウィークmRNA」のより効果的な翻訳を可能にするポリゾーム形成(すなわち、単一のmRNAに対する複数のリボソーム)に寄与することが示唆されている [Buxade M et al., *Frontiers in Bioscience* 5359-5374, May 1, 2008]。あるいは、MKNKタンパク質によるeIF4Eのリン酸化は、48S複合体が開始コードンの位置を突き止めるために「ウィークmRNA」上を移動できるように、その5'キャップからのeIF4E放出を容易にするのかもしれない [Blagden SP and Willis AE, *Nat Rev Clin Oncol.* 8(5): 280-91, 2011]。したがって、増大したeIF4Eリン酸化は、非小細胞肺癌患者では予後不良が予見される [Yoshizawa et al., *Clin Cancer Res.* 16(1): 240-8, 2010]。マウス胚線維芽細胞における構成的に活性なMKNK1、キナーゼ・デッド(kinase-dead)MKNK1ではない、の過剰発現が腫瘍形成を促進するため、さらなるデータが、発癌におけるMKNK1の機能的役割を示している [Chrestensen C. A. et al., *Genes Cells* 12, 1133-1140, 2007]。さらに、MKNKタンパク質の増加したリン酸化および活性は、乳がんにおけるHER2の過剰発現と相関する [Chrestensen, C. A. et al., *J. Biol. Chem.* 282, 4243-4252, 2007]。構成的に活性な、キナーゼ・デッドではなく、MKNK1も、マウスに腫瘍を生じさせるEμ-Mycトランスジェニック造血幹細胞を用いるモデルにおいて、腫瘍成長を促進した。S209D突然変異を有するeIF4Eを分析した場合と、類似の結果が達成された。S209D突然変異は、MKNK1リン酸化部位でのリン酸化を模倣する。対照的に、eIF4Eのリン酸化不可能な形態は、腫瘍成長を減弱させた [Wendel HG, et al., *Genes Dev.* 21(24): 3232-7, 2007]。eIF4Eリン酸化を阻害する選択的MKNK阻害剤は、アポトーシスを誘導し、インビトロでの癌細胞の増殖および軟寒天成長(soft agar growth)を抑制する。この阻害剤は、体重に影響を及ぼすことなく、実験B16黒色腫転移性肺腫瘍の増殖および皮下HCT116結腸癌異種移植腫瘍の成長を抑制する [Konicek et al., *Cancer Res.* 71(5): 1849-57, 2011]。要約すれば、MKNKタンパク質活性を通じたeIF4Eリン酸化は、また、細胞増殖および生存を促進することができ、悪性形質転換

に不可欠なものである。MKNK活性の抑制は、扱い易い癌治療アプローチを提供しうる。

【0006】

国際公開第2007/025540 A2号 (Bayer Schering Pharma AG) は、キナーゼ阻害剤、具体的にはPKC (プロテインキナーゼC) 阻害剤、特にPKCシータ阻害剤としての、置換イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンに関する。

【0007】

国際公開第2007/025090 A2号 (Kalypsis, Inc.) は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) / 細胞外シグナル制御プロテインキナーゼ (Erk) キナーゼ (「MEK」と略記される) の阻害剤として有用な複素環式化合物に関する。特に、国際公開第2007/025090 A2号は、とりわけイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンに関する。

10

【0008】

国際公開第2007/013673 A1号 (Astellas Pharma Inc.) は、リンパ球プロテインチロシンキナーゼ (「LCK」と略記される) の阻害剤としての縮合複素環式化合物に関する。特に、国際公開第2007/013673 A1号は、とりわけ、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンに関する。

【0009】

国際公開第2007/147646 A1号 (Bayer Schering Pharma AG) は、キナーゼ阻害剤、具体的にはPKC (プロテインキナーゼC) 阻害剤、特にPKCシータ阻害剤としてのオキソ置換イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンに関する。

20

【0010】

国際公開第2008/025822 A1号 (Cellzome (UK) Ltd.) は、キナーゼ阻害剤としてのジアゾロジアジン (diazolodiazine) 誘導体に関する。特に、国際公開第2008/025822 A1号は、とりわけ、キナーゼ阻害剤、具体的には誘導性T細胞キナーゼ (「Itk」と略記される) としてのイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンに関する。

【0011】

国際公開第2008/030579 A2号 (Biogen Idec MA Inc.) は、インターロイキン - 1 (IL - 1) 受容体関連キナーゼ (「IRAK」と略記される) のモジュレーターに関する。特に、国際公開第2008/030579 A2号は、とりわけ、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンに関する。

30

【0012】

国際公開第2008/058126 A2号 (Supergen, Inc.) は、とりわけ、プロテインキナーゼ阻害剤、特にPI3Kキナーゼ阻害剤としてのイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン誘導体に関する。

【0013】

国際公開第2009/060197 A1号 (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO)) は、プロテインキナーゼ阻害剤、例えばPI3Kファミリーキナーゼとしてのイミダゾピリダジンに関する。

40

【0014】

米国特許第4,408,047号 (Merck & Co., Inc.) は、とりわけ、ベータ - アドレナリン遮断活性を有する3 - アミノ - 2 - OR - プロポキシ置換基を有するイミダゾピリダジンに関する。

【0015】

国際公開第03/018020 A1号 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) は、とりわけ、イミダゾ [1, 2 - b] - ピリダジンである化合物を含有する、c - Jun N末端キナーゼに対する阻害剤に関する。

【0016】

国際公開第2008/052734 A1号 (Novartis AG) は、抗炎症薬としての複

50

素環式化合物に関する。特に、該化合物は、とりわけ、イミダゾ[1,2-b]ピリダジンである。該化合物は、ALK-5および/またはALK-4受容体により媒介される疾患を処置するのに有用であり、PI3K受容体、JAK-2受容体およびTRK受容体により媒介される疾患を処置するのに有用である。

【0017】

国際公開第2008/072682 A1号 (Daiichi Sankyo Company, Limited) は、TNF-アルファ産生を阻害する作用を有し、炎症疾患および/または自己免疫疾患の疾病モデルで効果を奏する、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン誘導体に関する。

【0018】

国際公開第2008/079880 A1号 (Alcon Research, Ltd.) は、緑内障および高眼圧症の処置のためのRho-キナーゼ阻害剤としての6-アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジン類似体に関する。

【0019】

国際公開第2009/091374 A2号 (Amgen Inc.) は、縮合複素環式誘導体に関する。選ばれた化合物は、疾病、例えば肝細胞増殖因子(「HGF」) 疾病の予防および処置に効果的である。

【0020】

J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614の、論文タイトル「Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) kinase」は、とりわけ、イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを論文中に記載の研究に用いた阻害剤構造として開示する。

【0021】

J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628の、論文タイトル「Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach」は、とりわけ、表1において、いくつかの具体的なイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、MKKK1阻害剤として特定した化合物として開示する。

【0022】

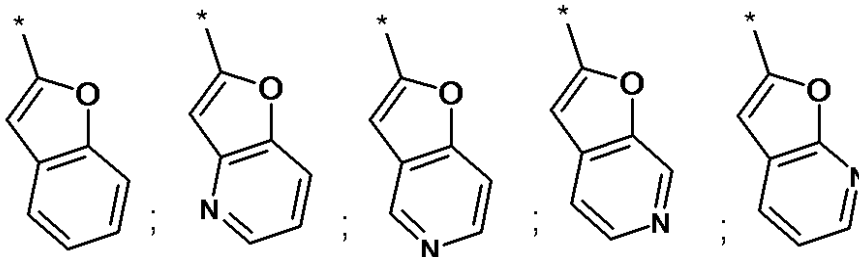
Cancer Res March 1, 2011, 71, 1849-1857の、論文タイトル「Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases」は、とりわけ、既知の抗真菌薬(antifungal agent)セルコスポリンアミドがMKKK1の阻害剤であることを開示する。

【0023】

しかしながら、上記の技術水準は、本明細書中で特定された本発明の一般式(I)の特定の置換アミノイミダゾピリダジン化合物、すなわち、以下を有するイミダゾ[1,2-b]ピリダジニル部分：

その3位に、以下から選択される場合により置換される置換基：

【化1】



[式中、*は、該基と分子の残部との結合点を示す]；および

- その6位に、第二級窒素原子であって、該窒素原子が、

- 1つ以上の-OH基で置換された、および場合により本明細書中で定義された1つ以上

10

20

30

40

50

の置換基で置換された $C_1 - C_6$ アルキル基を有する；
 またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を、本明細書中で記載され及び定義されるように、記載していない。そして、本明細書中、以降では「本発明の化合物」またはその薬理活性として言及する。

【0024】

これが本発明の基礎を構成し、今や、本発明の化合物が驚くべき有利な特徴を有することが見出された。

【0025】

具体的には、本発明の化合物は、MKNK - 1キナーゼを効果的に阻害することが驚くべきことに見出され、したがって、該化合物は、抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に関する疾患、あるいは抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に付随する疾患で、特に抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応がMKNK - 1キナーゼにより媒介され、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍、および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍および他の婦人の腫瘍、腎腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはその転移の処置または予防に用いられ得る。

【発明の概要】

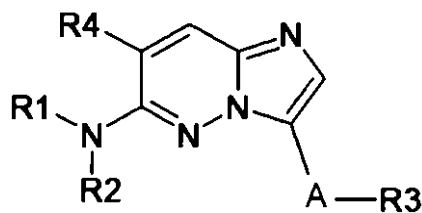
【課題を解決するための手段】

【0026】

(発明の詳しい説明)

第一の態様に関して、本発明は、一般式(I)の化合物：

【化2】

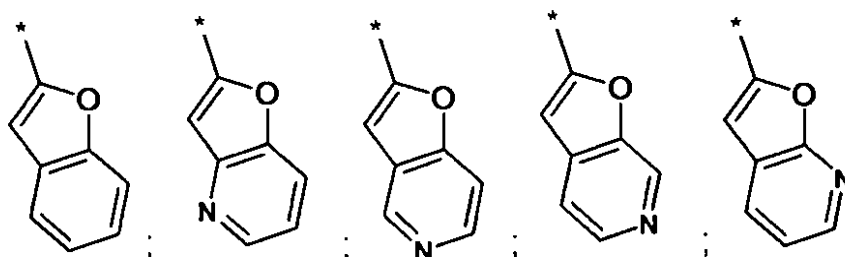


(I)

ここで、

Aは、以下から選択される基を表し：

【化3】



[式中、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および

* は、該基と分子の残部との結合点を示す]

R 1 は C₁ - C₆ アルキル基を表し、

該基は、1以上の - OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい:

ハロゲン原子、- CN、C₁ - C₆ アルキル -、C₂ - C₆ アルケニル -、C₂ - C₆ アルキニル -、C₃ - C₁₀ シクロアルキル -、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、1以上のR基で置換されたアリール -、ヘテロアリール -、- C(=O)R'、- C(=O)NH₂、- C(=O)N(H)R'、- C(=O)N(R')R'、- C(=O)OR'、- NH₂、- NHR'、- N(R')R'、- N(H)C(=O)H、- N(H)C(=O)R'、- N(R')C(=O)H、- N(R')C(=O)R'、- N(H)C(=O)NH₂、- N(H)C(=O)NHR'、- N(H)C(=O)N(R')R'、- N(R')C(=O)NH₂、- N(R')C(=O)NHR'、- N(R')C(=O)N(R')R'、- N(H)C(=O)OR'、- N(R')C(=O)OR'、- N(H)S(=O)R'、- N(R')S(=O)R'、- N(H)S(=O)NH₂、- N(H)S(=O)NHR'、- N(H)S(=O)N(R')R'、- N(R')S(=O)NH₂、- N(R')S(=O)NHR'、- N(R')S(=O)N(R')R'、- N(H)S(=O)₂R'、- N(R')S(=O)₂R'、- N=S(=O)(R')R'、- OH、C₁ - C₆ アルコキシ -、- OC(=O)R'、- OC(=O)NH₂、- OC(=O)NHR'、- OC(=O)N(R')R'、- SH、C₁ - C₆ アルキル - S -、- S(=O)₂NH₂、- S(=O)₂NHR'、- S(=O)₂N(R')R'、- S(=O)(=NR')R'、- S(=O)R'、- S(=O)₂R'基;

R 2 は Hを表す;

R 3 は以下から選択される置換基を表す:

水素原子、ハロゲン原子、- CN、C₁ - C₆ アルキル -、C₁ - C₆ ハロアルキル -、C₂ - C₆ アルケニル -、C₂ - C₆ アルキニル -、- C(=O)R'、- C(=O)NH₂、- C(=O)N(H)R'、- C(=O)N(R')R'、- NH₂、- NHR'、- N(R')R'、- N(H)C(=O)R'、- N(R')C(=O)R'、- N(H)C(=O)NH₂、- N(H)C(=O)NHR'、- N(H)C(=O)N(R')R'、- N(R')C(=O)NH₂、- N(R')C(=O)NHR'、- N(R')C(=O)N(R')R'、- N(H)C(=O)OR'、- N(R')C(=O)OR'、- NO₂、- N(H)S(=O)R'、- N(R')S(=O)R'、- N(H)S(=O)₂R'、- N(R')S(=O)₂R'、- N=S(=O)(R')R'、- OH、C₁ - C₆ アルコキシ -、C₁ - C₆ ハロアルコキシ -、- OC(=O)R'、- SH、C₁ - C₆ アルキル - S -、- S(=O)R'、- S(=O)₂R'、- S(=O)₂NH₂、- S(=O)₂NHR'、- S(=O)₂N(R')R'、- S(=O)(=NR')R'基;

R 4 は以下から選択される置換基を表す:

水素原子、ハロゲン原子、- CN、C₁ - C₆ アルキル -、C₁ - C₆ ハロアルキル -、C₂ - C₆ アルケニル -、C₂ - C₆ アルキニル -、C₃ - C₁₀ シクロアルキル -、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、- C(=O)NH₂、- C(=O)N(H)R'、- C(=O)N(R')R'、- C(=O)OR'、- NH₂、- NHR'、- N(R')R'、- N(H)C(=O)R'、- N(R')C(=O)R'、- N(H)C(=O)NH₂、- N(H)C(=O)NHR'、- N(H)C(=O)N(R')R'、- N(R')C(=O)NH₂、- N(R')C(=O)NHR'、- N(R')C(=O)N(R')R'、- N(H)C(=O)OR'、- N(R')C(=O)OR'、- NO₂、- N(H)S(=O)R'、- N(R')S(=O)R'、- N(H)S(=O)₂R'、- N(R')S(=O)₂R'、- N=S(=O)(R')R'、- OH、C₁ - C₆ アルコキシ -、C₁ - C₆ ハロアルコキシ -、- OC(=O)R'、- OC(=O)NH₂、- OC(=O)NHR'、- OC

10

20

30

40

50

(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆アルキル-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''基;

Rは以下から選択される置換基を表す:

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-, C₂-C₆アルケニル-, C₂-C₆アルキニル-, C₃-C₁₀シクロアルキル-, 3~10員のヘテロシクロアルキル-, アリール-, ヘテロアリール-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆アルコキシ-, C₁-C₆ハロアルコキシ-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆アルキル-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''基;

10

R'およびR''は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す:

20

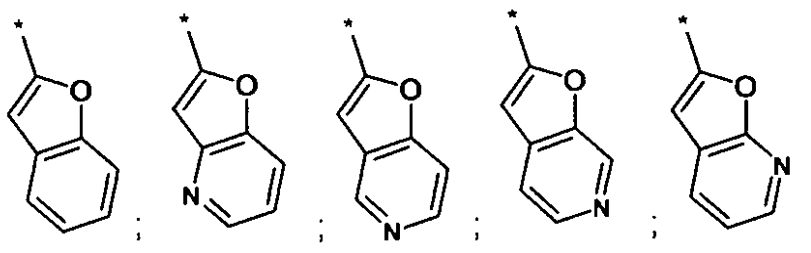
C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-;
 またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0027】

第一の態様の実施形態に関して、本発明は、上記の一般式(I)の化合物であって、

Aは、以下から選択される基を表し:

【化4】



30

[式中、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する; および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す]

40

R₁はC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい:

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₂-C₆アルケニル-, C₂-C₆アルキニル-, C₃-C₁₀シクロアルキル-, 3~10員のヘテロシクロアルキル-, アリール-, 1以上のR基で置換されたアリール-, ヘテロアリール-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)H, -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)H, -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=

50

O) N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)NH₂, -N(H)S(=O)NHR', -N(H)S(=O)N(R')R'', -N(R')S(=O)NH₂, -N(R')S(=O)NHR', -N(R')S(=O)N(R')R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆アルコキシ-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆アルキル-S-, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'', -S(=O)R', -S(=O)₂R'基;

10

R₂はHを表す;

R₃は以下から選択される置換基を表す:

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-, C₂-C₆アルケニル-, C₂-C₆アルキニル-, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆アルコキシ-, C₁-C₆ハロアルコキシ-, -OC(=O)R', -SH, C₁-C₆アルキル-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'基;

20

R₄は以下から選択される置換基を表す:

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-, C₂-C₆アルケニル-, C₂-C₆アルキニル-, C₃-C₁₀シクロアルキル-, 3~10員のヘテロシクロアルキル-, アリール-, ヘテロアリール-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆アルコキシ-, C₁-C₆ハロアルコキシ-, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆アルキル-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'基;

30

40

Rは以下から選択される置換基を表す:

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-, C₂-C₆アルケニル-, C₂-C₆アルキニル-, C₃-C₁₀シクロアルキル-, 3~10員のヘテロシクロアルキル-, アリール-, ヘテロアリール-, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NH

50

R' 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 アルコキシ-、 C_1-C_6 ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 C_1-C_6 アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

R' および R'' は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

C_1-C_6 アルキル-、 C_1-C_6 ハロアルキル-；

である化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0028】

本明細書中で言及する用語は、好ましくは以下の意味を有する：

【0029】

用語「ハロゲン原子」または「ハロ(halo)-」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味すると理解される。

【0030】

用語「 C_1-C_6 アルキル」は、好ましくは、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和、1価炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチルまたは1,2-ジメチルブチル基、またはその異性体を好ましくは意味すると理解される。特に、該基は、1個、2個、3個または4個の炭素原子（「 C_1-C_4 アルキル」）、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル基、より具体的には1個、2個または3個の炭素原子（「 C_1-C_3 アルキル」）、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピル基を有する。

【0031】

用語「ハロ- C_1-C_6 アルキル」は、好ましくは、直鎖または分枝鎖の飽和、1価の炭化水素基であって、用語「 C_1-C_6 アルキル」は以上で定義されたものであり、その1個以上の水素原子が同じ又は異なるハロゲン原子で置換され、すなわち、あるハロゲン原子が他の原子から独立しているものを意味すると理解される。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ- C_1-C_6 アルキル基は、例えば $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

【0032】

用語「 C_1-C_6 アルコキシ」は、好ましくは、式 $-O$ アルキルの直鎖または分枝鎖の飽和、1価の炭化水素基であって、用語「アルキル」は以上で定義されたものであり、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、または*n*-ヘキソキシ基、またはその異性体を意味するものと理解される。

【0033】

用語「ハロ- C_1-C_6 アルコキシ」は、好ましくは、直鎖または分枝鎖の飽和、1価の以上で定義した C_1-C_6 アルコキシ基であって、その1個以上の水素原子が同じ又は異なるハロゲン原子で置換されている C_1-C_6 アルコキシ基を意味すると理解される。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ- C_1-C_6 アルコキシ基は、例えば $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ または $-OCH_2CF_3$ である。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

用語「 $C_1 - C_6$ アルコキシ - $C_1 - C_6$ アルキル」は、好ましくは、直鎖または分枝鎖の飽和、1 価の以上で定義したアルキル基であって、その 1 個以上の水素原子が同じ又は異なる以上で定義した $C_1 - C_6$ アルコキシ基で置換されており、例えば、メトキシアルキル、エトキシアルキル、プロピルオキシアルキル (propyloxyalkyl)、イソプロポキシアルキル、ブトキシアルキル、イソブトキシアルキル、tert-ブトキシアルキル、sec-ブトキシアルキル、ペンチルオキシアルキル (pentyloxyalkyl)、イソペンチルオキシアルキル、ヘキシルオキシアルキル (hexyloxyalkyl) 基、ここで、用語「 $C_1 - C_6$ アルキル」は以上で定義されたものであり、あるいはそれらの異性体を意味するものと理解される。

10

【 0 0 3 5 】

用語「ハロ - $C_1 - C_6$ アルコキシ - $C_1 - C_6$ アルキル」は、好ましくは、直鎖または分枝鎖の飽和、1 価の以上で定義された $C_1 - C_6$ アルコキシ - $C_1 - C_6$ アルキルであって、その 1 個以上の水素原子が同じ又は異なるハロゲン原子で置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ - $C_1 - C_6$ アルキルを意味するものと理解される。特に、該ハロゲン原子は F である。該ハロ - $C_1 - C_6$ アルコキシ - $C_1 - C_6$ アルキル基は、例えば、 $CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$ である。

【 0 0 3 6 】

用語「 $C_2 - C_6$ アルケニル」は、好ましくは、1 以上の二重結合を含み、2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の炭素原子、特に 2 個または 3 個の炭素原子（「 $C_2 - C_3$ アルケニル」）を有する直鎖または分枝鎖の 1 価炭化水素基を意味するものと理解されるべきであり、該アルケニル基が 1 以上の二重結合を含む場合、次いで、該二重結合は互いに分離しているか、または互いに共役していると理解される。そのようなアルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、(E)-2-メチルビニル、(Z)-2-メチルビニル、ホモアリル、(E)-ブト-2-エニル、(Z)-ブト-2-エニル、(E)-ブト-1-エニル、(Z)-ブト-1-エニル、ペント-4-エニル、(E)-ペント-3-エニル、(Z)-ペント-3-エニル、(E)-ペント-2-エニル、(Z)-ペント-2-エニル、(E)-ペント-1-エニル、(Z)-ペント-1-エニル、ヘキサ-5-エニル、(E)-ヘキサ-4-エニル、(Z)-ヘキサ-4-エニル、(E)-ヘキサ-3-エニル、(Z)-ヘキサ-3-エニル、(E)-ヘキサ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-2-エニル、(E)-ヘキサ-1-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、イソプロペニル、2-メチルプロポ-2-エニル、1-メチルプロポ-2-エニル、2-メチルプロポ-1-エニル、(E)-1-メチルプロポ-1-エニル、(Z)-1-メチルプロポ-1-エニル、3-メチルブト-3-エニル、2-メチルブト-3-エニル、1-メチルブト-3-エニル、3-メチルブト-2-エニル、(E)-2-メチルブト-2-エニル、(Z)-2-メチルブト-2-エニル、(E)-1-メチルブト-2-エニル、(Z)-1-メチルブト-2-エニル、(E)-3-メチルブト-1-エニル、(Z)-3-メチルブト-1-エニル、(E)-2-メチルブト-1-エニル、(Z)-2-メチルブト-1-エニル、(E)-1-メチルブト-1-エニル、(Z)-1-メチルブト-1-エニル、1,1-ジメチルプロポ-2-エニル、1-エチルプロポ-1-エニル、1-プロピルビニル、1-イソプロピルビニル、4-メチルペント-4-エニル、3-メチルペント-4-エニル、2-メチルペント-4-エニル、1-メチルペント-4-エニル、4-メチルペント-3-エニル、(E)-3-メチルペント-3-エニル、(Z)-3-メチルペント-3-エニル、(E)-2-メチルペント-3-エニル、(Z)-2-メチルペント-3-エニル、(E)-1-メチルペント-3-エニル、(Z)-1-メチルペント-3-エニル、(E)-4-メチルペント-2-エニル、(Z)-4-メチルペント-2-エニル、(E)-3-メチルペント-2-エニル、(Z)-3-メチルペント-2-エニル、(E)-2-メチルペント-2-エニル、(Z)-2-メチルペント-2-エニル、(E)-1-メチルペント-2-エニル、(Z)-1-メチルペント-2-エニル、(E)-4-

20

30

40

50

メチルペント - 1 - エニル、(Z) - 4 - メチルペント - 1 - エニル、(E) - 3 - メチルペント - 1 - エニル、(Z) - 3 - メチルペント - 1 - エニル、(E) - 2 - メチルペント - 1 - エニル、(Z) - 2 - メチルペント - 1 - エニル、(E) - 1 - メチルペント - 1 - エニル、(Z) - 1 - メチルペント - 1 - エニル、3 - エチルプト - 3 - エニル、2 - エチルプト - 3 - エニル、1 - エチルプト - 3 - エニル、(E) - 3 - エチルプト - 2 - エニル、(Z) - 3 - エチルプト - 2 - エニル、(E) - 2 - エチルプト - 2 - エニル、(Z) - 2 - エチルプト - 2 - エニル、(E) - 1 - エチルプト - 2 - エニル、(Z) - 1 - エチルプト - 2 - エニル、(E) - 3 - エチルプト - 1 - エニル、(Z) - 3 - エチルプト - 1 - エニル、2 - エチルプト - 1 - エニル、(E) - 1 - エチルプト - 1 - エニル、(Z) - 1 - エチルプト - 1 - エニル、2 - プロピルプロポ - 2 - エニル、1 - プロピルプロポ - 2 - エニル、2 - イソプロピルプロポ - 2 - エニル、1 - イソプロピルプロポ - 2 - エニル、(E) - 2 - プロピルプロポ - 1 - エニル、(Z) - 2 - プロピルプロポ - 1 - エニル、(E) - 1 - プロピルプロポ - 1 - エニル、(Z) - 1 - プロピルプロポ - 1 - エニル、(E) - 2 - イソプロピルプロポ - 1 - エニル、(Z) - 2 - イソプロピルプロポ - 1 - エニル、(E) - 1 - イソプロピルプロポ - 1 - エニル、(Z) - 1 - イソプロピルプロポ - 1 - エニル、(E) - 3 , 3 - ジメチルプロポ - 1 - エニル、(Z) - 3 , 3 - ジメチルプロポ - 1 - エニル、1 - (1 , 1 - ジメチルエチル) エテニル、ブタ - 1 , 3 - ジエニル、ペンタ - 1 , 4 - ジエニル、ヘキサ - 1 , 5 - ジエニルまたはメチルヘキサジエニル基である。特に、該基は、ビニルまたはアリルである。

10

【 0 0 3 7 】

20

用語「 $C_2 - C_6$ アルキニル」は、好ましくは、1以上の三重結合を含み、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の1価炭化水素基、特に2個または3個の炭素原子を含む該1価の炭化水素基（「 $C_2 - C_3$ アルキニル」）を意味すると理解される。該 $C_2 - C_6$ アルキニル基は、例えば、エチニル、プロポ - 1 - イニル、プロポ - 2 - イニル、プト - 1 - イニル、プト - 2 - イニル、プト - 3 - イニル、ペント - 1 - イニル、ペント - 2 - イニル、ペント - 3 - イニル、ペント - 4 - イニル、ヘキサ - 1 - イニル、ヘキサ - 2 - イニル、ヘキサ - 3 - イニル、ヘキサ - 4 - イニル、ヘキサ - 5 - イニル、1 - メチルプロポ - 2 - イニル、2 - メチルプト - 3 - イニル、1 - メチルプト - 3 - イニル、1 - メチルプト - 2 - イニル、3 - メチルプト - 1 - イニル、1 - エチルプロポ - 2 - イニル、3 - メチルペント - 4 - イニル、2 - メチルペント - 4 - イニル、1 - メチルペント - 4 - イニル、2 - メチルペント - 3 - イニル、1 - メチルペント - 3 - イニル、4 - メチルペント - 2 - イニル、1 - メチルペント - 2 - イニル、4 - メチルペント - 1 - イニル、3 - メチルペント - 1 - イニル、2 - エチルプト - 3 - イニル、1 - エチルプト - 3 - イニル、1 - エチルプト - 2 - イニル、1 - プロピルプロポ - 2 - イニル、1 - イソプロピルプロポ - 2 - イニル、2 , 2 - ジメチルプト - 3 - イニル、1 , 1 - ジメチルプト - 3 - イニル、1 , 1 - ジメチルプト - 2 - イニル、または3 , 3 - ジメチルプト - 1 - イニル基である。特に、該アルキニル基は、エチニル、プロポ - 1 - イニル、またはプロポ - 2 - イニルである。

30

【 0 0 3 8 】

用語「 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル」は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子を含有する直鎖で1価の単環式または二環式炭化水素環（「 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル」）を意味するものと理解される。該 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルまたはシクロデシル、または二環式炭化水素環、例えばベルヒドロペンタレニレンまたはデカリン環である。

40

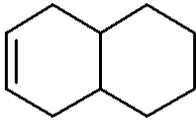
【 0 0 3 9 】

用語「 $C_4 - C_{10}$ シクロアルケニル」は、好ましくは、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子、および1つ、2つ、3つ、または4つの二重結合を、該シクロアルケニル環の大きさが許容される場合、共役して又は共役せずに含む、1価の

50

単環式または二環式炭化水素環を意味するものと理解される。該 $C_4 - C_{10}$ シクロアルケニル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニル、または二環式炭化水素、例えば：

【化 5】



である。

【0040】

用語「3～10員のヘテロシクロアルキル」は、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個または9個の炭素原子、および $C(=O)$ 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^a から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する基を含む、飽和1価の単環式または二環式炭化水素環を意味するものと理解されるべきであり、ここで、 R^a は水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキルまたは八口 - $C_1 - C_6$ アルキル基を表し；該ヘテロシクロアルキル基は、その炭素原子、または存在する場合には窒素原子のいずれかを介して該分子の残部と結合することが可能である。

【0041】

特に、該3～10員のヘテロシクロアルキルは、2個、3個、4個または5個の炭素原子、および1個以上の上記ヘテロ原子を含有する基を含んでよく（「3～6員のヘテロシクロアルキル」）、より具体的には該ヘテロシクロアルキルは、4個または5個の炭素原子、および1個以上の上記ヘテロ原子を含有する基を含んでよい（「5～6員のヘテロシクロアルキル」）。

【0042】

特に、限定するものではないが、該ヘテロシクロアルキルは、4員環、例えば、アゼチジニルまたはオキセタニルであり、または5員環、例えばテトラヒドロフランニル、ジオキソリニル (dioxoliny) 、ピロリジニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、または5員環、例えばテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニルもしくはトリチアニル (trithi anyl) 、または7員環、例えばジアゼパニル環であってよい。場合により、該ヘテロシクロアルキルはベンゾ縮合 (benzo fused) であってよい。

【0043】

該ヘテロシクロアルキルは、二環式、例えば、これらに限定するものではないが、5, 5-員環、例えばヘキサヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 2 (1H) - イル環、または5, 6-員二環式環、例えばヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン - 2 (1H) - イル環であってよい。

【0044】

上記したように、上記窒素原子含有環は、部分的に不飽和であってよく、すなわち、それは1つ以上の二重結合を含んでいてよく、例えば、これらに限定するものではないが、2, 5-ジヒドロ - 1H - ピロリル、4H - [1, 3, 4] チアアジアジニル、4, 5-ジヒドロオキサゾリル、または4H - [1, 4] チアジニル環、例えば、それはベンゾ縮合、例えば、これらに限定するものではないが、ジヒドロイソキノリニル環であってよい。

【0045】

用語「4～10員ヘテロシクロアルケニル」は、4個、5個、6個、7個、8個または9個の炭素原子、および $C(=O)$ 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^a から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する基を含む不飽和1価の単環式または2環式炭化水素環を意味するものと理解されるべきであり、ここで、 R^a は水素原子、または $C_1 - C_6$ アルキル - または八口 - $C_1 - C_6$ アルキル - 基を表し；該ヘテロシクロアルケニル基は、その炭素原子、または存在する場合には窒素原子のいずれかを介して該分子の残部と結合することが可能である。該ヘテロシクロアルケニルの例としては、1つ以上の二重

10

20

30

40

50

結合を含んでよく、例えば4H-ピラニル、2H-ピラニル、3H-ジアジリニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、[1,3]ジオキソールyl、4H-[1,3,4]チアジニル、2,5-ジヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロチオフェニル、2,3-ジヒドロチオフェニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、または4H-[1,4]チアジニル基であってよく、またはそれはベンゾ縮合 (benzo fused) であってよい。

【0046】

用語「アリール」は、好ましくは、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の炭素原子を有する1価の芳香族または部分的に芳香族の単環式または二環式または三環式炭化水素環(「C₆-C₁₄アリール」基)、特に6個の炭素原子を有する環(「C₆アリール」基)、例えばフェニル基;もしくはビフェニル基、または、9個の炭素原子を有する環(「C₉アリール」基)、例えばインダニル基もしくはインデニル基、または10個の炭素原子を有する環(「C₁₀アリール」基)、例えば、テトラリニル、ジヒドロナフチルもしくはナフチル基、または13個の炭素原子を有する環(「C₁₃-アリール」基)、例えばフルオレニル基、または14個の炭素原子を有する環(「C₁₄アリール」基)、例えばアントラニル (anthranyl) 基、を意味するものと理解される。

10

【0047】

用語「ヘテロアリール」は、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の環原子を有し、同じ又は異なってもよい少なくとも1個のヘテロ原子を含む1価の単環式、二環式または三環式芳香環系(「5~14員ヘテロアリール」基)を意味するものと理解されるべきであり、特に、5個または6個または9個または10個の原子を含む該環系であり、該ヘテロ原子は酸素、窒素または硫黄であってよく、加えて、各場合に、ベンゾ縮合 (benzocondensed) であってよい。特に、ヘテロアリールは、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、イソオキサゾリル、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、チア-4H-ピラゾリルなど、およびそのベンゾ誘導体、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリルなど;またはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど、およびそのベンゾ誘導体、例えばキノリニル、キナゾリニル、イソキノリニルなど;またはアゾシニル (azocinyl)、インドリジニル、プリニルなど、およびそのベンゾ誘導体;またはシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフトピリジニル (naphthpyridinyl)、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル (phenothiazinyl)、フェノキサジニル (phenoxazinyl)、キサントニル (xanthenyl)、またはオキセピニルなどから選択される。

20

30

【0048】

概して、特に明記しない限り、ヘテロアリール基またはヘテロアリーレン基 (heteroarylenic radical) は、可能なその異性体のすべてを含み、例えばその位置異性体を含む。かくして、非制限的ないくつかの例示について、用語ピリジニルまたはピリジニレン (pyridinylene) は、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレン、ピリジン-4-イルおよびピリジン-4-イレン;または用語チエニルまたはチエニレン (thienylene) は、チエン-2-イル、チエン-2-イレン、チエン-3-イルおよびチエン-3-イレンを含む。

40

【0049】

用語「C₁-C₆」は、本明細書を通じて用いられるように、例えば、「C₁-C₆アルキル」、「C₁-C₆ハロアルキル」、「C₁-C₆アルコキシ」、または「C₁-C₆ハロアルコキシ」の定義の文脈で用いられるように、有限数である1~6個の炭素原子、すなわち1個、2個、3個、4個、5個、または6個の炭素原子を有するアルキル基を意味するものと理解される。さらに、該用語「C₁-C₆」は、それに含まれる部分的な

50

範囲、例えば $C_1 - C_6$ 、 $C_2 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ ；特に、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ 、 $C_1 - C_6$ ：より具体的には $C_1 - C_4$ ；場合により、「 $C_1 - C_6$ ハロアルキル」または「 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ」、より具体的には $C_1 - C_2$ とも解されることは理解される。

【0050】

同様に、本明細書中で用いられるように、用語「 $C_2 - C_6$ 」は、本明細書を通じて用いられるように、例えば「 $C_2 - C_6$ アルケニル」および「 $C_2 - C_6$ アルキニル」の定義の文脈で用いられるように、有限数である2～6個の炭素原子、すなわち、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するアルケニル基またはアルキニル基を意味するものと理解される。該用語「 $C_2 - C_6$ 」は、それに含まれる部分的な範囲、例えば $C_2 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_2 - C_3$ 、 $C_2 - C_4$ 、 $C_2 - C_5$ ；特に、 $C_2 - C_3$ と解されることは理解される。

10

【0051】

さらに、本明細書中で用いられるように、用語「 $C_3 - C_6$ 」は、本明細書を通じて用いられるように、例えば「 $C_3 - C_6$ シクロアルキル」の定義の文脈で用いられるように、有限数である3～6個の炭素原子、すなわち、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味するものと理解される。該用語「 $C_3 - C_6$ 」は、それに含まれる部分的な範囲、例えば、 $C_3 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_5 - C_6$ ；特に $C_3 - C_6$ と解されることは理解される。

【0052】

20

用語「置換された (substituted)」は、指定の原子に対する1以上の水素が所定の基からの選択により置換されることを意味し、ただし、既存の状況下での指定の原子の通常の価数を超えず、そして、該置換が安定な化合物を結果的にもたらずことを条件とする。置換基および/または変数の組合せは、該組合せが結果的に安定な化合物をもたらず場合、許される。

【0053】

用語「場合により置換されてもよい (optionally substituted)」は、特定の基、ラジカルまたは部分による任意の置換を意味する。

【0054】

環系置換基 (ring system substituent) は、例えば芳香族または非芳香族環系上の利用可能な水素を置き換える、該環に結合した置換基を意味する。

30

【0055】

本明細書で用いられるように、用語「1つ以上 (one or more)」は、本発明の一般式の化合物の置換基の定義では、「1、2、3、4または5、特に1、2、3または4以上、具体的には1、2または3、より具体的には1または2」を意味すると理解される。

【0056】

本発明は、また、本発明の化合物のすべての適切な同位体変異 (isotopic variation) を含む。本発明の化合物の同位体変異は、少なくとも1個の原子が同じ原子数を有するが原子量が自然界で通常または主として見出される原子質量と異なる原子により置き換えられたものと定義される。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば ^2H (重水素)、 ^3H (トリチウム)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I と ^{131}I をそれぞれ含む。本発明の化合物の特定の同位体変異、例えば、1個以上の放射性同位体、例えば ^3H または ^{14}C が組み込まれたものが、薬物および/または基質の組織内分布研究に有用である。トリチウム標識および炭素 ^{14}C の同位元素は、それらの調製および検出可能な容易さのために特に好ましい。さらに、同位体、例えば重水素による置換は、より高い代謝安定性、例えば増加したインビボ半減期または減少した必要用量の結果得られる特定の治療上の利点をもたらす、それ故に、いくつかの状況で好ましいであろう。本発明の化合物の同位体変異は、一般に、当業者

40

50

に既知の一般的な手順、例えば適切な試薬の適当な同位体変異を用いる例示方法または後述の実施例に記載の製造方法により製造することができる。

【0057】

用語 化合物 (compounds)、塩 (salts)、多形体 (polymorphs)、水和物 (hydrates)、溶媒和物 (solvates) およびその類似の用語の複数形が本明細書中で用いられる場合、それは単数の化合物 (compound)、塩 (salt)、多形体 (polymorph)、異性体 (isomer)、水和物 (hydrate)、溶媒和物 (solvate) またはその類似の用語の単数形も意味すると解される。

【0058】

「安定な化合物」または「安定な構造」により、反応混合物から有用な程度の純度までの単離を、および有効な治療薬の製剤化を耐えるのに十分に強い化合物を意味する。

10

【0059】

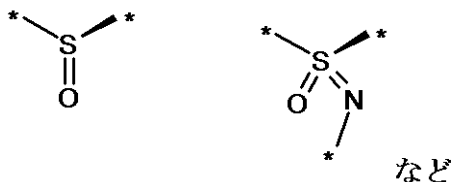
本発明の化合物は、所望の様々な置換基の位置および性質に応じて、1つ以上の非対称中心を含みうる。不斉炭素原子は、(R)または(S)立体配置で存在してよく、結果的に、単一の非対称中心の場合はラセミ混合物となり、複数の非対称中心の場合にはジアステレオマー混合物となる。特定の例において、非対象は、また、所定の結合、例えば特定の化合物の2つの置換された芳香環を隣接させる中心結合について束縛回転のために存在し得る。

【0060】

本発明の化合物は、非対称な硫黄原子、例えば以下の構造の非対称スルホキシドまたはスルホキシミン基を含んでもよい：

20

【化6】



ここで、* は、該分子の残部と結合し得る原子を示す。

【0061】

環上の置換基は、シスまたはトランス形のいずれで存在してもよい。そのような立体配置のすべて(エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)が本発明の範囲内に含まれることを意図する。

30

【0062】

好ましい化合物は、より望ましい生物活性を奏する化合物である。分離された純粋な又は部分的に精製された、本発明の化合物の異性体および立体異性体またはラセミ混合物またはジアステレオマー混合物もまた本発明の範囲内に含まれ得る。そのような物質の精製および分離は、当分野で公知の標準的な技術により行われ得る。

【0063】

光学異性体は、通常の方法に従ったラセミ混合物の分割により、例えば光学活性酸または塩を使用したジアステレオ異性体塩の形成または共有結合ジアステレオマーの形成により、得ることができる。適当な酸の例としては、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸 (toluoyltartaric acid) およびカンファースルホン酸がある。ジアステレオ異性体の混合物を、それらの物理的および/または化学的差異に基づき、当分野で公知の方法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶により、個々のジアステレオマーに分離することができる。光学活性の塩基または酸を、次いで、分離したジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の分離のための別の方法は、通常の誘導体化を伴うか又は伴わない、場合によりエナンチオマーの分離を最大にするために選択されたキラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用を含む。適切なキラルHPLCカラムは、Daicelにより製造され、とりわけ例えばChiracel ODおよびChiracel

40

50

1 OJがあるが、従前のようにすべて選択可能である。誘導体化を伴う又は伴わない酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物は、光学活性の出発物質を利用するキラル合成によって同様に得ることができる。

【0064】

異なるタイプの異性体を互いに制限するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)が参照される。

【0065】

本発明は、本発明の化合物の可能なすべての立体異性体を、単一の立体異性体として、または該立体異性体のいずれかの任意の割合の混合物として、含む。本発明の化合物の単一の立体異性、例えば単一のエナンチオマー（(R)または(S)）または単一のジアステレオマーの単離は、いずれかの適切な当分野の方法の水準、例えばクロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどにより達成することができる。

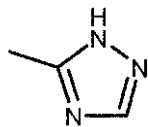
10

【0066】

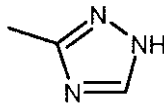
さらに、本発明の化合物は、互変異性体として存在し得る。例えばヘテロアリアル基としてピラゾール部分などを含む本発明の化合物のいずれかは、1H 互変異性体、または2H 互変異性体、さらに該2つの互変異性体のいずれかの量での混合物、あるいは例えばトリアゾール部分は、1H 互変異性体、2H 互変異性体、または4H 互変異性体、さらに該1H、2Hおよび4H 互変異性体、すなわち下記構造のいずれかの量での混合物として存在してもよい：

【化7】

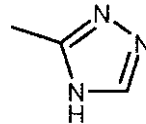
20



1H-互変異性体



2H-互変異性体



4H-互変異性体

【0067】

本発明は、本発明の化合物のすべての可能な互変異性体を、単一の互変異性体として、または該互変異性体のいずれかの任意の割合の混合物として、含む。

30

【0068】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されていると定義されるNオキッドとして存在してもよい。本発明は、そのような可能なN-オキッドのすべてを含む。

【0069】

本発明は、本明細書中で開示した化合物の有用な形態、例えば代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に医薬上許容される塩および共沈物に関する

【0070】

本発明の化合物は、例えば該化合物の結晶格子の構造要素として極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを含む、水和物として、または溶媒和物として存在してもよい。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在し得る。化学量論の溶媒和物、例えば水和物の場合、ヘミ-、(セミ-)、モノ-、セスキ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-などの溶媒和物または水和物がそれぞれ可能である。本発明は、そのような全ての水和物または溶媒和物を含む。

40

【0071】

さらに、本発明の化合物は、遊離形、例えば遊離塩基として、または遊離酸として、もしくは双極性イオンとして存在してもよく、あるいは、塩の形態で存在してもよい。該塩は、いずれの塩であってもよく、有機もしくは無機付加塩のいずれであってもよく、特に、医薬で習慣的に用いられるいずれかの医薬上許容される有機もしくは無機付加塩であっ

50

てよい。

【 0 0 7 2 】

用語「医薬上許容される塩」は、本発明の化合物の比較的無毒な無機酸または有機酸付加塩を意味する。例えば、S. M. Berge, et al. 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照のこと。

【 0 0 7 3 】

本発明の化合物の適切な医薬上許容される塩は、例えば、鎖または環に窒素原子を有する本発明の化合物の、十分に塩基性である酸付加塩であってもよく、該酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸 (bisulfuric)、リン酸または硝酸などの酸付加塩、あるいは有機酸、例えばギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサノ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 安息香酸、ショウノウ酸、桂皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸 (digluconic)、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、パモン酸、ペクチン酸、一過硫酸、3 - フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバリン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D - グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸 (glucoheptanoic)、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸 (hemisulfuric)、またはチオシアン酸などの酸付加塩であってもよい。

【 0 0 7 4 】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の適切な医薬上許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または生理学的に許容されるカチオンを与える有機性塩基、例えば、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、ジシクロヘキシルアミン、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 (serinol)、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、ソバーク塩基 (sovak-base)、1 - アミノ - 2, 3, 4 - ブタントリオールとの塩である。加えて、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物、例えばメチル、エチル、プロピル、およびブチル塩化物、臭化物およびヨウ化物；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、および硫酸ジブチル；および硫酸ジアミル、長鎖ハロゲン化物、例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル塩化物 (stearyl chloride)、臭化物およびヨウ化物、アラキルハロゲン化物、例えばベンジルおよびフェネチル臭化物および他のもので四級化されてもよい。

【 0 0 7 5 】

当業者は、特許請求される化合物の酸付加塩は、多くの既知方法のいずれかにより、本化合物と適当な無機酸または有機酸との反応によって製造され得るとさらに認識するであろう。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、様々な既知方法により本発明の化合物を適当な塩基と反応させることによって製造される。

【 0 0 7 6 】

本発明は、単一の塩として、又は該塩の任意の割合のいずれかの混合物として、本発明の化合物の可能なすべての塩を含む。

【 0 0 7 7 】

本明細書中で用いられるように、用語「インピボで加水分解可能なエステル」は、カルボキシまたはヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のインピボで加水分解可能なエステル、例えば、ヒトまたは動物体内で加水分解され、親の酸またはアルコールを生成する医薬上許容されるエステルを意味するものと理解される。カルボキシについての適切な医薬上許容されるエステルは、例えば、アルキル、シクロアルキルおよび場合により置換され

10

20

30

40

50

たフェニルアルキル、特にベンジルエステル、 $C_1 - C_6$ アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 $C_3 - C_8$ シクロアルコキシ-カルボニルオキシ- $C_1 - C_6$ アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソレン-2-オンイルメチルエステル、例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オンイルメチル；および $C_1 - C_6$ アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルを含み、本発明の化合物中の任意のカルボキシ基で形成されてもよい。

【0078】

ヒドロキシ基を含有する本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルは、無機エステル、例えばリン酸塩エステルおよび[アルファ]-アシルオキシアルキルエーテル、ならびに、インビボ加水分解でのエステル分解の結果として親ヒドロキシ基を与える関連化合物を含む。[アルファ]-アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシを含む。ヒドロキシについてのインビボで加水分解可能なエステル形成基の選択は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル(アルキルカルボネートエステルを与えるための)、ジアルキルカルバモイルおよびN-(ジアルキルアミノエチル)-Nアルキルカルバモイル(カルバメートを与えるための)、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルを含む。本発明はそのようなエステルのすべてを包含する。

【0079】

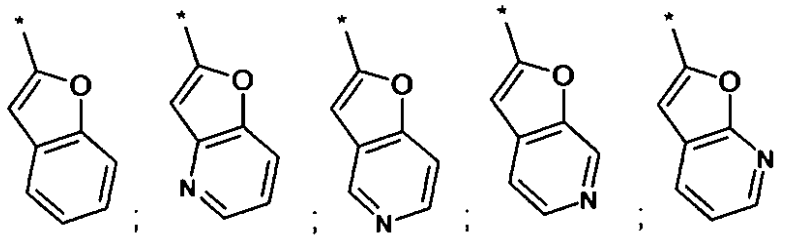
さらに、本発明は、本発明の化合物の可能なすべての結晶形または多形体を、単一の多形体として、または1種以上の多形体の任意の割合の混合物として、含む。

【0080】

第一の態様の第二の実施形態に関して、本発明は、上記の一般式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し：

【化8】



ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₁は $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ アルキル-、 $C_2 - C_6$ アルケニル-、 $C_2 - C_6$ アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)

10

20

30

40

50

R' 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)NH_2$ 、 $-N(H)S(=O)NHR'$ 、 $-N(H)S(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')S(=O)NH_2$ 、 $-N(R')S(=O)NHR'$ 、 $-N(R')S(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 アルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 C_1-C_6 アルキル - S -、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基；

R_2 は H を表す；

R_3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル -、 C_1-C_6 ハロアルキル -、 $-OH$ 、 C_1-C_6 アルコキシ -、 C_1-C_6 ハロアルコキシ - 基；

R_4 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル -、 C_1-C_6 ハロアルキル -、 C_2-C_6 アルケニル -、 C_2-C_6 アルキニル -、 C_3-C_{10} シクロアルキル -、 $3-10$ 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 アルコキシ -、 C_1-C_6 ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 C_1-C_6 アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

R は以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル -、 C_1-C_6 ハロアルキル -、 C_2-C_6 アルケニル -、 C_2-C_6 アルキニル -、 C_3-C_{10} シクロアルキル -、 $3-10$ 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 アルコキシ -、 C_1-C_6 ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 C_1-C_6 アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

R' および R'' は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

C_1-C_6 アルキル -、 C_1-C_6 ハロアルキル -；

10

20

30

40

50

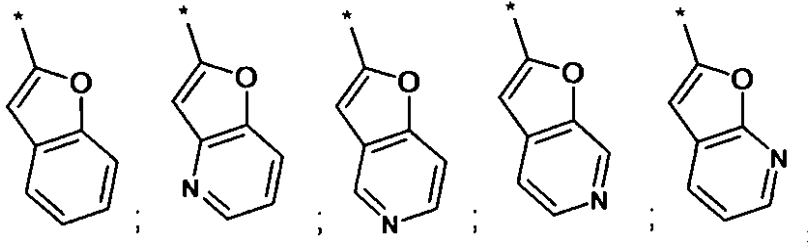
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0081】

第一の態様の第二の実施形態の変形に関して、本発明は、上記一般式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し：

【化9】



10

ここで、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

20

R1はC₁ - C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル-、C₂ - C₆アルケニル-、C₂ - C₆アルキニル-、C₃ - C₁₀シクロアルキル-、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH₂、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R''、-N(R')S(=O)NH₂、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R''、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁ - C₆アルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁ - C₆アルキル-S-、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基；

30

40

R2はHを表す；

R3は以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル-、C₁ - C₆ハロアルキル-、-OH、C₁ - C₆アルコキシ-、C₁ - C₆ハロアルコキシ基；

R4は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル-、C₁ - C₆ハロアルキル-、C₂ - C₆アルケニル-、C₂ - C₆アルキニル-、C₃ - C₁₀シクロアルキル-、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'

50

、 - NH₂、 - NHR'、 - N(R')R''、 - N(H)C(=O)R'、 - N(R')C(=O)R'、 - N(H)C(=O)NH₂、 - N(H)C(=O)NHR'、 - N(H)C(=O)N(R')R''、 - N(R')C(=O)NH₂、 - N(R')C(=O)NHR'、 - N(R')C(=O)N(R')R''、 - N(H)C(=O)OR'、 - N(R')C(=O)OR'、 - NO₂、 - N(H)S(=O)R'、 - N(R')S(=O)R'、 - N(H)S(=O)₂R'、 - N(R')S(=O)₂R'、 - N=S(=O)(R')R''、 - OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-、 - OC(=O)R'、 - OC(=O)NH₂、 - OC(=O)NHR'、 - OC(=O)N(R')R''、 - SH、C₁-C₆アルキル-S-、 - S(=O)R'、 - S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR'、 - S(=O)₂N(R')R''、 - S(=O)(=NR')R''基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 - CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、 - C(=O)NH₂、 - C(=O)N(H)R'、 - C(=O)N(R')R''、 - C(=O)OR'、 - NH₂、 - NHR'、 - N(R')R''、 - N(H)C(=O)R'、 - N(R')C(=O)R'、 - N(H)C(=O)NH₂、 - N(H)C(=O)NHR'、 - N(H)C(=O)N(R')R''、 - N(R')C(=O)NH₂、 - N(R')C(=O)NHR'、 - N(R')C(=O)N(R')R''、 - N(H)C(=O)OR'、 - N(R')C(=O)OR'、 - NO₂、 - N(H)S(=O)R'、 - N(R')S(=O)R'、 - N(H)S(=O)₂R'、 - N(R')S(=O)₂R'、 - N=S(=O)(R')R''、 - OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-、 - OC(=O)R'、 - OC(=O)NH₂、 - OC(=O)NHR'、 - OC(=O)N(R')R''、 - SH、C₁-C₆アルキル-S-、 - S(=O)R'、 - S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR'、 - S(=O)₂N(R')R''、 - S(=O)(=NR')R''基；

R'およびR''は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

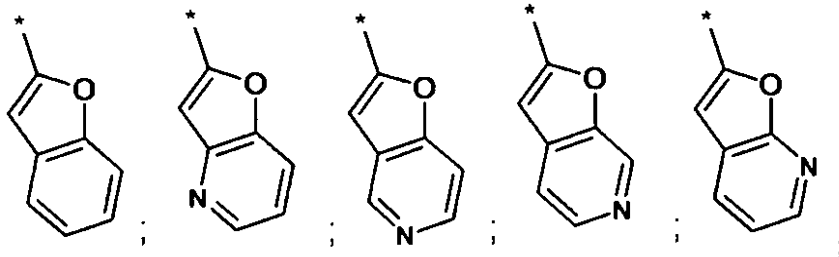
C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-；
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0082】

第一の態様の第三の実施形態に関して、本発明は、上記の一般式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し：

【化10】



ここで、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R1はC₁-C₆アルキル基を表し、

10

20

30

40

50

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ アルキル-、 $C_2 - C_6$ アルケニル-、 $C_2 - C_6$ アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)H$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)H$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)NH_2$ 、 $-N(H)S(=O)NHR'$ 、 $-N(H)S(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')S(=O)NH_2$ 、 $-N(R')S(=O)NHR'$ 、 $-N(R')S(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル-S-、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基；

10

20

R₂はHを表す；

R₃は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ アルキル-、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル-、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ-基；

R₄は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ アルキル-、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ アルキル-、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ アルケニル-、 $C_2 - C_6$ アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

30

40

R'およびR''は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

$C_1 - C_6$ アルキル-、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル-；

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

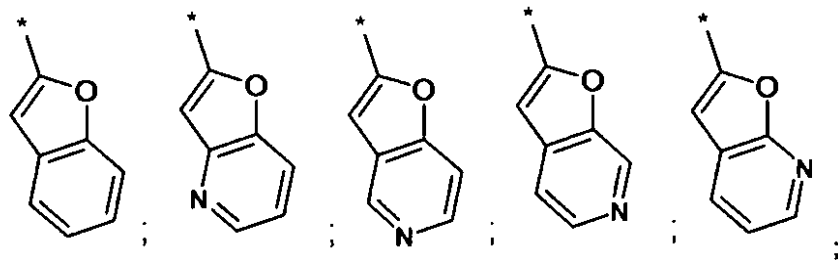
【0083】

第一の態様の第三の実施形態の変形に関して、本発明は、上記の一般式(I)の化合物であって、

50

A が、以下から選択される基を表し：

【化 1 1】



10

ここで、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
 および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R1はC₁ - C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル-、C₂ - C₆アルケニル-、C₂ - C₆
 アルキニル-、C₃ - C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、
 アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'
 '、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、
 -C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)
)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)
 R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)
 N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'
 '、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R'
 ')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N
 (H)S(=O)NH₂、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R'
 ')R''、-N(R')S(=O)NH₂、-N(R')S(=O)NHR'、-N(
 R'
 ')S(=O)N(R')R''、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)
)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁ - C₆アルコキシ-、-O
 C(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(
 R'
 ')R''、-SH、C₁ - C₆アルキル-S-、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)
)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''、-
 S(=O)R'、-S(=O)₂R'基；

20

30

R2はHを表す；

R3は以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル-、C₁ - C₆ハロアルキル-、-OH、
 C₁ - C₆アルコキシ-、C₁ - C₆ハロアルコキシ基；

40

R4は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル-、C₁ - C₆ハロアルキル、
 C₃ - C₁₀シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル-、C₁ - C₆ハロアルキル-、C₂ - C
₆
 アルケニル-、C₂ - C₆アルキニル-、C₃ - C₁₀シクロアルキル-、3~10員
 のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)NH₂、-C
 (=O)N(H)R'
 '、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂
 '、-NHR'
 '、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)
)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(
)

50

= O) N (R ') R ' '、 - N (R ') C (= O) N H ₂、 - N (R ') C (= O) N H R '、 - N (R ') C (= O) N (R ') R ' '、 - N (H) C (= O) O R '、 - N (R ') C (= O) O R '、 - N O ₂、 - N (H) S (= O) R '、 - N (R ') S (= O) R '、 - N (H) S (= O) ₂ R '、 - N (R ') S (= O) ₂ R '、 - N = S (= O) (R ') R ' '、 - O H、 C ₁ - C ₆ アルコキシ -、 C ₁ - C ₆ ハロアルコキシ -、 - O C (= O) R '、 - O C (= O) N H ₂、 - O C (= O) N H R '、 - O C (= O) N (R ') R ' '、 - S H、 C ₁ - C ₆ アルキル - S -、 - S (= O) R '、 - S (= O) ₂ R '、 - S (= O) ₂ N H ₂、 - S (= O) ₂ N H R '、 - S (= O) ₂ N (R ') R ' '、 - S (= O) (= N R ') R ' ' 基；

R ' および R ' ' は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

C ₁ - C ₆ アルキル -、 C ₁ - C ₆ ハロアルキル -；

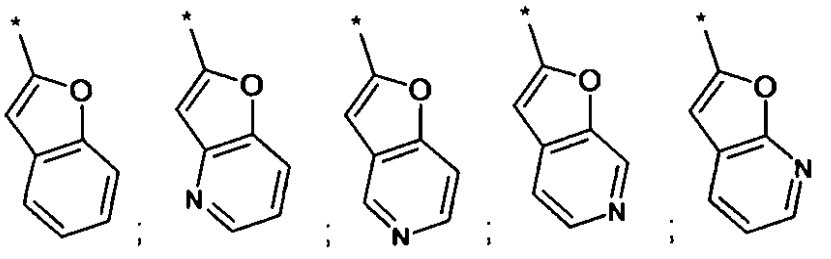
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【 0 0 8 4 】

第一の態様の第四の実施形態に関して、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物であって、

A が、以下から選択される基を表し：

【 化 1 2 】



ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₁はC₁ - C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル -、C₃ - C₁₀シクロアルキル -、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、1以上のR基で置換されたアリール -、ヘテロアリール -、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-OH、C₁ - C₆アルコキシ -、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基；

R₂はHを表す；

R₃は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル -、C₁ - C₆ハロアルキル -、-OH、C₁ - C₆アルコキシ -、C₁ - C₆ハロアルコキシ - 基；

R₄は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル -、C₁ - C₆ハロアルキル、C₃ - C₁₀シクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール - 基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆アルキル -、C₁ - C₆ハロアルキル -、C₂ - C₆アルケニル -、C₂ - C₆アルキニル -、C₃ - C₁₀シクロアルキル -、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、-C(=O)NH₂、-C

10

20

30

40

50

(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR', -NH₂,
 -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)
 R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)
 N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N
 R', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)
 R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)
 (R')R'', -OH, C₁-C₆アルコキシ-, C₁-C₆ハロアルコキシ-,
 -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N
 (R')R'', -SH, C₁-C₆アルキル-S-, -S(=O)R', -S(=O)
 2R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R
 ' ', -S(=O)(=NR')R' '基;

10

R'およびR''は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-;

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

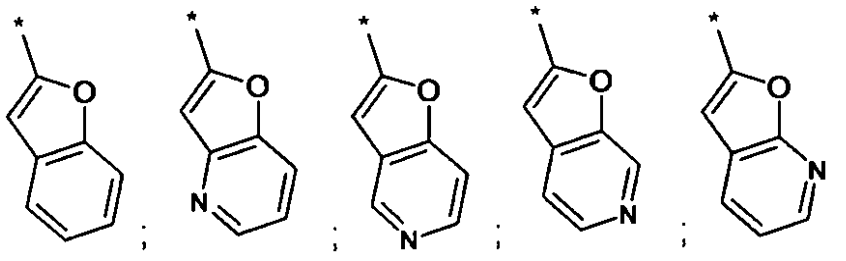
【0085】

第一の態様の第四の実施形態の変形に関して、本発明は、上記の一般式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し：

20

【化13】



30

ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₁はC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₃-C₁₀シクロアルキル-, 3~10員のヘテロシクロアルキル-, アリール-, 1以上のR基で置換されたアリール-, ヘテロアリール-, -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -OH, C₁-C₆アルコキシ-, -S(=O)(=NR')R' ', -S(=O)R', -S(=O)₂R'基;

40

R₂はHを表す；

R₃は以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-, -OH, C₁-C₆アルコキシ-, C₁-C₆ハロアルコキシ-基；

R₄は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-, C₁-C₆ハロアルキル-, C₃-C₁₀シクロアルキル-, アリール-, ヘテロアリール-基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

50

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル $-$ 、 $C_2 - C_6$ アルケニル $-$ 、 $C_2 - C_6$ アルキニル $-$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル $-$ 、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル $-$ 、アリール $-$ 、ヘテロアリール $-$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ $-$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル $-S-$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

10

R' および R'' は、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

$C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル $-$ ；

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

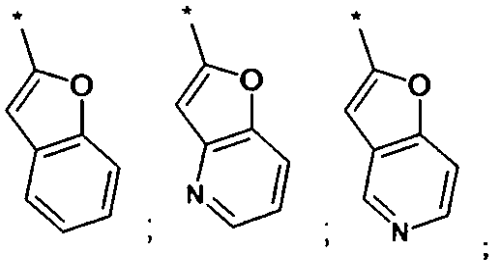
【0086】

20

第一の態様の第五の実施形態に関して、本発明は、上記の一般式(I)の化合物であって、

A が、以下から選択される基を表し：

【化14】



30

ここで、1以上の R_3 置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R_1 は $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

該基は、1以上の $-OH$ 基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

40

ハロゲン原子、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル $-$ 、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル $-$ 、アリール $-$ 、1個以上の置換基Rで置換されたアリール $-$ 、ヘテロアリール $-$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $-$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基；

R_2 はHを表す；

R_3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基；

R_4 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、またはアリール $-$ 基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

50

ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ - 基；

R' および R'' は、互いに独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル基を表す；

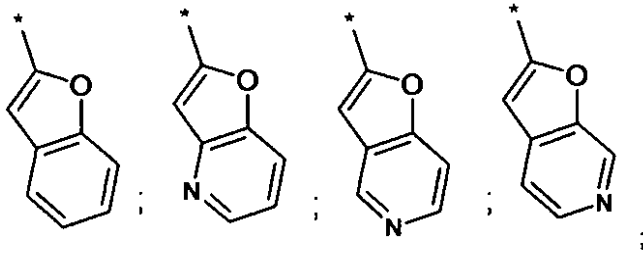
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、 N -オキソド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0087】

第一の態様の第五の実施形態の変形に関して、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物であって、

A が、以下から選択される基を表し：

【化15】



10

ここで、1以上の R_3 置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R_1 は $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

該基は、1以上の $-OH$ 基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル -、3 ~ 10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、1個以上の置換基Rで置換されたアリール -、ヘテロアリール -、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基；

R_2 はHを表す；

R_3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ アルコキシ - 基；

R_4 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル - またはアリール - 基；

Rは以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル -、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル -、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基；

R' および R'' は、互いに独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル基を表す；

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、 N -オキソド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0088】

第一の態様の第五の実施形態のさらなる変形に関して、本発明は、上記の一般式 (I) の化合物であって、

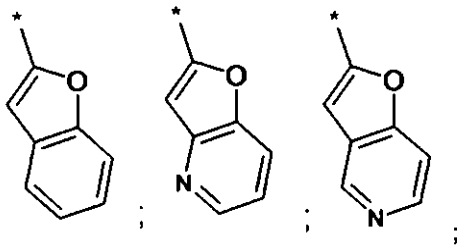
A が、以下から選択される基を表し：

20

30

40

【化16】



10

ここで、1以上のR³置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R¹はC₁ - C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、3～10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1個以上の置換基Rで置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-OH、C₁ - C₆アルコキシ-、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基；

20

R²はHを表す；

R³は以下から選択される置換基を表す；

ハロゲン原子、C₁ - C₆アルキル-、C₁ - C₆アルコキシ-基；

R⁴は以下から選択される置換基を表す；

水素原子、C₁ - C₆アルキル-、アリール-基；

Rは以下から選択される置換基を表す；

ハロゲン原子、C₁ - C₆アルキル-、C₁ - C₆ハロアルキル-、-OH、C₁ - C₆アルコキシ基；

R'およびR''は、互いに独立して、C₁ - C₆アルキル基を表す；

30

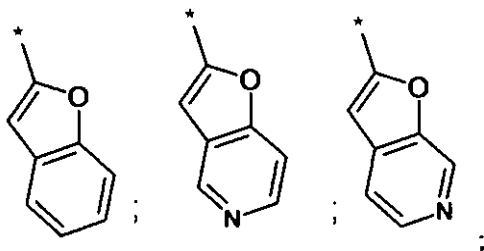
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0089】

第一の態様の第5の実施形態のさらなる変形に関して、本発明は、上記の一般式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し；

【化17】



40

ここで、1以上のR³置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

50

R₁はC₁-C₆アルキル基を表し、
 該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1個以上の置換基Rで置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基；

R₂はHを表す；

R₃は以下から選択される置換基を表す；

ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆アルコキシ-基；

R₄は以下から選択される置換基を表す；

水素原子、C₁-C₆アルキル-、アリール-基；

Rは以下から選択される置換基を表す；

ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆アルコキシ基；

R'およびR''は、互いに独立して、C₁-C₆アルキル基を表す；

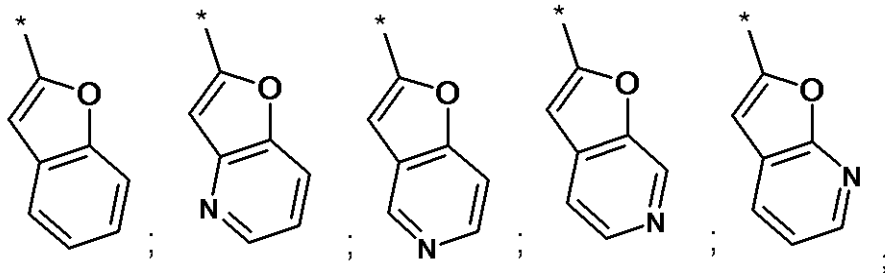
化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物を包含する。

【0090】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し；

【化18】



ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
 および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；
 化合物に関する。

【0091】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R₁がC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH₂、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R)

10

20

30

40

50

') R ' '、 - N (R ') S (= O) N H ₂、 - N (R ') S (= O) N H R '、 - N (R ') S (= O) N (R ') R ' '、 - N (H) S (= O) ₂ R '、 - N (R ') S (= O) ₂ R '、 - N = S (= O) (R ') R ' '、 - O H、 C ₁ - C ₆ アルコキシ -、 - O C (= O) R '、 - O C (= O) N H ₂、 - O C (= O) N H R '、 - O C (= O) N (R ') R ' '、 - S H、 C ₁ - C ₆ アルキル - S -、 - S (= O) ₂ N H ₂、 - S (= O) ₂ N H R '、 - S (= O) ₂ N (R ') R ' '、 - S (= O) (= N R ') R ' '、 - S (= O) R '、 - S (= O) ₂ R ' 基；

化合物に関する。

【 0 0 9 2 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、

R 1 が C ₁ - C ₆ アルキル基を表し、

該基は、1以上の - O H 基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、 - C N、 C ₁ - C ₆ アルキル -、 C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル -、 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル -、 アリール -、 1 以上の R 基で置換されたアリール -、 ヘテロアリール -、 - N H ₂、 - N H R '、 - N (R ') R ' '、 - O H、 C ₁ - C ₆ アルコキシ -、 - S (= O) (= N R ') R ' '、 - S (= O) R '、 - S (= O) ₂ R ' 基；

化合物に関する。

【 0 0 9 3 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、

R 1 が C ₁ - C ₆ アルキル基を表し、

該基は、1以上の - O H 基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、 C ₃ - C ₁₀ シクロアルキル -、 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル -、 アリール -、 1 個以上の置換基 R で置換されたアリール -、 ヘテロアリール -、 - N H ₂、 - N H R '、 - N (R ') R ' '、 - O H、 C ₁ - C ₆ アルコキシ -、 - S (= O) (= N R ') R ' '、 - S (= O) R '、 - S (= O) ₂ R ' 基；

化合物に関する。

【 0 0 9 4 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、

R 2 が H を表す；

化合物に関する。

【 0 0 9 5 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、

R 3 が以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 - C N、 C ₁ - C ₆ アルキル -、 C ₁ - C ₆ ハロアルキル -、 C ₂ - C ₆ アルケニル -、 C ₂ - C ₆ アルキニル -、 - C (= O) R '、 - C (= O) N H ₂、 - C (= O) N (H) R '、 - C (= O) N (R ') R ' '、 - N H ₂、 - N H R '、 - N (R ') R ' '、 - N (H) C (= O) R '、 - N (R ') C (= O) R '、 - N (H) C (= O) N H ₂、 - N (H) C (= O) N H R '、 N (H) C (= O) N (R ') R ' '、 - N (R ') C (= O) N H ₂、 - N (R ') C (= O) N H R '、 - N (R ') C (= O) N (R ') R ' '、 - N (H) C (= O) O R '、 - N (R ') C (= O) O R '、 - N O ₂、 - N (H) S (= O) R '、 - N (R ') S (= O) R '、 - N (H) S (= O) ₂ R '、 - N (R ') S (= O) ₂ R '、 - N = S (= O) (R ') R ' '、 - O H、 C ₁ - C ₆ アルコキシ -、 C ₁ - C ₆ ハロアルコキシ -、 - O C (= O) R '、 - S H、 C ₁ - C ₆ アルキル - S -、 - S (= O) R '、 - S (= O) ₂ R '、 - S (= O) ₂ N H ₂、 - S (= O) ₂ N H R '、 - S (= O) ₂ N (R ') R ' '、 - S (= O) (= N R ') R ' ' 基；

化合物に関する。

10

20

30

40

50

【0096】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R₃が以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、
-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；
化合物に関する。

【0097】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R₃が以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆アルコキシ-基；
化合物に関する。

10

【0098】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R₃が以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基；
化合物に関する。

20

【0099】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R₄が以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、C₂-C₆アルケニル-、C₂-C₆アルキニル-、C₃-C₁₀シクロアルキル-、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基；
化合物に関する。

30

40

【0100】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Rが以下から選択される置換基を表す：

50

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル $-$ 、 $C_2 - C_6$ アルケニル $-$ 、 $C_2 - C_6$ アルキニル $-$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル $-$ 、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル $-$ 、アリール $-$ 、ヘテロアリール $-$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ $-$ 、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル $-S-$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；

10

化合物に関する。

【0101】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Rが以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル $-$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基；

20

化合物に関する。

【0102】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R' および R'' が、互いに独立して、以下から選択される置換基を表す：

$C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル $-$ ；

化合物に関する。

【0103】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R_3 が以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル $-$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ基；

30

化合物に関する。

【0104】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R_4 が以下から選択される置換基を表す：

水素原子、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、またはアリール基；

化合物に関する。

【0105】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R_4 が以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル $-$ 、アリール $-$ 、ヘテロアリール $-$ ；

40

化合物に関する。

【0106】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R_1 は $C_1 - C_6$ アルキル基を表し、

該基は、1以上の $-OH$ 基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル $-$ 、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル $-$ 、 $3 \sim$

50

10員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、1以上のR基で置換されたアリール -、ヘテロアリール -、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ アルコキシ -、 $-S(=O)(=NR')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基；

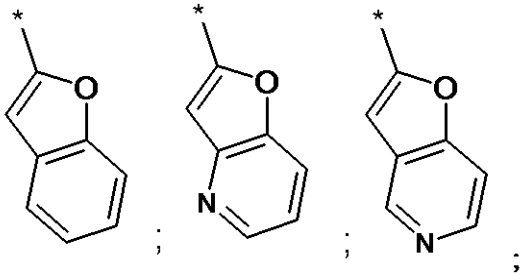
化合物に関する。

【0107】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し；

【化19】



10

ここで、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

20

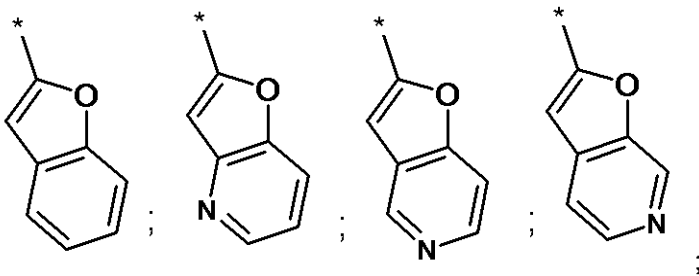
化合物に関する。

【0108】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し；

【化20】



30

ここで、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

化合物に関する。

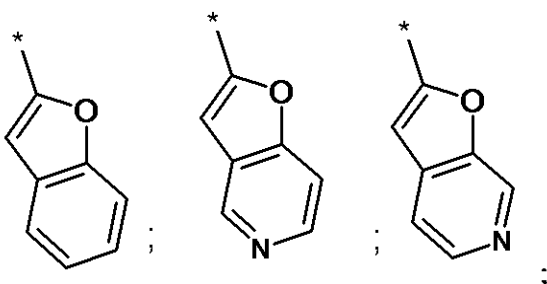
【0109】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し；

40

【化21】



ここで、1以上のR3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；

50

および

* は、該基と分子の残部との結合点を示す；

化合物に関する。

【0110】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R₁がC₁-C₆アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい；

ハロゲン原子、3~10員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1個以上の置換基Rで置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、-S(=O)(=NR')R'、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基；

化合物に関する。

【0111】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R₃が以下から選択される置換基を表す；

ハロゲン原子、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆アルコキシ-基；

化合物に関する。

【0112】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R'およびR''は、互いに独立して、C₁-C₆アルキル基を表す；

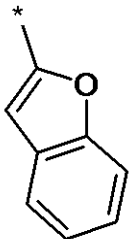
化合物に関する。

【0113】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表す；

【化22】



；

ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；

および

* は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₃は以下から選択される置換基を表す；

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；

化合物に関する。

【0114】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが

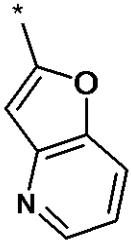
10

20

30

40

【化 2 3】



基；

を表し、

ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する； 10
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₃は以下から選択される置換基を表す；

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、
-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；

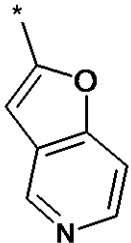
化合物に関する。

【0115】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが

【化 2 4】



基；

を表し、

ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する； 30
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₃は以下から選択される置換基を表す；

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、
-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；

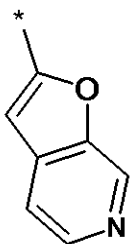
化合物に関する。

【0116】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが

【化 2 5】



基；

を表し、

ここで、1以上のR₃置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する； 40
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す； 50

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

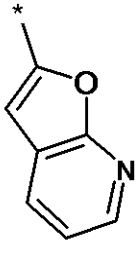
水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；
化合物に関する。

【0117】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが

【化26】



基；

を表し、

ここで、1以上のR 3置換基は、互いに独立して、基Aのいずれかの位置に存在する；
および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

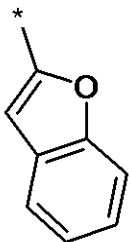
水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；
化合物に関する。

【0118】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し：

【化27】



；

ここで、1つの置換基R 3は、A基のいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；
化合物に関する。

【0119】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが

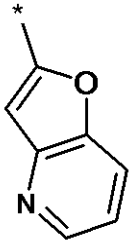
10

20

30

40

【化 2 8】



基；

を表し、

ここで、1つの置換基 R 3 は、A 基のいずれかの位置に存在する；および

* は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、- CN、C₁ - C₆ アルキル -、C₁ - C₆ ハロアルキル -、
- OH、C₁ - C₆ アルコキシ -、C₁ - C₆ ハロアルコキシ基；

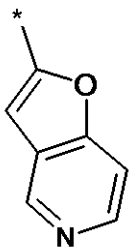
化合物に関する。

【 0 1 2 0】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、

A が、

【化 2 9】



基；

を表し、

ここで、1つの置換基 R 3 は、A 基のいずれかの位置に存在する；および

* は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、- CN、C₁ - C₆ アルキル -、C₁ - C₆ ハロアルキル -、
- OH、C₁ - C₆ アルコキシ -、C₁ - C₆ ハロアルコキシ基；

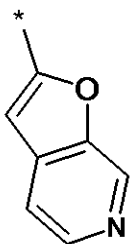
化合物に関する。

【 0 1 2 1】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、

A が、

【化 3 0】



基；

を表し、

ここで、1つの置換基 R 3 は、A 基のいずれかの位置に存在する；および

* は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、- CN、C₁ - C₆ アルキル -、C₁ - C₆ ハロアルキル -、
- OH、C₁ - C₆ アルコキシ -、C₁ - C₆ ハロアルコキシ基；

10

20

30

40

50

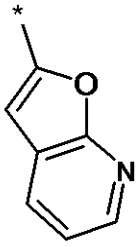
化合物に関する。

【0122】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが

【化31】



基；

10

を表し、

ここで、1つの置換基R₃は、A基のいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₃は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆アルキル-、C₁-C₆ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆アルコキシ-、C₁-C₆ハロアルコキシ基；

化合物に関する。

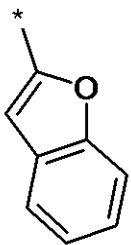
【0123】

20

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aが、以下から選択される基を表し：

【化32】



；

30

ここで、1つの置換基R₃は、A基のいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₃は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、C₁-C₆アルコキシ-基；

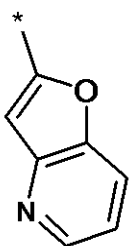
化合物に関する。

【0124】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aは、

【化33】



基；

40

を表し、

ここで、1つの置換基R₃は、A基のいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R₃は以下から選択される置換基を表す：

50

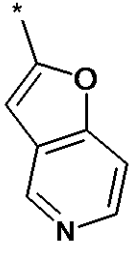
水素原子、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基；
化合物に関する。

【0125】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aは、

【化34】



基；

10

を表し、

ここで、1つの置換基R3は、A基のいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R3は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基；

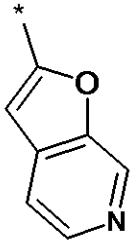
化合物に関する。

【0126】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aは、

【化35】



基；

30

を表し、

ここで、1つの置換基R3は、A基のいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

R3は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、 $C_1 - C_6$ アルコキシ基；

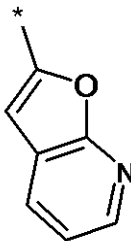
化合物に関する。

【0127】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

Aは、

【化36】



基；

40

を表し、

ここで、1つの置換基R3は、A基のいずれかの位置に存在する；および

*は、該基と分子の残部との結合点を示す；

50

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、C₁ - C₆ アルコキシ基；

化合物に関する。

【0128】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R 1 は、C₁ - C₆ アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい：

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆ アルキル-、C₂ - C₆ アルケニル-、C₂ - C₆ アルキニル-、C₃ - C₁₀ シクロアルキル-、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1以上のR基で置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)H、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)H、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)NH₂、-N(H)S(=O)NHR'、-N(H)S(=O)N(R')R''、-N(R')S(=O)NH₂、-N(R')S(=O)NHR'、-N(R')S(=O)N(R')R''、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、C₁ - C₆ アルコキシ基；

化合物に関する。

【0129】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R 1 は、C₁ - C₆ アルキル基を表し、

該基は、1以上の-OH基で置換されており、かつ場合により以下から独立して選択される1以上の置換基でさらに置換されていてもよい：

-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'；

化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物に関する。

【0130】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R 1 はC₁ - C₆ アルキル基を表し、

該基は、1つ以上の-OH基で置換され、および以下から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されている：

C₃ - C₁₀ シクロアルキル-、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、1個以上の置換基Rで置換されたアリール-、ヘテロアリール-、-NH₂；

化合物に関する。

【0131】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R 1 はC₁ - C₆ アルキル基を表し、

該基は、1つ以上の-OH基で置換されている；

化合物に関する。

【0132】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物であって、

R 3 は以下から選択される置換基を表す：

水素原子、C₁ - C₆ アルコキシ基；

化合物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 3 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、
R 3 は、水素原子である置換基を表す；

化合物に関する。

【 0 1 3 4 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、
R 3 が以下から選択される置換基を表す：

C₁ - C₆ アルコキシ基；

化合物に関する。

【 0 1 3 5 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、
R 4 が、水素原子である置換基を表す；

化合物に関する。

【 0 1 3 6 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式 (I) の化合物であって、
R が以下から選択される置換基を表す：

ハロゲン原子；

化合物に関する。

【 0 1 3 7 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、上記実施形態のいずれかにかかる式 (I) の化合物の形態、またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはその混合物に関する。

【 0 1 3 8 】

本発明は、上記の一般式 (I) の化合物に関する本発明の実施形態または態様のいずれかの範囲内にある部分的な組み合わせに関することは理解される。

【 0 1 3 9 】

より具体的には、本発明は、後述する本明細書の実施例の項で開示する一般式 (I) の化合物を包含する。

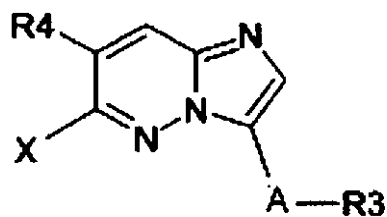
【 0 1 4 0 】

他の態様に関して、本発明は、本発明の化合物の製造方法に関し、該方法は、本願明細書の実験の項で記載するような工程を含む。

【 0 1 4 1 】

さらなる態様に関して、本発明は、一般式 (I) に関する本発明の化合物の製造に、特に、本明細書中に記載の方法に有用な中間体化合物を包含する。特に、本発明は、一般式 (V) の化合物を包含する：

【 化 3 7 】



(V)

[ここで、A、R 3 および R 4 は、上記の一般式 (I) の化合物について定義したとおりであり、X は、脱離基、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素またはヨウ素原子、またはペルフルオロアルキルスルホネート基、例えばトリフルオロメチルスルホネート基、ノナフルオロブチルスルホネート基などを表す]。

10

20

30

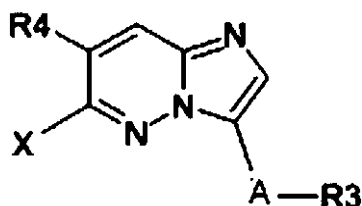
40

50

【 0 1 4 2 】

さらなる他の態様に関して、本発明は、以上で定義した一般式 (I) の化合物の製造のための、一般式 (V) の中間体化合物の使用を包含する：

【 化 3 8 】



(V)

10

[ここで、A、R3およびR4は、上記の一般式 (I) について定義したとおりであり、Xは、脱離基、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素またはヨウ素原子、またはペルフルオロアルキルスルホネート基、例えばトリフルオロメチルスルホネート基、ノナフルオロブチルスルホネート基などを表す]。

【 0 1 4 3 】

(実験の項)

20

以下の表に、この項および実施例の項で用いる略語を列記する。

【 化 3 9 】

略語	意味
BINAP	(+/-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
h	時間
min	分
NaO ^t Bu	ナトリウム-tert.-ブタノラート (butanolate)
NMR	核磁気共鳴
MS	質量分析法
R _t	保持時間
NMP	N-メチルピロリジノン
THF	テトラヒドロフラン
HPLC, LC	高性能液体クロマトグラフィー

30

40

【 0 1 4 4 】

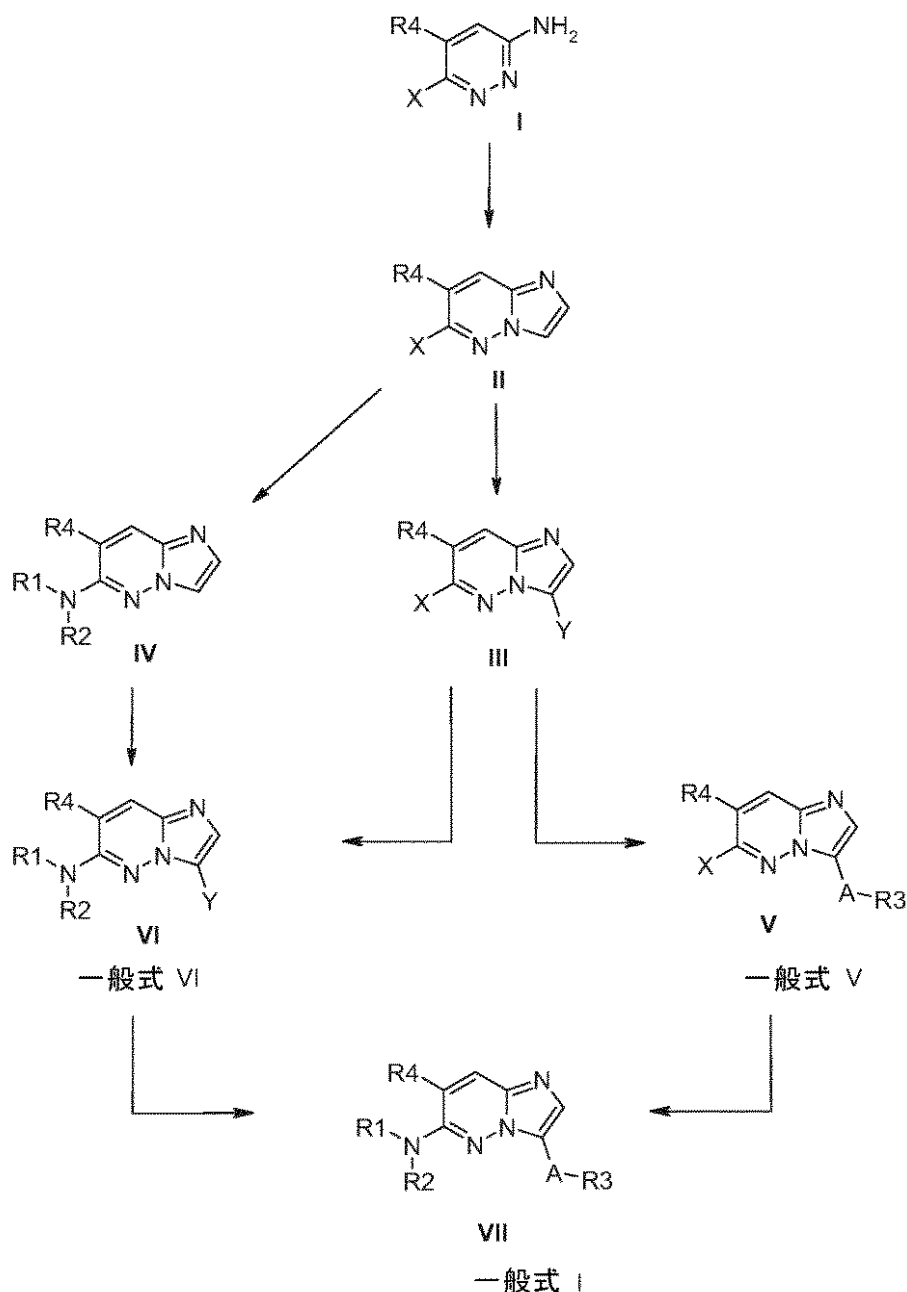
スキーム 1 および下記する手順は、本発明の一般式 (I) の化合物への一般的な合成経路を例示するものであって、限定することを意図するものではない。したがって、スキーム 1 およびスキーム 2 で例示される変換の順序は限定を意図するものでないことは、当業

50

者には明らかである。加えて、いずれかの置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 または A の相互変換は、例示された変換の前後で実施できる。これらの改変は、例えば、保護基の導入、保護基の開裂、官能基の交換、還元または酸化、ハロゲン化、メタレーション、置換または当業者に既知の他の反応であってよい。これらの変換は、さらなる置換基の相互変換を可能にする官能基性を導入するものを含む。適当な保護基およびそれらの導入および開裂は、当業者には周知である（例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999を参照のこと）。具体的な例示を以下に記載する。さらに、2以上の連続する工程を、詳細な確認（work-up）を該工程間で行うことなく、実施すること、例えば当業者には周知である「ワンポット」反応が可能である。

スキーム 1 :

【化 40】



【0145】

化合物の製造は、以下のように実施されてもよい：

A 1) 3-アミノ-6-ハロピラジンを、6-ハロイミダゾ[1,2-b]ピリダジ

10

20

30

40

50

ン I I に変換する、

A 2) 工程 A 1 の産物を、3 - ハロ - 6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

I I I に変換する、

A 3) 工程 A 2 の産物を、化合物 NHR^1R^2 と反応させて、一般式 V I の化合物に変換する、

A 4) 工程 A 3 の産物を、一般式 (I) の化合物に変換する、

または

B 1) 3 - アミノ - 6 - ハロピラジンを、6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

ン I I に変換する、

B 2) 工程 B 1 の産物を、3 - ハロ - 6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

10

I I I に変換する、

B 3) 工程 B 2 の産物を、一般式 V の化合物に変換する、

B 4) 工程 B 3 の産物を、一般式 I の化合物に変換する、

または

C 1) 3 - アミノ - 6 - ハロピラジンを、6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

ン I I に変換する、

C 2) 工程 C 1 の産物を、化合物 NHR^1R^2 と反応させて、イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - (R^1) - (R^2) - アミン I V に変換する、

C 3) 工程 C 2 の産物を、一般式 V I の化合物に変換する、

C 4) 工程 C 3 の産物を、一般式 I の化合物に変換する。

20

【 0 1 4 6 】

該反応は、以下のように実施されてもよい：

A 1) 3 - アミノ - 6 - ハロピラジンを、クロロアセトアルデヒドと反応させ、6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを得る、

A 2) 工程 A 1 の産物を、N - プロモコハク酸イミドと反応させ、3 - プロモ - 6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを得る、

A 3) 工程 A 2 の産物を、ブッフバルト・ハートウィッグ (B u c h w a l d - H a r t w i g) 交差カップリング反応における化合物 NHR^1R^2 との反応により、(3 - プロモイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - (R^1) - (R^2) - アミンに変換する、

30

A 4) 工程 A 3 の産物を、例えば場合により基 A および B で置換されていてよいボロン酸またはスタンナンと反応させ、一般式 I の化合物を得る、

または

B 1) 3 - アミノ - 6 - ハロピラジンを、クロロアセトアルデヒドと反応させ、6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを得る、

B 2) 工程 B 1 の産物を、N - プロモコハク酸イミドと反応させ、3 - プロモ - 6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを得る、

B 3) 工程 B 2 の産物を、例えば場合により基 A および B で置換されていてよいボロン酸と反応させ、化合物 I I を得る、

B 4) 工程 B 3 の産物を、ブッフバルト・ハートウィッグ交差カップリング反応において化合物 NHR^1R^2 と反応させることにより、一般式 I の化合物に変換する、

40

または

C 1) 3 - アミノ - 6 - ハロピラジンを、クロロアセトアルデヒドと反応させ、6 - ハロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを得る、

C 2) 工程 C 1 の産物を、ブッフバルト・ハートウィッグ交差カップリング反応において化合物 NHR^1R^2 と反応させることにより、イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - (R^1) - (R^2) - アミンに変換する、

C 3) 工程 C 2 の産物を、N - プロモコハク酸イミドと反応させ、(3 - プロモイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - (R^1) - (R^2) - アミンを得る、

C 4) 工程 C 3 の産物を、例えば場合により基 A および B で置換されていてよいボロ

50

ン酸と反応させ、一般式 I の化合物を得る。

【0147】

本発明の化合物は、合成経路 A 1 - A 4 により特に好ましくは製造される。

【0148】

側鎖 (side groups) を保護するために、該合成経路は保護基を使用して製造することもできる。そのような保護基の技術は、例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999 から当業者には既知である。

【0149】

工程 A 1、B 1 および C 1 は、例えばクロロアセトアルデヒドと、60 ~ 130 で、特に 100 ~ 130 で、溶媒としての n - ブタノール中で、1時間 ~ 10日間の間、特に3日 ~ 6日の期間中、例えば加熱することによって実施し得る。

【0150】

アミノ化 (それぞれ工程 A 3、B 4 および C 2) は、例えば適当なアミンと 90 ~ 180、特に 90 で、例えば 1時間 ~ 72時間、特に 1時間 ~ 16時間の期間、加熱することによって実施することができる。この加熱は、通常の加熱手段によって、又は適切な装置によるマイクロ波照射の手段によって行うことができる。補助塩基 (auxiliary base)、例えば炭酸カリウムまたはトリエチルアミンの使用は、常に必要ではない。溶媒、例えばアセトニトリル、エタノール、n - ブタノールまたは NMP の使用は常に必要ではない。該アミノ化には、例えばいわゆるブッフバルト・ハートウィッグ交差カップリング反応を用いることが可能である。該ブッフバルト・ハートウィッグ交差カップリング反応は、例えば、文献 D. Zim, S.L. Buchwald, *Org. Lett.*, 5: 2413-2415 (2003) または S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J.G. Verkade, *J. Org. Chem.*, 68: 452-459 (2003) のいずれかに従って実施できる。

【0151】

3 - プロモ中間体を得るための反応 (工程 A 2、B 2 および C 3) は、前駆体化合物をクロロホルムに導入し、そして、N - プロモコハク酸イミドを - 5 ~ 30 で、特に 0 ~ 10 で加え、続いて、1時間 ~ 2日、特に 5 ~ 15時間、0 ~ 30 で、特に 15 ~ 25 で反応させることによって実施できる。しかしながら、本発明の 3 - ハロ中間体を製造するための別の合成経路も、有機合成分野の当業者には既知である。

【0152】

工程 A 4、B 3 および C 4 は、例えば前駆化合物をジメトキシエタンに導入し、そして、ボロン酸を、パラジウム (0) 供給源、例えばビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0)、配位子、例えばトリ - o - トリルホスフィン、および塩基、例えば重炭酸ナトリウムの存在下で加え、そして、還流下で 5 ~ 40時間、特に 10 ~ 20時間加熱することによって実施できる。

【0153】

出発物質の製造は記載しないが、それらは公知であり、本明細書中に記載の既知化合物または方法に類して製造できる。

【0154】

異性体混合物は、該異性体が互いに平衡でない限り、通常の方法、例えば結晶化、クロマトグラフィーまたは塩形成により、該異性体に、例えばエナンチオマー、ジアステロマーまたは E / Z 異性体に分画できる。

【0155】

本発明の一般式 (I) の化合物の合成

一般式 I の化合物 (ここで、R¹、R²、R³、R⁴ および A は、一般式 (I) で示したとおりの意味を有する) は、スキーム 1 で示した手順に従って合成できる。スキーム 1 は、該合成の種々の工程における R¹、R²、R³、R⁴ および A の変化 (variation) を可能にする主な経路を例示する。しかしながら、有機合成分野の当業者の一般的な知識に従い、標的化合物を合成するための他の経路も用いることができる。

10

20

30

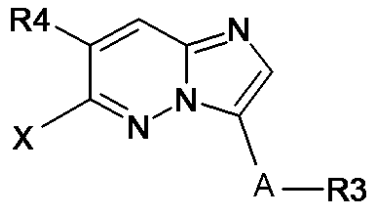
40

50

【 0 1 5 6 】

実施形態に関して、本発明は、以上で定義した一般式（ I ）の化合物を製造する方法にも関し、該方法は、一般式（ V ）の中間体化合物：

【化 4 1】

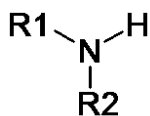


(V)

[ここで、A、R 3 および R 4 は、上記の一般式（ I ）の化合物について定義したとおりであり、そして、X は脱離基、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素またはヨウ素原子、またはペルフルオロアルキルスルホン酸基、例えばトリフルオロメチルスルホン酸基、ノナフルオロブチルスルホン酸基などを表す]

を、一般式（ I I I ）の化合物：

【化 4 2】

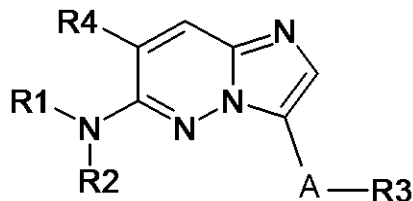


(I I I)

[ここで、R 1 および R 2 は、上記の一般式（ I ）の化合物について定義したとおりである]

と反応させ、それによって、一般式（ I ）の化合物：

【化 4 3】



(I)

[ここで、A、R 1、R 2、R 3 および R 4 は以上で定義したとおりである]を得る工程を含む。

【 0 1 5 7 】

一般的な部分

化合物名は、A C D / N a m e B a t c h V e r s i o n 1 2 . 0 1 を用いて付した。凍結乾燥は、C h r i s t G a m m a 1 - 2 0 L y o p h i l i z e r にて行った。NMP の蒸発は、Z i r b u s Z T - 6 遠心式真空乾燥機にて実施した。

【 0 1 5 8 】

H P L C 方法：

方法 1：

装置：Waters Acquity UPLCMS ZQ4000； カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 50 x2.1mm； 溶出A：水 + 0.05% ギ酸，溶出B：アセトニトリル + 0.05% ギ酸 勾配：0-1.6分 1-99% B, 1.6-2.0分 99% B； 流速 0.8 mL/分； 温度：60 ； 注入量：2 μ L； DAD スキャン：210-400 nm； ELSD

方法 2：

装置：Waters Acquity UPLCMS SQD 3001； カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm, 50x2.1mm； 溶出A：水 + 0.1% ギ酸，溶出B：アセトニトリル，勾配：0-1.6 分1-99%

10

20

30

40

50

B, 1.6-2.0分 99% B; 流速 0.8 mL/分; 温度: 60 ; 注入量: 2 μ L; DAD スキャン: 210-400 nm; ELSD

方法 3:

MS装置: Waters ZQ; HPLC装置: Waters UPLC Acquity; カラム: Acquity BEH C18 (Waters), 50mm x 2.1mm, 1.7 μ m; 溶出A: 水 + 0.1% ギ酸, 溶出B: アセトニトリル (Lichrosolv Merck); 勾配: 0.0分 99% A-1.6分 1% A-1.8分 1%A - 1.81分 99% A - 2.0分 99% A; 温度: 60 ; 流速: 0.8 mL/分; UV-Detection PDA 210-400nm

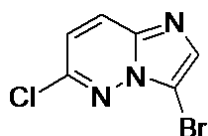
【 0 1 5 9 】

中間体

中間体 1

3 - プロモ - 6 - クロロ - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 4 4】



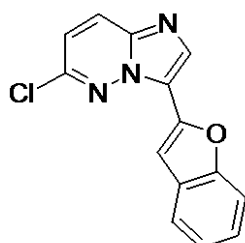
3 - プロモ - 6 - クロロ - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンは、DE 1 0 2 0 0 6 0 2 9 4 4 7 に記載のように合成した。

【 0 1 6 0 】

中間体 2

3 - (1 - ベンゾフラ - 2 - イル) - 6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 4 5】



13.9g (59.8 mmol) の 3-プロモ-6-クロロ-イミダゾ [1,2-b]ピリダジンを、508 mL の 1,4 -ジオキサン中に懸濁した。10.1 g (62.8 mmol) の 2-ベンゾフランニルボロン酸、2.76 g (2.29 mmol) の テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(0) および 19.0 g (179 mmol) の炭酸ナトリウムを加えた。得られた混合物を、100 で 24 時間加熱した。

【 0 1 6 1 】

400 mL の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。得られた混合物を、酢酸エチルを用いて抽出した。合した有機層を塩水を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させた。該溶媒の蒸発後、得られた固形物質を 40 mL のジクロロメタンとメタノール (8:2) の混合液中に温浸 (digested) し、濾過し、そして、減圧下で乾燥させ、固形物質として 5.42 g (44%) の標記化合物を生成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): [ppm]= 7.23 - 7.40 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.59 - 7.67 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.33 - 8.40 (m, 2H).

LCMS (方法1): $R_t = 1.35$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 270$ [M+H] $^+$.

【 0 1 6 2 】

中間体 3

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

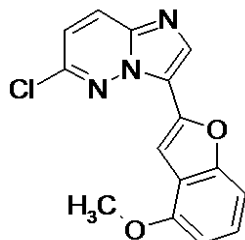
10

20

30

40

【化46】



6-クロロ-3-(4-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、中間体2と同様に、1.68 g (7.22 mmol)の中間体1から出発して製造し、43%の固形物質を生成した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 3.96 (3H), 6.85-6.91 (1H), 7.25-7.38 (2H), 7.52-7.59 (2H), 8.37-8.43 (2H).

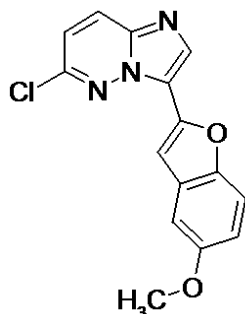
LCMS (方法1): R_t = 1.31分; MS (ESIpos) m/z = 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0163】

中間体4

6-クロロ-3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化47】



20

6-クロロ-3-(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、中間体2と同様に、1.74 g (7.5 mmol)の中間体1から出発して製造し、45%の固形物質を生成した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 3.81 (3H), 6.91-6.99 (1H), 7.33 (1H), 7.50-7.60 (3H), 8.35-8.42 (2H).

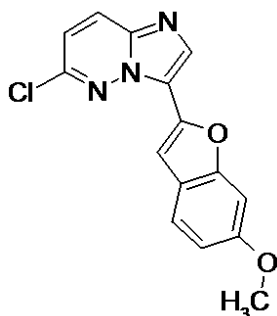
LCMS (方法1): R_t = 1.29分; MS (ESIpos) m/z = 300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0164】

中間体5

6-クロロ-3-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化48】



40

6-クロロ-3-(6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、中間体2と同様に、1.68 g (7.2 mmol)の中間体1から出発して製造し

50

、53%の固形物質を生成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H).

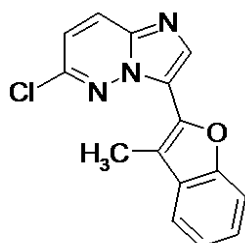
LCMS (方法1): $R_t = 1.30$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 300$ [M+H] $^+$.

【0165】

中間体6

6-クロロ-3-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化49】



10

6-クロロ-3-(3-メチル-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、中間体2と同様に、174 mg (0.75 mmol)の中間体1から出発して製造し、24%の固形物質を生成した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 3.84 (3H), 6.95 (1H), 7.29 (1H), 7.51 (1H), 7.55 (1H), 7.66 (1H), 8.31 (1H), 8.38 (1H).

20

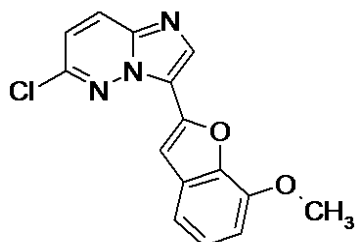
LCMS (方法1): $R_t = 1.30$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 300$ [M+H] $^+$.

【0166】

中間体7

6-クロロ-3-(7-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化50】



30

乾燥THF(30 mL)中の500 mg (3.38 mmol)の7-メトキシ-1-ベンゾフラン混合物を、-78にまで冷却した。ヘキサン中の1.6 Mのn-ブチルリチウム溶液3.2 mL (5 mmol)を加え、結果として得られた混合物を1時間-78で撹拌した。1.37 mL (5 mmol)の塩化トリブチルスズを加えた。その反応物を室温で一晩撹拌した。

【0167】

メタノールを慎重に加え、該溶媒を蒸発させた。得られた残渣を、フラッシュクロマトグラフィーにより生成し、1.3 gの対応する2-スタンニルベンゾフラン粗生成物を生成し、それをさらなる精製を行わずに用いた。

40

【0168】

不活性雰囲気にて、506 mg (2.2 mmol)の中間体1、1 g (2.3 mmol)の粗生成物2-スタンニルベンゾフラン、41 mg (0.22 mmol)のヨウ化銅(I)および76 mg (0.11 mmol)ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)塩化物塩を、18 mLのTHFにて、85で、密閉した圧力管中で一晩撹拌した。該溶媒を蒸発させ、得られた固体をメタノールに温浸し、濾過した。固形残留物をフラッシュクロマトグラフィーにかけ、282 mg (39%)の標記化合物を固形物質として生成した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 3.99 (3H), 7.02 (1H), 7.23 (1H), 7.35 (1H),

50

7.55 (1H), 7.62 (1H), 8.37-8.43 (6H).

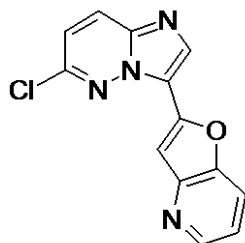
LCMS (方法1): $R_t = 1.29$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 300$ [M+H]⁺.

【0169】

中間体 8

6 - クロロ - 3 - (フロ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化51】



10

6 - クロロ - 3 - (フロ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを、中間体 6 と同様に、1.14 g (4.92 mmol) の中間体1から出発して製造し、51% の固形物質を生成した。

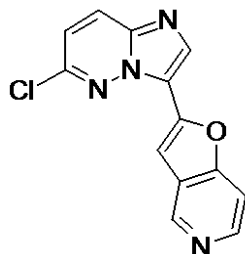
LCMS (方法2): $R_t = 0.85$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 271$ [M+H]⁺.

【0170】

中間体 9

6 - クロロ - 3 - (フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化52】



20

30

6 - クロロ - 3 - (フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを、中間体 6 と同様に、314 mg (1.35 mmol) の中間体1から出発して製造し、62% の固形物質を生成した。

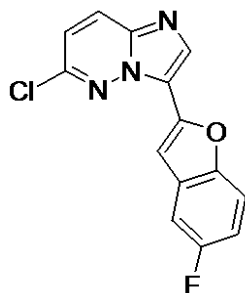
LCMS (方法2): $R_t = 0.60$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 271$ [M+H]⁺.

【0171】

中間体 10

6 - クロロ - 3 - (5 - フルオロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化53】



40

6 - クロロ - 3 - (5 - フルオロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを、中間体 6 と同様に、513 mg (2.21 mmol) の中間体1から出発して製造

50

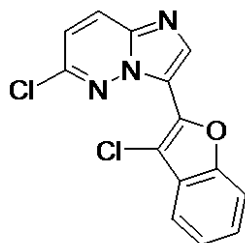
し、固形物質を生成した。

LCMS (方法2) : $R_t = 1.34$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 288$ $[M+H]^+$.

【 0 1 7 2 】

中間体 1 1

6 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジン
【化 5 4】



10

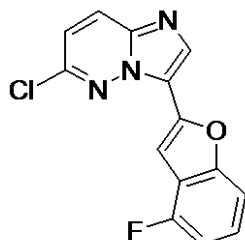
6 - クロロ - 3 - (3 - クロロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジンを、中間体 6 と同様に、219 mg (0.94 mmol) の中間体1から出発して製造し、62%の固形物質を生成した。

LCMS (方法2) : $R_t = 1.38$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 304$ $[M+H]^+$.

【 0 1 7 3 】

中間体 1 2

6 - クロロ - 3 - (4 - フルオロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b]
ピリダジン
【化 5 5】



20

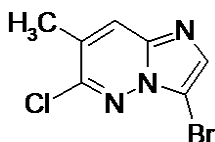
6 - クロロ - 3 - (4 - フルオロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを、中間体 6 と同様に、262 mg (1.13 mmol) の中間体1から出発して、粗生成物として用いた固形物質500 mgを生成した。

LCMS (方法2) : $R_t = 1.37$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 288$ $[M+H]^+$.

【 0 1 7 4 】

中間体 1 3

3 - プロモ - 6 - クロロ - 7 - メチルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
【化 5 6】



30

工程 1 : 33 mLのエタノール中の10 g (61.4 mmol)の3,6-ジクロロ-4-メチルピリダジン懸濁液に、33.3 mL (6750 mmol) のアンモニア水溶液 (26% v/v)を加えた。この混合物をオートクレーヴにて120 / 20 barで一晩加熱した。室温にまで冷却した後、該溶媒を蒸発させ、12 g の粗物質を得て、これを工程 2 に直接用いた。

【 0 1 7 5 】

工程 2 : 工程 1 からの粗物質を、n-ブタノールに懸濁した。10.3 mL (87 mmol) の55%クロロアセトアルデヒド水溶液を加えた。該混合物を、還流温度までで12時間加熱した。室温にまで冷却した後、形成された沈殿物を濾過し、減圧下にて乾燥させ、7.2 gの望

40

50

ましくない位置異性体 6-クロロ-8-メチルイミダゾ [1,2-b]ピリダジンの混入した約25%の望ましい位置異性体6-クロロ-7-メチルイミダゾ [1,2-b]ピリダジンを得た。

【0176】

9.8 g の望ましい位置異性体6-クロロ-7-メチルイミダゾ [1,2-b]ピリダジンを、母液から単離し、該溶媒の蒸発後に、主な混入物として他の位置異性体と共に、純度88%にて得た。この物質を、さらなる精製を行うことなく工程3に用いた。

【0177】

工程3： 望ましい位置異性体を含む工程3からの物質を、60 mL の酢酸に溶解した。3.54 mL (68.7 mmol)の臭素をゆっくり滴加した。結果的に得られた懸濁液を1.5時間室温で撹拌した。その懸濁物を濾過し、酢酸とメチル-tert-ブチルエーテルを用いて洗淨した。6.81 g の固形物質が得られた。

10

【0178】

0.5 g のこの物質を、分取HPLCにより精製し、90 mg の標記化合物を固形物質として得た(3工程による収率8.4%；粗生成物全体についての最終的なHPLC精製からの収率と類似すると仮定して、工程3から利用可能な粗物質に基づいて算出した)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 2.42 (3H), 7.89 (1H), 8.21 (1H).

LCMS (方法2): $R_t = 1.00$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 247$ [M+H] $^+$.

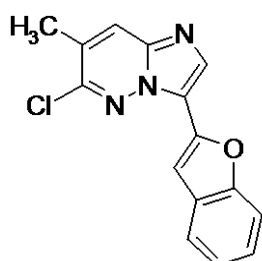
【0179】

中間体14

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-クロロ-7-メチルイミダゾ [1,2-b]ピリダジン

20

【化57】



30

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-クロロ-7-メチルイミダゾ [1,2-b]ピリダジンを、中間体2と同様に、400 mg (0.81 mmol) の中間体13から出発して製造し、460 mg の固形物質を生成し、それをさらなる精製を行わずに用いた。

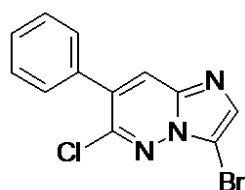
LCMS (方法2): $R_t = 1.41$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 284$ [M+H] $^+$.

【0180】

中間体15

3-プロモ-6-クロロ-7-フェニルイミダゾ [1,2-b]ピリダジン

【化58】



40

6-クロロ-5-フェニルピリダジン-3-アミン(国際公開第2007/038314号)から出発して、標記化合物を、中間体13と同様に、クロロアセトアルデヒド(工程2)に換えてクロロアセトアルデヒドジエチルアセタールを用いて製造した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 7.48-7.61 (5H), 8.04 (1H), 8.30 (1H).

LCMS (方法2): $R_t = 1.24$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 308$ [M+H] $^+$.

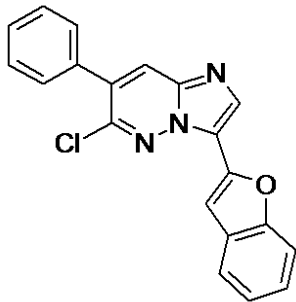
【0181】

50

中間体 16

3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 7 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

【化 5 9】



10

3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - 6 - クロロ - 7 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンを、中間体 2 と同様に、500 mg (0.81 mmol) の中間体 15 から出発して、435 mg の固形物質を生成し、それをさらなる精製を行わずに用いた。

LCMS (方法 2) : $R_t = 1.58$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 345$ [M+H]⁺.

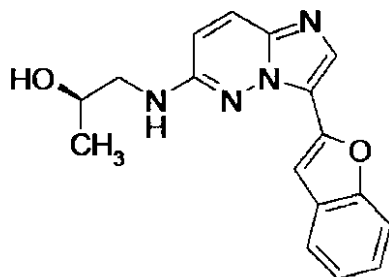
【0182】

実施例

実施例 1、方法 A

(2R)-1-{-[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ}プロパン-2-オール

【化 6 0】



30

1 mL の 1-ブタノール中の 40.5 mg (0.15 mmol) の 3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン および 15 mg (0.195 mmol) の ジソプロピルエチルアミンの混合物に、0.3 mL の NMP 中の 15 mg (0.22 mmol) の (2R)-1-アミノプロパン-1-オールを加えた。該混合物を、120 °C で 8 時間攪拌した。0.2 mL の NMP 中の 12 mg (0.16 mmol) の (2R)-1-アミノプロパン-2-オールを加え、120 °C での振盪を 8 時間継続した。再度、0.2 mL の NMP 中の 12 mg (0.16 mmol) の (2R)-1-アミノプロパン-2-オールを加え、120 °C での振盪を 8 時間継続した。

40

【0183】

その結果得られた混合物を容量約 1 mL まで蒸発させて濃縮した。DMSO を、結果的に総容量 2 mL となるまで加えた。結果的に得られた混合物を、分取 HPLC により精製し、10 mg (21%) の標記化合物を固形物質として生成した。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm] = 1.20 (3H), 3.27-3.44 (2H), 3.96-4.10 (1H), 6.86 (1H), 7.19-7.36 (3H), 7.57 (1H), 7.60 (1H), 7.66-7.72 (1H), 7.79 (1H), 7.91 (1H).

LCMS (方法 3) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 309$ [M+H]⁺.

【0184】

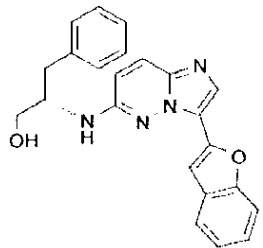
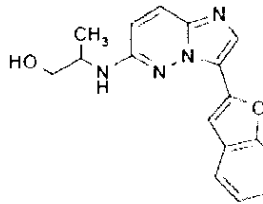
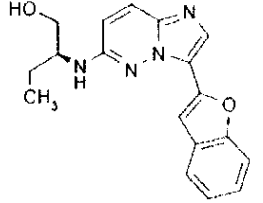
表 1 の実施例は、方法 A と同様にして製造した。表 1 に示した保持時間はすべて、LC

50

MS方法3を用いて得られた。

表1：

【表1 - 1】

実施例	構造	名称	LCMS Rt [分]	LCMS MS (ESIpos) m/z [M+1] ⁺	収率 [%]
2		(2S)-2-([3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-イル]アミノ)-3-フェニルプロパン-1-オール	1.13	385	5
3		2-([3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-イル]アミノ)プロパン-1-オール	0.91	309	21
4		(2S)-2-([3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-イル]アミノ)プロパン-1-オール	0.98	323	9

10

20

【表 1 - 2】

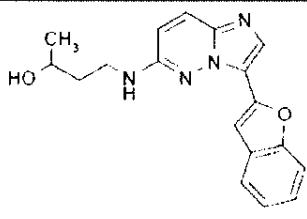
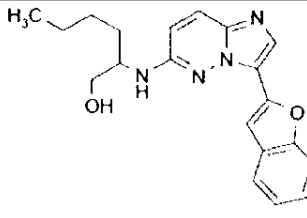
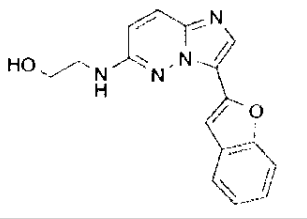
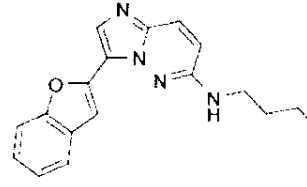
5		(2S)-1-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ] [1, 2-b]ピリダジソン-6-イル}アミノ}プロパン-2-オール	0.91	309	26
6		(2R)-2-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ] [1, 2-b]ピリダジソン-6-イル}アミノ}プロパン-1-オール	0.91	309	6
7		2-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ] [1, 2-b]ピリダジソン-6-イル}アミノ}プロパン-1, 3-ジオール	0.77	352	4
8		3-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ] [1, 2-b]ピリダジソン-6-イル}アミノ}プロパン-1, 2-ジオール	0.77	325	15
9		(2S)-2-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ] [1, 2-b]ピリダジソン-6-イル}アミノ}-3-(1H-インドール-3-イル)プロパン-1-オール	1.94	424	5
10		3-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ] [1, 2-b]ピリダジソン-6-イル}アミノ}-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール	1.02	337	21

10

20

30

【表 1 - 3】

11		4-([3-(1-ベンゾフラン-2- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダ ジン-6-イル]アミノ)プロパン-2- オール	0.94	323	44
12		2-([3-(1-ベンゾフラン-2- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダ ジン-6-イル]アミノ)ヘキサン-1- オール	1.14	351	4
13		2-([3-(1-ベンゾフラン-2- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダ ジン-6-イル]アミノ)エタノール	0.85	295	32
14		3-([3-(1-ベンゾフラン-2- イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダ ジン-6-イル]アミノ)プロパン -1-オール	0.87	309	32

10

20

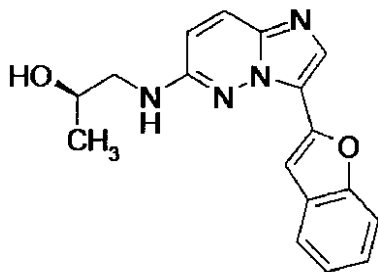
【0185】

実施例 1、方法 B

(2R)-1-([3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ)プロパン-2-オール

30

【化 6 1】



40

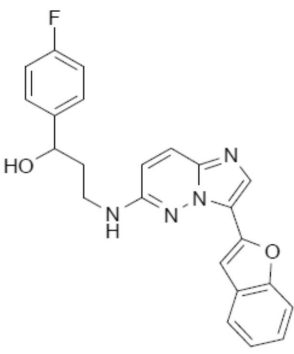
6 mLのNMP中の、200 mg (0.74 mmol)の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン、111 mg (1.48 mmol)の(2R)-1-アミノプロパン-1-オールおよび102 mg (0.74 mmol)の炭酸カリウムの混合物を、マイクロ波装置中で、30分間180℃にまで加熱した。該溶媒を、真空遠心分離により蒸発させた。その残渣を分取HPLCにより精製し、39 mg (17%)の標記化合物を固形物質として生成した。

【0186】

表 2 の実施例は、方法 B と同様に製造した。

表 2

【表 2】

実施例	構造	名称	¹ H NMR	LCMS Rt [分] (方法)	LCMS MS (ESIpos) m/z [M+H] +	収率 [%]
15		3-[[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 1.93-2.12 (2H), 3.47 (2H), 4.77-4.84 (1H), 5.43-5.53 (1H), 6.79 (1H), 7.10-7.17 (2H), 7.26-7.35 (3H), 7.44 (2H), 7.60-7.65 (2H), 7.68-7.73 (1H)	1.11 (2)	403	37

10

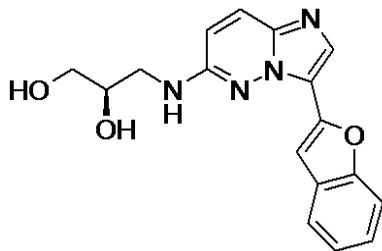
20

【0187】

実施例 16、方法 C

(2R)-3-[[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ]プロパン-1,2-ジオール

【化 6 2】



30

工程 1 : 6 mL の DMF 中の、300 mg (3.29 mmol) の (R)-3-アミノプロパノール溶液に、1.57 g (7.90 mmol) のカリウムビス(トリメチルシリル)アミドおよび 2.1 g (7.24 mmol) tert-ブチルジフェニルシリルクロライド (butyldiphenylsilylchloride) を加えた。この反応物を、一晩室温で撹拌した。この粗混合物を次の工程に直接用いた。

【0188】

工程 2 : 第 2 のフラスコを、317 mg (1.17 mmol) の 3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン、54 mg (0.06 mmol) のトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム、75.5 mg (0.118 mmol) の (Rac)-BINAP および 678 mg (7.06 mmol) の NaO^tBu で充填した。工程 1 から粗混合物を加えて、結果的に得られた混合物を 100 °C で 3 日間撹拌した。

【0189】

工程 3 : 該混合物を、室温にまで冷却させた。THF 中の 5.88 mL (5.88 mmol) の 1M テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド溶液を加えた。この反応混合物を、30 分間室温で撹拌した。20 mL の塩水を加え、該混合物を酢酸エチルを用いて抽出した。合した有機層を塩水を用いて洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、該溶媒を蒸発させた。

40

50

【 0 1 9 0 】

その粗生成物を、分取HPLCにより精製し、42 mg (3工程後、11%)の標記化合物を固形物質として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 2.54 (1H), 3.16-3.27 (1H), 3.45 (1H), 3.64-3.75 (1H), 3.82-3.93 (1H), 6.88 (1H), 7.29 (2H), 7.58-7.64 (1H), 7.71 (2H), 7.81 (1H), 7.92 (1H), 8.14 (2H).

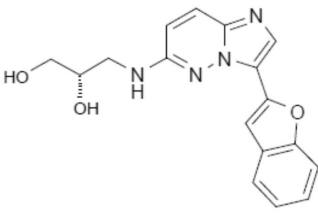
LCMS (方法2): R_t = 0.77分; MS (ESIpos) m/z = 325 [M+H]⁺.

【 0 1 9 1 】

表3の実施例は、方法Cと同様にして製造した。

表3:

【表3】

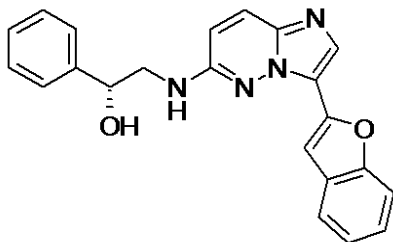
実施例	構造	名称	¹ H NMR	LCMS Rt [分] (方法)	LCMS MS (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	収率 [%]
17		(2S)-3-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ}-プロパン-1,2-ジオール	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 3.21 (1H), 3.38-3.54 (2H), 3.64-3.75 (1H), 3.82-3.93 (1H), 6.88 (1H), 7.29 (2H), 7.58-7.64 (1H), 7.71 (2H), 7.81 (1H), 7.92 (1H), 8.14 (2H).	0.76 (2)	325	12

【 0 1 9 2 】

実施例18 方法D

(1R)-2-{{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ}-1-フェニル-エタノール

【化63】



1 mLの1-ブタノール中の、100 mg (0.37 mmol)の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンおよび101.7 mg (0.74 mmol) (1R)-2-アミノ-1-フェニルエタノールを、マイクロ波にて150℃で18時間処理した。これらの反応条件に従い、0.2

10

20

30

40

50

mLの2-(2-メトキシエトキシ)エタノール中の20 mg の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、マイクロ波反応器にて170 で22時間処理した。冷却した反応混合物を合して、半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、そして、酢酸エチルを用いて4回抽出した。合した有機相を塩水を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、そして、濃縮した。その残渣をHPLCにより精製した。48.2 mg (28%) の産物を単離した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d), [ppm]= 3.55-3.68 (1H), 3.96-4.08 (1H), 4.95-5.04 (1H), 5.16-5.25 (1H), 6.50-6.59 (1H), 7.23-7.62 (11H), 7.70-7.78 (1H), 8.04-8.12 (1H).

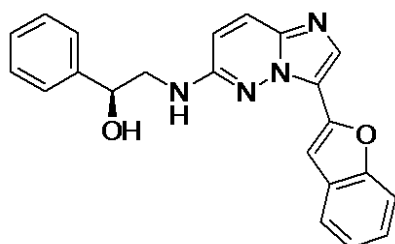
LC-MS (方法2): $R_t = 1.10$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 371$ [M+H] $^+$.

【0193】

実施例19 方法E

(1S)-2-{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ}-1-フェニルエタノール

【化64】



1.5 mLの1-ブタノール中の、150 mg (0.56 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン および152.6 mg (1.11 mmol)の(1S)-2-アミノ-1-フェニルエタノールを、マイクロ波反応器にて150 で12時間処理した。冷却した反応混合物を、半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで4回抽出した。合した有機相を塩水を用いて洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をHPLCにより精製した。23.4 mg (11%) の生成物を単離した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d), [ppm]= 3.52-3.71 (1H), 3.90-4.10 (1H), 4.93-5.10 (1H), 5.13-5.26 (1H), 6.43-6.57 (1H), 7.21-7.62 (11H), 7.69 (1H), 8.07 (1H).

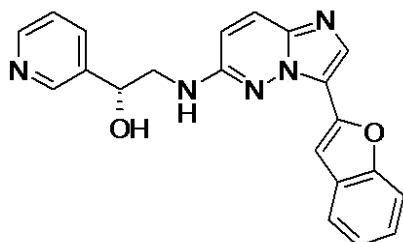
LC-MS (方法2): $R_t = 1.12$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 371$ [M+H] $^+$.

【0194】

実施例20 方法F

(1R)-2-{[3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]アミノ}-1-(ピリジン-3-イル)エタノール

【化65】



2.0mLの1-ブタノール中の、200 mg (0.74 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン、313 mg (1.48 mmol)の(1R)-2-アミノ-1-(ピリジン-3-イル)エタノール二塩酸塩、および249 mg (2.97 mmol)の炭酸水素ナトリウムを、マイクロ波反応器にて150 で9時間処理した。冷却した反応混合物を、半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルを用いて4回抽出した。合した有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、濃縮した。該残渣をHPLCにより精製し、57 mg (21%) の

10

20

30

40

50

生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d), [ppm]= 3.54-3.71 (1H), 3.91-4.05 (1H), 4.98-5.14 (1H), 5.22-5.31 (1H), 6.46 (1H), 7.21-7.40 (4H), 7.45-7.56 (2H), 7.58-7.72 (2H), 7.80-7.90 (1H), 8.04 (1H), 8.61 (1H), 8.77 (1H).

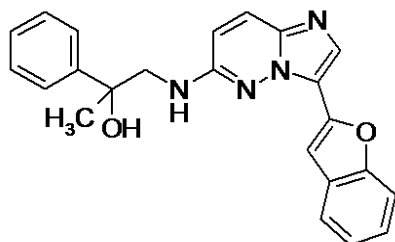
LC-MS (方法2): $R_t = 0.73$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 372$ [M+H] $^+$.

【0195】

実施例 2 1 方法 E

1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - フェニルプロパン - 2 - オール

【化 6 6】



1.5 mLの1-ブタノール中の、150 mg (0.56 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジンおよび168 mg (1.11 mmol)の1-アミノ-2-フェニルプロパン-2-オールを、マイクロ波反応器にて150 で12時間処理した。冷却した反応混合物を、半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、そして、酢酸エチルを用いて4回抽出した。合した有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、濃縮した。該残渣をHPLCにより精製し、23.8 mg (11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d), [ppm]= 1.73 (3H), 3.71-3.87 (1H), 3.92-4.04 (1H), 4.68-4.82 (1H), 6.41-6.50 (1H), 7.21-7.37 (4H), 7.43 (2H), 7.50-7.72 (6H), 8.05 (1H).

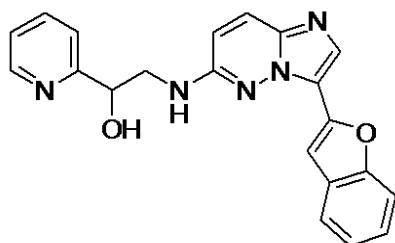
LC-MS (方法2): $R_t = 1.16$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 385$ [M+H] $^+$.

【0196】

実施例 2 2 方法 E

2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エタノール

【化 6 7】



1.5 mLの1-ブタノール中の、150 mg (0.56 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジンおよび154 mg (1.11 mmol)の2-アミノ-1-(ピリジン-2-イル)エタノールを、マイクロ波反応器にて、150 で6時間処理した。冷却した反応混合物を半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルを用いて4回抽出した。合した有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、濃縮した。該残渣をHPLCにより精製し、26.8 mg (12%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 3.38-3.53 (1H), 3.93-4.08 (1H), 5.05-5.18 (1H), 5.21-5.32 (1H), 6.61-6.73 (2H), 7.08-7.22 (3H), 7.36-7.44 (1H), 7.47-7.59 (3H), 7.61-7.70 (2H), 7.83 (1H), 8.51-8.57 (1H).

LC-MS (方法2): $R_t = 0.88$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 372$ [M+H] $^+$.

【0197】

10

20

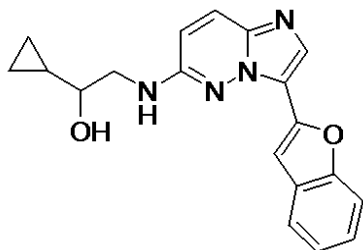
30

40

50

実施例 2 3

(+) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - シクロプロピルエタノール
【化 6 8】



10

1.5 mLのブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン および225 mg (2.23 mmol)の2-アミノ-1-シクロプロピルエタノールを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、107 mg (57%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 335 [M+H]^+$.

【 0 1 9 8 】

そのエナンチオマーは、キラルHPLC (キラルパック IC 5 μ m, 250x30 mm, ヘキサン / エタノール 90 : 10 + 0.1vol% ジエチルアミン, 40 mL/分)により分離した。

20

ピーク1 : 32 mg (17%), $[\alpha]_D^{25} = +149.4^\circ (1.00 ; \text{DMSO})$

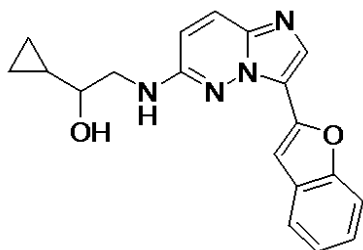
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), $[\text{ppm}] = 0.28-0.38$ (2H), 0.38-0.56 (2H), 0.91-1.02 (1H), 3.25-3.38 (2H および水シグナル), 3.61-3.70 (1H), 4.83-4.88 (1H), 6.85-6.91 (1H), 7.25-7.35 (3H), 7.56-7.60 (1H), 7.60-7.65 (1H), 7.65-7.70 (1H), 7.78-7.84 (1H), 7.89-7.94 (1H).

【 0 1 9 9 】

実施例 2 4

(-) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - シクロプロピルエタノール
【化 6 9】

30



1.5 mLのブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジンおよび225 mg (2.23 mmol) の2-アミノ-1-シクロプロピルエタノールを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、107 mg (57%)を生成した。

40

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 335 [M+H]^+$.

【 0 2 0 0 】

そのエナンチオマーは、キラルHPLC (キラルパック IC 5 μ m, 250x30 mm, ヘキサン / エタノール 90 : 10 + 0.1vol% ジエチルアミン, 40 mL/分)により分離した。

ピーク2 : 35 mg (18%), $[\alpha]_D^{25} = -162.4^\circ (1.00 ; \text{DMSO})$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), $[\text{ppm}] = 0.28-0.38$ (2H), 0.38-0.56 (2H), 0.92-1.02 (1H), 3.25-3.38 (2H および水シグナル), 3.62-3.70 (1H), 4.84-4.88 (1H), 6.85-6.92 (1H), 7.25-7.36 (3H), 7.56-7.60 (1H), 7.60-7.71 (2H), 7.78-7.84 (1H), 7.92 (1H).

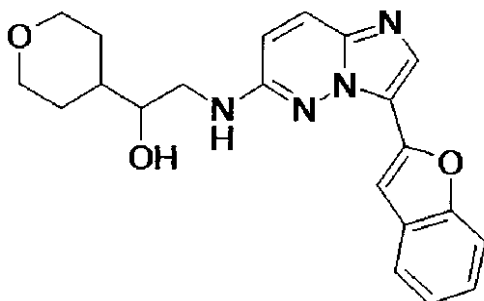
50

【0201】

実施例 25

(+) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノール

【化70】



10

1.5 mLのブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン、202 mg (1.11 mmol) の2-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール塩酸塩 (1:1) および93.4 mg (1.11 mmol) の炭酸水素ナトリウムを、120時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、81 mg (38%)を生成した。

20

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 379$ [M+H]⁺ .

【0202】

そのエナンチオマーは、キラルHPLC (キラルパック IC 5 μ m, 250x30 mm, ヘキサン / エタノール 90 : 10 + 0.1vol% ジエチルアミン, 40 mL/分)により分離した。

ピーク1 : 27 mg (12%), $[\alpha]_D^{25} = +98.4^\circ$ (1.00 ; DMSO)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm]= 1.24-1.78 (5H), 3.11-3.35 (2H, および水シグナル), 3.57-3.68 (2H), 3.82-3.93 (2H), 4.86 (1H), 6.85 (1H), 7.21-7.35 (3H), 7.52-7.66 (3H), 7.79 (1H), 7.89 (1H).

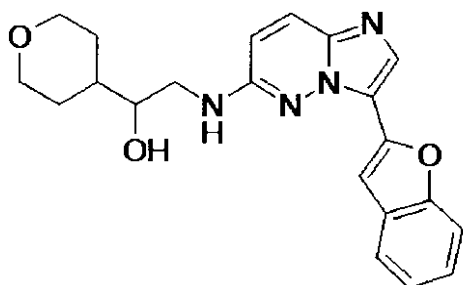
30

【0203】

実施例 26

(-) - 2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノール

【化71】



40

1.5 mLのブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン、202 mg (1.11 mmol) の2-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール塩酸塩 (1:1) および93.4 mg (1.11 mmol) の炭酸水素ナトリウムを、120時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精

50

製し、81 mg (38%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.91$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 379$ [M+H]⁺ .

【 0 2 0 4 】

そのエナンチオマーは、キラルHPLC (キラルパック IC 5 μ m, 250x30 mm, ヘキサン / エタノール 90 : 10 + 0.1vol% ジエチルアミン, 40 mL/分)により分離した。

ピーク2 : 26 mg (12%), $[\alpha]_D^{25} = -106.7^\circ$ (1.00 ; DMSO)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 1.30-1.54 (2H), 1.56-1.64 (1H), 1.65-1.80 (2H), 3.17-3.37 (2H, および水シグナル), 3.60-3.70 (2H), 3.86-3.95 (2H), 4.80-4.92 (1H), 6.84-6.92 (1H), 7.24-7.36 (3H), 7.56-7.60 (1H), 7.60-7.67 (2H), 7.78-7.85 (1H), 7.89-7.95 (1H).

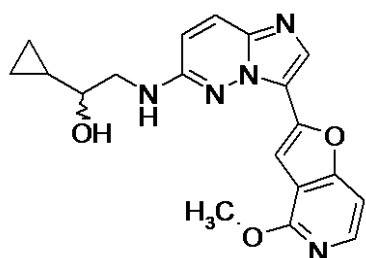
10

【 0 2 0 5 】

実施例 2 7

1 - シクロプロピル - 2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } エタノール

【 化 7 2 】



20

5.0 mLのブタン-1-オール中の、125 mg (0.42 mmol) の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ [3,2-c] ピリジン-2-イル)イミダゾ [1,2-b] ピリダジン および168.2 mg (1.66 mmol) の2-アミノ-1-シクロプロピルエタノールを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、50 mg (31%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.90$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 366$ [M+H]⁺ .

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 0.26-0.54 (4H), 0.85-0.98 (1H), 3.16-3.35 (1H, および水シグナル), 3.60-3.73 (1H), 4.00 (3H), 4.79-4.85 (1H), 6.82-6.90 (1H), 7.29-7.39 (2H), 7.46-7.50 (1H), 7.76-7.83 (1H), 7.87-7.91 (1H), 7.97-8.04 (1H)

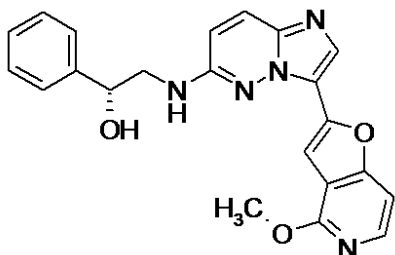
30

【 0 2 0 6 】

実施例 2 8

(1 R) - 2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - フェニルエタノール

【 化 7 3 】



40

5.0 mLのブタン-1-オール中の、100 mg (0.33 mmol) の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ [3,2-c] ピリジン-2-イル)イミダゾ [1,2-b] ピリダジン、91.2 mg (0.67 mmol) の(1S)-2-アミノ-1-フェニルエタノール、および0.116 mL (0.67 mmol) のN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを、72時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、70 mg (52%)を生成した。

50

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 402 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 3.21-3.31 (1H, および水シグナル) , 3.65-3.73 (1H) , 4.01 (3H) , 4.93-4.99 (1H) , 5.54-5.59 (1H) , 6.85-6.91 (1H) , 7.25-7.31 (1H) , 7.33-7.39 (3H) , 7.45-7.56 (4H) , 7.79-7.85 (1H) , 7.90-7.93 (1H) , 7.99-8.04 (1H) .

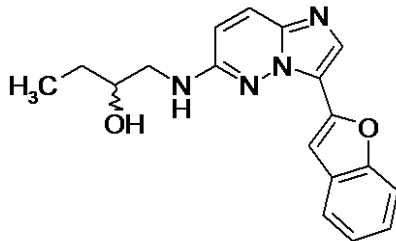
【 0 2 0 7 】

実施例 2 9

1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール

【 化 7 4 】

10



1.0 mLのブタン-1-オール中の、100 mg (0.37 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン および66.1 mg (0.74 mmol) の1-アミノブタン-2-オールを、マイクロ波反応器にて、25時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、35.7 mg (30%)を生成した。

20

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.98$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 323 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 0.95 (3H) , 1.36-1.66 (2H) , 3.19-3.30 (1H, および水シグナル) , 3.41-3.52 (1H) , 3.69-3.82 (1H) , 4.77 (1H) , 6.85 (1H) , 7.25 (3H) , 7.55 (1H) , 7.57-7.66 (2H) , 7.78 (1H) , 7.89 (1H) .

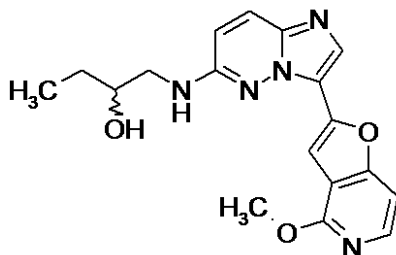
【 0 2 0 8 】

実施例 3 0

1 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } ブタン - 2 - オール

【 化 7 5 】

30



4.0 mLのブタン-1-オール中の、100 mg (0.33 mmol) の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ [3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン および118.6 mg (1.33 mmol) の1-アミノブタン-2-オールを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、15 mg (13%)を生成した。

40

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.87$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 354 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 0.97-1.04 (3H) , 1.42-1.66 (2H) , 3.12-3.20 (1H) , 3.48-3.57 (1H) , 3.75-3.84 (1H) , 4.02 (3H) , 4.77-4.81 (1H) , 6.86-6.92 (1H) , 7.30-7.38 (2H) , 7.48-7.52 (1H) , 7.79-7.85 (1H) , 7.90-7.95 (1H) , 8.00-8.06 (1H) .

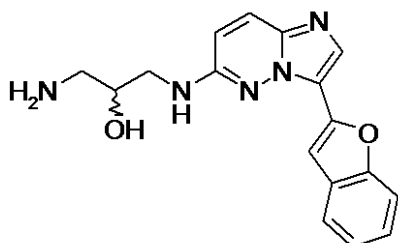
【 0 2 0 9 】

実施例 3 1

1 - アミノ - 3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } プロパン - 2 - オール

50

【化76】



3.0 mLのブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン および150.4 mg (1.67 mmol) の1,3-ジアミノプロパン-2-オールを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、ギ酸を含有する185 mg の生成物を生成した。

10

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.61$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 324 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 2.67-2.77 (1H), 2.87-2.95 (1H), 3.35-3.53 (2H), 3.93-4.03 (1H), 6.81-6.88 (1H), 7.21-7.33 (2H), 7.40-7.48 (1H), 7.60 (2H), 7.66-7.72 (1H), 7.77-7.84 (1H), 7.91 (1H).

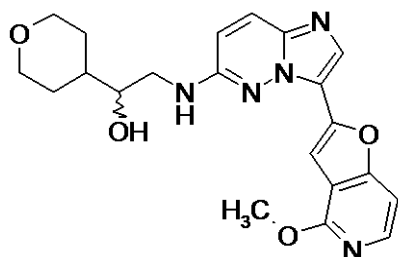
【0210】

実施例32

2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エタノール

20

【化77】



4.0 mL のブタン-1-オール中の、100 mg (0.33 mmol) の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ [3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン、145.0 mg (0.80 mmol) の2-アミノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール塩酸塩 (1:1) および141 mg (1.33 mmol) の炭酸ナトリウムを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、11 mg (8%)を生成した。

30

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.83$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 410 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 1.35-1.43 (1H), 1.52-1.59 (1H), 1.60-1.65 (1H), 1.66-1.74 (1H), 1.76-1.81 (1H), 3.09-3.15 (1H), 3.64-3.69 (1H), 3.69-3.75 (1H), 3.92-3.97 (2H), 4.03-4.06 (3H), 4.88-4.95 (1H), 6.90-6.94 (1H), 7.37-7.39 (1H), 7.41-7.45 (1H), 7.50-7.53 (1H), 7.83-7.86 (1H), 7.93-7.96 (1H), 8.04-8.07 (1H).

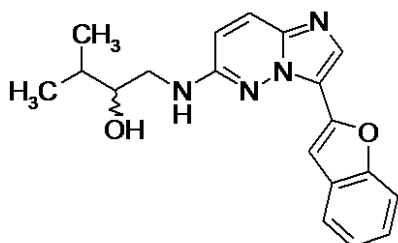
40

【0211】

実施例33

1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - メチルブタン - 2 - オール

【化78】



1.0 mL のブタン-1-オール中の、100 mg (0.37 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン および76.5 mg (0.74 mmol) の1-アミノ-3-メチルブタン-2-オールを、25時間、150 で、マイクロ波反応器にて攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、31.5 mg (25%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.08$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 337 [M+H]^+$.

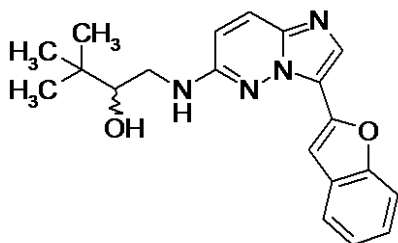
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 0.96 (6H), 1.69-1.82 (1H), 3.13-3.25 (1H), 3.52-3.65 (2H), 4.70-4.76 (1H), 6.85 (1H), 7.27 (3H), 7.54-7.65 (3H), 7.78 (1H), 7.89 (1H) .

【0212】

実施例34

1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 , 3 - ジメチル - ブタン - 2 - オール

【化79】



1.0 mL のブタン-1-オール中の、100 mg (0.37 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンおよび86.9 mg (0.74 mmol) の1-アミノ-3,3-ジメチルブタン-2-オールを、25時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、7 mg (5%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.18$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 351 [M+H]^+$.

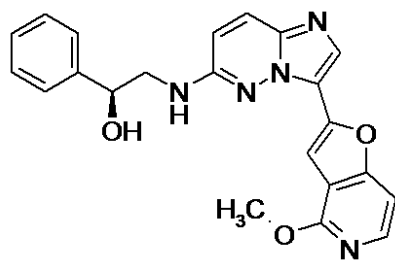
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 0.97 (9H), 2.96-3.08 (1H), 3.41-3.51 (1H), 3.72-3.84 (1H), 4.75-4.83 (1H), 6.81-6.88 (1H), 7.18-7.33 (3H), 7.50-7.56 (1H), 7.57-7.63 (2H), 7.74-7.81 (1H), 7.86-7.91 (1H) .

【0213】

実施例35

(1S) - 2 - { [3 - (4 - メトキシフロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - アミノ } - 1 - フェニルエタノール

【化80】



5.0 mL のブタン-1-オール中の、100 mg (0.33 mmol) の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ

10

20

30

40

50

[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン、91.2 mg (0.67 mmol) の(1S)-2-アミノ-1-フェニルエタノール および0.116 mL (0.67 mmol) のN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミンを、72時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、29 mg (21%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.99$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 402 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 3.27 (1H, および水シグナル), 3.65-3.73 (1H), 3.99-4.04 (3H), 4.93-5.00 (1H), 5.55-5.58 (1H), 6.86-6.90 (1H), 7.26-7.32 (1H), 7.33-7.39 (3H), 7.45-7.55 (4H), 7.80-7.84 (1H), 7.90-7.94 (1H), 8.00-8.04 (1H)

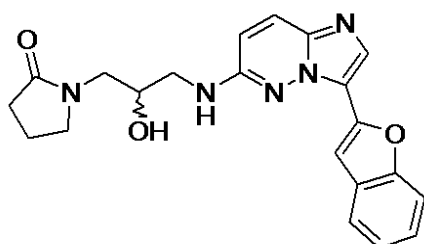
【 0 2 1 4 】

10

実施例 3 6

1 - (3 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 2 - ヒドロキシ - プロピル) ピロリジン - 2 - オン

【化 8 1】



20

5.0 mL のブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン および264.0 mg (1.67 mmol) の1-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-2-オンを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、116 mg (53%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.84$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 392 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 1.81-1.93 (2H), 2.15-2.24 (2H), 3.20-3.36 (3H, および水シグナル), 3.38-3.53 (3H), 3.99-4.10 (1H), 5.13-5.19 (1H), 6.83-6.89 (1H), 7.21-7.32 (3H), 7.57 (2H), 7.70-7.76 (1H), 7.78 (1H), 7.90 (1H).

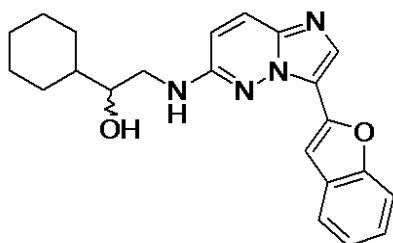
【 0 2 1 5 】

30

実施例 3 7

2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - シクロヘキシル - エタノール

【化 8 2】



40

1.0 mL のブタン-1-オール中の、100 mg (0.37 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン および106.2 mg (0.74 mmol) の2-アミノ-1-シクロヘキシルエタノールを、25時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、91 mg (65%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.25$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 377 [M+H]^+$.

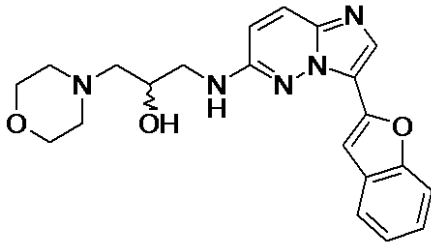
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 0.99-1.33 (5H), 1.36-1.50 (1H), 1.57-1.79 (4H), 1.82-1.92 (1H), 3.10-3.21 (1H), 3.56-3.68 (2H), 4.67-4.72 (1H), 6.82-6.88 (1H), 7.20-7.33 (3H), 7.53-7.63 (3H), 7.76 (1H), 7.89 (1H).

【 0 2 1 6 】

50

実施例 38

1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - (モルホリン - 4 - イル) プロパン - 2 - オール
【化 8 3】



10

5.0 mL のブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン、334.1 mg (1.34 mmol) の1-アミノ-3-(モルホリン-4-イル)プロパン-2-オールエタンジオエート(1:1) および294.2 mg (2.78 mmol) の炭酸水素ナトリウムを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、53 mg (24%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.67$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 394$ [M+H]⁺.

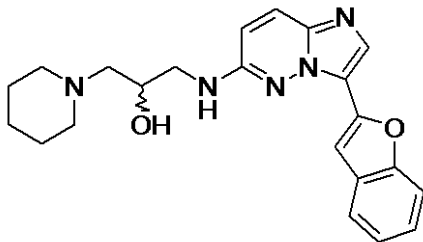
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 2.34-2.43 (3H, and DMSO signal), 3.23-3.33 (1H, および水シグナル), 3.48-3.64 (5H), 3.94-4.05 (1H), 4.77-4.83 (1H), 6.84-6.90 (1H), 7.19-7.34 (3H), 7.54-7.66 (3H), 7.76-7.82 (1H), 7.88-7.92 (1H).

20

【 0 2 1 7 】

実施例 39

1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール
【化 8 4】



30

5.0 mL のブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン および264.0 mg (1.67 mmol) の1-アミノ-3-(ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オールを、48 時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、148 mg (67%)を生成した。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.70$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 392$ [M+H]⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 1.27-1.39 (2H), 1.46 (4H), 2.43 (3H, DMSO signal), 3.19-3.31 (1H), 3.53-3.64 (1H), 3.94-4.04 (1H), 6.87 (1H), 7.21-7.33 (3H), 7.53-7.66 (3H), 7.79 (1H), 7.90 (1H).

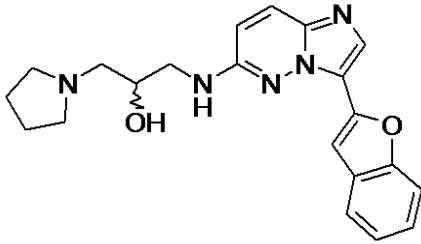
40

【 0 2 1 8 】

実施例 40

1 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール

【化 8 5】



4.0 mL のブタン-1-オール中の、150 mg (0.56 mmol) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジンおよび240.6 mg (1.67 mmol) の1-アミノ-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールを、48時間、150 で攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、87 mg (41%)を生成した。

10

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.67$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 378 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 1.68 (4H), 2.60-2.70 (5H), 2.72-2.78 (1H), 3.24-3.32 (1H), 3.55-3.63 (1H), 3.98-4.05 (1H), 6.86 (1H), 7.27 (3H), 7.55 (1H), 7.57-7.66 (2H), 7.79 (1H), 7.90 (1H).

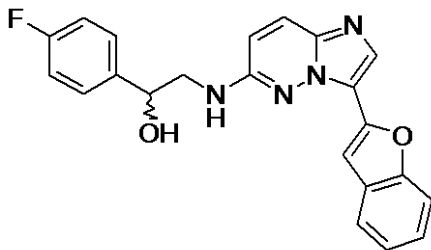
【 0 2 1 9 】

実施例 4 1

2 - { [3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] アミノ } - 1 - (4 - フルオロ - フェニル) エタノール

20

【化 8 6】



2.0 mL ブタン-1-オール中の、200 mg (0.74 mmol)の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン および230.0 mg (1.48 mmol) の2-アミノ-1-(4-フルオロフェニル)エタノールを、12 時間、150 で、マイクロ波反応器にて攪拌した。該溶媒を取り除いた。その残渣をHPLCにより精製し、27 mg (9%)を生成した。

30

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.27$ 分 ; MS (ESIpos) $m/z = 389 [M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) , [ppm]= 3.43-3.49 (1H), 3.65-3.71 (1H), 4.99-5.04 (1H), 5.66-5.69 (1H), 6.86-6.90 (1H), 7.18-7.23 (2H), 7.29-7.36 (2H), 7.43-7.47 (1H), 7.49-7.53 (2H), 7.57-7.58 (1H), 7.62-7.66 (2H), 7.82-7.86 (1H), 7.93-7.96 (1H).

【 0 2 2 0 】

参照化合物

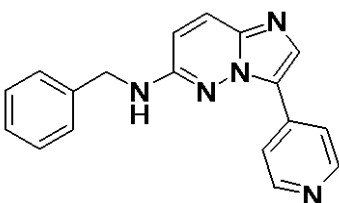
実施例 R 1、方法 G

40

N - ベンジル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - アミン

(国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 3 6 7 3 号の実施例 1 0 2)

【化 8 7】



50

70 mg (0.26 mmol, 純度80%) の3-(1-ベンゾフラ2-イル)-6-クロロイミダゾ [1,2-b]ピリダジン、42 mg (0.39 mmol) のベンジルアミン、4.8 mg (0.005 mmol) のトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム、6.5 mg (0.01 mmol) の(Rac)-BINAP および50 mg (0.52 mmol) のNaO^tBuを、100 にまで一晩中、2 mLのDMF中で加熱した。

【 0 2 2 1 】

該溶媒を蒸発させた。その残渣を、酢酸エチルと水の混合物に取った。その水層を、酢酸エチル用いて抽出した。合した有機層を蒸発させ、得られた粗生成物をHPLCにより精製し、31 mg (39%) の標記化合物を固形物質として生成した。

¹H-NMR (300 MHz, クロロホルム-d), [ppm] = 4.64 (2H), 4.85-4.95 (1H), 6.59 (1H), 7.30-7.49 (4H), 7.75 (1H), 7.90 (2H), 7.97 (1H), 8.60 (2H).

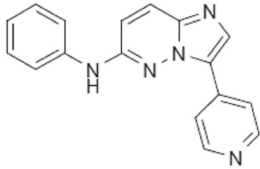
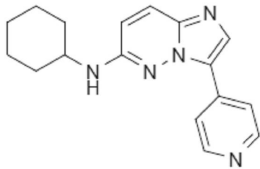
LC-MS (方法 1): R_t = 0.64分; MS (ESIpos) m/z = 302 [M+H]⁺.

【 0 2 2 2 】

表 4 に列記した参照化合物は、方法 G と同様にして製造した。

表4

【表 4 - 1】

実施例	構造	名称	¹ H NMR	LCMS Rt [分] (方法)	LCMS MS (ESIpos) m/z [M + H] ⁺	収率 [%]
R2	 <p>国際公開第2007/013673号 実施例47</p>	N-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-アミン	300 MHz クロホルム-d , δ [ppm] = 6.67 (1H), 6.81 (1H), 7.13-7.22 (1H), 7.37-7.47 (2H), 7.51-7.58 (2H), 7.86 (1H), 8.02-8.08 (3H), 8.68 (2H)	0.65 (1)	288	35
R3	 <p>国際公開第2007/013673号 実施例44</p>	N-シクロヘキシル-3-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリジン-6-アミン	300 MHz, クロホルム-d, δ [ppm] = 1.18-1.58 (4H), 1.64-1.94 (4H), 2.13-2.32 (2H), 3.64-3.93 (1H), 4.36 (1H), 6.49 (1H), 7.70 (1H), 7.99 (1H), 8.05-8.13 (2H), 8.62-8.71 (2H)	0.72 (1)	294	55

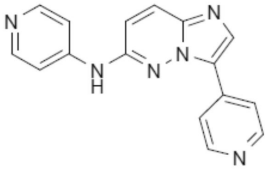
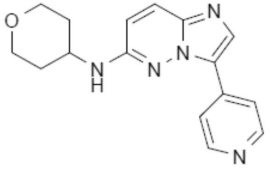
10

20

30

40

【表 4 - 2】

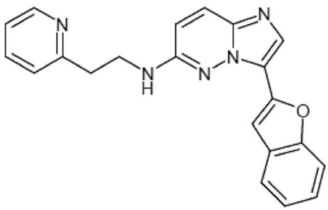
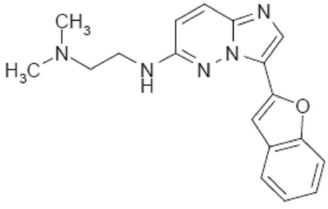
R4	 <p>国際公開第2007/013673号 実施例106</p>	<p>N, 3-ジ[°](ピ[°] リジン-4-イル)-イミダゾ[°]- [1, 2-b]-ピ[°] リタジン-6 -アミン</p>	<p>300 MHz, クロロホルム-d, δ ppm] = 6.93 (1 H), 7.61 (2H), 7.8 7 (1H), 7 .96-8.00 (3H), 8.3 9 (2H), 8 .67 (2H)</p>	<p>0.4 3 (1)</p>	<p>289</p>	<p>41</p>
R5	 <p>国際公開第2007/013673号 実施例16</p>	<p>3-(ピ[°]リジン -4-イル)-N- (テトラヒドロ -2H-ピ[°]ラン- 4-イル)-イミタ ゾ[°]-[1, 2- b]-ピ[°]リタジ ン-6-アミン</p>	<p>300 MHz, クロロホルム-d, δ [ppm] = 1.55-1 .71 (2H), 2.21 (2H) , 3.53-3 .69 (2H), 3.97-4.1 4 (3H), 4 .43 (1H), 6.52 (1H) , 7.74 (1 H), 7.97 -8.08 (3H) , 8.66 (1 H)</p>	<p>0.5 2 (1)</p>	<p>296</p>	<p>48</p>

10

20

30

【表 4 - 3】

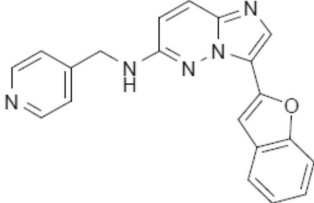
R6	 <p>国際公開第2007/025540号 実施例5.18</p>	<p>3-(1-ベンゾ フラン-2-イル)-N-[2-(ビ リジン-2-イ ル)エチル]イミ ダゾ [1,2-b]ピリダジ ン-6-アミン</p>	<p>¹H-NMR (4 00 MHz, D MSO-d₆), δ [ppm]= 3.21 (2H) , 3.75-3 .86 (2H), 6.79 (1H) , 7.25-7 .35 (3H), 7.37 (1H) , 7.43 (1 H), 7.60 -7.66 (2H) , 7.73 (1 H), 7.74 -7.79 (1H) , 7.83 (1 H), 7.95 (1H), 8. 60-8.64 (1 H)</p>	0.8 5 (2)	356	6	10	20
R7	 <p>国際公開第2007/025540号 実施例5.250</p>	<p>N'-[3-(1- ベンゾフラン- 2-イル)イミ ダゾ [1,2-b]ピリダジ ン-6-イル]-N,N -ジメチルエ タミ ン</p>	<p>¹H-NMR (4 00 MHz, D MSO-d₆), δ [ppm]= 2.32 (6H) , 2.67 (2 H), 3.54 (2H), 6. 87 (1H), 7.27 (3H) , 7.61-7. 65 (2H), 7.67 (1H) , 7.83 (1 H), 7.94 (1H)</p>	0.7 2 (2)	322	28	30	40

【0223】

表 5 に示す参照化合物は、方法 B と同様にして製造した。表 5 に示す保持時間は、L C M S 方法 2 を用いて得られた。

表 5

【表5】

実施例	構造	名称	¹ H NMR	LCMS Rt [min]	LCMS MS (ESIpos) m/z [M+H] ⁺	収率 [%]
R8	 <p>国際公開第2007/025540号 実施例5.85</p>	3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-アミン	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆), δ [ppm]= 4.66 (2H), 6.93 (1H), 7.08 (1H), 7.28 (2H), 7.49-7.53 (2H), 7.56-7.60 (1H), 7.61-7.66 (1H), 7.88-7.93 (2H), 7.96 (1H), 8.53-8.59 (2H)	0.76	342	11

10

20

【0224】

さらに、本発明の式(I)の化合物は、当業者には既知のいずれかの方法によって、本明細書に記載のいずれかの塩に変換することができる。同様に、本発明の式(I)の化合物の塩はいずれも、当業者には既知のいずれかの方法によって、その遊離形の化合物に変換することができる。

30

【0225】

本発明の化合物の医薬組成物

本発明は、1以上の本発明の化合物を含有する医薬組成物にも関する。これらの組成物は、その必要のある患者への投与により所望の薬理効果を達成するために利用され得る。本発明の目的のために、患者は、特定の状態または疾患の処置の必要のあるヒトを含む哺乳動物である。従って、本発明は、医薬上許容される担体および医薬上有効量の本発明の化合物またはその塩よりなる、医薬組成物を含む。医薬上許容される担体は、好ましくは、該担体に起因するいずれかの副作用が有効成分の有益な効果を損なわないように、該有効成分の有効な活性と一致する濃度で、患者に対して比較的無毒で且つ害のない担体である。化合物の医薬上有効量は、好ましくは、処置される特定の状態に対して結果を生じ又は影響を与える量である。本発明の化合物は、当該分野で周知の医薬上許容される担体と共に、いずれかの有効な通常の投薬単位形、例えば即時放出(immediate release)、持続放出および徐放製剤を用いて、経口、非経口、局所、経鼻、眼科的、経眼、舌下、直腸、経膈および他の経路にて投与され得る。

40

【0226】

経口投与のために、該化合物は、固形製剤または液状製剤、例えばカプセル剤、ピル、錠剤、トローチ、ロゼンジ、メルト剤(melt)、粉剤、液剤、懸濁剤またはエマルション

50

に製剤化することができ、医薬組成物の製造に関する当業者に既知の方法に従って調製することができる。固形の単位剤形は、例えば界面活性剤、潤滑剤、および不活性充填剤、例えばラクトース、スクロース、リン酸カルシウムおよびコーンスターチを含有する一般的な硬質または軟質ゼラチンカプセルタイプであってよい。

【0227】

他の実施態様において、本発明の化合物は、通常の錠剤基剤、例えばラクトース、スクロースおよびコーンスターチを、結合剤、例えばアカシア、コーンスターチまたはゼラチン、投与後に該錠剤の崩壊および溶解を補助することを意図した崩壊剤、例えばジャガイモ澱粉、アルギン酸、コーンスターチおよびグアーゴム、トラガカントゴム、アカシア、錠剤顆粒の流動を改善すること及び錠剤材料が錠剤ダイとパンチの表面に付着するのを防止することを意図した潤滑材、例えばタルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛、錠剤の審美的品質を高めること及び錠剤を患者により許容されるものとするのが意図された染料、着色剤および香味料 (flavouring agent)、例えばペパーミント、ウィンターグリーン油、チェリー香味と組み合わせて打錠されてもよい。経口の液剤形における使用に適切な賦形剤は、リン酸二カルシウムおよび希釈剤、例えば水およびアルコール、例えばエタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールを含み、医薬上許容される界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤の添加を含んでも含まなくてもよい。様々な他の材料が、コーティング剤として、あるいは、投与単位の物理的形態を変更するために存在してよい。例えば、錠剤、ピルまたはカプセル剤は、セラック、糖または両方でコーティングされてよい。

10

20

【0228】

分散可能な粉剤および顆粒剤は、水性懸濁剤の調製に適している。それらは、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1種上の防腐剤を含む混合物中の有効成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上記したもので例示される。さらなる賦形剤は、例えば、上記の甘味料、香味料および着色剤が存在してもよい。

【0229】

本発明の医薬組成物はまた、水中油エマルションの形であってよい。該油相は、流動パラフィンなどの植物油または植物油の混合物であってよい。適切な乳化剤は、(1)アカシアゴムおよびトラガカントゴムなどの天然ゴム、(2)大豆レシチンなどの天然リン脂質、(3)脂肪酸と無水ヘキシトールから誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンオレイン酸モノエステル、(4)該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートであってよい。該エマルションは、甘味剤および香味料を含んでもよい。

30

【0230】

油性懸濁剤は、有効成分を、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油、ココナツ油などに、または鉱物油、例えば流動パラフィンに懸濁させることによって製剤化できる。油性懸濁剤は、増粘剤、例えばミツロウ、硬質パラフィンまたはセチルアルコールなどを含んでよい。該懸濁剤は、1種以上の防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピルなど；1種以上の着色剤；1種以上の香味料；および1種以上の甘味料、例えばスクロースまたはサッカリンを含んでよい。

40

【0231】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味料、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはスクロース等と共に製剤化してよい。そのような製剤はまた、保護剤および防腐剤、例えばメチルおよびプロピルパラベン、ならびに香味料および着色剤を含んでよい。

【0232】

本発明の化合物はまた、非経口で、すなわち、皮下、静注、眼内、滑膜内、筋肉内または腹腔内に、無菌の液体または液体混合物であってよい医薬上の担体と共に、好ましくは生理学的に許容される希釈剤、例えば水、生理食塩水、水性デキストロース (aqueous dextrose) および関連する糖液、アルコール、例えばタノール、イソプロパノールまたはヘ

50

キサデシルアルコール、グリコール類、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、グリセロール、ケタール類、例えば2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル類、ポリ(エチレングリコール)400、油、脂肪酸、脂肪酸エステルもしくは脂肪酸グリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリド中の化合物の注射可能調剤として、さらなる医薬上許容される界面活性剤、例えば石鹼もしくは洗剤、懸濁化剤、例えばペクチン、カルボマー類、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、もしくはカルボキシメチルセルロース、または乳化剤及びその他の医薬上のアジュバントを伴って又は伴わずに、投与することができる。

【0233】

本発明の非経口製剤に使用できる油の例としては、鉱油、動物油、植物油または合成油、例えば落花生油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ワセリンおよび鉱物油である。適切な脂肪酸は、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸を含む。適切な脂肪酸エステル類は、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルがある。適切な石鹼は、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウム、およびトリエタノールアミン塩を含み、適切な洗剤は、陽イオン洗剤、例えばジメチルジアルキルハロゲン化アンモニウム、アルキルピリジニウムハライドおよびアルキルアミンアセテート；陰イオン洗剤、例えばアルキル、アリールおよびオレフィンスルホン酸、アルキル、オレフィン、エーテルおよび硫酸モノグリセリドおよびスルホスクシネート；非イオン洗剤、例えば脂肪アミノオキシド類、脂肪酸アルカノールアミド類、およびポリ(オキシエチレンオキシプロピレン)またはエチレンオキシドもしくはプロピレンオキシドコポリマー類；および両性洗剤、例えば、アルキル-ベータ-アミノプロピオネートおよび2-アルキルイミダゾリン4級アンモニウム塩、ならびに混合物を含む。

【0234】

本発明の非経口組成物は、典型的には溶液中に約0.5重量%~約25重量%の有効成分を含有しうる。防腐剤および緩衝剤も有利に使用できる。注射部位における刺激を最小にする又は無くすためには、該組成物は、親水性-親油性バランス(HLB)が約12~約17の非イオン界面活性剤を含有しうる。そのような製剤中の界面活性剤の量は、約5重量%~約15重量%の範囲が好ましい。界面活性剤は、上記HLBを有する単一成分であってもよく、または所望のHLBを有する2種以上の成分の混合物であってもよい。

【0235】

非経口製剤に使用される界面活性剤の例示としては、一群のポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、例えばソルビタンオレイン酸モノエステル、およびプロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合により形成されるエチレンオキシドと疎水性塩基との高分子量付加物(high molecular weight adduct)である。

【0236】

医薬組成物は、無菌の注射可能水性懸濁液の形であってよい。そのような懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアカシアゴム；分散剤または湿潤剤(天然のホスファチド、例えばレシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えば、ヘプタデカ-エチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(polyoxyethylene sorbitol monooleate)、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(polyoxyethylene sorbitan monooleate)であってよい)を使用して、既知方法に従い製剤化し得る。

【0237】

注射可能な滅菌調剤は、非経口上許容される無毒な希釈剤または溶媒中の注射可能な滅菌溶液または懸濁液であってよい。用いられ得る希釈剤および溶媒は、例えば、水、リ

10

20

30

40

50

ンゲル溶液、等張塩化ナトリウム溶液および等張グルコース溶液である。加えて、滅菌不揮発性油が、溶媒または懸濁媒質 (suspending media) として通常使用される。この目的に関して、いずれかの混合不揮発性油、例えば合成モノグリセリドまたはジグリセリドを用いてもよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に用いてもよい。

【0238】

本発明の組成物はまた、薬物の直腸投与用の坐剤の形で投与してもよい。これらの組成物は、常温で固体であるが直腸温度では液体であり、従って直腸内では融解して薬物を放出し得る適切な非刺激性の賦形剤と薬物とを混合することで調製することができる。そのような材料は、例えば、カカオ脂およびポリエチレングリコールである。

【0239】

本発明の方法において用いられる別の製剤は、経皮送達装置 (「パッチ」) を用いられる。そのような経皮パッチは、制御量での本発明の化合物の連続または不連続の注入を提供するために用いることができる。医薬剤を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当該分野で周知である (例えば、1991年6月1日に発行された米国特許第5,023,252号を参照のこと。この文献は引用により本明細書に組み込まれる)。そのようなパッチは、医薬物質の連続的な、拍動性の、またはオンデマンドの送達のために構成され得る。

【0240】

非経口投与用の放出制御製剤は、当該分野で公知のリポソーム、重合体マイクロスフェアおよび重合体ゲル製剤を含む。

【0241】

機械的な送達装置を介して、該医薬組成物を患者に導入することが望ましい又は必要な場合がある。医薬品送達のための機械的な送達装置の構成および使用は当該分野で周知である。例えば、薬物を脳に直接投与するための直接的な技術は、通常、血液脳関門を迂回するための、薬物送達カテーテルの患者の脳室系への設置を含む。そのような埋め込み可能な送達系の1つは、身体の特定の解剖学的領域に薬剤を輸送するために用いられるものであるが、1991年4月30日に発行された米国特許第5,011,472号に記載されている。

【0242】

本発明の組成物はまた、所望により又は必要に応じて、一般に担体または希釈剤と称される、通常の他の医薬上許容される配合成分を含有してもよい。適当な剤形のそのような組成物を製造する従来の方法を利用することができる。そのような成分および手順は、次の文献に記載されているものを含み、各文献は、引用により本明細書に組み込まれる: Powell, M.F. et al., 「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; および Nema, S. et al., 「Excipients and Their Use in Injectable Products」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171。

【0243】

その意図する投与経路用の組成物を製剤化するために、必要に応じて使用できる一般的に使用される医薬成分は、以下のものを含む:

酸性化剤 (例としては、限定するものではないが、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸を含む);

アルカリ化剤 (例としては、限定するものではないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンを含む);

吸着剤 (例としては、限定するものではないが、粉末セルロースおよび活性炭を含む)

;

10

20

30

40

50

エアロゾル噴射剤（例としては、限定するものではないが、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $F_2C_1C - CClF_2$ および $CClF_3$ を含む）；

空気置換剤（air displacement agent）（例としては、限定するものではないが、窒素およびアルゴンを含む）；

抗真菌性防腐剤（例としては、限定するものではないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムを含む）；

抗菌性防腐剤（例としては、限定するものではないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルを含む）；

抗酸化剤（例としては、限定するものではないが、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシド酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムを含む）；

結合剤（例としては、限定するものではないが、ブロックポリマー、天然ゴムおよび合成ゴム、ポリアクリレート類、ポリウレタン類、シリコーン類、ポリシロキサン類およびスチレン - ブタジエン共重合体類を含む）；

緩衝化剤（例としては、限定するものではないが、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物を含む）；

【0244】

担体試薬（例としては、限定するものではないが、アカシアシロップ、芳香性シロップ、芳香性エリキシル、チェリーシロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱物油、落花生油、ゴマ油、静菌性の塩化ナトリウム注射液、および静菌性の注射用水を含む）；

キレート剤（例としては、限定するものではないが、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸を含む）；

着色剤（例としては、限定するものではないが、FD&CレッドNo. 3、FD&CレッドNo. 20、FD&CイエローNo. 6、FD&CブルーNo. 2、D&CグリーンNo. 5、D&CオレンジNo. 5、D&CレッドNo. 8、カラメルおよび赤色酸化第二鉄を含む）；

清澄剤（例としては、限定するものではないが、ベントナイトを含む）；

乳化剤（例としては、限定するものではないが、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン50を含む）；

カプセル化剤（例としては、限定するものではないが、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースを含む）；

調味料（flavourant）（例としては、限定するものではないが、アニス油、桂皮油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油、およびバニリンを含む）；

湿潤剤（例としては、限定するものではないが、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールを含む）；

研和剤（例としては、限定するものではないが、鉱物油およびグリセリンを含む）；

油（例としては、限定するものではないが、落花生油、鉱物油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油および植物油を含む）；

【0245】

軟膏基剤（例としては、限定するものではないが、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性流動ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏、およびローズ水軟膏を含む）；

透過促進剤（経皮送達）（例としては、限定するものではないが、モノヒドロキシアアルコールまたはポリヒドロキシアアルコール、1価もしくは多価アルコール、飽和もしくは不

10

20

30

40

50

飽和脂肪アルコール、飽和もしくは不飽和脂肪酸エステル、飽和もしくは不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン類、アミド類、エーテル類、ケトン類および尿素類を含む)；

可塑剤(例としては、限定するものではないが、フタル酸ジエチルおよびグリセロールを含む)；

溶媒(例としては、限定するものではないが、エタノール、コーン油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱物油、オレイン酸、ピーナツ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水、および灌注(irrigation)用滅菌水を含む)；

硬化剤(例としては、限定するものではないが、セチルアルコール、セチルエステルワックス、ミクロクリスタリンワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白ろうおよび黄ろうを含む)；

坐剤基剤(例としては、限定するものではないが、カカオ脂およびポリエチレングリコール類(混合物)を含む)；

界面活性剤(例としては、限定するものではないが、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール 10、オキストキシノール(oxtoxynol) 9、ポリソルベート 80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびモノパルミチン酸ソルビタンを含む)；

懸濁化剤(例としては、限定するものではないが、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントゴムおよびビーゴム(veegum)を含む)；

【0246】

甘味剤(例としては、限定するものではないが、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびスクロースを含む)；

錠剤付着防止剤(tablet anti-adherent)(例としては、限定するものではないが、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを含む)；

錠剤結合剤(tablet binder)(例としては、限定するものではないが、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性の糖(compressible sugar)、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、無架橋ポリビニルピロリドン、およびアルファー化デンプンを含む)；

錠剤およびカプセル剤の希釈剤(例としては、限定するものではないが、第二リン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンを含む)；

錠剤コーティング剤(例としては、限定するものではないが、液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、およびセラックを含む)；

直接圧縮錠剤賦形剤(例としては、限定するものではないが、第二リン酸カルシウムを含む)；

錠剤崩壊剤(例としては、限定するものではないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリリン(polacrillin)カリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびデンプンを含む)；

【0247】

錠剤流動促進剤(例としては、限定するものではないが、コロイドシリカ、コーンスターチおよびタルクを含む)；

錠剤滑剤(例としては、限定するものではないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛を含む)；

錠剤/カプセル剤不透明剤(opaquant)(例としては、限定するものではないが、二酸

10

20

30

40

50

化チタンを含む) ;

錠剤光沢剤 (polishing agent) (例としては、限定するものではないが、カルナウバワックスおよび白口ウを含む) ;

増稠剤 (例としては、限定するものではないが、ミツロウ、セチルアルコールおよびパラフィンを含む) ;

等張化剤 (例としては、限定するものではないが、デキストロースおよび塩化ナトリウムを含む) ;

増粘剤 (viscosity increasing agent) (例としては、限定するものではないが、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー類、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントゴムを含む) ; および

湿潤剤 (例としては、限定するものではないが、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレン酸ソルビトール、およびステアリン酸ポリオキシエチレンを含む)

【0248】

本発明にかかる医薬組成物を以下に例示する :

滅菌IV溶液 : 本発明の所望の化合物の5 mg/mL溶液は、無菌の注射用水を用いて作製され、必要に応じてそのpHは調整されてよい。この溶液は、1~2 mg/mLへと無菌5%デキストロースを用いて投与用に希釈され、そして約60分間かけて静脈内注入 (IV infusion) として投与される。

【0249】

IV投与用の凍結乾燥粉末剤 : 滅菌調剤は、(i) 本発明の所望の化合物、凍結乾燥粉末として100~1000 mg、(ii) クエン酸ナトリウム、32~327 mg/mL、および(iii) デキストラン40、300~3000 mgを用いて製造できる。この製剤は、無菌の注射可能な生理食塩水またはデキストロース5%溶液を用いて、濃度10~20 mg/mLに再構成し、更に生理食塩水またはデキストロース5%にて0.2~0.4 mg/mLへと希釈し、そして静脈内ボラス (IV bolus) または静脈内注入のいずれかで15~60分かけて投与する。

【0250】

筋肉内懸濁剤 : 以下の液剤または懸濁剤を、筋肉内注射用に調製できる :

50 mg/mLの本発明の所望の水不溶性化合物

5 mg/mLのカルボキシメチルセルロースナトリウム

4 mg/mLのTWEEN 80

9 mg/mLの塩化ナトリウム

9 mg/mLのベンジルアルコール。

【0251】

ハードシェルカプセル剤 : 多数の単位カプセル剤は、標準的な2片の硬ゼラチン (hard galantine) カプセルのそれぞれに、100 mgの粉末有効成分、150 mgのラクトース、50 mgのセルロースおよび6 mgのステアリン酸マグネシウムを充填することで調製される。

【0252】

軟ゼラチンカプセル : 大豆油、綿実油またはオリーブ油などの消化性油中の有効成分混合物を調製し、容量移送式ポンプを利用して融解ゼラチンに注入し、100 mgの有効成分を含有する軟ゼラチンカプセルを形成させる。このカプセル剤を洗浄し、乾燥させる。該有効成分を、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解して、水混和性医薬混合物を製造できる。

【0253】

錠剤 : 多数の錠剤は、その投薬単位が100 mgの有効成分、0.2 mgのコロイド状二酸化ケイ素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mgのデンプンおよび98.8 mgのラクトースとなるように、通常の手順に製造さ

10

20

30

40

50

れる。適切な水性および非水性のコーティングは、嗜好性を高めるため、エレガンスおよび安定性を改善するため、又は吸収を遅らせるために、適用してよい。

【0254】

即時放出型錠剤/カプセル剤： これらは通常の及び新規な工程で製造される固形の経口投与形態である。該単位は、医薬の即時の溶解と放出のために、水を用いずに経口服用される。有効成分を、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤などの成分を含有する液体中で混合する。これらの液体を、凍結乾燥および固相 (solid state) 抽出法により、固形の錠剤またはカプレットに凝固する。該薬物化合物を、粘弾性および熱弾性の糖類およびポリマー類または発泡性成分と一緒に圧縮し、水を必要としない即時放出を意図した多孔質性マトリクスを生成しうる。

10

【0255】

併用療法

本発明の化合物を、単独の医薬品として、または、組合せが許容できない副作用をもたらさない1種以上の他の医薬品と組み合わせで投与できる。本発明は、そのような組合せにも関する。例えば、本発明の化合物は、既知の抗過剰増殖剤または他の適応症試薬など、並びにそれらの合剤および組合せ物と組合せてもよい。他の適応症試薬は、限定するものではないが、抗血管形成剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、DNAインターカレーション抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節物質、または抗ホルモンを含む。

20

【0256】

用語「(化学療法剤)抗癌剤」は、限定するものではないが、131I-c hTNT、アバレリクス、アピラテロン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルグラビン (arglabin)、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザチジン、バシリキシマブ、BAY 80-6946、BAY 1000394、BAY 86-9766 (RDEA 119)、ベロテカン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ピサントレン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、フォリン酸カルシウム、レボホリナートカルシウム、カベシタピン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロファラビン、クリサントスパーゼ (crisantaspase)、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダーベポエチン、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタピン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、ジブロスピジウム (dibrospidium) クロライド、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン + エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、エリブチニウム・アセテート、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタピン、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタプラチン (eptaplatin)、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エクセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスティム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルメスタン、フォテムスチン、フルベストラント、ガリウム硝酸塩、ガニレリックス、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グルトキシム (glutoxim)、ゴセレリン、ヒスタミン二塩化水素化物、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I-125シード、イバンドロン酸、イブリツモマブ・チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモッド、インプロスルファン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリムマブ、イリノテカン、イキサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドマイド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リュープロレリン、レバミゾール、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレ

30

40

50

ブリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテフォシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オフアツムマブ、オメプラゾール、オブレルベキン、オキサリプラチン、p 5 3 遺伝子治療、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム - 1 0 3 シード、パミドロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパラガーゼ、PEG - エポエチン・ベータ (メトキシPEG - エポエチン・ベータ)、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ - 2 b、ペメトレキセド、ペントゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピシバニール、ピラルピシン、プレリキサフォル、プリカマイシン、ポリグルサム (poliglusam)、リン酸ポリエストラジオール、ポリサッカリドK、ポルフィマーナトリウム、プララトレキセート、プレドニマスチン、プロカルバジン、キナゴリド、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ラゾキサン、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、サルグラモスチン、シプリューセル (sipuleucel) - T、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タミバロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフル、テガフル + ギメラシル + オテラシル、テモボルフィン、テモゾロマイド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロフォスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルピシン、パンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ボロゾール、イットリウム 9 0 ガラス・ミクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシンを含む。

【 0 2 5 7 】

さらなる医薬品は、アフィニトール、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン (alfaferrone)、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム (aloprim)、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメト (anzmet)、アラネスブ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、B A Y 8 0 - 6 9 4 6、B C G またはタイス B C G、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、キャンパス、カペシタピン、カルボプラチン、カソデックス、セフェゾン、セルモロイキン、セルピジン (cerubidine)、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキソム (DaunoXome)、デカドロン、リン酸デカドロン (decadron phosphate)、デレストロゲン (delestrogen)、デニロイキンジフチトクス、デポ・メドロール、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドロナビノール、D W - 1 6 6 H C、エリガード、エリテック (elitek)、エレンス (ellence)、イメンド、エピルピシン、エポエチンアルファ、エポジェン (epogen)、エプタプラチン (eptaplatin)、エルガミソール (ergamisol)、エストレース (estrace)、エストラジオール、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エチニルエストラジオール、エチヨル (ethyol)、エチドロン酸、エトポホス (etopophos)、エトポシド、ファドロゾール、フェアストン (farston)、フィルグラスチム、フィナステリド、フィルグラスチム (fligrastim)、フロキシウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5 - フルオロデオキシウリジン - リン酸、5 - フルオロウラシル (5-FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、フォルメスタン、ホステアピン (fosteabine)、フォテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、グラニセトロン H C 1、ヒストレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エイトロ - ヒドロキシノニルアデニン (eyrthro-hydr

10

20

30

40

50

oxynonyladenine)、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブ・チウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ - 2、インターフェロンアルファ - 2 A、インターフェロンアルファ - 2 B、インターフェロンアルファ - n 1、インターフェロンアルファ - n 3、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ - 1 a、インターロイキン - 2、イントロン A、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、ラパチニブ、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコポリン、ロイプロリド、酢酸ロイプロリド、レバミゾール、レボフォリン酸 (levofolinic acid) カルシウム塩、レボスロイド (levothroid)、レボキシル (levoxyI)、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコパラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトビックス (metvix)、ミルテフォシン、ミノサイクリン、マイトマイシン C、ミトタン、ミトキサントロン、モドレナル (Modrenal)、マイオセット (Myocet)、ネダプラチン、ニューラスタ (neulasta)、ニューメガ (neumega)、ニューボジェン、ニルタミド、ノルパデックス、N S C - 6 3 1 5 7 0、O C T - 4 3、オクトレオチド、オندانセトロン H C 1、オラブレド (orapred)、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペジアブレド (pediapred)、ペグアスパラガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピン H C 1、ピラルビシン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニマスチン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、R D E A 1 1 9、レビフ、レニウム - 1 8 6 エチドロン酸、リツキシマブ、ロフェロン (roferon) - A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン、サルグラモスチン、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサソ、ソルメドロール、スパルホス酸 (sparfosic acid)、幹細胞療法、ストレプトゾシン、ストロンチウム - 8 9 クロライド、スニチニブ、シンスロイド (synthroid)、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン (tastolactone)、タキソテール、テセロイキン、テモゾロマイド、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド (testred)、チオグアニン、チオテバ、甲状腺刺激ホルモン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トレクサール (trexall)、トリメチルメラミン、トリメトトレキサート、トリプトレリンアセテート、トリプトレリンパモ酸塩、U F T、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン、ビルリジン (virulizin)、ジネカルド (zinecard)、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン (zofran)、A B I - 0 0 7、アコルピフェン、アクティミューン、アフィニタック (affinitak)、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、アバスチン、C C I - 7 7 9、C D C - 5 0 1、セレブレックス、セツキシマブ、クリスナトール (crisnatol)、酢酸シプロテロン、デシタピン、D N - 1 0 1、ドキシソルビシン - M T C、d S L I M、デュタステライド、エドテカリン、エフロルニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリンヒドロゲルインプラント (histrelin hydrogel implant)、ホルミウム - 1 6 6 D O T M P、イバンドロン酸、インターフェロンガンマ、イントロン - P E G、イキサベピロン、キーホールリンペットヘモシニアン、L - 6 5 1 5 8 2、ランレオチド、ラソフォキシフェン、ライブラ (libra)、ロナファルニブ、ミプロキシフェン (miproxifene)、ミノドロン酸、リボソーム M T P - P E、M X - 6、ナファレリン、ネモルビシン (nemorubicin)、ネオバスタット (neovastat)、ノラトレキシド、オブリメルセン、オンコ - T C S、オシデム (osidem)、パクリタキセル・ポリグルタミン酸、パミドロン酸二ナトリウム、P N - 4 0 1、Q S - 2 1、クアゼパム、R - 1 5 4 9、ラロキシフェン、ランビルナーゼ、1 3 - シスレチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシトール、T - 1 3 8 0 6 7、タルセバ、タクサオプレキシシン、サイモシン・アルファ 1、チアゾフリン、チピファルニブ、チラパザミン、T L K - 2 8 6、トレミフェン、T r a n s M I D - 1 0 7 R、バルスポダル (valspodar)、パブレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ピンフルニン、Z - 1 0 0、ゾレドロン酸、またはそれらの組み合わせであってよい。

10

20

30

40

50

【 0 2 5 8 】

本組成物に添加し得る任意の抗過剰増殖剤は、限定するものではないが、Merck Index 第11版(1996)の「the cancer chemotherapy drug regimens」(引用により本明細書の一部とされる)に列記される化合物、例えば、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ(colaspase)、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン(アドリアマイシン)、エビルピシン、エポチロン、エポチロン誘導体、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンブラスチン、ピンクリスチンおよびビンデシンを含む。

10

【 0 2 5 9 】

本発明の組成物と共に使用するのに適した他の抗過剰増殖剤には、限定するものではないが、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (第9版)、Molinoffら編、McGraw-Hill 刊行、1225-1287頁(1996)(引用により本明細書の一部とされる)の「the treatment of neoplastic diseases」で使用されるものと認められる化合物、例えば、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン・クラドリピン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシニルアデニン(erythrohydroxynonyl adenine)、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン-リン酸、リン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルピシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸塩(PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびピノレルピンを含む。

20

【 0 2 6 0 】

本発明の組成物と共に使用するのに適した他の抗過剰増殖剤は、限定するものではないが、他の抗癌剤、例えば、エポチロンおよびその誘導体、イリノテカン、ラロキシフェンおよびトポテカンを含む。

30

【 0 2 6 1 】

本発明の化合物は、タンパク質治療剤と組合せて投与されてもよい。癌または他の血管形成疾患の処理に適した及び本発明の組成物と共に使用するのに適した該タンパク質治療剤は、限定するものではないが、インターフェロン(例えばインターフェロン-アルファ、-ベータまたは-ガンマ)、超アゴニスト(supraagonistic)モノクローナル抗体、ツェピンゲン(Tuebingen)、TRP-1タンパクワクチン、コロストリニン(Colostriinin)、抗FAP抗体、YH-16、ゲムツズマブ、インフリキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、リツキシマブ、サイモシナルファ1、ベバシズマブ、メカセルミン、メカセルミンリンファベート(mecasermin rinfabate)、オブレルベキン、ナタリズマブ、rhMBL、MFE-CP1+ZD-2767-P、ABT-828、Erbb2特異イムノトキシン、SGN-35、MT-103、リンファベート(rinfabate)、AS-1402、B43-ゲニステイン、L-19ベースの放射免疫療法、AC-9301、NY-ESO-1ワクチン、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、アビスクミン(aviscumine)、MDX-1307Her-2ワクチン、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、エンドスタチン、ボロキシマブ、PRO-1762、レクサツムマブ、SGN-40、ペルツズマブ、EMD-273063、L19-IL-2融合タンパク質、PRX-321、CNTO-328、MDX-214、チガボチド(tigapotide)

40

50

、CAT-3888、ラベツズマブ、アルファ粒子放出放射性同位体連結型(alpha-particle-emitting radioisotope-linked)リンツズマブ、EM-1421、HyperAcuteワクチン、ツコツズマブ(tucotuzumab)セルモロイキン、ガリキシマブ、HPV-16-E7、Javelin-前立腺がん、Javelin-メラノーマ、NY-ESO-1ワクチン、EGFワクチン、CYT-004-MelQbG10、WT1ペプチド、オレゴボマブ、オファツムマブ、ザルツムマブ、シントレデキンベストトキシ(cintredekin besudotox)、WX-G250、アルプフェロン、アフリパーセプト、デノスマブ、ワクチン、CTP-37、エフングマブ(efungumab)または131I-chTNT-1/Bを含む。タンパク質治療剤として有用なモノクローナル抗体は、限定するものではないが、ムロモナブ(muromonab)-CD3、アブシキシマブ、エドレコロマブ、ダクリズマブ、ゲンツズマブ(gentuzumab)、アレムツズマブ、イブリツモマブ、セツキシマブ、ベビシツマブ(bevicizumab)、エファリズマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、ムロモナブ-CD3、リツキシマブ、ダクリズマブ、トラスツズマブ、パリビズマブ、バシリキシマブとインフリキシマブを含む。

10

【0262】

本発明の化合物は、生物学的治療剤、例えば抗体(例えばアバスチン、リツキサン、アービタックス、ハーセプトン)または組み換えタンパク質と組合せてもよい。

【0263】

本発明の化合物は、血管形成阻害剤、例えばアバスチン、アキシチニブ、DAST、レセチン(recentin)、ソラフェニブまたはスニチニブと組合せてもよい。プロテアソーム阻害剤またはmTOR阻害剤、あるいは抗ホルモンまたはステロイド代謝酵素阻害物質との組合せも可能である。

20

【0264】

一般的に、本発明の化合物または組成物との組合せにおける、細胞毒性剤および/または細胞増殖抑制剤の使用は、以下を与え得る：

- (1) いずれかの試薬を単独で投与するのと比較して、腫瘍の成長を低減させるのにより良好な効力を奏するか、または、腫瘍を除去しさえする、
- (2) より少量の投与される化学療法剤の投与を可能にする、
- (3) 単剤の化学療法およびある種の併用療法で観察されるよりも少ない有害な薬理的合併症で、患者に良好に耐受される化学療法剤治療を可能にする、
- (4) 哺乳動物、特にヒトにおいて、より幅広い範囲の様々な癌タイプの処置を可能にする、
- (5) 処置される患者間で、より高い応答率を可能にする、
- (6) 処置される患者間で、標準的な化学療法の処置と比較してより長い生存時間を可能にする、
- (7) 腫瘍の進行により長時間をもたらす、および/または、
- (8) 他の癌作用物質(cancer agent)の組合せが、拮抗作用を奏する既知の例と比較して、単独で使用される薬剤の効能および許容性と少なくとも同程度に良好な効能および許容性の結果を与える。

30

【0265】

細胞を放射線に増感する方法

本発明の別の実施形態において、本発明の化合物は、細胞を放射線に増感させるために用いられ得る。すなわち、本発明の化合物で細胞を処理し、該細胞を放射線処理することで、該細胞を、本発明の化合物によるいずれの処理もしていない細胞よりも、DNA損傷および細胞死に対してより影響され易くする。1つの実施形態において、細胞は、少なくとも1つの本発明の化合物により処理される。

40

【0266】

従って、本発明はまた、細胞の殺傷方法を提供し、ここで該細胞は、従来の放射線療法と組み合わせて、1または複数の本発明の化合物が投与される。

【0267】

50

本発明はまた、細胞を細胞死に対してより影響され易くする方法を提供し、ここで前記細胞は、細胞死を引き起こすか又は誘発するための細胞の処理前に、1または複数の本発明の化合物で処理される。ある実施形態においては、細胞を1または複数の本発明の化合物で処理した後、該細胞を、正常細胞の機能を阻害すること又は細胞を殺傷することを目的として、DNA損傷を引き起こすために少なくとも1つの化合物または少なくとも1つの方法もしくはその組合せで処理する。

【0268】

1つの実施形態において、細胞を少なくとも1つのDNA損傷剤で処理することで細胞を殺傷する。すなわち、細胞を細胞死に増感させるために、細胞を1または複数の本発明の化合物で処理した後、該細胞を、細胞を殺傷するための少なくとも1つのDNA損傷剤

10

【0269】

他の実施形態において、DNA損傷を引き起こすか又は誘発する少なくとも1つの方法で細胞を処理することで、細胞を殺傷する。そのような方法は、限定するものではないが、細胞シグナル化経路が活性化される場合に結果的にDNA損傷をもたらす経路の活性化、細胞シグナル化経路が阻害される場合に結果的にDNA損傷をもたらす経路の阻害、および細胞において結果的にDNA損傷をもたらす生化学的変化の誘発を含む。非制限的な例によれば、細胞におけるDNA修復経路が阻害され、それにより、DNA損傷の修復を妨

20

【0270】

本発明の態様において、本発明の化合物は、細胞におけるDNA損傷に関する放射線照射または他の誘発の前に、細胞に投与される。本発明の他の態様において、本発明の化合物は、細胞におけるDNA損傷に関する放射線照射または他の誘発と同時に、細胞に投与される。本発明のさらなる他の態様において、本発明の化合物は、DNA損傷に関する放射線照射または他の誘発が始まった直後に、細胞に投与される。

【0271】

他の態様において、細胞はインピトロで存在する。他の実施形態に置いて、細胞はインピボで存在する。

30

【0272】

上記したとおり、本発明の化合物は、驚くべきことにMKNK-1を効果的に阻害することが見出され、したがって、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症応答に関する疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答に付随する疾患で、特に、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答がMKNK-1により媒介され、例えば血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移、例えば白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍および他の婦人の腫瘍、腎腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはその転移の処置または予防に使用され得る。

40

【0273】

したがって、他の態様によれば、本発明は、上記疾患の処置または予防に使用するための、本明細書に記載し定義した一般式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、もしくは塩、特にその医薬上許容される塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0274】

したがって、本発明の他の特定の態様は、疾患の予防または処置のための、上記した一般式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和

50

物もしくは塩、特にその医薬上許容される塩、またはそれらの混合物の使用である。

【0275】

したがって、本発明の他の特定の態様は、疾患の処置または予防のための医薬組成物を製造するための、上記した一般式(I)の化合物の使用である。

【0276】

前の2つのパラグラフに示した疾患は、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答に関する疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答に付随する疾患で、特に、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答がMKNK-1により媒介され、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍、および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍および他の婦人の腫瘍、腎腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはその転移である。

10

【0277】

用語「不適切な」は、本発明の文脈の範囲内で、特に本明細書で使用されるように「不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答」の文脈において、好ましくは、正常未満もしくは正常を超える応答、および該疾患の病理に付随するか、関与するか、または結果的に該疾患の病理となる応答を意味すると理解されるべきである。

20

【0278】

好ましくは、使用は、疾患の処置または予防における使用であって、該疾患は血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である。

【0279】

過剰増殖性障害を処置する方法

本発明は、哺乳動物の過剰増殖性障害を処置するための本発明の化合物およびその組成物の使用方法に関する。化合物は、細胞増殖および/または細胞分裂を阻害、阻止、低減、減少などのために、および/またはアポトーシスをもたらしために利用できる。この方法は、その必要のある哺乳動物、例えばヒトに、該障害を処置するのに有効な量の本発明の化合物、またはその医薬上許容される塩、異性体、多形体、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与することを含む。過剰増殖性障害は、限定するものではないが、乾癬、ケロイド、および皮膚に影響を及ぼす他の過形成、良性前立腺肥大症(BPH)、固形腫瘍、例えば乳房、呼吸器、脳、生殖器、消化器、泌尿器、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびそれらの遠隔転移を含む。これらの障害は、リンパ腫、肉腫および白血病も含む。

30

【0280】

乳癌の例は、限定するものではないが、浸潤性腺管がん、浸潤性小葉がん、非浸潤性乳管がん、および上皮内小葉がんを含む。

【0281】

呼吸器の癌の例は、限定するものではないが、小細胞肺癌および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を含む。

40

【0282】

脳腫瘍の例は、限定するものではないが、脳幹および視床下部(hypoptalmic)のグリオーマ、小脳および大脳の星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体の腫瘍を含む。

【0283】

雄性生殖器の腫瘍は、限定するものではないが、前立腺および精巢の癌を含む。雌性生殖器の腫瘍は、限定するものではないが、子宮内膜、子宮頸、卵巣、膣および外陰部の癌、ならびに子宮の肉腫を含む。

【0284】

50

消化器の腫瘍は、限定するものではないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺の癌を含む。

【0285】

尿路の腫瘍は、限定するものではないが、膀胱、ペニス、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎細胞がんを含む。

【0286】

眼の癌は、限定するものではないが、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫を含む。

【0287】

肝臓がんの例は、限定するものではないが、肝細胞癌（線維層状変異（fibrolamellar variant）の有無に関係なく肝細胞癌腫）、胆管癌（肝臓内胆管癌腫）および肝細胞癌・胆管細胞癌の混合型を含む。

10

【0288】

皮膚がんは、限定するものではないが、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がんおよび非メラノーマ皮膚がんを含む。

【0289】

頭頸部癌は、限定するものではないが、喉頭がん、下咽頭がん、鼻咽頭がん、口咽頭がん、口唇の癌および口腔癌および扁平上皮細胞を含む。リンパ腫は、限定するものではないが、AIDS関連のリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫を含む。

【0290】

20

肉腫は、限定するものではないが、軟部組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含む。

【0291】

白血病は、限定するものではないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリーセル白血病を含む。

【0292】

これらの障害は、ヒトでは十分にキャラクタライズされているが、他の動物にも同様の病因により存在し、本発明の医薬組成物の投与により処置できる。

【0293】

用語「処置する」または「処置」は、本明細書を通じて述べられるように、一般的に用いられ、疾患または障害、例えば癌腫などの状態などに対抗すること、緩和すること、低減すること、軽減すること、改善することを目的とした、対象の管理またはケアである。

30

【0294】

キナーゼ障害を処置する方法

本発明はまた、異常な分裂促進物質細胞外キナーゼ活性と関連した障害、例えば、限定するものではないが、脳卒中、心不全、肝腫大、心臓肥大、糖尿病、アルツハイマー疾患、嚢胞性線維症、異種移植片拒絶反応の症状、敗血性ショックまたは喘息を処置する方法を提供する。

【0295】

有効量の本発明の化合物は、上記の背景技術の項目で言及した疾患（例えば癌）を含むそのような障害を処置するのに用いることができる。それでもなお、そのような癌および他の疾患は、キナーゼと該障害との作用機序および/またはその関係に関わらず、本発明の化合物を用いて処置でできる。

40

【0296】

用語「異常なキナーゼ活性」または「異常なチロシンキナーゼ活性」は、キナーゼをコードする遺伝子またはそれがコードするポリペプチドの何らかの異常な発現または活性を含む。そのような異常な活性の例は、限定するものではないが、遺伝子またはポリペプチドの過剰発現；遺伝子増幅；恒常的活性もしくは過活性なキナーゼ活性を与える突然変異；遺伝子変異、欠失、置換、付加などを含む。

【0297】

50

本発明はまた、キナーゼ活性、特に分裂促進物質細胞外キナーゼのキナーゼ活性を阻害する方法を提供し、該方法は有効量の本発明の化合物、例えばその塩、多形体、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ（例えばエステル）およびそのジアステレオマーを投与することを含む。キナーゼ活性は、細胞（例えばインビトロ）において、または処置の必要のある哺乳類対象、特にヒト患者のその細胞において阻害されてよい。

【0298】

血管形成障害を処置する方法

本発明はまた、過剰および/または異常な血管形成に関連する障害および疾患を処置する方法を提供する。

【0299】

血管形成の不適切で異所性の発現は、生物にとって有害であり得る。多くの病的状態は、異質な血管の増殖に関連している。これらは、例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症および未熟網膜症 [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638]、加齢性網膜黄斑部変性 [AMD; Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855を参照のこと]、血管形成緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖、血管線維腫、炎症、関節リウマチ (RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、人工血管再狭窄などを含む。さらに、腫瘍における新たな血液およびリンパ管の成長は、制御不能の細胞 (renegade cells) に逃避経路を与え、がんの転移および拡散の結果を助長する。従って、本発明の化合物は、前記の血管形成障害を、例えば、血管形成を抑制および/または低減することにより；血管形成に關与する内皮細胞増殖または他のタイプを、抑制、ブロック、低減、減少などすることにより、並びに、そのような細胞タイプの細胞死またはアポトーシスを引き起こすことにより処置および/または予防するのに利用できる。

【0300】

用量および投与

過剰増殖性障害および血管形成障害の処置に有用な化合物を評価するために既知の標準的な実験室技術に基づいて、以上で特定した哺乳動物における状態の処置の決定のための標準的な毒性試験および標準的な薬理アッセイにより、そして、これらの結果を該状態を処置するのに使用される既知の医薬による結果と比較することで、本発明の化合物の有効な投与量は、所望の適応症それぞれの処置について容易に決定できる。これらの状態のうち、1つの状態の処置について投与されるべき有効成分の量は、用いられる具体的な化合物および投薬単位、投与様式、処置期間、処置される患者の年齢および性別、並びに、処置される状態の性質および程度などの考慮すべき事項によって大きく変動し得る。

【0301】

投与される有効成分の総量は、一般的に、1日あたり約0.001mg/体重kg~約200mg/体重kg、好ましくは1日あたり約0.01mg/体重kg~約20mg/体重kgの範囲であり得る。臨床的に有用な投薬スケジュールは、1日1回~3回の投薬ないし4週ごとに1回の投薬の範囲であり得る。加えて、患者が一定期間の間に投薬を受けない「休薬期間」は、薬理効果と耐性の全体的なバランスに対して有益であり得る。投薬量単位は、約0.5mg~約1500mgの有効成分を含有してよく、1日1回以上または1日1回未満で投与され得る。注射、例えば静注、筋内注射、皮下注射および非経口注射による、ならびに点滴技術の使用による投与に関する平均の1日投薬量は、好ましくは0.01~200mg/総体重kgであり得る。平均の1日直腸投薬レジメンは、好ましくは0.01~200mg/総体重kgであり得る。平均の1日膣投薬量レジメンは、好ましくは0.01~200mg/総体重kgであり得る。平均の1日局所投薬量レジメンは、好ましくは1日1回~4回投与される0.1~200mgであろう。経皮濃度は、好ましくは0.01~200mg/kgの1日用量を維持するのに必要とされる濃度であり得る。平均の1日吸入投薬量レジメンは、好ましくは0.01~100mg/総体重kgであり得る。

【0302】

もちろん、各患者の具体的な開始および継続投薬量レジメンは、担当の診断医によって決定される状態の性質および重篤度、用いられる具体的な化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物の排出速度、薬物の組合せなどによって変動し得る。所望の処置様式および本発明の化合物またはその医薬上許容される塩もしくはエステルまたは組成物の投薬回数は、当業者であれば通常の処置試験を使用して確認され得る。

【0303】

好ましくは、該方法の疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である。

【0304】

本発明の化合物は、特に、治療および予防に、即ち腫瘍増殖および転移の予防に、特に腫瘍増殖の予備的処置の有無にかかわらず全ての兆候およびステージの固形腫瘍に使用できる。

10

【0305】

特定の薬理的または医薬的特性について試験する方法は、当業者には周知である。

【0306】

本明細書に記載される実施例の試験実験は本発明を例証するためのものであり、本発明は記載の実施例に限定されない。

【0307】

生物学的アッセイ：

実施例は、選択した生物学的アッセイにおいて1回以上試験された。2回以上試験した場合、データは平均値か中央値のいずれかで記録され、ここで、

20

・平均値は、算術平均とも称され、試験回数で除算して得られた値の和を表し、および

・中央値は、値を昇順または降順で並べた場合に数値群の中央の数値を表す。データセット中の数値の数が奇数の場合、中央値は中央の値である。データセット中の数値の数が偶数の場合、中央値は2つの中央の値の算術平均である。

【0308】

実施例は1回以上合成された。2回以上合成した場合、生物学的アッセイのデータは1以上の合成バッチの試験により得られたデータセットを利用して算出された平均値または中央値を表す。

【0309】

30

MKNK1キナーゼアッセイ

本発明の化合物のMKNK1阻害活性は、以下の段落に記載するように、MKNK1 TR-FRETアッセイを用いて定量化した。

【0310】

バキュロウイルス発現系を用いて昆虫細胞で発現され、そしてグルタチオンセファロース親和性クロマトグラフィーにより精製された、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST、N末端)とヒト全長MKNK1(受入番号BAA19885.1のアミノ酸1-424およびT344D)との組換え融合タンパク質を、Carna Biosciences(製品番号02-145)から購入し、酵素として用いた。そのキナーゼ反応の基質として、例えばBiosyntan社(Berlin-Buch, Germany)から購入できるピオチン化ペプチド ピオチン-Ahx-IKKRKLTRRKS LKG(アミド型のC末端)を用いた。

40

【0311】

このアッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50nLを、黒色の低容量384ウェル・マイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで移し、水性アッセイ緩衝液[50mMのHEPES pH7.5、5mMの塩化マグネシウム、1.0mMのジチオトレイトール、0.005%(v/v)のノニデット(Nonidet)-P40(Sigma)]中のMKNK1溶液2μLを加え、該混合液を22°Cで15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、該キナーゼ反応は、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン

50

酸 (ATP、 $16.7 \mu\text{M} \Rightarrow 5 \mu\text{L}$ のアッセイ容量中の終濃度は $10 \mu\text{M}$ である) および基質 ($0.1 \mu\text{M} \Rightarrow 5 \mu\text{L}$ のアッセイ容量中の終濃度は $0.06 \mu\text{M}$ である) 溶液 $3 \mu\text{L}$ の添加により開始させ、結果的に得られた混合液を 22 で 45 分の反応時間インキュベートした。MKNK1 濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲内のアッセイとなるように適宜選択し、典型的な濃度は $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。該反応は、水性 EDTA 溶液 (50mM の HEPES pH 7.5 中の 100mM の EDTA、 0.1% (w/v) のウシ血清アルブミン) 中の TR-FRET 検出試薬 (5nM のストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] および Invitrogen [#44921G] の 1nM の抗リボソームタンパク質 S6 (pSer236) 抗体および 1nM の LANCE EU-W1024 ラベル化 Protein G [Perkin-Elmer, 製品番号 AD0071]) 溶液 $5 \mu\text{L}$ の添加により停止させた。

【0312】

結果的に得られた混合液を、22 で 1 時間インキュベートし、リン酸化されたビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体を形成させた。続いて、リン酸化された基質の量を Euキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動の測定により評価した。したがって、 350nm での励起後に 620nm および 665nm での蛍光発光を TR-FRET 読取機、例えば Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) または Viewlux (Perkin-Elmer) で計測した。 665nm での発光と 622nm での発光との比を、リン酸化された基質の量の測定値とした。そのデータを標準化した (阻害剤を含まない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を除いた他の全てのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、 $20 \mu\text{M} \sim 0.1 \text{nM}$ の範囲で 11 種の濃度 ($20 \mu\text{M}$ 、 $5.9 \mu\text{M}$ 、 $1.7 \mu\text{M}$ 、 $0.51 \mu\text{M}$ 、 $0.15 \mu\text{M}$ 、 44nM 、 13nM 、 3.8nM 、 1.1nM 、 0.33nM および 0.1nM 、DMSO 中の 100 倍濃縮溶液レベルで $1:3.4$ の連続希釈によってアッセイ前に別個に調製した希釈系列) で各濃度につき 2 回の値にて、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そして、 IC_{50} 値を 4 パラメーターフィッティングにより算出した。

【0313】

表 6: MKNK1 IC_{50}

【表 6】

実施例	MKNK1 IC_{50} [nM]
1	3
2	56
3	5
4	15
5	14
6	8
7	7
8	4
9	7
10	36
11	11
12	73
13	6
14	7
15	32

実施例	MKNK1 IC_{50} [nM]
16	4
17	13
18	1
19	22
20	1
21	60
22	5
R1	181
R2	64
R3	118
R4	245
R5	192
R6	17
R7	11
R8	23

【0314】

MKNK1キナーゼ高濃度ATPアッセイ

MKNK1と予めインキュベートした後の、本発明の化合物の高濃度ATPでのMKNK1阻害活性を、以下の段落で記載するようにTR-FRETベースのMKNK1高濃度ATPアッセイを用いて定量化した。

【0315】

バキュロウイルス発現系を用いて昆虫細胞で発現され、そしてグルタチオンセファロース親和性クロマトグラフィーにより精製された、グルタチオンSトランスフェラーゼ(GST、N末端)とヒト全長MKNK1(受入番号BAA19885.1のアミノ酸1-424およびT344D)との組換え融合タンパク質を、Carna Biosciences(製品番号02-145)から購入し、酵素として用いた。そのキナーゼ反応の基質として、例えばBiosyntan社(Berlin-Buch, Germany)から購入できるビオチン化ペプチド ビオチン-Ahx-IKKRKLTRRKS LKG(アミド型のC末端)を用いた。

10

【0316】

このアッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50nLを、黒色の低容量384ウェル・マイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで移し、水性アッセイ緩衝液[50mMのHEPES pH7.5、5mMの塩化マグネシウム、1.0mMのジチオトレイトール、0.005%(v/v)のノニデットP40(Sigma)]中のMKNK1溶液2μLを加え、該混合液を22で15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、該キナーゼ反応は、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸(ATP、3.3mM => 5μLのアッセイ容量中の終濃度は2mMである)および基質(0.1μM => 5μLのアッセイ容量中の終濃度は0.06μMである)溶液3μLの添加により開始させ、結果的に得られた混合液を22で30分の反応時間インキュベートした。MKNK1濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲内のアッセイとなるように適宜選択し、典型的な濃度は0.03μg/mlであった。該反応は、水性EDTA溶液(50mMのHEPES pH7.5中の100mMのEDTA、0.1%(w/v)のウシ血清アルブミン)中のTR-FRET検出試薬(5nMのストレプトアビジン-XL665[Cisbio Bioassays, Codolet, France]およびInvitrogen[#44921G]の1nMの抗リポソームタンパク質S6(pSer236)抗体および1nMのLANC E U - W 1 0 2 4ラベル化ProteinG[Perkin-Elmer, 製品番号AD0071])溶液5μLの添加により停止させた。

20

30

【0317】

結果的に得られた混合液を、22で1時間インキュベートし、リン酸化されたビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体を形成させた。続いて、リン酸化された基質の量をEuキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動の測定により評価した。したがって、350nmでの励起後に620nmおよび665nmでの蛍光発光をTR-FRET読取機、例えばRubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)またはViewlux(Perkin-Elmer)で計測した。665nmでの発光と622nmでの発光との比を、リン酸化された基質の量の測定値とした。そのデータを標準化した(阻害剤を含まない酵素反応=0%阻害、酵素を除いた他の全てのアッセイ成分=100%阻害)。通常、試験化合物は、20μM~0.1nMの範囲で11種の濃度(例えば、20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nMおよび0.1nM、DMSO中の100倍濃縮溶液レベルで、アッセイ前に別個に調製した希釈系列、その正確な濃度は用いたピペッターにより変動し得る)で各濃度につき2回の値にて、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そして、IC₅₀値を4パラメーターフィッティングにより算出した。

40

【0318】

表7 MKNK1 IC₅₀高濃度ATPアッセイ

50

【表 7】

実施例	MKNKI高濃度ATP IC ₅₀ [nM]
23	27
24	1
25	7
26	2
27	4
28	5
29	6
30	6
31	8
32	18
33	21
34	21
35	25
36	26
37	29
38	32
39	37
40	38
41	41
R1	370
R2	170
R3	230
R4	810
R5	480
R6	250
R7	13
R8	34

10

20

30

【0319】

CDK2/CycEキナーゼアッセイ

本発明の化合物のCDK2/CycE阻害活性を、以下の段落で記載するようにCDK2/CycE TR-FRETアッセイを用いて定量化した。

40

【0320】

昆虫細胞(Sf9)で発現され、そしてグルタチオンセファロース親和性クロマトグラフィーにより精製された、GSTとヒトCDK2との組換え融合タンパク質およびGSTとヒトCycEとの組換え融合タンパク質を、ProQinase GmbH (Freiburg, Germany) から購入した。そのキナーゼ反応の基質として、例えばJERINIペプチド・テクノロジー社 (Berlin, Germany) から購入できるビオチン化ペプチド ビオチン-Ttds-YISPLKSPYKISEG (アミド型のC末端) を用いた。

【0321】

このアッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50nLを、黒色

50

の低容量 384 ウェル・マイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) にピペットで移し、水性アッセイ緩衝液 [50 mM のトリス / 塩酸 pH 8.0、10 mM の塩化マグネシウム、1.0 mM のジチオトレイトール、0.1 mM のオルトバナジウム酸ナトリウム、0.01% (v/v) のノニデット P40 (Sigma)] 中の CDK2 / Cyclic E 溶液 2 μ L を加え、該混合液を 22 で 15 分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、該キナーゼ反応は、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M => 5 μ L のアッセイ容量中の終濃度は 10 μ M である) および基質 (1.25 μ M => 5 μ L のアッセイ容量中の終濃度は 0.75 μ M である) 溶液 3 μ L の添加により開始させ、結果的に得られた混合液を 22 で 25 分の反応時間インキュベートした。CDK2 / Cyclic E 濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲内のアッセイとなるように適宜選択し、典型的な濃度は 130 ng/mL であった。該反応は、水性 EDTA 溶液 (100 mM の HEPES / 水酸化ナトリウム pH 7.0 中の 100 mM の EDTA、0.2% (w/v) のウシ血清アルブミン) 中の TR-FRET 検出試薬 (0.2 μ M のストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] および BD Pharmingen [#558389] の 1 nM の抗 RB (pSer807 / pSer811) 抗体および 1.2 nM の LANCE EU-W1024 ラベル化抗マウス IgG 抗体 [Perkin-Elmer, 製品番号 AD0077、代替物として、Cisbio Bioassays のテルビウム-クリプタート・ラベル化抗マウス IgG 抗体を用いてもよい]) 溶液 5 μ L の添加により停止させた。

10

20

【0322】

結果的に得られた混合液を、22 で 1 時間インキュベートし、リン酸化されたビオチン化ペプチドと検出試薬との複合体を形成させた。続いて、リン酸化された基質の量を Eu キレートからストレプトアビジン-XL への共鳴エネルギー移動の測定により評価した。したがって、350 nm での励起後に 620 nm および 665 nm での蛍光発光を TR-FRET 読取機、例えば Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) または Viewlux (Perkin-Elmer) で計測した。665 nm での発光と 622 nm での発光との比を、リン酸化された基質の量の測定値とした。そのデータを標準化した (阻害剤を含まない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を除いた他の全てのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、20 μ M ~ 0.1 nM の範囲で 11 種の濃度 (20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44 nM、13 nM、3.8 nM、1.1 nM、0.33 nM および 0.1 nM、DMSO 中の 100 倍濃縮溶液レベルで 1:3.4 の連続希釈によってアッセイ前に別個に調製した希釈系列) で各濃度につき 2 回の値にて、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そして、IC₅₀ 値を 4 パラメーターフィッティングにより算出した。

30

【0323】

PDGFR キナーゼアッセイ

本発明の化合物の PDGFR 阻害活性を、以下の段落で記載するように PDGFR HTRF アッセイを用いて定量化した。

【0324】

キナーゼとして、昆虫細胞 (Sf9) で発現され、そしてグルタチオンセファロース親和性クロマトグラフィーにより精製された、Proqinasin [Freiburg i.Brsg., Germany] から購入したヒト PDGFR の C 末断片 (アミノ酸 561 ~ 1106) を含む GST-His 融合タンパク質を用いた。そのキナーゼ反応の基質として、Cisbio International (Marcoule, France) のビオチン化ポリ-Glu, Tyr (4:1) コポリマー (#61GT0BLA) を用いた。

40

【0325】

このアッセイのために、DMSO 中の試験化合物の 100 倍濃縮溶液 50 nL を、黒色の低容量 384 ウェル・マイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) にピペットで移し、水性アッセイ緩衝液 [50 mM の HEPES / 水酸化ナト

50

リウム pH 7.5、10 mMの塩化マグネシウム、2.5 mMのジチオトレイトール、0.01% (v/v)のTriton-X100 (Sigma)中のPDGFR 溶液 2 μ Lを加え、該混合液を22 で15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、該キナーゼ反応は、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M => 5 μ Lのアッセイ容量中の終濃度は10 μ Mである)および基質 (2.27 μ g/mL => 5 μ Lのアッセイ容量中の終濃度は1.36 μ g [~30 nM]である)溶液 3 μ Lの添加により開始させ、結果的に得られた混合液を22 で25分の反応時間インキュベートした。該アッセイ中のPDGFR濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲内のアッセイとなるように適宜選択し、典型的な酵素濃度は約125 pg/ μ L (5 μ Lのアッセイ容量での終濃度)であった。該反応は、水性EDTA溶液 (50 mMのHEPES/水酸化ナトリウム pH 7.5中の100 mMのEDTA、0.2% (w/v)のウシ血清アルブミン)中のHTRF検出試薬 (200 nMのストレプトアビジン-XLent [Cis Biointernational]および1.4 nMのPT66-Euキレート、Perkin Elmerのユーロピウムキレート・ラベル化抗ホスホチロシン抗体 [PT66-Euキレートに代えて、Cis BiointernationalのPT66-Tbクリプタートを用いてもよい])溶液 5 μ Lの添加により停止させた。

【0326】

結果的に得られた混合液を、22 で1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン-XLentおよびPT66-Euキレートに結合させた。続いて、リン酸化された基質の量をPT66-Euキレートからストレプトアビジン-XLentへの共鳴エネルギー移動の測定により評価した。したがって、350 nmでの励起後に620 nmおよび665 nmでの蛍光発光をHTRF読取機、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)またはViewlux (Perkin-Elmer)で計測した。665 nmでの発光と622 nmでの発光との比を、リン酸化された基質の量の測定値とした。そのデータを標準化した (阻害剤を含まない酵素反応 = 0%阻害、酵素を除いた他の全てのアッセイ成分 = 100%阻害)。通常、試験化合物は、20 μ M ~ 0.1 nMの範囲で10種の濃度 (20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nMおよび1 nM、DMSO中の100倍濃縮溶液レベルで1:3の連続希釈によってアッセイ前に調製した希釈系列)で各濃度につき2回の値にて、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そして、IC₅₀値を4パラメーターフィッティングにより算出した。

【0327】

Fynキナーゼアッセイ

バキュロウイルス感染昆虫細胞で発現された (Invitrogenから購入した、P3042)、ヒトT-FynのC末端His6タグ付ヒト組換えキナーゼドメインをキナーゼとして用いた。そのキナーゼ反応の基質として、例えばBiosynthan GmbH社 (Berlin-Buch, Germany)から購入できるビオチン化ペプチド ビオチン-KVEKIGEGTYGVV (アミド型のC末端)を用いた。

【0328】

このアッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液 50 nLを、黒色の低容量384ウェル・マイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで移し、水性アッセイ緩衝液 [25 mMのトリス/塩酸 pH 7.2、25 mMの塩化マグネシウム、2 mMのジチオトレイトール、0.1% (v/v)のウシ血清アルブミン、0.03%のノニデットP40 (Sigma)]中のT-Fyn溶液 2 μ Lを加え、該混合液を22 で15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、該キナーゼ反応は、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M => 5 μ Lのアッセイ容量中の終濃度は10 μ Mである)および基質 (2 μ M => 5 μ Lのアッセイ容量中の終濃度は1.2 μ Mである)溶液 3 μ Lの添加により開始させ、結果的に得られた混合液を22 で60分の反

10

20

30

40

50

応時間インキュベートした。F y n濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲内のアッセイとなるように適宜選択し、典型的な酵素濃度は約0.13 nMであった。該反応は、水性EDTA溶液(50 mMのHEPES / 水酸化ナトリウム pH 7.0中の125 mMのEDTA、0.2% (w/v)のウシ血清アルブミン)中のHTRF検出試薬(0.2 μMのストレプトアビジン-XL [Cisbio Bioassays, Codolet, France)および0.66 nMのPT66-Euキレート、Perkin Elmerのユーロピウムキレート・ラベル化抗ホスホチロシン抗体[PT66-Euキレートに代えて、Cisbio BioassaysのPT66-Tbキレートを用いてもよい])溶液5 μLの添加により停止させた。

【0329】

結果的に得られた混合液を、22 で1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン-XLおよびPT66-Euキレートに結合させた。続いて、リン酸化された基質の量をPT66-Euキレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動の測定により評価した。したがって、350 nmでの励起後に620 nmおよび665 nmでの蛍光発光をHTRF読取機、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)またはViewlux (Perkin-Elmer)で計測した。665 nmでの発光と622 nmでの発光との比を、リン酸化された基質の量の測定値とした。そのデータを標準化した(阻害剤を含まない酵素反応=0%阻害、酵素を除いた他の全てのアッセイ成分=100%阻害)。通常、試験化合物は、20 μM~0.1 nMの範囲で10種の濃度(20 μM、6.7 μM、2.2 μM、0.74 μM、0.25 μM、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nMおよび1 nM、100倍濃縮ストック溶液レベルで1:3の連続希釈によってアッセイ前に調製した希釈系列)で各濃度につき2回の値にて、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そして、IC₅₀値を4パラメーターフィッティングにより算出した。

【0330】

F1t4キナーゼアッセイ

本発明の化合物のF1t4阻害活性は、以下の段落で記載するように、F1t4 TR-FRETアッセイを用いて定量化した。

【0331】

キナーゼとして、昆虫細胞[SF9]で発現され、そして、親和性クロマトグラフィーにより精製された、Prokinase [Freiburg i.Brsg., Germany]から購入したヒトF1t4のC末端断片(アミノ酸799~1298)を含むGST-His融合タンパク質を用いた。このキナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチド ビオチン-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK(アミド型のC末端、Biosyntan, Berlin-Buch, Germanyから購入した)を用いた。

【0332】

このアッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50 nLを、黒色の低容量384ウェル・マイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで移し、水性アッセイ緩衝液[25 mMのHEPES pH 7.5、10 mMの塩化マグネシウム、2 mMのジチオトレイトール、0.01% (v/v)のTriton-X100 (Sigma)、0.5 mMのEGTAおよび5 mMの-ホスホグリセロール]中のF1t4溶液2 μLを加え、該混合液を22 で15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、該キナーゼ反応は、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸(ATP、16.7 μM => 5 μLのアッセイ容量中の終濃度は10 μMである)および基質(1.67 μM => 5 μLのアッセイ容量中の終濃度は1 μMである)溶液3 μLの添加により開始させ、結果的に得られた混合液を22 で45分の反応時間インキュベートした。このアッセイにおけるF1t4濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲内のアッセイとなるように適宜選択し、典型的な酵素濃度は約120 pg/μL(5 μLのアッセイ容量中の終濃度)であった。該反応は、水性EDTA溶液(50 mMのHEPES pH 7.5中の50

10

20

30

40

50

mMのEDTA、0.2% (w/v)のウシ血清アルブミン)中のHTRF検出試薬(200nMのストレプトアビジン-XL665 [Cis Biointernational]および1nMのPT66-Tbクリプタート、Cisbio Bioassays (Codolet, France)のテルビウム-クリプタート・ラベル化抗ホスホチロシン抗体)溶液5μLの添加により停止させた。

【0333】

結果的に得られた混合液を、22℃で1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン-XL665およびPT66-Tbクリプタートに結合させた。続いて、リン酸化された基質の量をPT66-Tbクリプタートからストレプトアビジン-XL665への共鳴エネルギー移動の測定により評価した。したがって、350nmでの励起後に620nmおよび665nmでの蛍光発光をHTRF読取機、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)またはViewlux (Perkin-Elmer)で計測した。665nmでの発光と622nmでの発光との比を、リン酸化された基質の量の測定値とした。そのデータを標準化した(阻害剤を含まない酵素反応=0%阻害、酵素を除いた他の全てのアッセイ成分=100%阻害)。通常、試験化合物は、20μM~0.1nMの範囲で10種の濃度(20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、100倍濃縮ストック溶液レベルで1:3の連続希釈によってアッセイ前に調製した希釈系列)で各濃度につき2回の値にて、同じマイクロタイタープレート上で試験し、そして、IC₅₀値を4パラメーターフィッティングにより算出した。

【0334】

TrkAキナーゼアッセイ

本発明の化合物のTrkA阻害活性は、以下の段落で記載するように、TrkA HTRFアッセイを用いて定量化した。

【0335】

キナーゼとして、昆虫細胞[Sf9]で発現され、そして、親和性クロマトグラフィーにより精製された、Prokinase [Freiburg i.Brsg., Germany]から購入したヒトTrkAのC末端断片(アミノ酸443~796)を含むGST-His融合タンパク質を用いた。このキナーゼ反応の基質として、Cis Biointernational (Marcoule, France)のビオチン化ポリ-Glu, Tyr(4:1)コポリマー(#61GT0BLA)を用いた。

【0336】

このアッセイのために、DMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液50nLを、黒色の低容量384ウェル・マイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで移し、水性アッセイ緩衝液[8mMのMOPS/塩酸 pH7.0、10mMの塩化マグネシウム、1mMのジチオトレイトール、0.01%(v/v)のNP-40 (Sigma)、0.2mMのEDTA]中のTrkA溶液2μLを加え、該混合液を22℃で15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、該キナーゼ反応は、アッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸(ATP、16.7μM => 5μLのアッセイ容量中の終濃度は10μMである)および基質(2.27μg/mL => 5μLのアッセイ容量中の終濃度は1.36μg/mg [~30nM]である)溶液3μLの添加により開始させ、結果的に得られた混合液を22℃で60分の反応時間インキュベートした。このアッセイにおけるTrkA濃度は、酵素ロットの活性に応じて調整し、線形範囲内のアッセイとなるように適宜選択し、典型的な酵素濃度は約20pg/μL(5μLのアッセイ容量中の終濃度)の範囲内であった。該反応は、水性EDTA溶液(100mMのHEPES/水酸化ナトリウム pH7.5中の100mMのEDTA、0.2%(w/v)のウシ血清アルブミン)中のHTRF検出試薬(30nMのストレプトアビジン-XL665 [Cis Biointernational]および1.4nMのPT66-Euキレート、Perkin Elmerのユーロピウムキレート・ラベル化抗ホスホチロシン抗体[PT66-Euキレートに代えて、Cis Biointerna

かな光のもとで加え、該プレートにTop Seal - A粘着フィルムで再び密閉し、金属箔で覆った。室温で穏やかなさらなる攪拌のために、インキュベーションを行った。次いで、該プレートを、Alpha Screenプログラムを備えたEnVision読取機(Perkin Elmer)にて測定した。各データポイント(化合物の希釈物)は3回測定した。

【0341】

IC₅₀値は、4パラメーターフィッティングによって決定した。

【0342】

当業者には、他のMKNK-1キナーゼアッセイは適当な試薬を用いて同様にして実施得ることは認識するであろう。

【0343】

かくして、本発明の化合物は、1つ以上のMKNK-1キナーゼを効果的に阻害し、したがって、抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に関する疾患、特に、該抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応がMKNK-1により媒介され、より具体的には、抑制されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞炎症反応に関する疾患が血液腫瘍(haematological tumour)であり、該腫瘍およびまたはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍および他の婦人の腫瘍、腎腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および/またはその転移を処置または予防するのに適している。

10

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/10
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 0 1
		A 6 1 P	37/06
		A 6 1 P	1/04
		A 6 1 P	25/00

- (72)発明者 クヌート・アイス
ドイツ13587ベルリン、フィヒテンヴェーク1番
- (72)発明者 フロリアン・ビューラー
ドイツ14089ベルリン、ユレス・フェアネ・シュトラッセ50番
- (72)発明者 ルートヴィヒ・ツォルン
ドイツ13509ベルリン、オジアンダーヴェーク45アー番
- (72)発明者 アルネ・ショルツ
ドイツ10435ベルリン、シェーンハウザー・アレー170番
- (72)発明者 フィリップ・リーナウ
ドイツ10967ベルリン、ヤーンシュトラッセ13番
- (72)発明者 マルク・イエアン・グノート
ドイツ40822メットマン、アム・ハング53番
- (72)発明者 ウルフ・ベーマー
ドイツ16548グリーニッケ、ライプツィガー・シュトラッセ49番
- (72)発明者 ユディット・ギュンター
ドイツ13187ベルリン、パルクシュトラッセ60番
- (72)発明者 イェルク・ファンヘーネル
中華人民共和国100020 Beijing、チャオヤン、タワー・ビー、バイエル・センター・セブン
ティーンズ・フロア、バイエル・ヘルスケア・カンパニー・リミテッド内
- (72)発明者 ダニエル・コーア
ドイツ10247ベルリン、アン・デン・エルデナアー・ヘーフエン49番

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表2009-541242(JP,A)
特表2009-532407(JP,A)
特表2009-502734(JP,A)

特表2009-541268(JP,A)

国際公開第2008/025822(WO,A1)

特表2009-506993(JP,A)

特表2010-502716(JP,A)

特表2009-541241(JP,A)

Oyarzabal J. et al., Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach, J. Med. Chem., 2010年, Vol.53, pp.6618-6628

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K 31/33 - 33/44

A61P 1/00 - 43/00

CAplus/REGISTRY(STN)