

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-526120

(P2010-526120A)

(43) 公表日 平成22年7月29日(2010.7.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 144	4C050
A61K 31/5025 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C072
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5025	4C086
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/5377	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/541	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 161 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-506929 (P2010-506929)
 (86) (22) 出願日 平成20年5月7日(2008.5.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年1月7日(2010.1.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/055636
 (87) 国際公開番号 W02008/138834
 (87) 国際公開日 平成20年11月20日(2008.11.20)
 (31) 優先権主張番号 07107833.1
 (32) 優先日 平成19年5月9日(2007.5.9)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

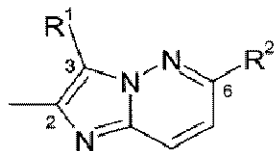
(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 ツェーハー 4002 バーゼル,
 リヒトシュトラッセ 35
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稜
 (74) 代理人 100144923
 弁理士 中川 将之

最終頁に続く

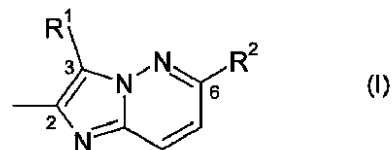
(54) 【発明の名称】 P I 3 K 脂質キナーゼ阻害剤としての置換イミダゾピリダジン

(57) 【要約】

本発明は式 I



(I)



(II)

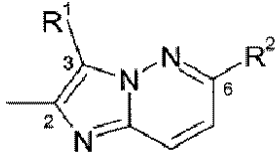
で示される新規化合物ならびにこれらの化合物に関連する他の発明の態様に関する。該化合物は、タンパク質キナーゼ、例えば、とりわけ P I 3 キナーゼを阻害する能力を考慮すると、例えば、動物またはヒト身体の処置において有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



(I)

〔式中、

R¹ は非置換もしくは置換アリールまたはヘテロシクリルであり；そして、R² は置換フェニルまたは置換ナフチルである〕

で示される化合物および/またはその N - オキシド、その溶媒和物および/または（好ましくは薬学的に許容される）塩。

【請求項 2】

R¹ が非置換もしくは置換アリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリールは 6 から 18 個の炭素原子を有し、そして環内において二重結合を有する一、二もしくは多環式（好ましくは三までの環式、より好ましくは二までの環式）不飽和炭素環式部分、とりわけフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニル〔これらそれぞれのラジカルは非置換であるか、または独立してメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたは tert - ブチルのような C₁ - C₇ - アルキル；C₂ - C₇ - アルケニル；C₂ - C₇ - アルキニル；C₆ - C₁₈ - アリール - C₁ - C₇ - アルキル（ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような C₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および/もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている）；〔ピロリジニル（とりわけピロリジノ）、ピペリジニル（とりわけピペリジノ）、ピペラジニル（とりわけピペラジノ）、モルホリノ、チオモルホリノ、プリジニル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリル〕 - C₁ - C₇ - アルキル（ここで、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、プリジニル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような C₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および/もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ、オキソおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている）、例えば、ピロリジノ - C₁ - C₇ - アルキル、2 - オキソピロリジノ - C₁ - C₇ - アルキル、ピペリジノ - C₁ - C₇ - アルキル、モルホリノ - C₁ - C₇ - アルキル、チオモルホリノ - C₁ - C₇ - アルキル、N - C₁ - C₇ - アルキル - ピペラジノ - C₁ - C₇ - アルキルまたは N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - 置換もしくは非置換ピロリジノ - C₁ - C₇ - アルキル；〔ピロリジニル（とりわけピロリジノ）、ピペリジニル（とりわけピペリジノ）、ピペラジニル（とりわけピペラジノ）、プリジニル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾール(oxazoly)またはチアゾリル〕 - オキシ - C₁ - C₇ - アルキル（ここで、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、プリジニル、プリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまた

10

20

30

40

50

はエチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、 N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている) ; [ピロリジン (とりわけピロリジノ)、ピペリジン (とりわけピペリジノ)、ピペラジン (とりわけピペラジノ)、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾールもしくはチアゾル] - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾールまたはピリダジンは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、 N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている) ; トリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; ヒドロキシメチルのようなヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; 3 - メトキシプロピルまたは 2 - メトキシエチルのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; フェニルオキシ - もしくはナフチルオキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; フェニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; アミノメチルのようなアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; N - モノ - もしくは N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル) および / または (モノ - もしくはジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ) - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; モノ - もしくはジ - [$C_6 - C_{18}$ - アリール] - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、 N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている) ; (ナフチル - もしくはフェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルカノイルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; カルボキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; ベンゾイル - もしくはナフトイルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; フェニルもしくはナフチルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、フェニルもしくはナフチルは非置換であるか、または 1 個以上、とりわけ 1 から 3 個の $C_1 - C_7$ - アルキル部分により置換されている) ; フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; シアノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; ハロ、とりわけフルオロ (好ましい)、クロロ (好ましい) またはブロモ ; ヒドロキシ ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ ; $C_6 - C_{18}$ - アリール - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、 N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている) ; ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ ; ハロ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ ; アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ ; N - モノ - もしくは N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキ

10

20

30

40

50

ル) - アミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ ; N - C₁ - C₇ - アルカノイルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ ; C₁ - C₇ - アルコシカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ ; C₆ - C₁₄ - アリアルカルボニルアミノ - C₂ - C₇ - アルコキシ (C₆ - C₁₄ - アリアル - C (= O) - NH - C₂ - C₇ - アルコキシ または C₆ - C₁₄ - アロイル - NH - C₂ - C₇ - アルコキシ) (ここで、 C₆ - C₁₄ - アリアル は非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている) ; N - 非置換 -、N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) カルバモイル - C₁ - C₇ - アルコキシ ; フェニル - もしくはナフチルオキシ ; フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルキルオキシ ; [ピロリル、ピロリジニル (とりわけピロリジノ)、イミダゾリル (とりわけイミダゾロ)、イミダゾリジニル (とりわけイミダゾリジノ)、ペペリジニル (とりわけペペリジノ)、ペペラジニル (とりわけペペラジノ)、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル (とりわけモルホリノ)、チオモルホリニル (とりわけチオモルホリノ)、S - オキソチオモルホリニル (とりわけ S - オキソチオモルホリノ) または S, S - ジオキソチオモルホリニル (とりわけ S, S - ジオキソチオモルホリノ)] - C₁ - C₇ - アルコキシ (ここで、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような C₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペペラジニル、とりわけペペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ、オキソおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている) ; [ピロリル、ピロリジニル (とりわけピロリジノ)、イミダゾリル (とりわけイミダゾロ)、イミダゾリジニル (とりわけイミダゾリジノ)、ペペリジニル (とりわけペペリジノ)、ペペラジニル (とりわけペペラジノ)、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル (とりわけモルホリノ)、チオモルホリニル (とりわけチオモルホリノ)、S - オキソチオモルホリニル (とりわけ S - オキソチオモルホリノ) または S, S - ジオキソチオモルホリニル (とりわけ S, S - ジオキソチオモルホリノ)] - オキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ (ここで、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような C₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペペラジニル、とりわけペペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ、オキソおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている) ; C₃ - C₈ - シクロアルコキシ ; ピリジンカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ、C₆ - C₁₄ - アリアルアミノカルボニルアミノ - C₂ - C₇ - アルコキシ (C₆ - C₁₄ - アリアル - NH - C (= O) - NH - C₂ - C₇ - アルコキシ) (ここで、C₆ - C₁₄ - アリアル は非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている) ; ピリジニルアミノカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ ; C₁ - C₇ - アルカノイルオキシ ; ベンゾイル - もしくはナフトイルオキシ ; アミノ ; モノ - もしくはジ - (C₁ - C₇ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキルおよび / またはヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ ; モノ - もしくはジ - (ナフチル - もしくはフェニル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ ; C₁ - C₇ - アルカノイルアミノ ; 非置換またはアミノ -、N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキルおよび / またはフェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ アルキル) アミノ - 置換ベンゾイル - もしくはナフトイルアミノ ; C₁ - C₇ - アルコシカルボニルアミノ ; (フェニルもしくは

10

20

30

40

50

はナフチル) - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ; C₁ - C₇ - アルキルスルホ
 ニルアミノ; フェニルもしくはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルもしくはナ
 フチルは非置換であるか、または1個以上、とりわけ1から3個のC₁ - C₇ - アルキル
 部分により置換されている); フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルキルスル
 ホニルアミノ; C₁ - C₇ - アルカノイル; 非置換もしくは置換ベンゾイル(ここで、該
 置換基は独立してヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択
 される好ましくは1個以上、例えば、3個までの置換基である); C₁ - C₇ - アルキル
 チオ; トリフルオロメチルチオのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルチオ; C₁ - C₇ -
 アルカン - スルホニル; C₃ - C₈ - シクロアルキル - スルホニル; C₁ - C₇ - アルコ
 キシ - C₁ - C₇ - アルキルチオ; フェニル - もしくはナフチルチオ; フェニル - もしく
 はナフチル - C₁ - C₇ - アルキルチオ; C₁ - C₇ - アルカノイルチオ; ベンゾイル -
 もしくはナフチルチオ; C₁ - C₇ - アルカノイル; C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C
 7 - アルカノイル; カルボキシル(-COOH); C₁ - C₇ - アルコキシ - カルボニル
 ; フェノキシ - もしくはナフトキシカルボニル; フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C
 7 - アルコキシカルボニル; メチレンジオキシまたは1, 2 - エチレンジオキシのような
 C₁ - C₁₀ - 、とりわけC₁ - C₄ - アルキレンジオキシ; カルバモイル; N - モノ -
 もしくはN, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノカルボニルのようなN - モノ -
 もしくはN, N - ジ - [C₁ - C₇ - アルキル、ナフチル - C₁ - C₇ - アルキル、フェ
 ニル - C₁ - C₇ - アルキル、N' - モノ - もしくはN', N' - ジ - (C₁ - C₇ アル
 キル) アミノ - C₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル(とりわけピロリジノ) - C₁ - C
 7 - アルキル、ピペリジニル(とりわけピペリジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、ピペラジ
 ニル - もしくはN - (C₁ - C₇ - アルキル) ピペラジニル(とりわけピペラジノもしく
 は4 - C₁ - C₇ - アルキルピペラジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、モノ - C₁ - C₇ -
 アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル、(N' - モノ - もしくはN', N' - ジ - (C₁ -
 C₇ - アルキル) - アミノ) - C₁ - C₇ - アルキル、フェニル、ピリジニル、オキサゾ
 リルまたはチアゾリル(これらそれぞれは非置換であるか、またはC₁ - C₇ - アルコキ
 シ、ハロ、とりわけフルオロ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、ヒドロキシル - C
 1 - C₇ - アルキルアミノ、ヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキル、アミノまたはN - モ
 ノ - もしくはN, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) アミノ、C₃ - C₈ - シクロアルキ
 ル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジ
 ニルおよび/またはピリダジニルにより置換されている)] - アミノ - カルボニル; N -
 C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキルカルバモイル; ピロリジン - 1 - カルボ
 ニル; アミノ - N - ピロリジン - 1 - カルボニル; N - モノ - もしくはN, N - ジ(C₁
 - C₇ - アルキル) アミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル; ピペリジン - 1 - カルボニル
 モルホリン - 4 - カルボニル; モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、S -
 オキソ - もしくはS, S - ジオキソ - チオモルホリノ - カルボニル、チオモルホリン - 4
 - カルボニル; S - オキソ - チオモルホリン - 4 - カルボニル; S, S - ジオキソチオモ
 ルホリン - 4 - カルボニル; ピペラジン - 1 - カルボニル; N - C₁ - C₇ - アルキル -
 ピペラジン - 1 - カルボニル; N - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル - ピペラジン - 1
 - カルボニル; N - モノ - もしくはN, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - 置
 換または非置換ピロリジニル - C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル; シアノ; C₁ - C₇
 - アルケニレンもしくは - アルキニレン; C₁ - C₇ - アルキルスルホニル(= C₁ - C
 7 - アルカン - スルホニル); フェニルもしくはナフチルスルホニル(ここで、フェニル
 もしくはナフチルは非置換であるか、または独立してC₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ
 、C₁ - C₇ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択される1個以上、とりわけ1
 から3個の部分により置換されている); フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アル
 キルスルホニル; スルファモイル; N - モノもしくはN, N - ジ - [C₁ - C₇ - アル
 キル、フェニル - 、ナフチル - 、フェニル - C₁ - C₇ - アルキル - 、ピロリジニル(と
 りわけピロリジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、ピペリジニル(とりわけピペリジノ) - C
 1 - C₇ - アルキル、ピペラジニル(とりわけピペラジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、N

10

20

30

40

50

- C₁ - C₇ - アルキルピペラジニル (とりわけ 4 - C₁ - C₇ - アルキルピペラジノ)
 - C₁ - C₇ - アルキル、ナフチル - C₁ - C₇ - アルキル、非置換であるか、または C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、とりわけフルオロ、ピロリジノ、ペペリジノ、ピペラジノ、ヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキルまたは N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されているフェニル; ピロリジニル (とりわけピロリジノ)、ペペリジニル (とりわけペペリジノ)、ピペラジニル (とりわけピペラジノ)、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよび/またはチアゾリル] - アミノスルホニル; ピラゾリル; ピラゾリジニル; ピロリル; 非置換であるか、またはメトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されているピリジニル; ピロリジン - 1 - イルのようなピロリジニル; 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イルのようなオキソ - ピロリジニル; ペペリジニル; 2 - オキソペペリジン - 1 - イルのようなオキソ - ペペリジニル; モルホリノのようなモルホリニル; チオモルホリノのようなチオモルホリニル; S - オキソ - チオモルホリノのような S - オキソ - チオモルホリニル; S, S - ジオキソ - チオモルホリノのような S, S - ジオキソチオモルホリニル; ピペラジニル; N - C₁ - C₇ - アルキル - ピペラジニル; 4 - (フェニル - C₁ - C₇ - アルキル) - ピペラジニル; 4

- (ナフチル - C₁ - C₇ - アルキル) - ピペラジニル; 4 - (C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル; 4 - (フェニル - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル; 4 - (ナフチル - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル; オキサゾリル; チアゾリル; トリアゾリル、例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル; カルバモイル - トリアゾリル、例えば、3 - カルバモイル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イルのようなカルバモイル - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル; ピラゾール - 1 - イルのようなピラゾリル; 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキル - ピラゾリル; 3 - (ハロフェニル) - ピラゾール - 1 - イルのようなハロフェニル - ピラゾリル、例えば、3 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル; ピリミジン - (2 - , 4 - もしくは 5 -) イル; ベンツイミダゾール (とりわけ - 1 -) イル; (例えば、5 -) C₁ - C₇ - アルコキシ - 置換ベンツイミダゾール (とりわけ - 1 -) イル; ピロロ - ピリミジニル、とりわけピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - (例えば 1 -) イル; C₁ - C₇ - アルキル - 置換ピロロ - ピリミジニル、例えば、2 - C₁ - C₇ - アルキル - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - (例えば 1 -) イル (2 - C₁ - C₇ - アルキル - 5, 7 - ジアザインドル - 1 - イルを意味する); 1H, 4H, 5H - トリヒドロピラゾロ [2, 3 - c] ペペリジン - 1 - イル (5 - アザ - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロインダゾール - 1 - イルを意味する) (これは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル (例えば、メチル、とりわけ 5 位) およびハロ - C₁ - C₇ - アルキル (例えば、トリフルオロメチル、とりわけ 3 位) から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されている); ニトロおよび/または; さらに C₃ - C₈ - シクロアルキル、フェニルまたはナフチル (これらそれぞれは非置換であるか、または独立してハロ、C₁ - C₇ - アルコキシ、C₁ - C₇ - アルカンスルホニル、ニトロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、例えば、2 個までの部分により置換されている); テトラゾリル、例えば、テトラゾール - 5 - イル; インドル - (例えば、5 -) イル; インダゾリル、例えば、インダゾール - 5 - イル; (例えば、3 -) C₁ - C₇ - アルキル - インダゾイル - (例えば、5 -) イル; およびピロロ - ピリジニル、例えば、ピロロ [2, 3 - c] ピリジン - 1 - イル (5 - アザ - インドル - 1 - イルを意味する) からなる群から選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている) であり、そして、

ヘテロシクリルは不飽和、飽和または部分的に飽和であるヘテロ環式ラジカルであり、そして単環式、二環式または三環式環であり; そして、3 から 24 個、より好ましくは 4 から 16 個、さらに好ましくは 4 から 10 個、さらに好ましくは 5 または 6 個の環原子を有し; ここで、1 個以上、好ましくは 1 から 4 個、とりわけ 1 または 2 個の炭素環原子は窒

10

20

30

40

50

素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子により置換されており；とりわけヘテロシクリルラジカルは、オキシラニル、アジリニル、アジリジニル、1, 2 - オキサチオラニル、チエニル、フラニル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2 H - ピロリル、ピロリル、チオピラニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、(S - オキソもしくは S , S - ジオキソ) - チオモルホリニル、インドリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、イソインドリル、3 H - インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4 H - キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ピロロ - ピリミジニル、1 H , 4 H , 5 H - トリヒドロピラゾロ [2 , 3 - c] ピペリジン - 1 - イル、ピロロ - ピリジニル、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、ベータ - カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニル、クロマニル、ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルおよび 2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシシ - 6 - イル [これらそれぞれのラジカルは独立して非置換であるか、またはヒドロキシル、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロまたはシアノ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている C₁ - C₇ - アルキル、例えば、トリフルオロメチル、例えば、ヒドロキシメチルのようなヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルキルまたはメトキシメチルのような C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル、アミノ - もしくは C₁ - C₇ - アルキルアミノ - C₁ - C₇ - アルキル、ハロ、ヒドロキシル、C₁ - C₇ - アルコキシ、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキルおよび / または C₃ - C₈ - シクロアルキル) - アミノ、C₁ - C₇ - アルカノイルアミノ、C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル - アミノ、ベンゾイルアミノ、アミノベンゾイルアミノ、C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ、(フェニルもしくはナフチル) - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイル、N - モノもしくは N , N - ジ置換カルバモイル、とりわけ N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル、フェニル - C₁ - C₇ - アルキルおよび / または C₃ - C₈ - シクロアルキル) - アミノカルボニル、[ヘテロシクリル (とりわけピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、オキソピペリジニル、ピペラジニル、トリアゾリル、チアゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、S - オキソチオモルホリニル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ - ピリミジニルまたは 1 H , 4 H , 5 H - トリヒドロピラゾロ [2 , 3 - c] ピペリジン - 1 - イル) { ここで、ヘテロシクリルは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ハロフェニル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルスルホニル (ここで、フェニルは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、ニトロおよびシアノから選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている)、ヘテロシクリルカルボニル (ここで、ヘテロシクリルは環窒素を介してカルボニル、とりわけピペリジノカルボニル、モルホリノ - カルボニル、チオモルホリノ - カルボニルまたは S - オキソ - もしくは S , S - ジオキソチオモルホリノカルボニルに結合している)、C₁ - C₇ - アルカンシルホニル、スルファモイル、N - モノもしくは N , N - ジ置換スルファモイル、シアノおよびニトロから選択される 1 個以上の置換基により置換されている }] - アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、N - [N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - (C₁ - C₇ アルキル) - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル] - アミノカルボニル、モノ - もしくはジ - [C₁ - C₇ - アルコキシ、ピロリジノ

10

20

30

40

50

、ピペリジノ、ピペラジノ、チアゾリル、ヒドロキシル - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノおよび/または N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ] - 置換フェニル - アミノカルボニル、ヘテロシクリル (とりわけピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、オキサピペリジニル、ピペラジニル、トリアゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、 S - オキサチオモルホリニル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ - ピリミジニルまたは $1H$, $4H$, $5H$ - トリヒドロピラゾロ [2 , $3 - c$] ピペリジン - $1 - イル$) { 非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロフェニル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ハロ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルスルホニル (ここで、フェニルは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ハロ、ニトロおよびシアノから選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている)、ヘテロシクリルカルボニル (ここで、ヘテロシクリルは環窒素を介してカルボニルに結合している)、とりわけピペリジノカルボニル、モルホリノ - カルボニル、チオモルホリノ - カルボニルまたは S - オキソ - もしくは S , S - ジオキサチオモルホリノカルボニル、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、非置換もしくは置換ベンゾイル (ここで、該置換基は独立してヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択される好ましくは 1 個以上、例えば、3 個までの置換基である)、 $C_1 - C_7$ - アルカンスルホニル、非置換もしくは置換ベンゼンスルホニル (ここで、該置換基は独立してヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択される好ましくは 1 個以上、例えば、3 個までの置換基である)、スルファモイル、 N - モノもしくは N , N - ジ置換スルファモイル、好ましくは N - モノ - もしくは N , N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - スルファモイル、シアノおよびニトロから選択される 1 個以上の置換基により置換されている (環炭素原子または好ましくは環窒素を介して結合している) } からなる群から選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている} からなる群から選択され; そして、

R^2 が置換フェニルまたは置換ナフチルであり、ここで独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_2 - C_7$ - アルケニル; $C_2 - C_7$ - アルキニル; $C_6 - C_{18}$ - アリール - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、ピペラジニル、アミノ、 N - モノ - および/もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび/またはハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている); [ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリル] - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、ピペラジニル、アミノ、 N - モノ - および/もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび/またはハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている); [ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリル] - オキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、ピペラジニル、アミノ、 N - モノ - および/もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび/またはハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている); [ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾリルまたはチアゾル] - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾールまたはピリダジンは非置換であるか、または $C_1 -$

10

20

30

40

50

C_7 - アルキル、ピロリジニル、ピペラジニル、アミノ、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび / またはハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている) ; ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; フェニルオキシ - もしくはナフチルオキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; フェニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; N - モノ - もしくは N , N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキルおよび / または (モノ - もしくはジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ) - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; モノ - もしくはジ - [$C_6 - C_{18}$ - アリール] - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、ピペラジニル、アミノ、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび / またはハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている) ; (ナフチル - もしくはフェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルカノイルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; カルボキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; ベンゾイル - もしくはナフトイルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; フェニル - もしくはナフチルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル (ここで、フェニルもしくはナフチルは非置換であるか、または 1 個以上、とりわけ 1 から 3 個の $C_1 - C_7$ - アルキル部分により置換されている) ; フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; シアノ - $C_1 - C_7$ - アルキル ; ハロ ; ヒドロキシ ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシ、エトキシまたはプロポキシ (これらそれぞれは非置換であるか、またはピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、トリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルおよび / またはオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル、とりわけオキセタン - 2 - イルもしくはオキセタン - 3 - イルのような環状エーテルラジカル {ここで、それぞれの環状エーテルラジカルは非置換であるか、または該 $C_1 - C_7$ - アルコキシ基に結合している同じ炭素において、独立してピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルカンカルボニルアミノ、(例えば、メチル - 、エチル - 、プロピル - 、イソプロピル - カルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_3 - C_7$ - シクロアルカンカルボニルアミノ (例えば、シクロプロピルカルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - ハロ - アルカンカルボニルアミノ (例えば、トリフルオロメチルカルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルカンオキシカルボニルアミノ (例えば、メトキシカルボニルアミノ、tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) (ここで、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルカンオキシカルボニルアミノラジカルのアルキル基は非置換であるか、またはアリール、とりわけフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている)、ハ

10

20

30

40

50

口、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、トリフルオロメチルのよ
 うなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル; $C_6 - C_{18}$ - アリール - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (こ
 こで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、ア
 セナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニル
 であり、そして非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$
 - アルコキシ、ピロリジニル、ピペラジニル、アミノ、N - モノ - および / もしくは N
 , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび / または
 ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている); ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルコ
 キシ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$
 - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ; ハロ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ; アミ
 ノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ; N - モノ - もしくは N , N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル
) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ; N - $C_1 - C_7$ - アルカノイルアミノ - $C_1 - C_7$
 - アルコキシ; $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ;
 $C_6 - C_{14}$ - アリールカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - ア
 リール - C (=O) - NH - $C_2 - C_7$ - アルコキシもしくは $C_6 - C_{14}$ - アロイル -
 NH - $C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは非置換であるか、
 または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 C_1
 - C_7 - アルコキシ、ハロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3
 個までの置換基により置換されている); N - 非置換 - 、 N - モノ - もしくは N , N - ジ
 - ($C_1 - C_7$ - アルキル) カルバモイル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ; フェニル - もしく
 はナフチルオキシ; フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルオキシ; [ピロ
 リル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾ
 リジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリ
 ダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、S - オキソチ
 オモルホリニルまたは S , S - ジオキソチオモルホリニル] - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (こ
 こで、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラ
 ジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、または $C_1 -$
 C_7 - アルキル、ピロリジニル、ピペラジニル、アミノ、N - モノ - および / もしくは N
 , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ
 、オキソおよび / またはハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている); [ピロリ
 ル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピ
 リジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、モル
 ホリニル、チオモルホリニル、S - オキソチオモルホリニルまたは S , S - ジオキソチオ
 モルホリニル] - オキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ピロリジニル、ピペリジニ
 ル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリ
 ルおよびチアゾリルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、ピ
 ペラジニル、アミノ、N - モノ - および / もしくは N , N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルア
 ミノ、ハロ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび / またはハロ - C_1
 - C_7 - アルキルにより置換されている); $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ; ピリジンカ
 ルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリールアミノカルボニルア
 ミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは非置換であるか、ま
 たは独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 -$
 C_7 - アルコキシ、ハロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個
 までの置換基により置換されている); ピリジニルアミノカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$
 - アルコキシ; $C_1 - C_7$ - アルカノイルオキシ; ベンゾイル - もしくはナフトイルオキ
 シ; アミノ; モノ - もしくはジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル
 および / またはヒドロキシル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ; モノ - もしくはジ - (
 ナフチル - もしくはフェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ; $C_1 - C_7$ - アルカノ
 イルアミノ; 非置換またはアミノ - 、 N - モノ - もしくは N , N - ジ - ($C_1 - C_7$ - ア
 ルキルおよび / もしくはフェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ アルキル) アミノ - 置

10

20

30

40

50

換ベンゾイル - もしくはナフトイルアミノ ; $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルアミノ ;
 (フェニルもしくはナフチル) - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルアミノ ; $C_1 - C_7$
 - アルキルスルホニルアミノ ; フェニル - もしくはナフチルスルホニルアミノ (ここで、
 フェニルもしくはナフチルは非置換であるか、または1個以上、とりわけ1から3個の C
 $C_1 - C_7$ - アルキル部分により置換されている) ; フェニル - もしくはナフチル - $C_1 -$
 C_7 - アルキルスルホニルアミノ ; $C_1 - C_7$ - アルカノイル ; 非置換もしくは置換ベン
 ゴイル (ここで、該置換基は独立してヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシおよびシアノ
 からなる群から選択される好ましくは1個以上、例えば、3個までの置換基である) ; C
 $C_1 - C_7$ - アルキルチオ ; ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルチオ , ; $C_1 - C_7$ - アルカン -
 スルホニル ; $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - スルホニル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - C_1
 C_7 - アルキルチオ ; フェニル - もしくはナフチルチオ ; フェニル - もしくはナフチル
 $C_1 - C_7$ - アルキルチオ ; $C_1 - C_7$ - アルカノイルチオ ; ベンゾイル - もしくはナ
 フチルチオ ; $C_1 - C_7$ - アルカノイル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルカ
 ノイル ; カルボキシル ; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - カルボニル ; フェノキシ - もしくはナ
 フトキシカルボニル ; フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル
 ; $C_1 - C_{10}$ - 、とりわけ $C_1 - C_4$ - アルキレンジオキシ ; カルバモイル ; N - モノ
 - もしくは N , N - ジ - [$C_1 - C_7$ - アルキル、ナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル、フ
 エニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - ($C_1 - C_7$ ア
 ルキル) アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ピペリ
 ジニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ピペラジニル - もしくは N - ($C_1 - C_7$ - アルキル)
 ピペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、モノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アル
 キル、(N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ)
 - $C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル、ピリジニル、オキサゾリルまたはチアゾリル (これ
 らそれぞれは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ハロ、ピロリジノ、ピペ
 リジノ、ピペラジノ、ヒドロキシル - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ヒドロキシル - C_1
 C_7 - アルキル、アミノまたは N - モノ - もしくは N , N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキ
 ル) - アミノ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニ
 ル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよび / またはピリダジニルにより置換さ
 れている)] - アミノ - カルボニル ; N - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキ
 ルカルバモイル ; ピロリジン - 1 - カルボニル ; アミノ - N - ピロリジン - 1 - カルボニ
 ル ; N - モノ - もしくは N , N - ジ ($C_1 - C_7$ - アルキル) アミノ - ピロリジン - 1 -
 カルボニル ; ピペリジン - 1 - カルボニルモルホリン - 4 - カルボニル ; モルホリノカル
 ボニル、チオモルホリノカルボニル、S - オキソ - もしくは S , S - ジオキソ - チオモル
 ホリノ - カルボニル、チオモルホリン - 4 - カルボニル ; S - オキソ - チオモルホリン -
 4 - カルボニル ; S , S - ジオキソチオモルホリン - 4 - カルボニル ; ピペラジン - 1 -
 カルボニル ; N - $C_1 - C_7$ - アルキル - ピペラジン - 1 - カルボニル ; N - $C_1 - C_7$
 - アルコキシカルボニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ; N - モノ - もしくは N , N - ジ
 - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - 置換または非置換ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アル
 キル - カルボニル ; シアノ ; $C_1 - C_7$ - アルケニレンもしくは - アルキニレン ; C_1
 C_7 - アルキルスルホニル ; フェニルもしくはナフチルスルホニル (ここで、フェニル
 もしくはナフチルは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ
 、 $C_1 - C_7$ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択される1個以上、とりわけ1
 から3個の部分により置換されている) ; フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アル
 キルスルホニル ; スルファモイル ; N - モノもしくは N , N - ジ - [$C_1 - C_7$ - アル
 キル、フェニル - 、ナフチル - 、フェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル - 、ピロリジニル - C
 $C_1 - C_7$ - アルキル、ピペリジニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ピペラジニル - $C_1 - C_7$
 - アルキル、N - $C_1 - C_7$ - アルキルピペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ナフチル
 - $C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル (これは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルコ
 キシ、ハロ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、ヒドロキシル - $C_1 - C_7$ - アルキ
 ルまたは N - モノ - もしくは N , N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - $C_1 - C_7$ - アル

10

20

30

40

50

キル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよび/またはチアゾリルにより置換されている)]
 - アミノスルホニル; ピラゾリル; ピラゾリジニル; ピロリル; ピリジニル (これは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび/またはハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている); ピロリジニル; オキソ - ピロリジニル; ピペリジニル; オキソ - ピペリジニル; モルホリニル; チオモルホリニル; S - オキソ - チオモルホリニル; S, S - ジオキソチオモルホリニル; ピペラジニル; N - $C_1 - C_7$ - アルキル - ピペラジニル; 4 - (フェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - ピペラジニル; 4 - (ナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - ピペラジニル; 4 - ($C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル; 4 - (フェニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル; 4 - (ナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル; オキサゾリル; チアゾリル; トリアゾリル、例えば、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル; カルバモイル - トリアゾリル; ピラゾリル; ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル - ピラゾリル; ハロフェニル - ピラゾリル; ピリミジン - イル; ベンゾイミダゾリル; $C_1 - C_7$ - アルコキシ - 置換ベンゾイミダゾリル; ピロロ - ピリミジニル; $C_1 - C_7$ - アルキル - 置換ピロロ - ピリミジニル; 1H, 4H, 5H - トリヒドロピラゾロ [2, 3 - c] ピペリジン - 1 - イル (これは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキルおよびハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルから選択される 1 または 2 個の置換基により置換されている); ニトロおよび/または $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、フェニルまたはナフチル (これらそれぞれは非置換であるか、または独立してハロ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルカンスルホニル、ニトロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、例えば、2 個までの部分により置換されている); テトラゾリル; インドリル; インダゾリル; $C_1 - C_7$ - アルキル - インダゾリル; およびピロロ - ピリジニルから選択される置換基で置換されている} から選択される 1 個以上の置換基により置換されている} からなる群から選択される 1 個以上、例えば、1 から 3 個の置換基により置換されている;
 請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその N - オキシド、その溶媒和物および/または (好ましくは薬学的に許容される) 塩。

10

20

30

40

50

【請求項 3】

R^1 が請求項 2 に記載されているとおりであり、そして、
 R^2 が 1 個の置換基がメタ位に $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシであり、もう 1 個が請求項 2 において置換フェニル R^2 の置換基である、2 個の置換基を有する請求項 1 に記載の置換フェニルである、
 請求項 2 に記載の式 I の化合物またはその N - オキシド、その溶媒和物および/または (好ましくは薬学的に許容される) 塩。

【請求項 4】

R^1 が 6 から 18 個の炭素原子を有し、そして環内において二重結合を有する一、二もしくは多環式 (好ましくは三までの環式、より好ましくは二までの環式) 不飽和炭素環式部分であるアリール、とりわけフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インドセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニル (これらそれぞれは非置換であるか、または独立してメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチルまたはtert - ブチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル; $C_2 - C_7$ - アルケニル; $C_2 - C_7$ - アルキニル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および/もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、例えば、ピロリジノ - $C_1 - C_7$ - アルキル、2 - オキソピロリジノ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ピペリジノ - $C_1 - C_7$ - アルキル、モルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルキル、チオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルキル、N - $C_1 - C_7$ - アルキル - ピペラジノ - $C_1 - C_7$ - アルキルまたは N - モノ - もしくは N, N - ジ - ($C_1 -$

C_7 - アルキル) - アミノ - 置換または非置換ピロリジノ - C_1 - C_7 - アルキル; ヒドロキシメチルのようなヒドロキシ - C_1 - C_7 - アルキル; 3 - メトキシプロピルもしくは2 - メトキシエチルのような C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルキル; C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルキル、アミノメチルのようなアミノ - C_1 - C_7 - アルキル; N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C_1 - C_7 - アルキル、 C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルキルおよび/または (モノ - もしくはジ - (C_1 - C_7 - アルキル) - アミノ) - C_1 - C_7 - アルキル) - アミノ - C_1 - C_7 - アルキル; C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルキルアミノ - C_1 - C_7 - アルキル、ヒドロキシ - C_1 - C_7 - アルコキシ; C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルコキシ; C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルコキシ; C_1 - C_7 - アルコキシ - C_1 - C_7 - アルコキシ; C_1 - C_7 - アルコキシ; C_1 - C_7 - アルコキシ; C_1 - C_7 - アルコキシ; N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C_1 - C_7 - アルキル) - アミノ - C_1 - C_7 - アルコキシ; N - C_1 - C_7 - アルカノイルアミノ - C_1 - C_7 - アルコキシ; C_1 - C_7 - アルコキシカルボニルアミノ - C_1 - C_7 - アルコキシ、モルホリノのようなモルホリニル; チオモルホリノのようなチオモルホリニル; S - オキソ - チオモルホリノのような S - オキソ - チオモルホリニル; S, S - ジオキソ - チオモルホリノのような S, S - ジオキソチオモルホリニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、S - オキソ - もしくは S, S - ジオキソ - チオモルホリノ - カルボニル、チオモルホリン - 4 - カルボニル; S - オキソ - チオモルホリン - 4 - カルボニル; S, S - ジオキソチオモルホリン - 4 - カルボニル; ピペラジン - 1 - カルボニル; N - C_1 - C_7 - アルキル - ピペラジン - 1 - カルボニル; N - C_1 - C_7 - アルコキシカルボニル - ピペラジン - 1 - カルボニル; N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C_1 - C_7 - アルキル) - アミノ - 置換または非置換ピロリジニル - C_1 - C_7 - アルキル - カルボニル; シアノ、 C_1 - C_7 - アルカン - スルホニル; C_3 - C_8 - シクロアルキル - スルホニルからなる群から選択される 1 個以上、好ましくは 1 から 3 個の置換基により置換されている) であるか、または、

不飽和、部分的に飽和または飽和、好ましくは不飽和であり、そして、4 から 10 個の環原子 (1 から 3 個は窒素である) を有するヘテロシクリル、とりわけピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリルまたはイミダゾリル [これらそれぞれは非置換であるか、または独立して非置換であるか、またはヒドロキシル、ハロまたはシアノ - C_1 - C_7 - アルキルにより置換されている C_1 - C_7 - アルキル、ハロ、ヒドロキシル、 C_1 - C_7 - アルコキシ、アミノ、N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C_1 - C_7 - アルキルおよび/または C_3 - C_8 - シクロアルキル) - アミノ、 C_1 - C_7 - アルカノイルアミノ、 C_1 - C_7 - アルコキシカルボニル - アミノ、フェニル - もしくはナフチル - C_1 - C_7 - アルコキシカルボニル - アミノ、カルバモイル、N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C_1 - C_7 - アルキルおよび/または C_3 - C_8 - シクロアルキル) - カルバモイル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ペリジニル、オキソペリジニル、ピペラジニル、トリアゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、S - オキソチオモルホリニル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ - ピリミジニルおよび 1 H, 4 H, 5 H - トリヒドロピラゾロ [2, 3 - c] ペペリジン - 1 - イル { 非置換であるか、または独立して C_1 - C_7 - アルキル、ハロ - C_1 - C_7 - アルキル、ハロフェニル、ヒドロキシ、 C_1 - C_7 - アルコキシ、ハロ、 C_1 - C_7 - アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニル、スルホニル (ここで、フェニルは非置換であるか、または独立して C_1 - C_7 - アルキル、ヒドロキシ、 C_1 - C_7 - アルコキシ、ハロ、ニトロおよびシアノから選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている) }、ペペリジノカルボニル、モルホリノ - カルボニル、チオモルホリノ - カルボニルまたは S - オキソ - もしくは S, S - ジオキソチオモルホリノカルボニル、 C_1 - C_7 - アルカンスルホニル、スルファモイル、N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C_1 - C_7 - アルキル) - スルファモイル、シアノおよびニトロから選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている (環炭素原子または好ましくは環窒素を介して結合している) } からなる群から選択される 1 個以上、好ましくは 1 または 2 個の置換基により置換されている) であり; そして

10

20

30

40

50

、
 R^2 がフェニルまたはナフチル、とりわけフェニルであり、ここで、フェニルまたはナフチルは $C_1 - C_7$ - アルキル、非置換であるか、または独立してヒドロキシおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシから選択される 1 から 3 個の部分により置換されているフェニル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、N - モノ - もしくは N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルおよび / または $C_1 - C_7$ - アルカノイル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコシカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリアルカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリアルは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、ピロリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピラゾリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピラゾリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ピロリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、イミダゾリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、イミダゾリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、イミダゾリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、ペペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ピペラジニルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキルで置換されている)、モルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S - オキソ - チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S, S - ジオキソチオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ、ピリジンカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシのようなヘテロシクリルカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ヘテロシクリルは 3 から 10 個の環原子 (O, S および N、とりわけ N から選択される 1 個以上のヘテロ環原子) を有する)、 $C_6 - C_{14}$ - アリアルアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリアルは上記定義、好ましくはフェニルまたはナフチルであり、そして、それぞれの場合において、非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、ピリジニルアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシのようなヘテロシクリルアミノカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ヘテロシクリルは 3 から 10 個の環原子 (O, S および N、とりわけ N から選択される 1 個以上のヘテロ環原子) を有する)、 $C_1 - C_7$ - アルカン - スルホニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - スルホニル、ニトロ、シアノおよび $C_1 - C_7$ - アルコキシ (これは、非置換であるか、またはピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、トリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルおよび / またはオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニル、とりわけオキセタン - 2 - イルもしくはオキセタン - 3 - イルのような環状エーテルラジカル {ここで、それぞれの環状エーテルラジカルは非置換であるか、または該 $C_1 - C_7$ - アルコキシ基に結合している同じ炭素において、独立してピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルカンカルボニルアミノ、(例えば、メチル - 、エチル - 、プロピル - 、イソプロピル - カルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_3 - C_7$ - シクロアルカンカルボニルアミノ (例えば、シクロプロピルカルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - ハロ - アルカンカルボニルアミノ

10

20

30

40

50

(例えば、トリフルオロメチルカルボキサミド)、N-モノ-および/もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルカンオキシカルボニルアミノ(例えば、メトキシカルボニルアミノ、tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)(ここで、N-モノ-および/もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルカンオキシカルボニルアミノラジカルアルキル基は非置換であるか、またはアリール、とりわけフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペペラジニル、とりわけペペラジノ、アミノ、N-モノ-および/もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのようなC₁-C₇-アルコキシおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ-C₁-C₇-アルキルにより置換されている)、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのようなC₁-C₇-アルコキシ、トリフルオロメチルのようなハロ-C₁-C₇-アルキルから選択される置換基で置換されている}から選択される1個以上の置換基により置換されている}からなる群から選択される1個以上、好ましくは1から3個、より好ましくは1または2個の置換基-とりわけメタ-および/またはパラ位-により置換されている；
請求項1に記載の式Iの化合物またはそのN-オキシド、その溶媒和物および/または(好ましくは薬学的に許容される)塩。

10

【請求項5】

R¹がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリルまたはイミダゾリル(これらそれぞれは非置換であるか、または独立してC₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、ハロ、アミノ、C₁-C₇-アルコキシカルボニルアミノ、非置換であるか、または独立してC₁-C₇-アルキル、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、ハロ、アミノ、C₁-C₇-アルコキシカルボニルアミノおよびシアノからなる群から選択される1個以上、好ましくは1から2個の部分により置換されているピリジニル、ペペリジニル、1-(C₁-C₇-アルコキシ)-ピペリジン-4-イル、ペペラジノ、4-(C₁-C₇-アルコキシカルボニル)-ペペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、S-オキソもしくはS, S-ジオキソチオモルホリノ、(非置換もしくはシアノ-および/またはヒドロキシ-置換-フェニル)-スルホニル、シアノ、C₁-C₇-アルカン-スルホニルおよびC₃-C₈-シクロアルキル-スルホニルからなる群から選択される1個以上、好ましくは1から2個の置換基により置換されている)であり；

20

30

そして、

R²がフェニルまたはナフチル、とりわけフェニルであり、これらそれぞれは非置換であるか、またはC₁-C₇-アルキル、非置換であるか、または独立してヒドロキシおよびC₁-C₇-アルコキシから選択される1から3個の部分により置換されているフェニル、C₁-C₇-アルコキシ、ヒドロキシ-C₂-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルコキシ-C₂-C₇-アルコキシ、(C₁-C₇-アルコキシ-C₂-C₇-アルコキシ)-C₂-C₇-アルコキシ、アミノ-C₁-C₇-アルコキシ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)アミノ-C₁-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルコキシカルボニルアミノ-C₂-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ-C₁-C₇-アルコキシ、C₆-C₁₄-アリールカルボニルアミノ-C₁-C₇-アルコキシ(ここで、C₆-C₁₄-アリールは非置換であるか、または独立してC₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノからなる群から選択される1個以上、とりわけ3個までの置換基により置換されている)、ピリジニルカルボニルアミノ-C₂-C₇-アルコキシ、C₁-C₇-アルキルアミノカルボニルアミノ-C₁-C₇-アルコキシ、C₆-C₁₄-アリールアミノカルボニルアミノ-C₂-C₇-アルコキシ(C₆-C₁₄-アリール-NH-C(=O)-NH-C₂-C₇-アルコキシ)(ここで、C₆-C₁₄-アリールは非置換であるか、または独立してC₁-C₇-アルキル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノから

40

50

なる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、ピロリジニルアミノカルボニルアミノ - C₂ - C₇ - アルコキシ、ピロリル - C₁ - C₇ - アルコキシ、ピロリジニル - C₁ - C₇ - アルコキシ (ここで、ピロリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、イミダゾリル - C₁ - C₇ - アルコキシ、イミダゾリジニル - C₁ - C₇ - アルコキシ (ここで、イミダゾリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、モルホリニル - C₁ - C₇ - アルコキシ、チオモルホリニル - C₁ - C₇ - アルコキシ、S - オキソチオモルホリニル、S, S - ジオキソチオモルホリニル、ペリジニル - C₁ - C₇ - アルコキシ (ここで、ペリジニルは非置換であるか、または C₁ - C₇ - アルキルで置換されている)、ペラジニル - C₁ - C₇ - アルコキシ (ここで、ペラジニルは非置換であるか、または C₁ - C₇ - アルキル、ハロ、C₁ - C₇ - アルキルスルホニル、ニトロ、シアノおよび C₁ - C₇ - アルコキシで置換されている) (これは、非置換であるか、またはピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペラジニル、とりわけペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ、トリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルおよび / もしくはオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニル、とりわけオキセタン - 2 - イルもしくはオキセタン - 3 - イルのような環状エーテルラジカル {ここで、それぞれの環状エーテルラジカルは非置換であるか、または該 C₁ - C₇ - アルコキシ基に結合している同じ炭素において、独立してピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペラジニル、とりわけペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルカンカルボニルアミノ、(例えば、メチル - 、エチル - 、プロピル - 、イソプロピル - カルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₃ - C₇ - シクロアルカンカルボニルアミノ (例えば、シクロプロピルカルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - ハロ - アルカンカルボニルアミノ (例えば、トリフルオロメチルカルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルカンオキシカルボニルアミノ (例えば、メトキシカルボニルアミノ、tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) (ここで、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルカンオキシカルボニルアミノラジカルのアルキル基は非置換であるか、またはアリール、とりわけフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ)、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペラジニル、とりわけペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシおよび / もしくはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている)、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ、トリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルから選択される置換基で置換されている} から選択される 1 個以上の置換基により置換されている) からなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 1 または 2 個の置換基により置換されている ;

請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその N - オキシド、その溶媒和物および / もしくは (好ましくは薬学的に許容される) 塩。

【請求項 6】

下記名称の化合物の群から選択される請求項 1 に記載の式 I の化合物 :

6 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン ;

6 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン ;

(3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン ;

5 - [6 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピ

- リダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - カルボニトリル ;
 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (6 - モルホリン - 4 - イル
 - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピ
 リダジン - 3 - イル] - ニコチノニトリル ;
 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピ
 リダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミン ;
 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピ
 リダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - オール ;
 4 - { 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 -
 b] ピリダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e
 r t - ブチルエステル ;
 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2
 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (6 - ピペラジン - 1 - イル
 - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピ
 リダジン - 3 - イル] - [2 , 3 '] ビピリジニル - 6 ' - カルボニトリル ;
 5 - [6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2
 - b] ピリダジン - 3 - イル] - [2 , 3 '] ビピリジニル - 6 ' - カルボニトリル ;
 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニ
 ル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 5 - [6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2
 - b] ピリダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - オール ;
 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (6 - モルホリン -
 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピ
 リダジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン ;
 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (3 - メチル - ピリジン - 2
 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - ピラジン - 2 - イル - イミダ
 ゴ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 6 - (4 ' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル) - 2 - メチル - 3 - (6 - モルホリン -
 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 5 - [6 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b]
 ピリダジン - 3 - イル] - ニコチノニトリル ;
 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イ
 ル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン ;
 4 - { 3 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 -
 b] ピリダジン - 3 - イル] - ピラゾール - 1 - スルホニル } - ベンゾニトリル ;
 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - [1 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニ
 ル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン
 ;
 3 - { 3 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 -
 b] ピリダジン - 3 - イル] - ピラゾール - 1 - スルホニル } - ベンゾニトリル ;
 5 - { 6 - [4 - (2 - アミノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 2 - メチル -
 イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル } - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン -
 2 - イルアミンおよび
 (2 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2
 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ

10

20

30

40

50

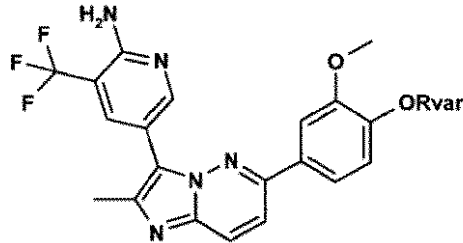
}-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

またはそのN-オキシド、その溶媒和物および/または薬学的に許容される塩。

【請求項7】

下記表に挙げられている式および置換基を有する化合物番号26から116の群から選択される請求項1に記載の式Iの化合物またはそのN-オキシド、その溶媒和物および/または(好ましくは薬学的に許容される)塩。

【表1】



実施例	Rvar
26	
27	
28	
29	

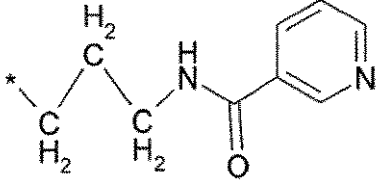
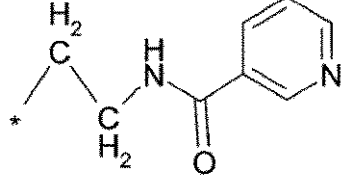
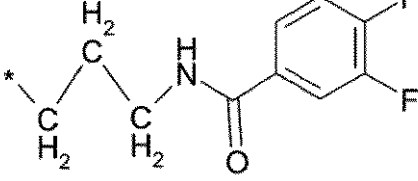
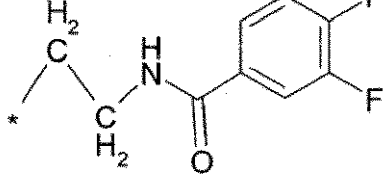
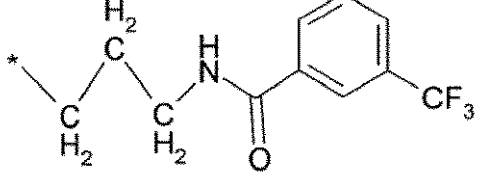
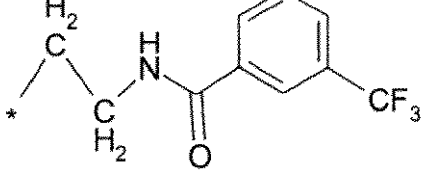
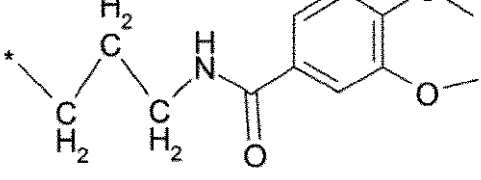
10

20

30

40

【表 2】

実施例	Rvar
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

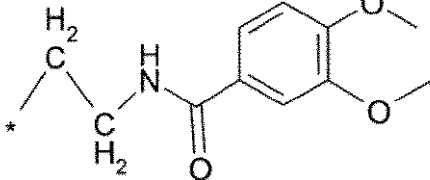
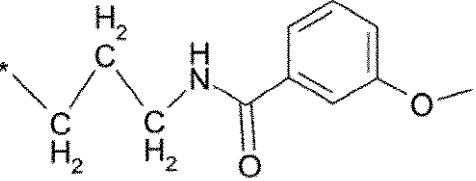
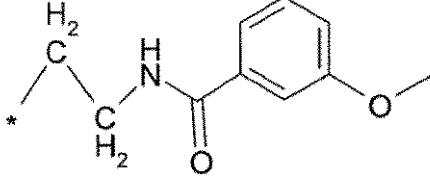
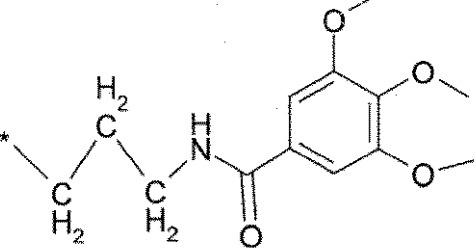
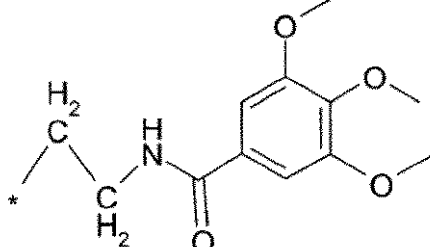
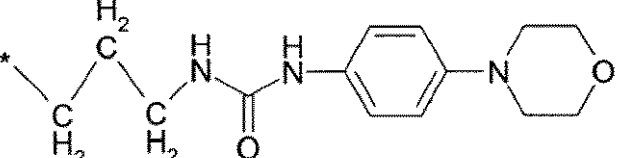
10

20

30

40

【表 3】

実施例	Rvar
37	
38	
39	
40	
41	
42	

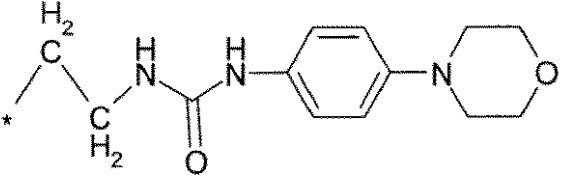
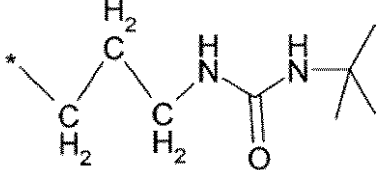
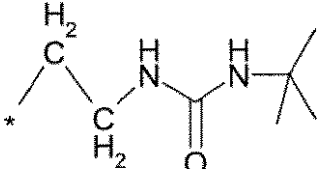
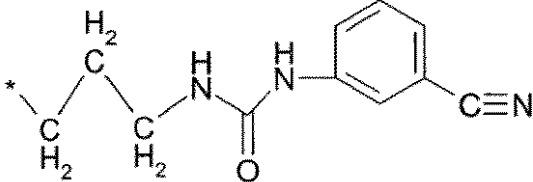
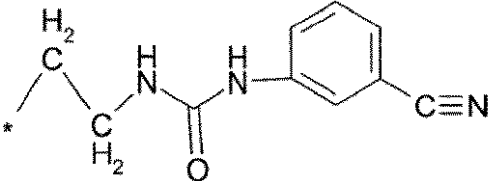
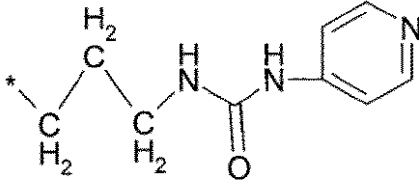
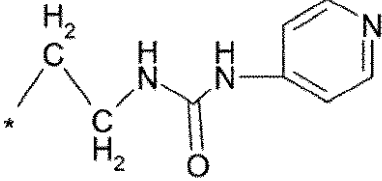
10

20

30

40

【表 4】

実施例	Rvar
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

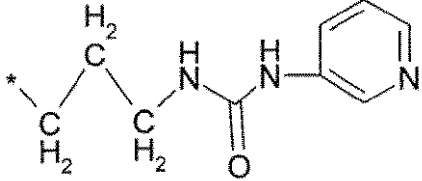
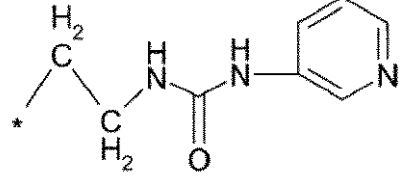
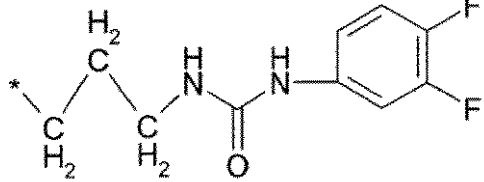
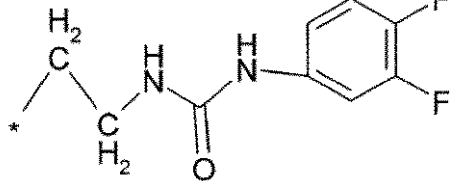
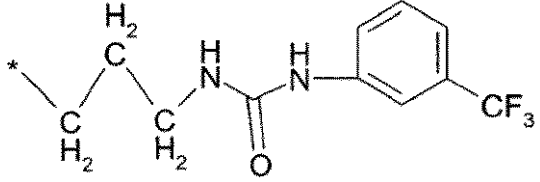
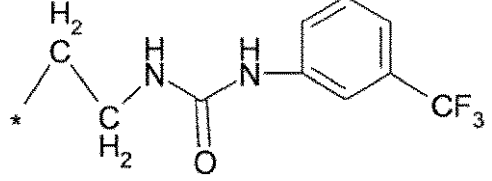
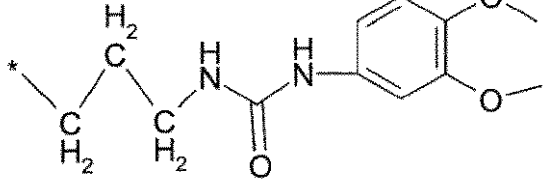
10

20

30

40

【表 5】

実施例	Rvar
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

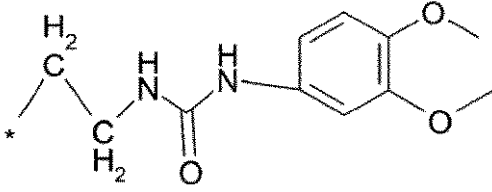
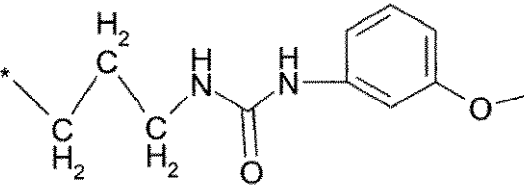
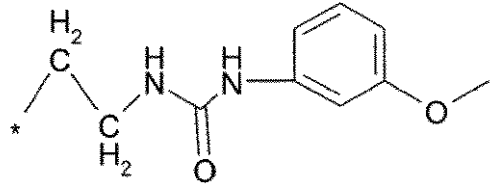
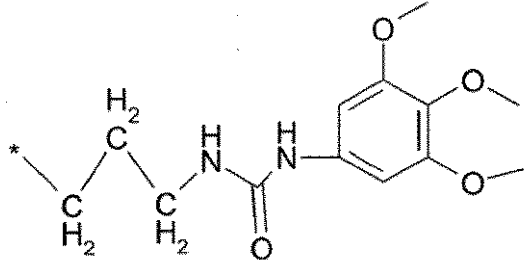
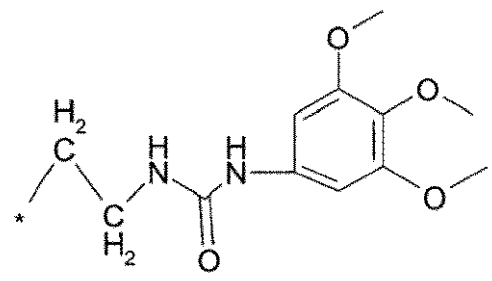
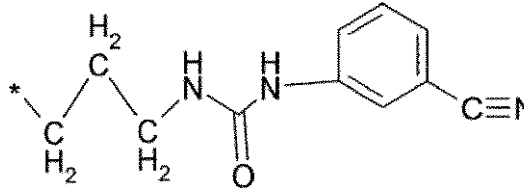
10

20

30

40

【表 6】

実施例	Rvar
57	
58	
59	
60	
61	
62	

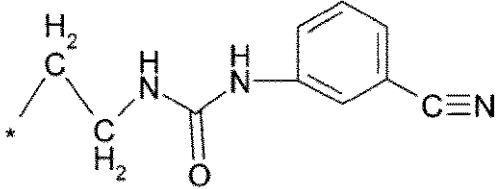
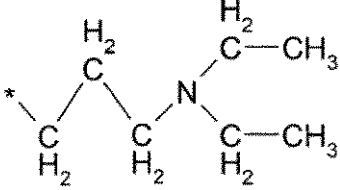
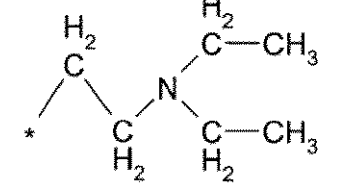
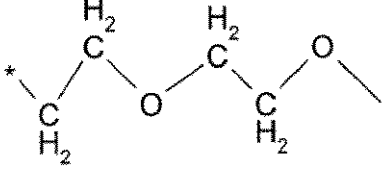
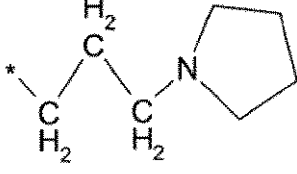
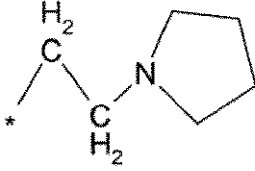
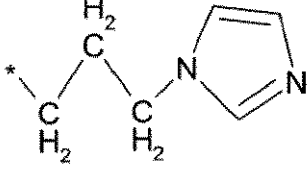
10

20

30

40

【表 7】

実施例	Rvar
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

10

20

30

40

【表 8】

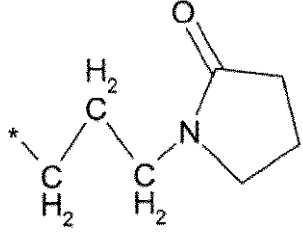
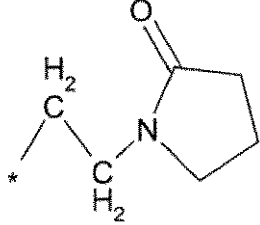
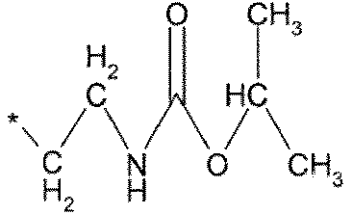
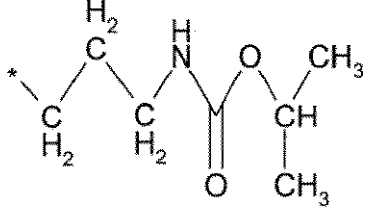
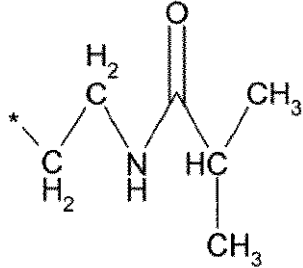
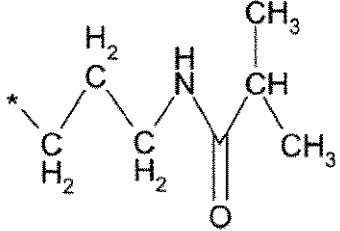
実施例	Rvar
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	

10

20

30

【表 9】

実施例	Rvar
77	
78	
79	
80	
81	
82	

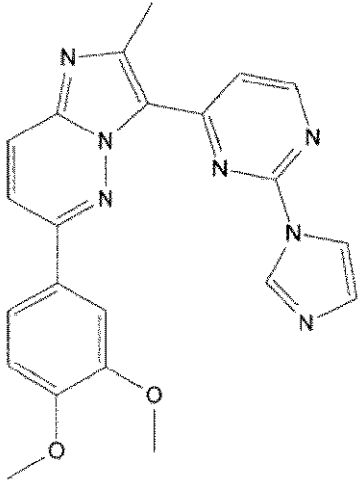
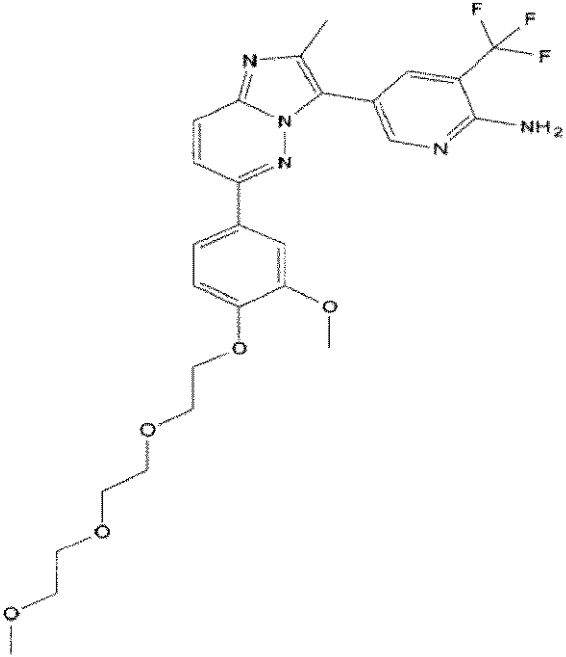
10

20

30

40

【表 10】

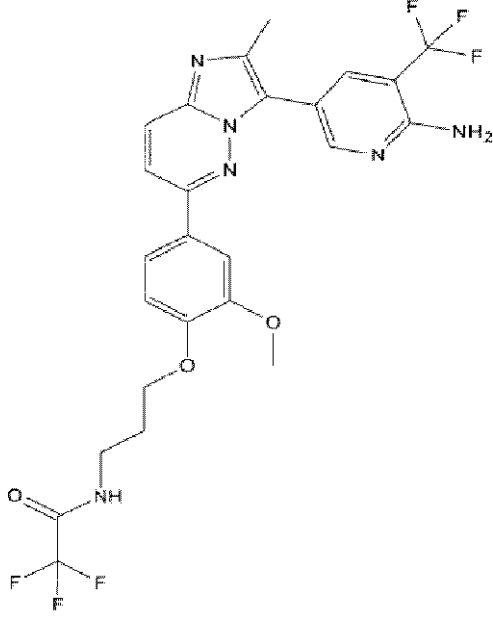
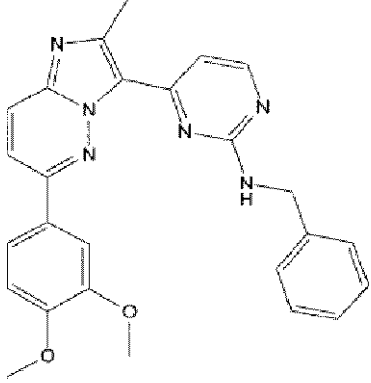
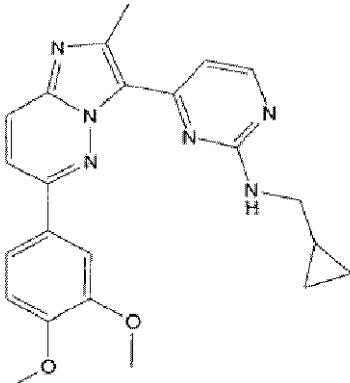
実施例	構造
83	 <p>Chemical structure of Example 83: A benzimidazole ring system with a methyl group at the 2-position and a 1,2,4-triazole ring at the 5-position. The benzimidazole ring is substituted at the 4-position with a 3,5-dimethoxyphenyl group.</p>
84	 <p>Chemical structure of Example 84: A benzimidazole ring system with a methyl group at the 2-position and a 1,2,4-triazole ring at the 5-position. The benzimidazole ring is substituted at the 4-position with a 3-methoxyphenyl group. The 1,2,4-triazole ring is substituted at the 4-position with a 2-amino-3-(trifluoromethyl)phenyl group. A long alkoxy chain is attached to the 3-methoxyphenyl group at the 4-position.</p>

10

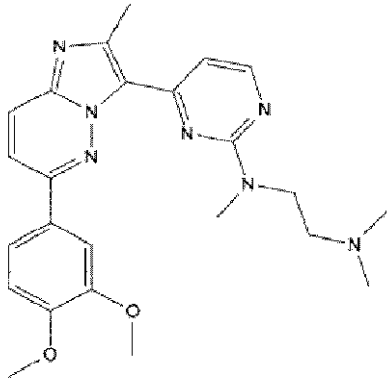
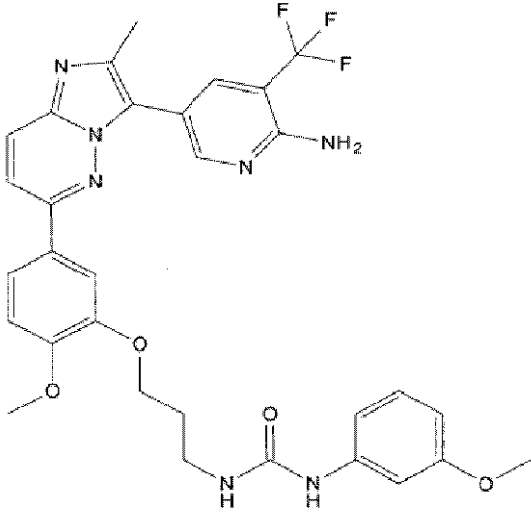
20

30

【表 1 1】

85		10
86		30
87		40

【表 1 2】

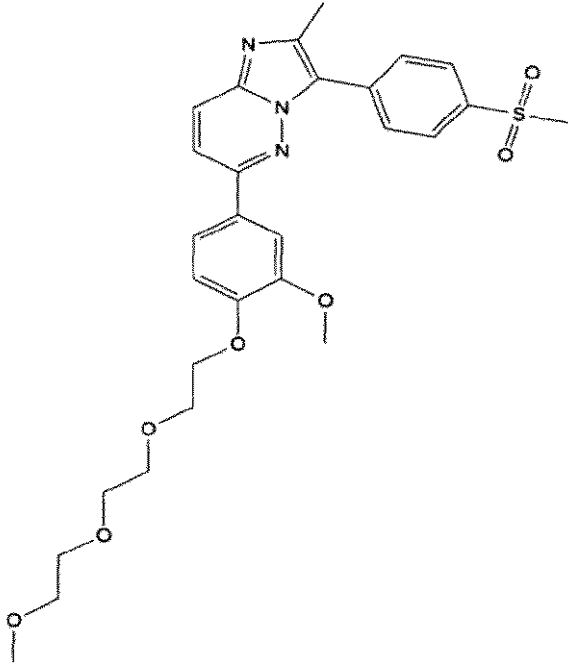
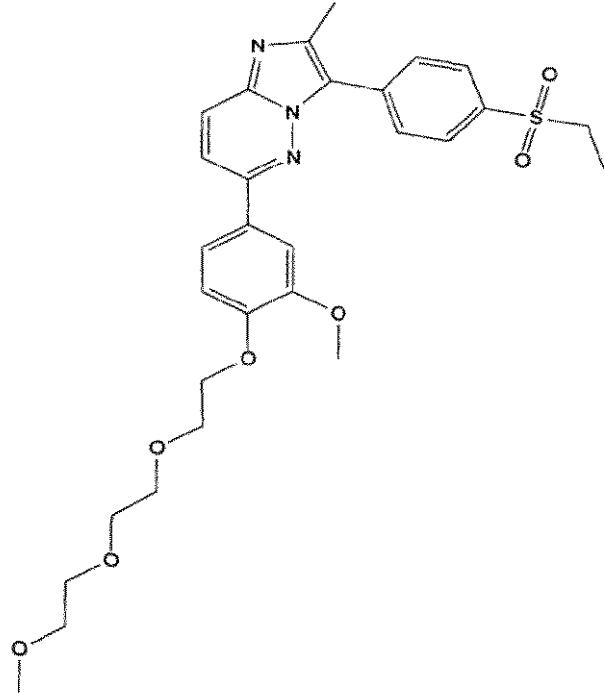
88	
89	

10

20

30

【表 1 3】

90	
91	

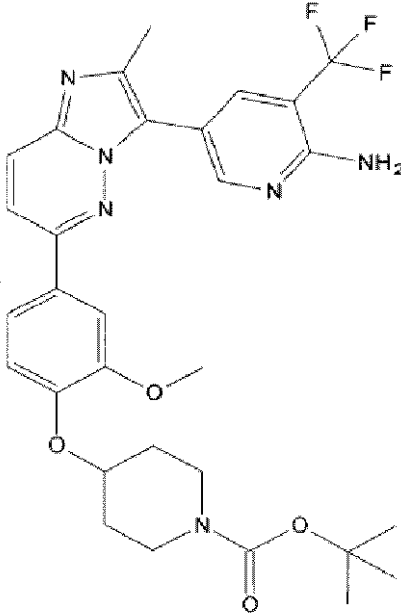
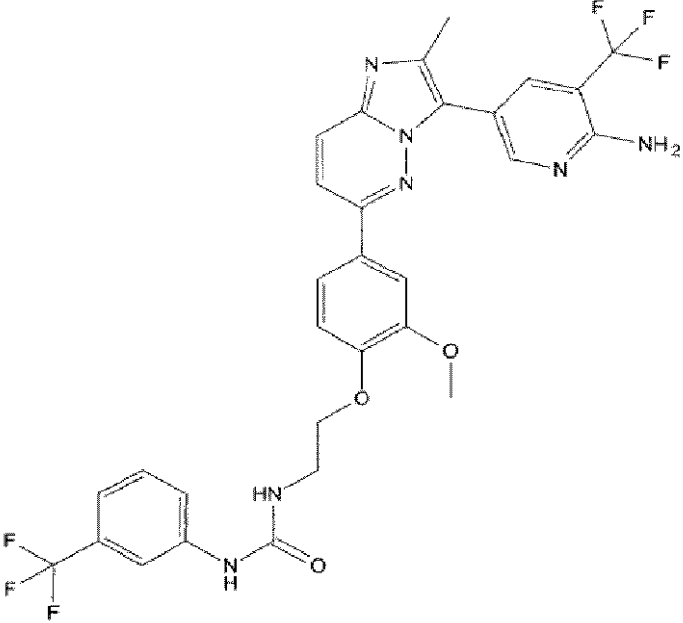
10

20

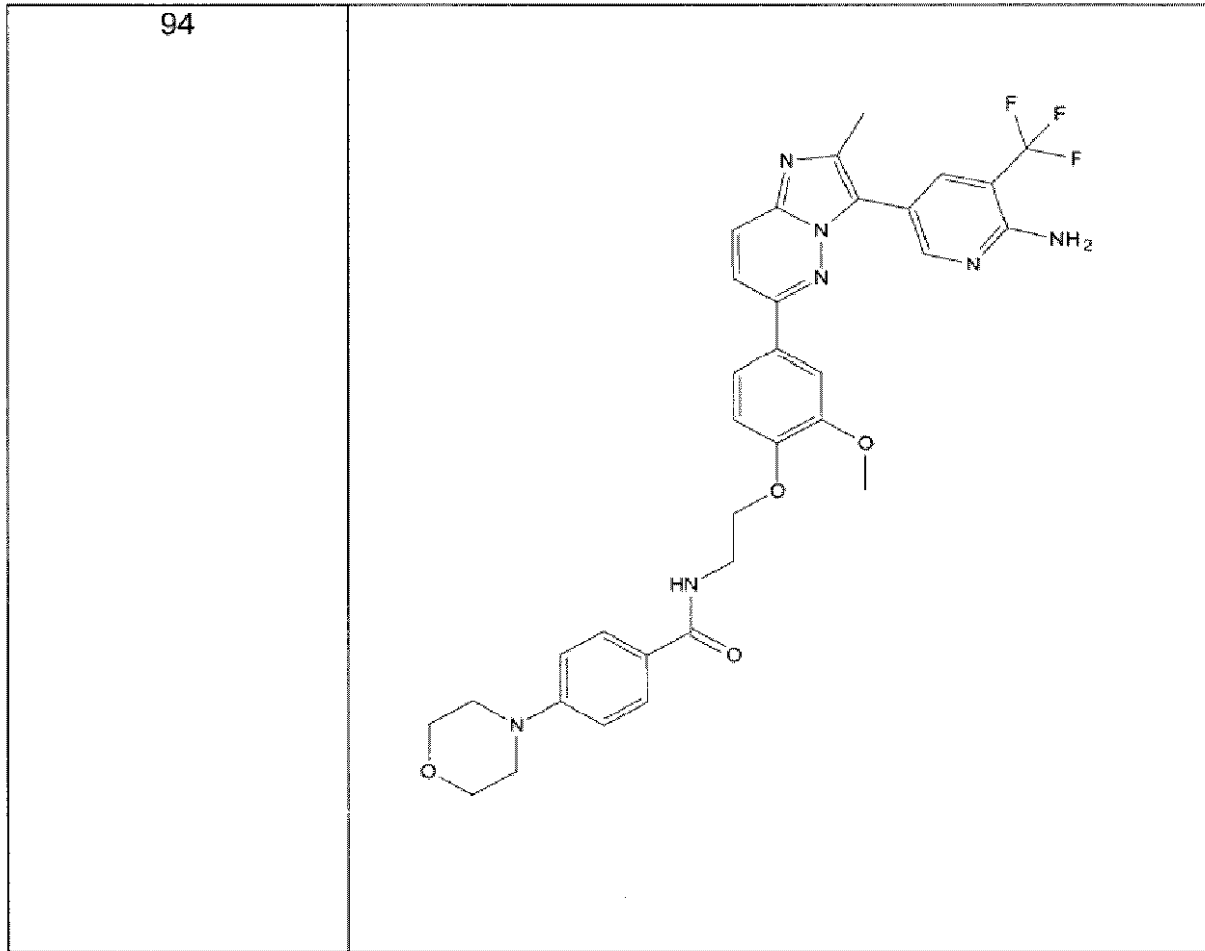
30

40

【表 1 4】

92	 <chem>CC1=CN=C2C(=N1)C=C(C2)c3cc(N)c(C(F)(F)F)c3OC4=CC=C(O4)C5CCN(C5)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	10
93	 <chem>CC1=CN=C2C(=N1)C=C(C2)c3cc(N)c(C(F)(F)F)c3OC4=CC=C(O4)C5CCN(C5)C(=O)OC(C)(C)C</chem>	30
		40

【表 1 5】



10

20

【表 1 6】

95	 <chem>Cc1nn(C2=CC=C(N)C(C2)=C(F)(F)F)c3ccc(cc3N4C=NC=CC4)C5=CC=C(OC)C=C5OCC(=O)Nc6ccc(OC)c(OC)c6</chem>
96	 <chem>Cc1nn(C2=CC=C(N)C(C2)=C(F)(F)F)c3ccc(cc3N4C=NC=CC4)C5=CC=C(OC)C=C5OCCCN6CCNC6=O</chem>

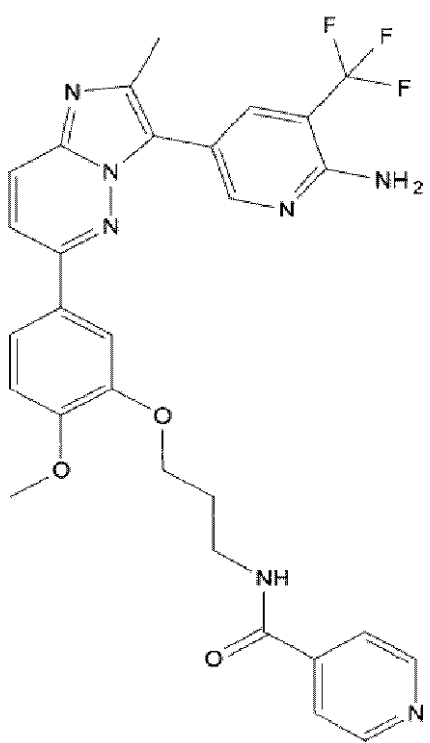
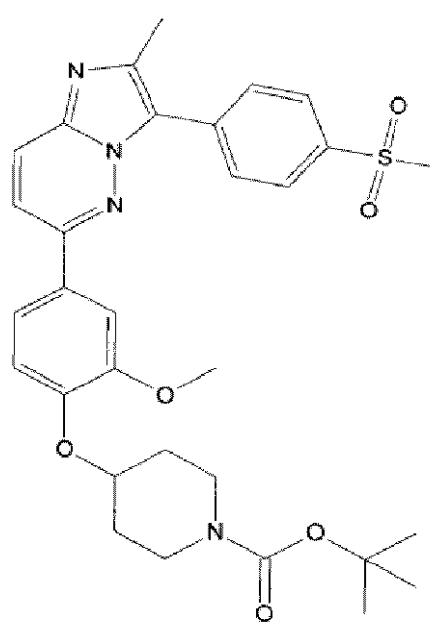
10

20

30

40

【表 17】

97	 <p>Chemical structure 97: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system. The triazole is substituted with a methyl group at the 5-position and a 4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl group at the 3-position. The 1-position of the triazole is linked to a 4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further substituted with a propyl chain that terminates in a secondary amide group, which is in turn linked to a pyridine ring.</p>
98	 <p>Chemical structure 98: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system. The triazole is substituted with a methyl group at the 5-position and a 4-(methylsulfonyl)phenyl group at the 3-position. The 1-position of the triazole is linked to a 4-methoxyphenyl ring. This phenyl ring is further substituted with a propyl chain that terminates in a secondary amide group, which is in turn linked to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a tert-butyl group.</p>

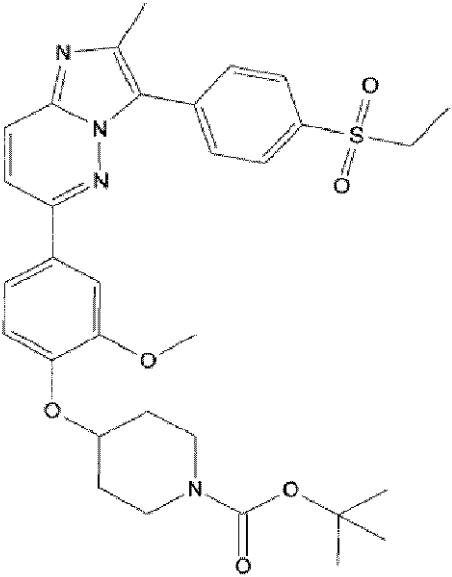
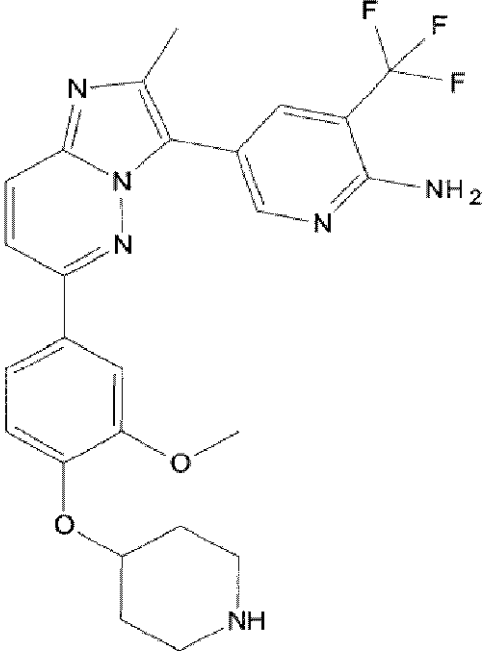
10

20

30

40

【表 18】

99	 <p>Chemical structure 99: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group and a 4-(ethylsulfanyl)phenyl group. The triazole is linked via its 5-position to a 3-methoxyphenyl ring, which is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a tert-butyl ester group.</p>
100	 <p>Chemical structure 100: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group and a 2-amino-3-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl group. The triazole is linked via its 5-position to a 3-methoxyphenyl ring, which is further connected to a piperidine ring.</p>

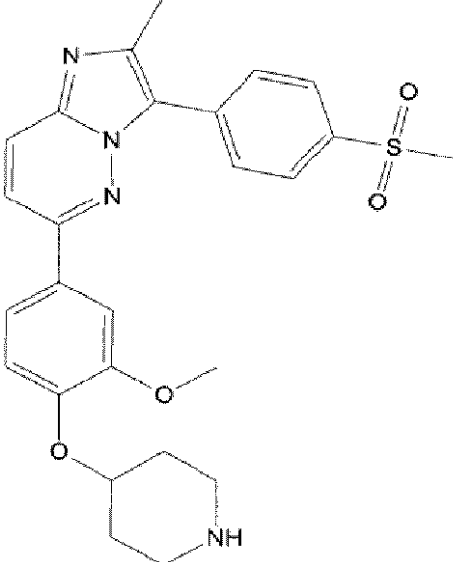
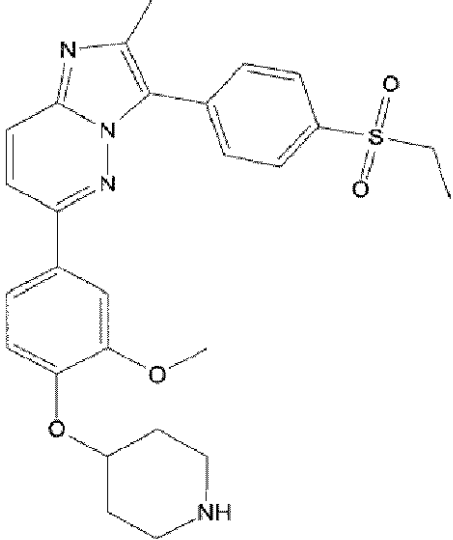
10

20

30

40

【表 19】

101	 <chem>Cc1nc2ccc(cc12)N3CCNCC3c4ccc(OC)c(OCC5CCNCC5)c4S(=O)(=O)C</chem>
102	 <chem>Cc1nc2ccc(cc12)N3CCNCC3c4ccc(OC)c(OCC5CCNCC5)c4S(=O)(=O)CC</chem>

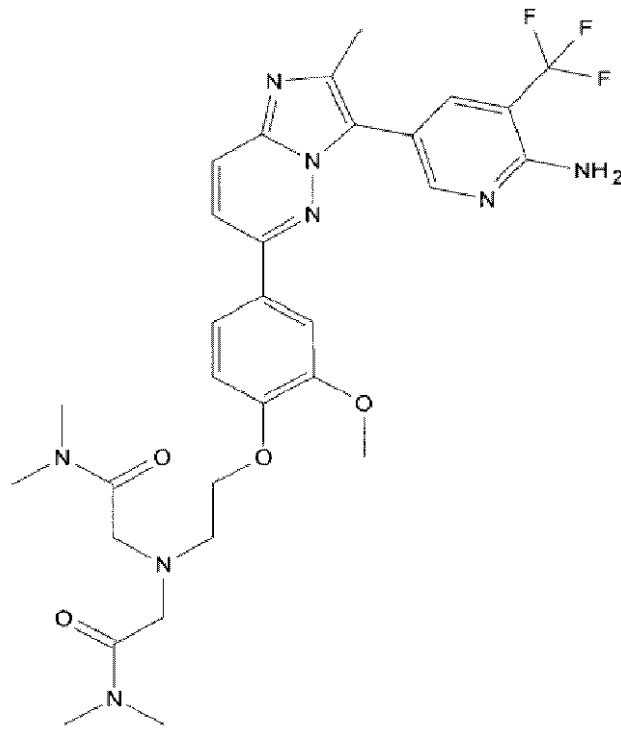
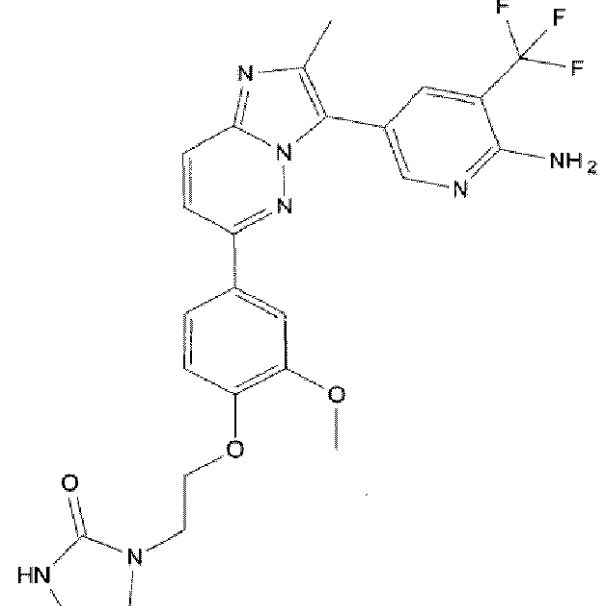
10

20

30

40

【表 2 0】

103	 <chem>Cc1nc2c(nc12)C3=CC=C(C=C3)OC(=O)N(C)C(C)N(C)CCOC4=CC(OC)=C(C=C4)C5=CC=C(N)C(C5)C(F)(F)F</chem>
104	 <chem>Cc1nc2c(nc12)C3=CC=C(C=C3)OC(=O)N(C)C(C)N(C)CCOC4=CC(OC)=C(C=C4)C5=CC=C(N)C(C5)C(F)(F)F</chem>

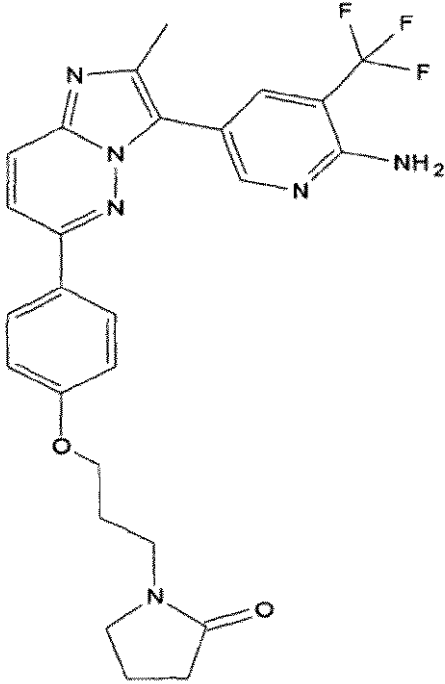
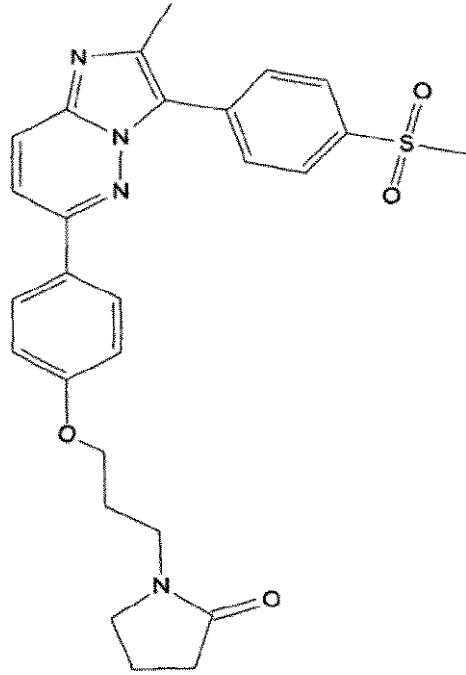
10

20

30

40

【表 2 1】

105	 <p>Chemical structure 105: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system. The triazole is substituted with a methyl group at the 5-position and a 4-amino-2-(trifluoromethyl)phenyl group at the 3-position. The 1-position of the triazole is linked to a 4-(3-(pyrrolidin-2-yl)propoxy)phenyl group.</p>
106	 <p>Chemical structure 106: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system. The triazole is substituted with a methyl group at the 5-position and a 4-(methylsulfonyl)phenyl group at the 3-position. The 1-position of the triazole is linked to a 4-(3-(pyrrolidin-2-yl)propoxy)phenyl group.</p>

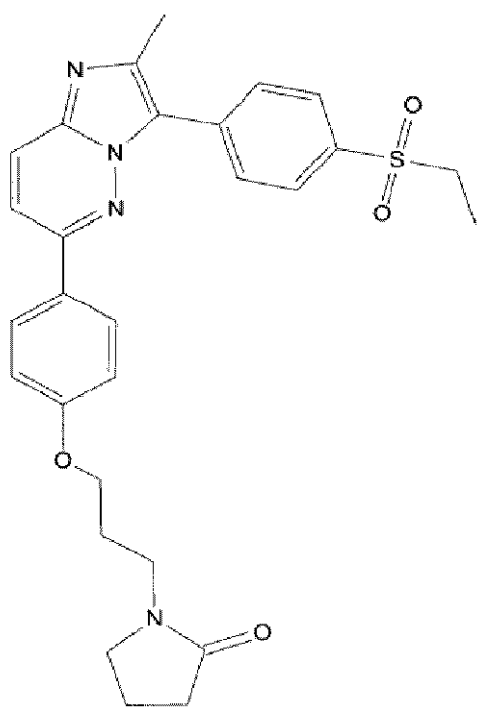
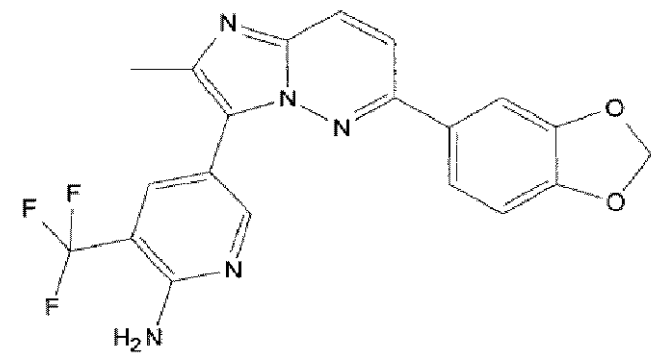
10

20

30

40

【表 2 2】

107	 <p>Chemical structure 107: A complex molecule featuring a benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a methyl group. The benzimidazole is linked to a para-substituted phenyl ring, which is further substituted with an ethylsulfonamide group (-SO₂CH₂CH₃). The benzimidazole is also linked to another para-substituted phenyl ring, which is connected via an ether linkage (-O-) to a propyl chain. The propyl chain is terminated by a pyrrolidine ring with a carbonyl group (=O) attached to the nitrogen.</p>
108	 <p>Chemical structure 108: A complex molecule featuring a central benzimidazole ring system. One nitrogen of the benzimidazole is substituted with a methyl group. The benzimidazole is linked to a pyridine ring, which is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) and an amino group (-NH₂). The benzimidazole is also linked to a benzofuran ring system.</p>

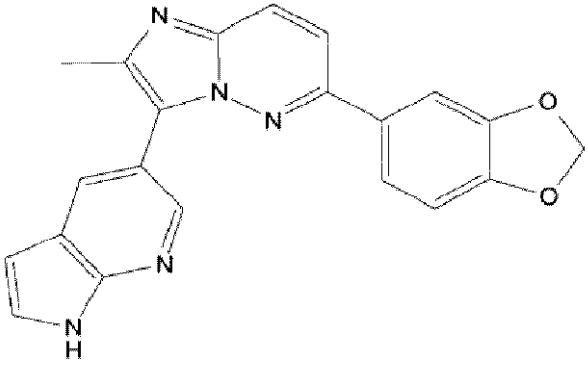
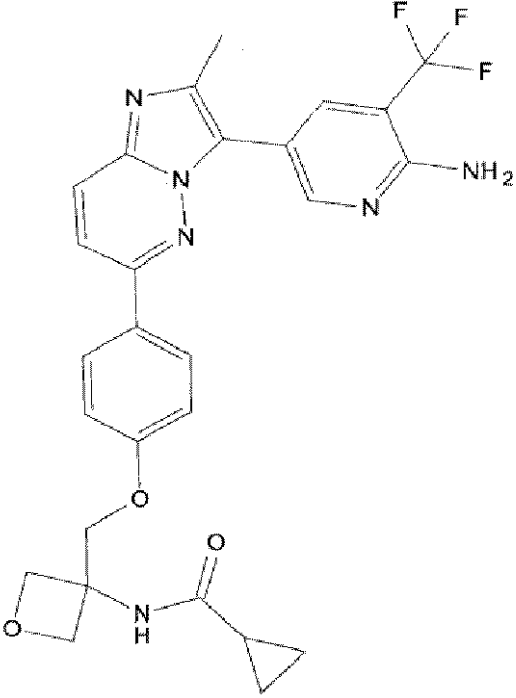
10

20

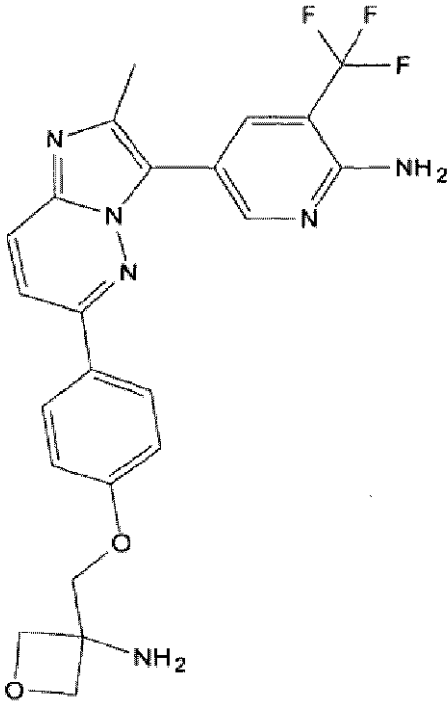
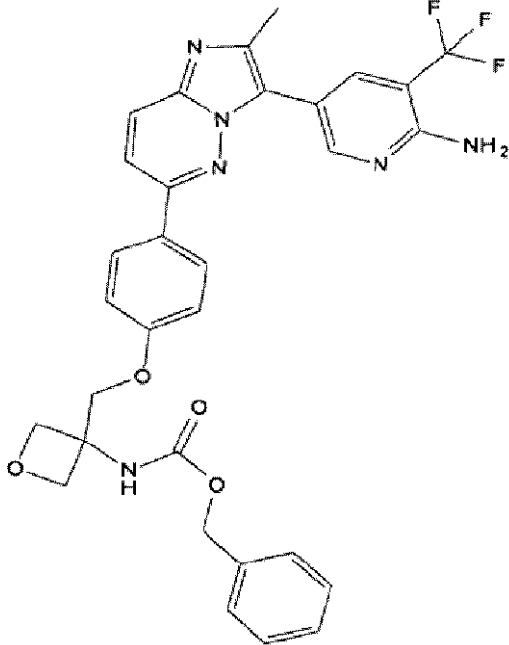
30

40

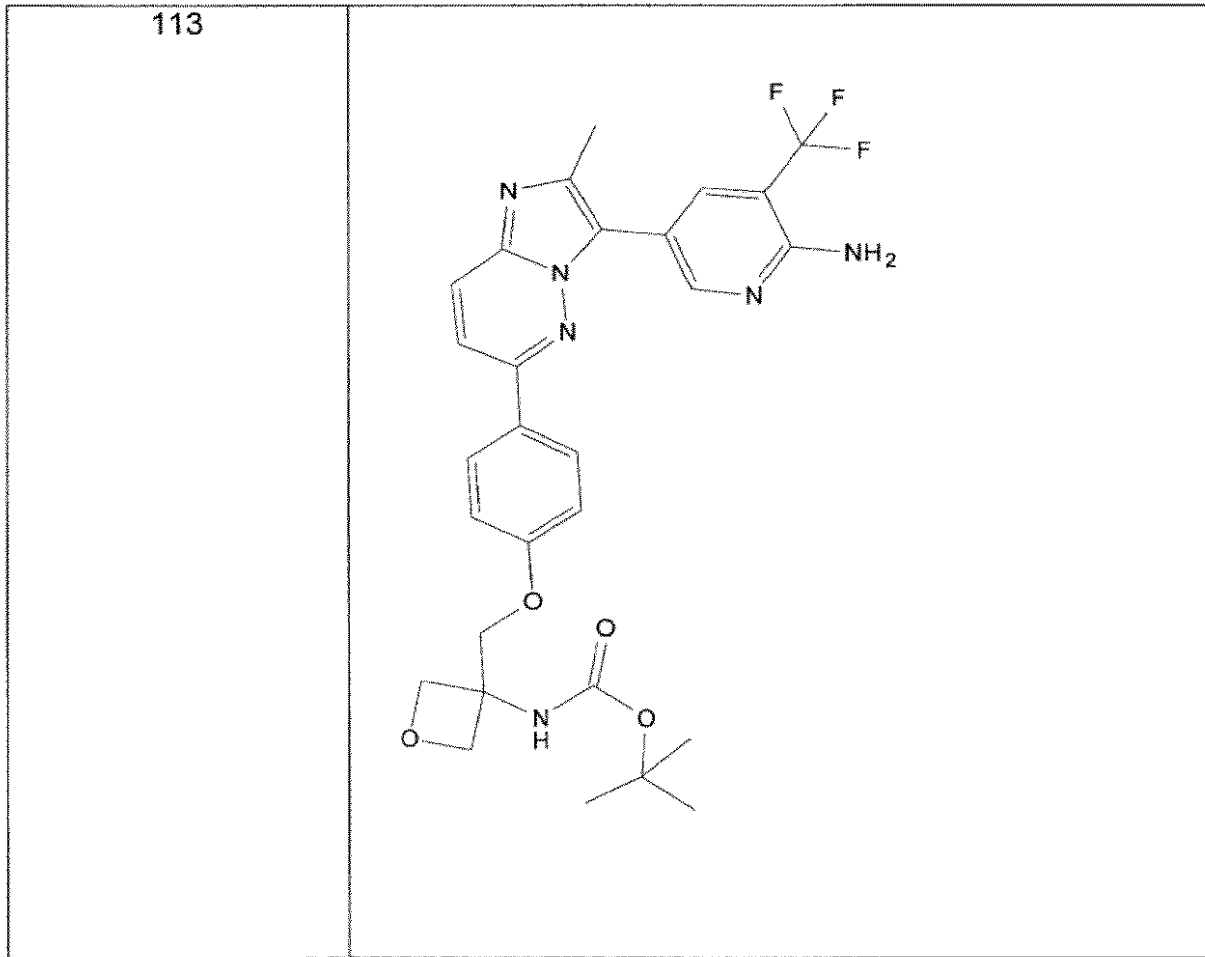
【表 2 3】

109		10
110		20 30 40

【表 2 4】

111	 <p>Chemical structure 111: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group and a 4-(2-(2-aminooxypropyl)phenoxy)phenyl group. The triazole ring is also substituted with a 2-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl group.</p>	10
112	 <p>Chemical structure 112: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring substituted with a methyl group and a 4-(2-(2-((benzyloxycarbonyl)amino)oxypropyl)phenoxy)phenyl group. The triazole ring is also substituted with a 2-amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl group.</p>	30
		40

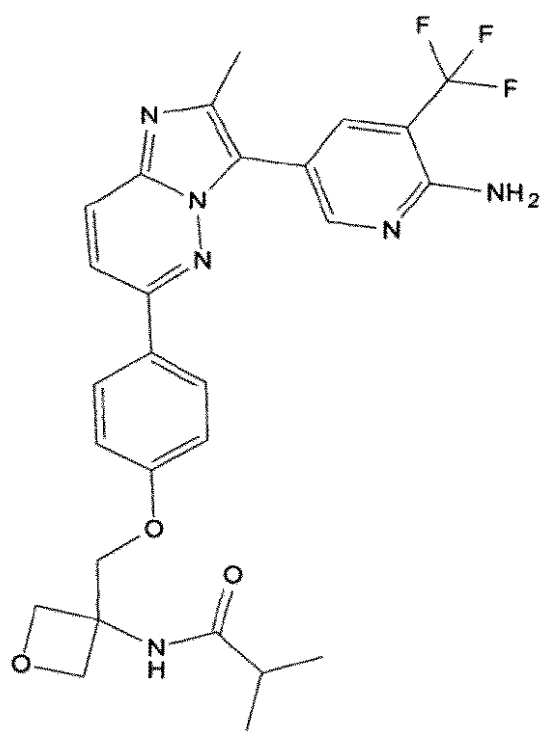
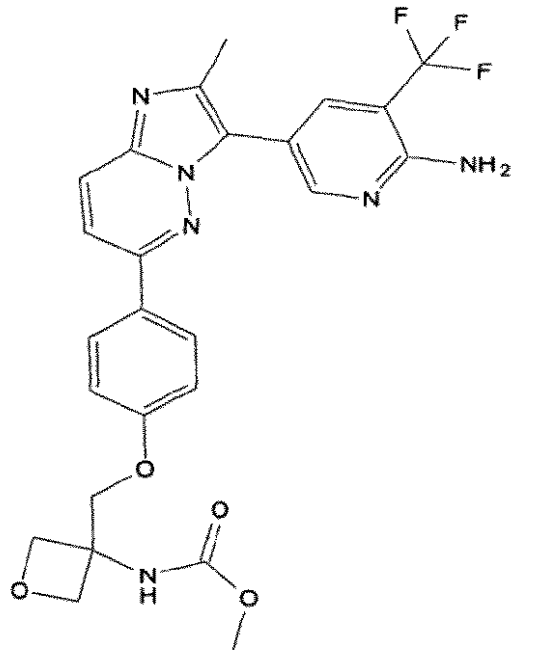
【表 2 5】



10

20

【表 2 6】

114	 <p>Chemical structure 114: A complex molecule featuring a 1,2,4-triazole ring system. The triazole is substituted with a methyl group at the 5-position and a 2-amino-4-(trifluoromethyl)phenyl group at the 3-position. The 6-position of the triazole is linked to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is further connected via an ether linkage (-O-) to a propyl chain. The propyl chain is attached to a bicyclic system consisting of a four-membered ring fused to a five-membered ring containing an oxygen atom. The nitrogen atom of this bicyclic system is substituted with an isobutyramide group (-NH-C(=O)-CH₂-CH(CH₃)₂).</p>
115	 <p>Chemical structure 115: Similar to structure 114, but the isobutyramide group is replaced by a methyl ester group (-NH-C(=O)-O-CH₃).</p>

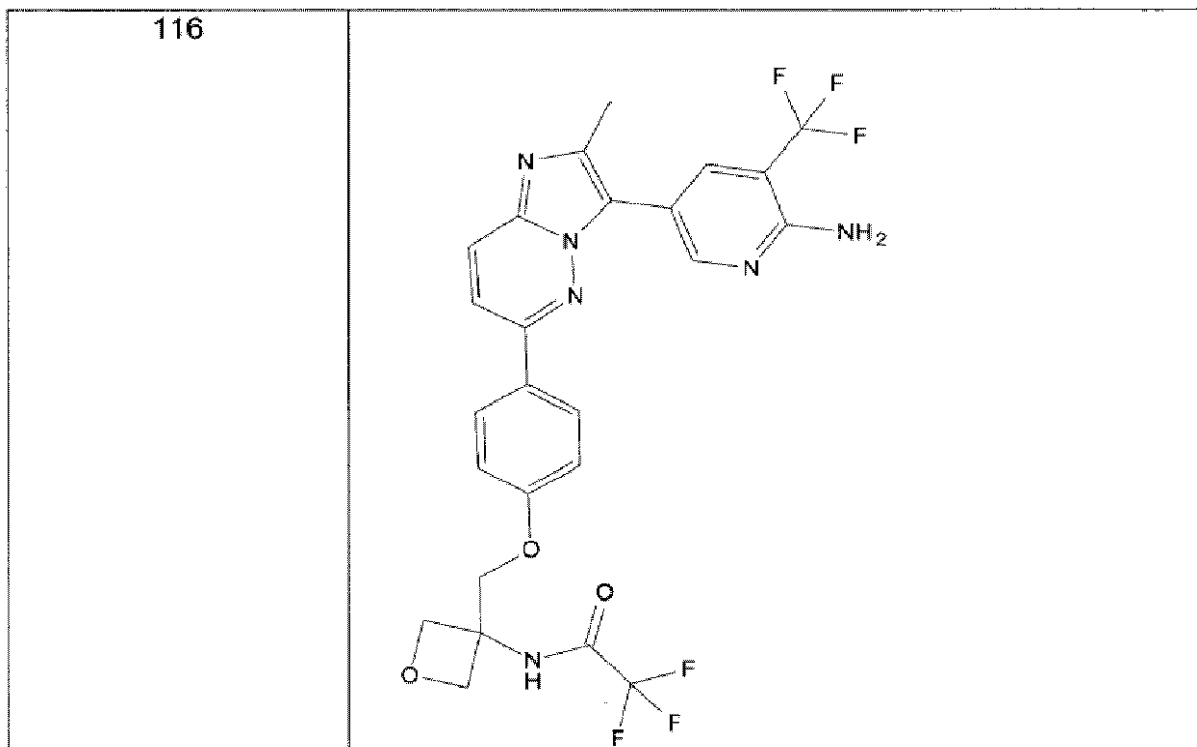
10

20

30

40

【表 27】



10

20

【請求項 8】

温血動物、とりわけヒトの予防処置を含む処置の処置において使用するための、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の式 I の化合物、その N - オキシド、その互変異性体および / またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

増殖性、炎症性疾患、アレルギー性疾患、閉塞性気道疾患および移植と関連して一般的に発症する障害からなる群から選択される 1 種以上の疾患、とりわけ P I 3 - キナーゼ - 関連タンパク質キナーゼファミリーのキナーゼ、とりわけ脂質キナーゼおよび / または P I 3 キナーゼ (P I 3 K) および / または m T O R および / または D N A タンパク質キナーゼおよび / または A T M および / または A T R および / または h S M G - 1 活性の阻害に応答する 1 種以上の疾患に対して使用する、請求項 8 に記載の式 I の化合物、その N - オキシド、その互変異性体および / またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれかに記載の式 I の化合物、その N - オキシド、その互変異性体および / またはその薬学的に許容される塩および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬。

【請求項 11】

請求項 1 から 9 のいずれかに記載の式 I の化合物、その N - オキシド、その互変異性体および / またはその薬学的に許容される塩を少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体と混合することを含む医薬を製造するための方法または処理。

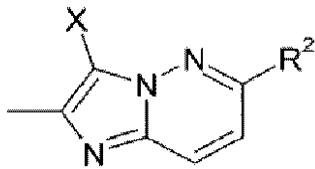
40

【請求項 12】

請求項 1 から 7 のいずれかに記載の化合物の製造方法であって、

a) 式 I I

【化 2】



(II)

〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして X はハロ、好ましくはクロロ、プロモまたはヨードまたはトリフルオロメタンシルホニルオキシである〕で示される化合物を、クロスカップリング条件下で、式 I I I

10

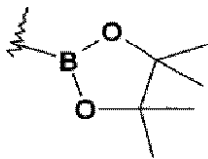
【化 3】

 R^1 -D

(III)

〔式中、 R^1 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして炭素原子を介して D に結合しており、そして D は、例えば、ジアルコキシエステルまたは式 A

【化 4】



(A)

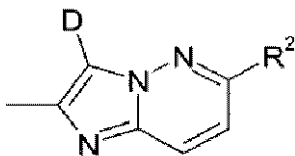
20

で示される基のような遊離形またはエステル化形態の $-B(OH)_2$ であるか、または $-Sn(alk)_3$ (ここで、alk はアルキル、好ましくは $C_1 - C_7$ - アルキル、より好ましくはメチルである) である) で示されるボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機スズ化合物と反応させるか、

または、

b) 式 I V

【化 5】



(IV)

30

〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして D は、例えば、a) の下を示されている式 A の基のような遊離形またはエステル化形態の $-B(OH)_2$ であるか、または $-Sn(alk)_3$ (ここで、alk はアルキル、好ましくは $C_1 - C_7$ - アルキル、より好ましくはメチルである) である) で示されるボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機スズ化合物を、クロスカップリング条件下で、式 V

【化 6】

40

 R^1 -X

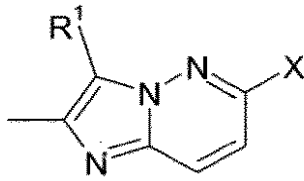
(V)

〔式中、 R^1 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして X はハロゲン、とりわけクロロ、プロモまたはヨードまたはトリフルオロメタンシルホニルオキシである〕で示される化合物と反応させるか、

または、

c) 式 V I

【化 7】



(VI)

〔式中、 R^1 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして X はハロ、とりわけクロロ、プロモまたはヨードまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシである〕で示される化合物を、クロスカップリング条件下で、式 V I I

10

【化 8】

 R^2 -D

(VII)

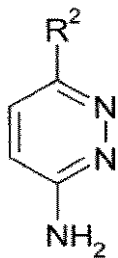
〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして D は、例えば、a) の下に示されている式 A の基のような遊離形またはエステル化形態の $-B(OH_2)$ であるか、または $-Sn(alk)_3$ (ここで、alk はアルキル、好ましくは $C_1 - C_7$ - アルキル、より好ましくはメチルである) である〕で示されるボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機スズ化合物と反応させるか、

または、

d) 式 V I I I

20

【化 9】

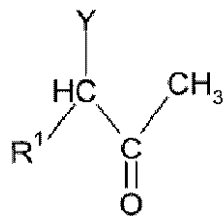


(VIII)

〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりである〕で示されるピリダジン化合物を式 I X

30

【化 10】



(IX)

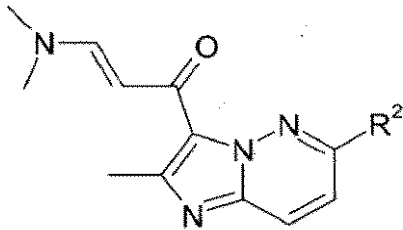
〔式中、 R^1 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして Y はハロ、とりわけクロロまたはプロモである〕で示されるハロケトンと反応させるか、

40

または、

e) R^1 がピラゾール - 3 - イルである式 I の化合物の製造のために、式 X

【化 1 1】



(X)

〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりである〕で示される化合物を、ヒドラジンまたはその水和物および / または塩と反応させ、

および、所望により、上記反応 a) から e) のいずれかにしたがって得られた式 I の化合物を式 I の異なる化合物に変換する、得られた式 I の化合物の塩をその異なる塩に変換する、得られた式 I の化合物の遊離形をその塩に変換する、そして / または得られた式 I の化合物の異性体を得られた 1 種以上の式 I の異なる異性体から分離する方法を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

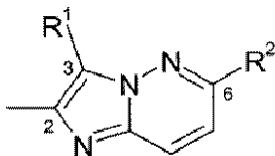
本発明は新規 3 - ヘテロシクリル - 6 - アリール - 置換 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、その製造方法、ヒトまたは動物身体の処置において使用するためのこれらの化合物、炎症性または閉塞性気道疾患、例えば、喘息、移植と関連して一般的に発症する障害、または増殖性疾患、例えば、固形または液状であり得る腫瘍疾患、とりわけ 1 種以上の P I 3 - キナーゼ - 関連タンパク質キナーゼファミリーのキナーゼ、とりわけ脂質キナーゼおよび / または P I 3 キナーゼ (P I 3 K) および / または m T O R および / または D N A タンパク質キナーゼおよび / または A T M および / または A T R および / または h S M G - 1 活性の阻害に应答する疾患を処置 (この用語は予防および / または治療処置を含む) するためのそれ - 単独でまたは 1 種以上の薬学的に活性な化合物と組み合わせて - の使用 ; 動物、とりわけヒトにおけるこのような疾患を処置するための方法、ならびに動物、とりわけヒトにおける該疾患を処置するための医薬の製造のためのこのような化合物 - 単独でまたは 1 種以上の他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて - の使用に関する。

【発明の概要】

【0002】

3 - ヘテロシクリル - 6 - アリール - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンは好ましくは式 I

【化 1】



(I)

〔式中、

R^1 は非置換もしくは置換アリールまたはヘテロシクリルであり ; そして、

R^2 は置換フェニルまたは置換ナフチルである〕

で示される 1 個以上の化合物および / またはその N - オキシド、溶媒和物および / または (好ましくは薬学的に許容される) 塩である。

【0003】

上記および下記で使用する一般的な用語は好ましくは、他に記載のない限り、本明細書内において下記の意味を有し、より一般的な用語は、それが使用されているところでは全て、互いに独立して、さらに具体的な定義により置き換えても維持してもよく、したがっ

10

20

30

40

50

てさらに好ましい本発明の態様を定義する：

【0004】

“低級”または“ $C_1 - C_7$ - ”なる接頭語は最大7個以下、とりわけ最大4個以下の炭素原子を有するラジカルであって、該ラジカルは直鎖または1回もしくは複数回の分岐鎖である。

【0005】

低級アルキル（または $C_1 - C_7$ - アルキル）は好ましくは1個（1個を含む）から7個（7個を含む）、好ましくは1個（1個を含む）から4個（4個を含む）の炭素原子を有するアルキルであり、直鎖または分岐鎖である；好ましくは、低級アルキルはブチル、例えば、*n* - ブチル、*sec* - ブチル、イソブチル、*tert* - ブチル、プロピル、例えば、*n* - プロピルまたはイソプロピル、エチルまたは好ましくはメチルである。

10

【0006】

本明細書（例えば、実施例）における中央の2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン環系の置換基の位置の数字は、上記式 I において小さい数字 2、3 および 6 により明示されている。

【0007】

ハロゲン、ハロゲノ（またはハロ）はとりわけフルオロ、クロロ、プロモまたはヨード、とりわけフルオロ、クロロまたはプロモである。

【0008】

非置換もしくは置換アルキルにおいて、アルキル（アルキルオキシも）は好ましくは20個まで、より好ましくは12個までの炭素原子を有し、とりわけ $C_1 - C_7$ - アルキルであり；直鎖または1回以上の分岐鎖であり；そして、非置換であるか、または下記アールの置換基、とりわけハロおよびシアノから選択される1個以上の部分により置換（いずれかの位置で、例えば、末端位で）されている。

20

【0009】

モノもしくはジ置換アミノは好ましくは上記で定義の非置換もしくは置換アルキル、下記で定義の非置換もしくは置換シクロアルキルまたはアシル（このとき好ましくは1個のアシルでのみ）、例えば、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、 $C_1 - C_7$ - アルキルオキシカルボニル、フェニル - および / またはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルにより置換されているアミノであり；好ましいものはN - モノ - もしくはN, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシル - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルカノイル、 $C_1 - C_7$ - アルキルオキシカルボニル、フェニル - および / もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニル) - アミノである。

30

【0010】

モノもしくはジ置換カルバモイルは好ましくは上記非置換もしくは置換アルキルまたは下記非置換もしくは置換シクロアルキルにより置換されているカルバモイルであり；好ましいものはN - モノ - もしくはN, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシル - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル、ナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキルおよび / または $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - カルバモイルである。

40

【0011】

非置換もしくは置換ヘテロシクリル（また非置換もしくは置換ヘテロシクリルカルボニル（ヘテロシクリル - C (= O) - ））において、ヘテロシクリルは好ましくは不飽和（= 環内において可能な最大数の二重結合を有するならば、ヘテロシクリルはヘテロアールである）、飽和または部分的に飽和であるヘテロ環式ラジカルであり、そして好ましくは単環式または本発明の広範な局面において二環式または三環式環であり；そして、3 から 24 個、より好ましくは4 から 16 個、さらに好ましくは4 から 10 個、さらに好まし

50

くは5または6個の環原子を有し；ここで、1個以上、好ましくは1から4個、とりわけ1または2個の炭素環原子は窒素、酸素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子により置換されており、該結合環は好ましくは4から12個、とりわけ5から7個の環原子を有しており；ここで、ヘテロ環式ラジカル（ヘテロシクリル）は非置換であるか、または独立して下記置換アールの置換基からなる群から選択される1個以上、とりわけ1から3個の置換基により置換されており；そして、ここで、ヘテロシクリルはとりわけオキシラニル、アジリニル、アジリジニル、1,2-オキサチオラニル、チエニル（=チオフェニル）、フラニル、テトラヒドロフリル、ピラニル、チオピラニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、クロメニル、2H-ピロリル、ピロリル、チオピラニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピラゾリジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリダジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、（S-オキソもしくはS, S-ジオキソ）-チオモルホリニル、インドリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、とりわけ1,4-ジアゼパニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、クマリル、インダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、オクタヒドロイソキノリル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾチオフェニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ピロロ-ピリミジニル、とりわけピロロ[2,3-d]ピリミジン-（例えば1-）イル、1H, 4H, 5H-トリヒドロピラゾロ[2,3-c]ピペリジン-1-イル、ピロロ-ピリジニル、例えば、ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル（5-アザ-インドル-1-イルを意味する）、キノキサリル、キナゾリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、ベータ-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フラザニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、クロメニル、イソクロマニル、クロマニル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルおよび2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルから選択されるラジカルであり、

【0012】

これらそれぞれのラジカルは非置換であるか、または独立して置換アールについて下記のものおよびオキソ、とりわけヒドロキシル、C₁-C₇-アルコキシ、ハロまたはシアノ-C₁-C₇-アルキルにより置換されているC₁-C₇-アルキル、例えば、トリフルオロメチル、例えば、ヒドロキシメチルのようなヒドロキシ-C₁-C₇-アルキル、またはメトキシメチルのようなC₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル、アミノ-もしくはC₁-C₇-アルキルアミノ-C₁-C₇-アルキル、ハロ、ヒドロキシル、（とりわけC₁-C₇-）アルコキシ、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-（C₁-C₇-アルキル、ヒドロキシル-C₁-C₇-アルキルおよび/またはC₃-C₈-シクロアルキル）-アミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、C₁-C₇-アルコキシカルボニル-アミノ、ベンゾイルアミノ、アミノベンゾイルアミノ、C₁-C₇-アルコキシカルボニルアミノ、（フェニルもしくはナフチル）-C₁-C₇-アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイル、N-モノもしくはN, N-ジ置換カルバモイル、とりわけN-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキル、フェニル-C₁-C₇-アルキルおよび/またはC₃-C₈-シクロアルキル）-アミノカルボニル、[ヘテロシクリル（とりわけピラゾロのようなピラゾリル、ピロリジン-1-イルのようなピロリジニル、ピリジン-（2-, 3-もしくは4-）イルのようなピリジニル、ピペリジン-1-イルのようなピペリジニル、2-オキソピペリジン-1-イルのようなオキソピペリジニル、ピペラジン-1-イルのようなピペラジニル、1,2,4-トリアゾール-1-イルのようなトリアゾリル、チアゾリル、モルホリノのようなモルホリニル、チオモルホリノのようなチオモルホリニル、S-オキソチオモルホリノのようなS-オキソチオモルホリニル、ベンゾイミダゾール（とりわけ-1-）イル、ピロロ-ピリミジニル、とりわけピロロ[2,

10

20

30

40

50

3 - d] ピリミジン - (例えば 1 -) イルまたは 1 H , 4 H , 5 H - トリヒドロピラゾロ [2 , 3 - c] ピペリジン - 1 - イル) { ここで、ヘテロシクリルは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ハロフェニル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルスルホニル (ここで、フェニルは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、ニトロおよびシアノから選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている)、ヘテロシクリルカルボニル (= ヘテロシクリル - C (= O) -) (ここで、ヘテロシクリルは環窒素を介してカルボニル、とりわけピペリジノカルボニル、モルホリノ - カルボニル、チオモルホリノ - カルボニルまたは S - オキソ - もしくは S , S - ジオキソチオモルホリノカルボニルに結合している)、メタンスルホニルのような C₁ - C₇ - アルカンスルホニル、スルファモイル、N - モノもしくは N , N - ジ置換スルファモイル、好ましくは N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - スルファモイル、シアノおよびニトロから選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている }] - アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、N - [N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - C₁ - C₇ - アルキル] - アミノカルボニル、モノ - もしくはジ - [C₁ - C₇ - アルコキシ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、チアゾリル (例えば、チアゾル - 5 - イル)、ヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキルアミノおよび / または N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ] - 置換フェニル - アミノカルボニル、ヘテロシクリル (とりわけピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、オキソピペリジニル、ピペラジニル、トリアゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、S - オキソチオモルホリニル、ベンゾイミダゾリル、ピロロ - ピリミジニルまたは、

10

20

30

40

【 0 0 1 3 】

環炭素原子もしくは好ましくは環窒素原子を介して結合し、非置換であるか、または独立して、C₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ハロフェニル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルスルホニル (ここで、フェニルは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、ニトロおよびシアノから選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている)、ヘテロシクリルカルボニル (= ヘテロシクリル - C (= O) -) (ここで、ヘテロシクリルは環窒素を介してカルボニルに結合している)、とりわけピペリジノカルボニル、モルホリノ - カルボニル、チオモルホリノ - カルボニルまたは S - オキソ - もしくは S , S - ジオキソチオモルホリノカルボニル、C₁ - C₇ - アルカノイル、非置換もしくは置換ベンゾイル (ここで、該置換基は独立してヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択される好ましくは 1 個以上、例えば、3 個までの置換基である)、C₁ - C₇ - アルカンスルホニル、非置換もしくは置換ベンゼンスルホニル (ここで、該置換基は独立してヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択される好ましくは 1 個以上、例えば、3 個までの置換基である)、スルファモイル、N - モノもしくは N , N - ジ置換スルファモイル、好ましくは N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - スルファモイル、シアノおよびニトロから選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている (1 H , 4 H , 5 H - トリヒドロピラゾロ [2 , 3 - c] ピペリジン - 1 - イル (5 - アザ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロインダゾール - 1 - イルを意味する))、および / または、本発明の広範な局面において、- とりわけ非置換もしくは置換ヘテロシクリル R¹ (ここで、ヘテロシクリル置換基が好ましくは結合しているアミノカルボニル基に対してメタまたはパラ位である) の場合 - さらに非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換シクロアルキルおよび非置換もしくは置換ヘテロシクリルからなる群から選択される 1 個以上、好ましくは 3 個までの置換基により置換されている。

【 0 0 1 4 】

50

N原子を介して結合している非置換もしくは置換ヘテロシクリルは好ましくは分子の残りに結合する部分を介する少なくとも1個の窒素原子（これは好ましくはさらなるプロトン化またはN-オキシド形成なしでは帯電しない）を含む前記パラグラフに定義の非置換もしくは置換ヘテロシクリル、とりわけヘテロ環式化合物における存在する環のNHから水素を除去することにより形成される前記パラグラフに記載の特定のヘテロシクリル部分の1つである。

【0015】

N-モノもしくはN, N-ジ置換スルファモイルは好ましくは上記定義の非置換もしくは置換アルキルまたは下記定義の非置換もしくは置換シクロアルキルにより置換されているスルファモイルであり；好ましいものはN-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキル、ヒドロキシル-C₁-C₇-アルキル、C₁-C₇-アルコキシ-C₁-C₇-アルキル、フェニル-C₁-C₇-アルキル、ナフチル-C₁-C₇-アルキル、C₃-C₈-シクロアルキルおよび/またはC₃-C₈-シクロアルキル-C₁-C₇-アルキル）-スルファモイルである。

10

【0016】

非置換もしくは置換シクロアルキルは好ましくは3から18個、より好ましくは3から10個、さらに好ましくは3から8個の環炭素原子を有し、そして非置換であるか、または独立して置換アリールについて下記のものから選択される1個以上、とりわけ3個まで、より好ましくは1から2個の置換基により置換されているシクロアルキルである。

20

【0017】

非置換もしくは置換アリールにおいて、アリールは好ましくは6から18個の炭素原子を有し、そして環内において二重結合を有する単、二もしくは多環式（好ましくは最大三環式、より好ましくは最大二環式）の不飽和炭素環式部分、とりわけフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルである。ナフチルおよび好ましくはフェニルがとりわけ好ましい。アリールは非置換であるか、または（置換アリールの場合）好ましくは独立してメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチルのようなC₁-C₇-アルキル；C₂-C₇-アルケニル；C₂-C₇-アルキニル；C₆-C₁₈-アリール-C₁-C₇-アルキル（ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、またはメチルまたはエチルのようなC₁-C₇-アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N-モノ-および/もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、メトキシのようなC₁-C₇-アルコキシおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ-C₁-C₇-アルキルにより置換されている）；[ピロリジニル（とりわけピロリジノ）、ピペリジニル（とりわけピペリジノ）、ピペラジニル（とりわけピペラジノ）、モルホリノ、チオモルホリノ、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリル]-C₁-C₇-アルキル（ここで、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのようなC₁-C₇-アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N-モノ-および/もしくはN, N-ジ-C₁-C₇-アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのようなC₁-C₇-アルコキシ、オキソおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ-C₁-C₇-アルキルにより置換されている）、例えば、ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、2-オキソピロリジノ-C₁-C₇-アルキル、ピペリジノ-C₁-C₇-アルキル、モルホリノ-C₁-C₇-アルキル、チオモルホリノ-C₁-C₇-アルキル、N-C₁-C₇-アルキル-ピペラジノ-C₁-C₇-アルキルまたはN-モノ-もしくはN, N-ジ-（C₁-C₇-アルキル）-アミノ-置換または非置換ピロリジノ-C₁-C₇-アルキル；[ピロリジニル（とりわけピロリジノ）、ピ

30

40

50

ペリジニル（とりわけピペリジノ）、ピペラジニル（とりわけピペラジノ）、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルまたはチアゾリル] - オキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル（ここで、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび / もしくはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている）； [ピロリジン（とりわけピロリジノ）、ピペリジン（とりわけピペリジノ）、ピペラジン（とりわけピペラジノ）、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、オキサゾリルもしくはチアゾル] - カルボニル - $C_1 - C_7$ - アルキル（ここで、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサゾールまたはピリダジンは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソおよび / もしくはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている）；トリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル；ヒドロキシメチルのようなヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル；3 - メトキシプロピルまたは2 - メトキシエチルのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル； $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル；フェニルオキシ - もしくはナフチルオキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル；フェニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル；アミノメチルのようなアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル；N - モノ - もしくは N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキルおよび / もしくは (モノ - もしくはジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ) - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル； $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル；モノ - もしくはジ - [$C_6 - C_{18}$ - アリール] - $C_1 - C_7$ - アルキル（ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシおよび / もしくはトリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルにより置換されている）；(ナフチル - もしくはフェニル - $C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル； $C_1 - C_7$ - アルカノイルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル；カルボキシ - $C_1 - C_7$ - アルキル；ベンゾイル - もしくはナフトイルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル； $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル；フェニル - もしくはナフチルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル（ここで、フェニルもしくはナフチルは非置換であるか、または1個以上、とりわけ1から3個の $C_1 - C_7$ - アルキル部分により置換されている）；フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルキル；シアノ - $C_1 - C_7$ - アルキル；ハロ、とりわけフルオロ（好ましい）、クロロ（好ましい）またはプロモ；ヒドロキシ；

【0018】

非置換であるか、またはピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - $C_1 - C_7$ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、トリフルオロメチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキルおよび / もしくはオキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルもしくはテトラヒドロピラニル、とりわけオキセタン - 2 - イルもし

くはオキセタン - 3 - イルのような環状エーテルラジカル {ここで、それぞれの環状エーテルラジカルは非置換であるか、または該 C₁ - C₇ - アルコキシ基に結合している同じ炭素において (すなわち 3 位を置換されているオキセタン - 3 - イルの場合、例えば、オキセタン - 3 - ジルラジカルを形成する)、独立してピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルカンカルボニルアミノ、(例えば、メチル -、エチル -、プロピル -、イソプロピル - カルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₃ - C₇ - シクロアルカンカルボニルアミノ (例えば、シクロプロピルカルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - ハロ - アルカンカルボニルアミノ (例えば、トリフルオロメチルカルボキサミド)、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルカンオキシカルボニルアミノ (例えば、メトキシカルボニルアミノ、tert - ブチルオキシカルボニルアミノなど) (ここで、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルカンオキシカルボニルアミノラジカルのアルキル基は非置換であるか、またはアリール、とりわけフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニル (例えば、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルカンオキシカルボニルアミノラジカルがメトキシカルボニルアミノであり、そしてそのメチル基がフェニルであるアリールにより置換されているときベンジルオキシカルボニルアミノ)、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている)、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ、トリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルで置換されているメトキシ、エトキシまたはプロポキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ; C₆ - C₁ - C₈ - アリール - C₁ - C₇ - アルコキシ (ここで、アリールは好ましくはフェニル、ナフチル、ピフェニレニル、インダセニル、アセナフチレニル、フルオレニル、フェナレニル、フェナントレニルまたはアントラセニルであり、そして非置換であるか、またはメチルまたはエチルのような C₁ - C₇ - アルキル、C₁ - C₇ - アルコキシ、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ピペラジニル、とりわけピペラジノ、アミノ、N - モノ - および / もしくは N, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている); ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ; C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ; C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ; C₁ - C₇ - アルコキシ; ハロ - C₁ - C₇ - アルコキシ; アミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ; N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ; N - C₁ - C₇ - アルカノイルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ; C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ; C₆ - C₁ - C₁₄ - アリールカルボニルアミノ - C₂ - C₇ - アルコキシ (C₆ - C₁₄ - アリール - C (= O) - NH - C₂ - C₇ - アルコキシまたは C₆ - C₁₄ - アロイル - NH - C₂ - C₇ - アルコキシ) (ここで、C₆ - C₁₄ - アリールは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている); N - 非置換 -、N - モノ - もしくは N, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) カルバモイル - C₁ - C₇ - アルコキシ; フェニル - もしくはナフチルオキシ; フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルキルオキシ; [ピロリル、ピロリジニル (とりわけピロリジノ)、イミダゾリル (とりわけイミダゾロ)、イミダゾリジニル (とりわけイミダゾリジノ)、ピペリジニル (とりわけピペリジノ)、ピペラジニル (とりわけピペラジノ)、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル (とりわけモルホリノ)、チオモルホリニル (とりわけチ

10

20

30

40

50

オモルホリノ)、S - オキシチオモルホリニル(とりわけS - オキシチオモルホリノ)もしくはS, S - ジオキシチオモルホリニル(とりわけS, S - ジオキシチオモルホリノ)] - C₁ - C₇ - アルコキシ(ここで、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのようなC₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペペラジニル、とりわけペペラジノ、アミノ、N - モノ - および/もしくはN, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのようなC₁ - C₇ - アルコキシ、オキシおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている); [ピロリル、ピロリジニル(とりわけピロリジノ)、イミダゾリル(とりわけイミダゾロ)、イミダゾリジニル(とりわけイミダゾリジノ)、ペペリジニル(とりわけペペリジノ)、ペペラジニル(とりわけペペラジノ)、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、チアゾリル、モルホリニル(とりわけモルホリノ)、チオモルホリニル(とりわけチオモルホリノ)、S - オキシチオモルホリニル(とりわけS - オキシチオモルホリノ)もしくはS, S - ジオキシチオモルホリニル(とりわけS, S - ジオキシチオモルホリノ)] - オキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ(ここで、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよびチアゾリルは非置換であるか、またはメチルまたはエチルのようなC₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル、とりわけピロリジノ、ペペラジニル、とりわけペペラジノ、アミノ、N - モノ - および/もしくはN, N - ジ - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシル、メトキシのようなC₁ - C₇ - アルコキシ、オキシおよび/またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている); C₃ - C₈ - シクロアルコキシ; ピリジンカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ、C₆ - C₁₄ - アリアルアミノカルボニルアミノ - C₂ - C₇ - アルコキシ(C₆ - C₁₄ - アリアル - NH - C(=O) - NH - C₂ - C₇ - アルコキシ)(ここで、C₆ - C₁₄ - アリアルは非置換であるか、または独立してC₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロおよびシアノからなる群から選択される1個以上、とりわけ3個までの置換基により置換されている); ピリジニルアミノカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ;

10

20

30

【0019】

C₁ - C₇ - アルカノイルオキシ; ベンゾイル - もしくはナフトイルオキシ; アミノ; モノ - もしくはジ - (C₁ - C₇ - アルキル、C₃ - C₈ - シクロアルキルおよび/もしくはヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ; モノ - もしくはジ - (ナフチル - もしくはフェニル - C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ; C₁ - C₇ - アルカノイルアミノ; 非置換またはアミノ -、N - モノ - もしくはN, N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキルおよび/またはフェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルキル)アミノ - 置換ベンゾイル - もしくはナフトイルアミノ; C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ; (フェニルもしくはナフチル) - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ; C₁ - C₇ - アルキルスルホニルアミノ; フェニル - もしくはナフチルスルホニルアミノ(ここで、フェニルもしくはナフチルは非置換であるか、または1個以上、とりわけ1から3個のC₁ - C₇ - アルキル部分により置換されている); フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルキルスルホニルアミノ; C₁ - C₇ - アルカノイル; 非置換もしくは置換ベンゾイル(ここで、置換基は好ましくは独立してヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシおよびシアノ; C₁ - C₇ - アルキルチオからなる群から選択される1個以上、例えば、3個までの置換基で置換されている); トリフルオロメチルチオのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルチオ; C₁ - C₇ - アルカン - スルホニル; C₃ - C₈ - シクロアルキル - スルホニル; C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキルチオ; フェニル - もしくはナフチルチオ; フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルキルチオ; C₁ - C₇ - アルカノイルチオ; ベンゾイル - もしくはナフチルチオ; C₁ - C₇ - アルカノイル; C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルカノイル; カルボキシル(-COOH); C₁ - C₇ - アルコキシ

40

50

- カルボニル ; フェノキシ - もしくはナフトキシカルボニル ; フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル ; メチレンジオキシまたは 1 , 2 - エチレンジオキシのような C₁ - C₁₀ - とりわけ C₁ - C₄ - アルキレンジオキシ ; カルバモイル ; N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノカルボニルのような N - モノ - もしくは N , N - ジ - [C₁ - C₇ - アルキル、ナフチル - C₁ - C₇ - アルキル、フェニル - C₁ - C₇ - アルキル、N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - (C₁ - C₇ アルキル) アミノ - C₁ - C₇ - アルキル、ピロリジニル (とりわけピロリジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、ペペリジニル (とりわけペペリジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、ピペラジニル - もしくは N - (C₁ - C₇ - アルキル) ピペラジニル (とりわけピペラジノもしくは 4 - C₁ - C₇ - アルキルピペラジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、モノ - C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキル、(N' - モノ - もしくは N' , N' - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ) - C₁ - C₇ - アルキル、フェニル、ピリジニル、オキサゾリルまたはチアゾリル (これらそれぞれは非置換であるか、または C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、とりわけフルオロ、ピロリジノ、ペペリジノ、ピペラジノ、ヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキルアミノ、ヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキル、アミノまたは N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) アミノ、C₃ - C₈ - シクロアルキル、ピロリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよび / またはピリダジニルにより置換されている)] - アミノ - カルボニル ; N - C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルキルカルバモイル ; ピロリジン - 1 - カルボニル ; アミノ - N - ピロリジン - 1 - カルボニル ; N - モノ - もしくは N , N - ジ (C₁ - C₇ - アルキル) アミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル ; ペペリジン - 1 - カルボニルモルホリン - 4 - カルボニル ; モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、S - オキソ - もしくは S , S - ジオキソ - チオモルホリノ - カルボニル、チオモルホリン - 4 - カルボニル ; S - オキソ - チオモルホリン - 4 - カルボニル ; S , S - ジオキソチオモルホリン - 4 - カルボニル ; ピペラジン - 1 - カルボニル ; N - C₁ - C₇ - アルキル - ピペラジン - 1 - カルボニル ; N - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル - ピペラジン - 1 - カルボニル ; N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - 置換または非置換ピロリジニル - C₁ - C₇ - アルキル - カルボニル ; シアノ ; C₁ - C₇ - アルケニレンもしくは - アルキニレン ; C₁ - C₇ - アルキルスルホニル (= C₁ - C₇ - アルカン - スルホニル) ; フェニルもしくはナフチルスルホニル (ここで、フェニルもしくはナフチルは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 1 から 3 個の部分により置換されている) ; フェニル - もしくはナフチル - C₁ - C₇ - アルキルスルホニル ; スルファモイル ; N - モノもしくは N , N - ジ - [C₁ - C₇ - アルキル、フェニル - 、ナフチル - 、フェニル - C₁ - C₇ - アルキル - 、ピロリジニル (とりわけピロリジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、ペペリジニル (とりわけペペリジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、ピペラジニル (とりわけピペラジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、N - C₁ - C₇ - アルキルピペラジニル (とりわけ 4 - C₁ - C₇ - アルキルピペラジノ) - C₁ - C₇ - アルキル、ナフチル - C₁ - C₇ - アルキル、フェニル (これは、非置換であるか、または C₁ - C₇ - アルコキシ、ハロ、とりわけフルオロ、ピロリジノ、ペペリジノ、ピペラジノ、ヒドロキシル - C₁ - C₇ - アルキルまたは N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている) ; ピロリジニル (とりわけピロリジノ)、ペペリジニル (とりわけペペリジノ)、ピペラジニル (とりわけピペラジノ)、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサゾリルおよび / もしくはチアゾリル] - アミノスルホニル ; ピラゾリル ; ピラゾリジニル ; ピロリル ; ピリジニル (これは非置換であるか、またはメトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシおよび / またはトリフルオロメチルのようなハロ - C₁ - C₇ - アルキルにより置換されている) ;

【 0 0 2 0 】

ピロリジン - 1 - イルのようなピロリジニル ; 2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イルのよう

10

20

30

40

50

なオキソ - ピロリジニル ; ピペリジニル ; 2 - オキソピペリジン - 1 - イルのようなオキソ - ピペリジニル ; モルホリノのようなモルホリニル ; チオモルホリノのようなチオモルホリニル ; S - オキソ - チオモルホリノのような S - オキソ - チオモルホリニル ; S , S - ジオキソ - チオモルホリノのような S , S - ジオキソチオモルホリニル ; ピペラジニル ; N - C₁ - C₇ - アルキル - ピペラジニル ; 4 - (フェニル - C₁ - C₇ - アルキル) - ピペラジニル ; 4 - (ナフチル - C₁ - C₇ - アルキル) - ピペラジニル ; 4 - (C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル ; 4 - (フェニル - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル ; 4 - (ナフチル - C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル) - ピペラジニル ; オキサゾリル ; チアゾリル ; トリアゾリル、例えば、1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ; カルバモイル - トリアゾリル、例えば、3 - カルバモイル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イルのようなカルバモイル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 1 - イル ; ピラゾール - 1 - イルのようなピラゾリル ; 3 - トリフルオロメチル - ピラゾール - 1 - イルのようなハロ - C₁ - C₇ アルキル - ピラゾリル ; 3 - (ハロフェニル) - ピラゾール - 1 - イル、例えば、3 - (4 - クロロフェニル) - ピラゾール - 1 - イルのようなハロフェニル - ピラゾリル ; ピリミジン - (2 - 、 4 - もしくは 5 -) イル ; ベンツイミダゾール (とりわけ - 1 -) イル ; (例えば、 5 -) C₁ - C₇ - アルコキシ - 置換ベンツイミダゾール (とりわけ - 1 -) イル ; ピロロ - ピリミジニル、とりわけピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - (例えば、 1 -) イル ; C₁ - C₇ - アルキル - 置換ピロロ - ピリミジニル、例えば、2 - C₁ - C₇ - アルキル - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - (例えば、 1 -) イル (2 - C₁ - C₇ - アルキル - 5 , 7 - ジアザインドル - 1 - イルを意味する) ; 1 H , 4 H , 5 H - トリヒドロピラゾロ [2 , 3 - c] ピペリジン - 1 - イル (5 - アザ - 3 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロインダゾール - 1 - イルを意味する) (これは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル (例えば、メチル、とりわけ 5 位) およびハロ - C₁ - C₇ - アルキル (例えば、トリフルオロメチル、とりわけ 3 位) から選択される 1 または 2 個の置換基により置換されている) ; ニトロおよび / またはさらに C₃ - C₈ - シクロアルキル、フェニルまたはナフチル (これらそれぞれは非置換であるか、または独立してハロ、C₁ - C₇ - アルコキシ、C₁ - C₇ - アルカンシルホニル、ニトロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、例えば、2 個までの部分により置換されている) ; テトラゾリル、例えば、テトラゾール - 5 - イル ; インドル - (例えば、 5 -) イル ; インダゾリル、例えば、インダゾール - 5 - イル ; (例えば、 3 -) C₁ - C₇ - アルキル - インダゾイル - (例えば、 5 -) イル ; およびピロロ - ピリジニル、例えば、ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル (5 - アザ - インドル - 1 - イルを意味する) からなる群から選択される 1 個以上の置換基により置換されている) からなる群から選択される 1 個以上、例えば、1 から 3 個の置換基により置換されている。とりわけ好ましくは非置換もしくは置換アリアルはフェニルまたはナフチルであり、これらそれぞれは非置換であるか、または直前に記載のとおり、より好ましくは独立して上記のものから選択される 1 個以上、例えば、3 個までの置換基により置換されている。

【 0 0 2 1 】

置換フェニルまたは置換ナフチル (とりわけ R² として) は、置換アリアルについて記載の置換基、とりわけ C₁ - C₇ - アルキル、非置換であるか、またはヒドロキシおよびメトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシから選択される 1 から 3 個の部分により置換されているフェニル、ハロ、とりわけフルオロ、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ (非常に好ましい)、とりわけメトキシ、ヒドロキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ、とりわけ 2 - メトキシエトキシ、2 - エトキシエトキシ、2 - もしくは 3 - メトキシプロポキシ、2 - もしくは 3 - エトキシプロポキシまたは 2 - もしくは 3 - プロポキシプロポキシ、2 - (2 - メトキシエトキシもしくは 2 - エトキシエトキシ) - エトキシのような C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ - C₁ - C₇ - アルコキシ、アミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ、N - モノ - もしくは N , N - ジ - (C₁ - C₇ - アルキル) - アミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ、例えば、2

- ジメチル - もしくは 2 - ジエチル - アミノ - エトキシまたは 2 - もしくは 3 - ジメチル - もしくは 2 - もしくは 3 - ジエチル - アミノ - プロポキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリールカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - アリール - $C(=O) - NH - C_2 - C_7$ - アルコキシまたは $C_6 - C_{14}$ - アロイル - $NH - C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシおよびハロ、とりわけフルオロからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、ピロリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ピロリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、イミダゾリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、イミダゾリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、イミダゾリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、ペペリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、ペペリジノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ペペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ペペラジニルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキルで置換されている)、モルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、モルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、チオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S - オキソ - チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、S - オキソチオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S, S - ジオキソチオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、S, S - ジオキソチオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ペペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、ペペラジノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、N' - $C_1 - C_7$ - アルキル - ペペラジノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ、ピリジンカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリールアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - アリール - $NH - C(=O) - NH - C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは上記定義のとおり、好ましくはフェニルまたはナフチルであり、そしてそれぞれの場合において、非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシおよびハロ、とりわけフルオロからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、ピリジニルアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルカン - スルホニル、例えば、メタン - もしくはエタン - スルホニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - スルホニル、ニトロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、好ましくは 1 から 3 個、より好ましくは 1 または 2 個の置換基 (とりわけメタ - および / またはパラ位) により置換されている、とりわけフェニルまたはナフチル、とりわけフェニルである。

【0022】

好ましくは、置換フェニルまたは置換ナフチル R^2 は p 位に少なくとも 1 個の置換基 (とりわけ直前のパラグラフに定義のとおり) およびメタ位にメトキシを有する。

【0023】

一般的に、 R^1 の場合、置換ヘテロシクリル R^1 の置換基は 6 員環の場合、オルト位、または好ましくはメタ位もしくはパラ位であり得、または、一般的に分子の残りに結合している原子に対して 2 位または好ましくは 3 位もしくは 4 位と表現され得る。

【0024】

式 I の化合物のそれぞれの N - オキシド誘導体または薬学的に許容される塩は、また、本発明の範囲内である。例えば、窒素含有ヘテロ環式 (例えば、ヘテロアリール) の窒素環原子は適当な酸化剤、例えば、過酸化物、例えば、m - クロロ - 過安息香酸または過酸化水素の存在下で N - オキシドを形成することができる。

【0025】

化合物または式 I の化合物が言及されているときはすべて、これはさらに、また、明白

10

20

30

40

50

な記載がなくとも（この化合物に代えてまたは加えて）このような化合物の1種以上のN - オキシドを含むことを意図する。

【0026】

“そのN - オキシド、その溶媒和物および/またはその薬学的に許容される塩”なる用語は、とりわけ式Iの化合物がそれ自体でまたはそのN - オキシドとの混合物で、または本質的に純粋なN - オキシドで、本化合物またはそのN - オキシドの溶媒和物で、式Iの化合物またはそのN - オキシドの塩で、このような塩および/またはN - オキシドの溶媒和物で存在し得ることを意味し、これらの形態のそれぞれは本質的に純粋な形態であるかまたは1種以上の他の形態との混合物のいずれかである。

【0027】

式Iの化合物は、また、選択的な生物学的特性を増強するために適当な官能基を付加することにより修飾することができる。この種の修飾は当分野で既知であり、ある生物学的系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系、精巣）への透過を増加し、バイオアベイラビリティを高め、非経腸投与（例えば、注射、注入）を可能にするために溶解性を高め、代謝を変化させ、そして/または分泌速度を変化させることを含む。この型の修飾の例は、例えば、ポリエチレングリコールでのエステル化、ピパロイルオキシまたは脂肪酸置換基での誘導体化、カルバメートへの変換、芳香環のヒドロキシル化および芳香環におけるヘテロ原子の置換を含むが、これらに限定されない。式Iの化合物、N - オキシド、溶媒和物および/または（とりわけ薬学的に許容される）塩が記載されているとき、これはこのような修飾された式を含むが、好ましくは式Iの分子、そのN - オキシド、溶媒和物および/または（とりわけ薬学的に許容される）塩それ自体を意味する。

【0028】

遊離形の新規式Iの化合物と、例えば新規化合物の精製または同定において、中間物質として使用することができるこれらの塩を含むその塩形のものとの間の密接な関係を考慮して、上記および下記の化合物または式Iの化合物への何らかの言及は、適切でありそして好都合であれば、1種以上の塩、ならびに1種以上の溶媒和物、例えば、水和物も言及するとして理解すべきである。

【0029】

溶媒和物は結晶構造内に包含される溶媒分子を有する（少なくとも部分的に）結晶の式Iの化合物または結晶形態のその塩を意味する - ここで、溶媒和物なる用語は水和物（水分子を含む結晶）および/または1種以上の他の溶媒との任意の他の（好ましくは薬学的に許容される）溶媒和物を含む。

【0030】

塩は、好ましくは有機酸または無機酸と、塩基性窒素原子を有する式Iの化合物から、例えば、酸付加塩、とりわけ薬学的に許容される塩として形成される。適当な無機酸は、例えば、塩酸、硫酸またはリン酸のようなハロゲン酸である。適当な有機酸は、例えばカルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸またはスルファミン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、マロン酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルタミン酸もしくはアスパラギン酸のようなアミノ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、ケイ皮酸、メタン - もしくはエタン - スルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、1, 5 - ナフタレン - ジスルホン酸、2 - もしくは3 - メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N - シクロヘキシルスルファミン酸、N - メチル - 、N - エチル - もしくはN - プロピル - スルファミン酸、またはアスコルビン酸のようなその他の有機プロトン酸である。

【0031】

単離または精製目的のために、薬学的に許容されない塩、例えばピクリン酸塩または過

10

20

30

40

50

塩素酸塩も使用できる。治療的使用のために、(適用可能であれば医薬製剤に包含されて)薬学的に許容される塩または遊離化合物のみを使用し、したがってこれらが好ましい。

【0032】

好ましいものは

R¹ は不飽和、部分的に飽和または飽和、好ましくは不飽和であり、そして、4から10個の環原子(1から3個は窒素である)を有するヘテロシクリル、とりわけピリジニル、さらにとりわけピリジン-2-イルまたはピリジン-3-イル、ピリミジニル、ピラジニル、とりわけピラジン-2-イル、ピリダジニル、ピラゾリル、とりわけピラゾール-3-イルまたはイミダゾリル〔これらそれぞれは(ヘテロシクリルを含む)非置換であるか、または独立して上記非置換もしくは置換アルキル、とりわけ非置換であるか、またはヒドロキシル、例えば、トリフルオロメチルにおけるようにハロまたはシアノ-C₁-C₇-アルキルにより置換されているC₁-C₇-アルキル、ハロ、ヒドロキシル、アルキルオキシ、とりわけC₁-C₇-アルコキシ、さらにとりわけメトキシ、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ、好ましくはN-モノ-もしくはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキルおよび/またはC₃-C₈-シクロアルキル)-アミノ、とりわけN-メチルアミノ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ、C₁-C₇-アルコキシカルボニル-アミノ、フェニル-もしくはナフチル-C₁-C₇-アルコキシカルボニル-アミノ、カルバモイル、モノもしくはジ置換カルバモイル、好ましくはN-モノ-もしくはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキルおよび/もしくはC₃-C₈-シクロアルキル)-カルバモイル、ヘテロシクリル(とりわけピラゾロのようなピラゾリル、ピロリジン-1-イルのようなピロリジニル、ピリジン-(2-、3-もしくは4-)イルのようなピリジニル、ペペリジン-1-イルのようなペペリジニル、2-オキソペペリジン-1-イルのようなオキソペペリジニル、ペペラジン-1-イルのようなペペラジニル、1,2,4-トリアゾール-1-イルのようなトリアゾリル、モルホリノのようなモルホリニル、チオモルホリノのようなチオモルホリニル、S-オキソチオモルホリノのようなS-オキソチオモルホリニル、ベンツイミダゾール(とりわけ-1-)イル、ピロロ-ピリミジニル、とりわけピロロ[2,3-d]ピリミジン-(例えば1-)イル、または、環炭素原子または好ましくは環窒素を介して結合しており、非置換であるか、または独立してC₁-C₇-アルキル、トリフルオロメチルのようなハロ-C₁-C₇-アルキル、4-クロロフェニルのようなハロフェニル、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、ハロ、C₁-C₇-アルコキシカルボニル、カルバモイル、フェニルスルホニル(ここで、フェニルは非置換であるか、または独立してC₁-C₇-アルキル、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、ハロ、ニトロおよびシアノから選択される1個以上、好ましくは3個までの置換基により置換されている)、ヘテロシクリルカルボニル(=ヘテロシクリル-C(=O)-)(ここで、ヘテロシクリルは環窒素を介してカルボニルに結合している)、とりわけペペリジノカルボニル、モルホリノ-カルボニル、チオモルホリノ-カルボニルまたはS-オキソ-もしくはS,S-ジオキソチオモルホリノカルボニル、メタンスルホニルのようなC₁-C₇-アルカンスルホニル、スルファモイル、N-モノもしくはN,N-ジ置換スルファモイル、好ましくはN-モノ-もしくはN,N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)-スルファモイル、シアノおよびニトロから選択される1個以上、とりわけ3個までの置換基により置換されている1H,4H,5H-トリヒドロピラゾロ[2,3-c]ペペリジン-1-イル(5-アザ-3,4,5,6-テトラヒドロインダゾール-1-イルを意味する)、および/または、本発明の広範な局面において、さらに非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換シクロアルキルおよび非置換もしくは置換ヘテロシクリルからなる群から選択される1個以上、好ましくは1から2個の置換基により置換されている〕であり、そして、

【0033】

R² はフェニルまたはナフチル、とりわけフェニルであり、ここで、フェニルまたはナフチルはC₁-C₇-アルキル、非置換であるか、または独立してヒドロキシおよびメトキシのようなC₁-C₇-アルコキシから選択される1から3個の部分により置換されているフェニル、ハロ、とりわけフルオロ、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ(非常に

10

20

30

40

50

好ましい)、とりわけメトキシ、ヒドロキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけ2 - メトキシエトキシ、2 - エトキシエトキシ、2 - もしくは3 - メトキシプロポキシ、2 - もしくは3 - エトキシプロポキシまたは2 - もしくは3 - プロポキシプロポキシ、2 - (2 - メトキシエトキシもしくは2 - エトキシエトキシ) - エトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、N - モノ - もしくはN, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル、フェニル - もしくはナフチル - $C_1 - C_7$ - アルキル および/または $C_1 - C_7$ - アルカノイル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、2 - ジメチル - もしくは2 - ジエチル - アミノ - エトキシまたは2 - もしくは3 - ジメチル - もしくは2 - もしくは3 - ジエチル - アミノ - プロポキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリールカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - アリール - C (=O) - NH - $C_2 - C_7$ - アルコキシまたは $C_6 - C_{14}$ - アロイル - NH - $C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノからなる群から選択される1個以上、とりわけ3個までの置換基により置換されている)、ピロリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ピロリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、ピラゾリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピラゾリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、イミダゾリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、イミダゾリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、イミダゾリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、ペペリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、ペペリジノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ペペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ペペラジニルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキルで置換されている)、モルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、モルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、チオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S - オキソ - チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、S - オキソチオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S, S - ジオキソチオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、S, S - ジオキソチオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ、ピリジンカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシのようなヘテロシクリルカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ヘテロシクリルは3から10個の環原子を有する (O, S および N、とりわけNから選択される1個以上のヘテロ環原子を有する))、 $C_6 - C_{14}$ - アリールアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - アリール - NH - C (=O) - NH - $C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは上記のとおり、好ましくはフェニルまたはナフチルであり、そして、それぞれの場合において、非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノからなる群から選択される1個以上、とりわけ3個までの置換基により置換されている)、ピリジニルアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシのようなヘテロシクリルアミノカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ヘテロシクリルは3から10個の環原子を有する (O, S および N、とりわけNから選択される1個以上のヘテロ環原子を有する))、 $C_1 - C_7$ - アルカン - スルホニル、例えば、メタン - もしくはエタンスルホニル、 $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - スルホニル、ニトロおよびシアノからなる群から選択される1個以上、好ましくは1から3個、より好ましくは1または2個の置換基 (とりわけメタおよび/またはパラ位) により置換されており;

【0034】

ただし、好ましくはフェニル R^2 はメタ位を $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシにより、ならびにパラ位を独立して上記置換フェニル R^2 に記載の置換基、より好まし

10

20

30

40

50

くは置換基 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシ、ヒドロキシル、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけ 2 - メトキシエトキシ、2 - エトキシエトキシ、2 - もしくは 3 - メトキシプロポキシ、2 - もしくは 3 - エトキシプロポキシまたは 2 - もしくは 3 - プロポキシプロポキシ、2 - (2 - メトキシエトキシもしくは 2 - エトキシエトキシ) - エトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、N - モノ - もしくは N, N - ジ - ($C_1 - C_7$ - アルキル) - アミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、2 - ジメチル - もしくは 2 - ジエチル - アミノ - エトキシまたは 2 - もしくは 3 - ジメチル - もしくは 2 - もしくは 3 - ジエチル - アミノ - プロポキシ、ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、オキソピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、イミダゾリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピペリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、ピペリジノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、N - $C_1 - C_7$ - アルキルピペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、モルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、モルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S - オキソ - チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、S - オキソチオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、S, S - ジオキソチオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、例えば、S, S - ジオキソチオモルホリノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_3 - C_8$ - シクロアルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリールカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - アリール - $C(=O) - NH - C_2 - C_7$ - アルコキシまたは $C_6 - C_{14}$ - アロイル - $NH - C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシおよびハロ、とりわけフルオロからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、ピリジンカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリールアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - アリール - $NH - C(=O) - NH - C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリールは非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシおよびハロ、とりわけフルオロからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、ピリジニルアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ、 $C_1 - C_7$ - アルカン - スルホニル、例えば、メタン - もしくはエタンスルホニルまたは $C_3 - C_8$ - シクロアルキル - スルホニルの群から選択される 1 個以上の置換基により置換されており；ここで、1 つ以上の好ましい態様において、 R^2 は 3, 4 - ジメトキシフェニルである；式 I の化合物またはその N - オキシド、溶媒和物および / または (好ましくは薬学的に許容される) 塩である。

【0035】

非常に好ましくは、本発明は、

R^1 はピリジニル、とりわけピリジン - 2 - イルまたはピリジン - 3 - イル、ピリミジニル、ピラジニル、とりわけピラジン - 2 - イル、ピラゾリル、とりわけピラゾール - 3 - イルまたはイミダゾリル [これらそれぞれは非置換であるか、または独立してメチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、トリフルオロ - メチルのようなハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、メトキシまたはエトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ハロ、とりわけフルオロ、クロロまたはプロモ、アミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノのような $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルアミノ、ピリジニル (とりわけピリジン - 2 - イル) (これは非置換であるか、または独立してメチルのような $C_1 - C_7$ - アルキル、ヒドロキシ、メトキシまたはエトキシのような $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ハロ、例えば、フルオロ、クロロまたはプロモ、アミノ、tert - ブトキシカルボニルアミノのような $C_1 - C_7$ - アルコキシカルボニルアミノおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上

10

20

30

40

50

、好ましくは1から2個の部分により置換されている)、ピペリジニル、とりわけピペリジノまたはピペリジン-4-イル、1-(C₁-C₇-アルコキシ)-ピペリジン-4-イル、ピペラジノ、4-(C₁-C₇-アルコシカルボニル)-ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、S-オキソもしくはS, S-ジオキソチオモルホリノ、(非置換またはシアノ-および/またはヒドロキシ-置換-フェニル)-スルホニルおよびシアノからなる群から選択される1個以上、好ましくは1から2個の置換基により置換されている)、好ましくはピリジン-3-イル、3-メチル-ピリジン-2-イル、6-ヒドロキシ-ピリジン-3-イル、6-エトキシ-ピリジン-3-イル、6-フルオロ-ピリジン-3-イル、6-クロロ-ピリジン-3-イル、6-アミノ-ピリジン-3-イル、5-シアノ-ピリジン-3-イル、6-シアノ-ピリジン-3-イル、6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル、6-(ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル、6-(4-tert-ブトキシカルボニル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル、6-モルホリノ-ピリジン-3-イル、6-(6-シアノピリジン-3-イル)-ピリジン-3-イル;ピラゾール-3-イル、1-(4-ヒドロキシフェニルスルホニル)-ピラゾール-2-イル、1-(3-もしくは4-シアノフェニルスルホニル)-ピラゾール-2-イルまたはピラジン-2-イルであり、そして、

【0036】

R²はフェニルまたはナフチル、とりわけフェニルであり、これらそれぞれは非置換であるか、またはC₁-C₇-アルキル、非置換であるか、または独立してヒドロキシおよびメトキシのようなC₁-C₇-アルコキシから選択される1から3個の部分により置換されているフェニル、C₁-C₇-アルコキシ、とりわけメトキシまたはエトキシ、ヒドロキシ-C₂-C₇-アルコキシ、とりわけ2-ヒドロキシエトキシまたは3-ヒドロキシプロポキシ、C₁-C₇-アルコキシ-C₂-C₇-アルコキシ、(C₁-C₇-アルコキシ-C₂-C₇-アルコキシ)-C₂-C₇-アルコキシ、とりわけ2-(2-メトキシエトキシ)-エトキシ、アミノ-C₁-C₇-アルコキシ、N-モノ-もしくはN, N-ジ-(C₁-C₇-アルキル)アミノ-C₁-C₇-アルコキシ、とりわけ2-ジエチルアミノ-エトキシまたは3-ジエチルアミノ-プロポキシ、C₁-C₇-アルコシカルボニルアミノ-C₂-C₇-アルコキシ、とりわけ2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-エトキシまたは3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロポキシ、C₁-C₇-アルカノイルアミノ-C₁-C₇-アルコキシ、C₆-C₁₄-アリールカルボニルアミノ-C₁-C₇-アルコキシ(C₆-C₁₄-アリール-C(=O)-NH-C₂-C₇-アルコキシまたはC₆-C₁₄-アロイル-NH-C₂-C₇-アルコキシ)(ここで、C₆-C₁₄-アリール(これは好ましくはフェニルまたはナフチル)は非置換であるか、または独立してC₁-C₇-アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ-C₁-C₇-アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁-C₇-アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノからなる群から選択される1個以上、とりわけ3個までの置換基により置換されている)、とりわけ2-ベンゾイルアミノ-エトキシ、3-ベンゾイルアミノプロポキシ、2-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-エトキシ、3-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-プロポキシ、2-(3-メトキシベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ、2,3,4-トリメトキシベンゾイルアミノまたは3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-エトキシ、3-(3-メトキシベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイルアミノ、2,3,4-トリメトキシベンゾイルアミノまたは3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-プロポキシ、2-(3,4-ジフルオロベンゾイルアミノ)-エトキシ、3-(3,4-ジフルオロベンゾイルアミノ)-プロポキシ、ピリジんカルボニルアミノ-C₂-C₇-アルコキシ、とりわけ2-(ピリジン-4-カルボニルアミノ)-エトキシ、2-(ピリジン-3-カルボニルアミノ)-エトキシ、3-(ピリジン-4-カルボニルアミノ)-プロポキシまたは3-(ピリジン-3-カルボニルアミノ)-プロポキシ、2-tert-ブチルアミノカルボニルアミノ-エトキシまたは3-tert-ブチルア

10

20

30

40

50

ミノカルボニルアミノ - プロポキシのような $C_1 - C_7$ - アルキルアミノカルボニルアミノ - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、 $C_6 - C_{14}$ - アリールアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ ($C_6 - C_{14}$ - アリール - NH - C(=O) - NH - $C_2 - C_7$ - アルコキシ) (ここで、 $C_6 - C_{14}$ - アリール (これは好ましくはフェニルまたはナフチル) は非置換であるか、または独立して $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - $C_1 - C_7$ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、 $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ、とりわけフルオロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている)、とりわけ 2 - フェニルアミノカルボニルアミノ - エトキシ、3 - フェニルアミノカルボニルアミノ - プロポキシ、2 - (3 - トリフルオロメチル、3 - メトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルまたは 3, 4 - ジフルオロフェニル) - アミノカルボニルアミノ - エトキシ、3 - (3 - トリフルオロメチル、3 - メトキシフェニル、3, 4 - ジメトキシフェニル、2, 3, 4 - トリメトキシフェニル、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルまたは 3, 4 - ジフルオロフェニル) - アミノカルボニルアミノ - プロポキシ、ピリジニルアミノカルボニルアミノ - $C_2 - C_7$ - アルコキシ、とりわけ 2 - [ピリジン - 3 - もしくはピリジン - 4 - イル] - アミノカルボニルアミノ) - エトキシまたは 3 - [ピリジン - 3 - もしくはピリジン - 4 - イル] - アミノカルボニルアミノ) - プロポキシのようなピリジン - 3 - もしくはピリジン - 4 - イルアミノカルボニル - $C_2 - C_7$ - アルコキシ、ピロリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、ピロリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ピロリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、とりわけ 2 - (ピロリジン - 1 - イルまたは 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - エトキシまたは 3 - (ピロリジン - 1 - イルまたは 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - プロポキシ、2 - イミダゾール - 1 - イル - エトキシまたは 3 - イミダゾール - 1 - イル - プロポキシのようなイミダゾリル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、イミダゾリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、イミダゾリジニルは非置換であるか、またはオキソにより置換されている)、モルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけ 2 - モルホリノ - エトキシまたは 3 - モルホリノ - プロポキシ、チオモルホリニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ、とりわけ 2 - チオモルホリノ - エトキシまたは 3 - チオモルホリノ - プロポキシ、S - オキソチオモルホリニル、S, S - ジオキソチオモルホリニル、ペペリジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ペペリジニルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキルで置換されている)、ピペラジニル - $C_1 - C_7$ - アルコキシ (ここで、ピペラジニルは非置換であるか、または $C_1 - C_7$ - アルキルで置換されている)、とりわけ 2 - (4 - メチル - ピペラジン 1 - イル) - エトキシまたは 3 - (4 - メチル - ピペラジン 1 - イル) - プロポキシ、ハロ、とりわけフルオロ、 $C_1 - C_7$ - アルキルスルホニル ($C_1 - C_7$ - アルキル - S(=O)₂ -)、とりわけメタンスルホニル ($H_3C - S(=O)_2 -$) またはエタンスルホニル ($H_3C - CH_2 - S(=O)_2 -$)、ニトロおよびシアノからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 1 または 2 個の置換基により置換されており；

【0037】

ここで、 R^2 はより好ましくは 4' - メトキシ - ビフェニル - 4 - イル、3, 4 - ジメトキシ - フェニル、4 - (2 - ヒドロキシエチルまたは 3 - ヒドロキシプロピル) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - エトキシ - 3 - メトキシフェニル、4 - [(2 - メトキシエトキシ) - エトキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - アミノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 - アミノ - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - プロポキシ - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - (ジエチルアミノ) - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 - (ジエチルアミノ) - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - ピロリジノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 - ピロリジノ - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - (2 - オキソピロリジノ) - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェ

ニル、4 - (3 - (2 - オキソピロリジノ) - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、
 4 - (2 - イミダゾリジン - 1 - イル - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3
 - イミダゾリジン - 1 - イル - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - モル
 ホリノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 - モルホリノ - プロポキシ) -
 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - チオモルホリノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェ
 ニル、4 - (3 - チオモルホリノ - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [2 -
 (4 - メチルピペラジノ) - エトキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [3 - (4 - メ
 チルピペラジノ) - プロポキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2 - ベンゾイルアミ
 ノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 - ベンゾイルアミノ - プロポキシ)
 - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [2 - ((3 - トリフルオロメチルベンゾイル、3 - メ
 トキシベンゾイル、3 , 4 - ジメトキシベンゾイル、2 , 3 , 4 - トリメトキシベンゾイ
 ル、3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイルまたは 3 , 4 - ジフルオロベンゾイル) - アミ
 ノ) - エトキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [3 - ((3 - トリフルオロメチルベ
 ンゾイル、3 - メトキシベンゾイル、3 , 4 - ジメトキシベンゾイル、2 , 3 , 4 - トリ
 メトキシベンゾイル、3 , 4 , 5 - トリメトキシベンゾイルまたは 3 , 4 - ジフルオロベ
 ンゾイル) - アミノ) - プロポキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [2 - (ピリジ
 ン - 4 - カルボニルアミノ) - エトキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [3 - (ピリジ
 ン - 4 - カルボニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [2 - (ピ
 リジン - 3 - カルボニルアミノ) - エトキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 - [
 ピリジン - 3 - カルボニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (2
 - フェニルアミノカルボニルアミノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - (3 -
 フェニルアミノカルボニルアミノ - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [2 -
 ((3 - トリフルオロメチルフェニル - アミノカルボニル、3 - メトキシフェニル - アミ
 ノカルボニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル - アミノカルボニル、2 , 3 , 4 - トリメ
 トキシフェニル - アミノカルボニル、3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル - アミノカルボ
 ニルまたは 3 , 4 - ジフルオロフェニル - アミノカルボニル) - アミノ) - エトキシ] - 3
 - メトキシ - フェニル、4 - [3 - ((3 - トリフルオロメチルフェニル - アミノカルボ
 ニル、3 - メトキシフェニル - アミノカルボニル、3 , 4 - ジメトキシフェニル - アミノ
 カルボニル、2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニル - アミノカルボニル、3 , 4 , 5 - トリ
 メトキシフェニル - アミノカルボニルまたは 3 , 4 - ジフルオロフェニル - アミノカルボ
 ニル) - アミノ) - プロポキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [2 - (ピリジン - 4
 - イルアミノ - カルボニルアミノ) - エトキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4 - [3 -
 (ピリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) - プロポキシ] - 3 - メトキシ - フェニル、4
 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノカルボニルアミノ) - エトキシ] - 3 - メトキシ -
 フェニル、4 - [3 - (ピリジン - 3 - イルアミノカルボニルアミノ) - プロポキシ) -
 3 - メトキシ - フェニルまたは 4 - メタンスルホニル - フェニルである；
 式 I の化合物またはその N - オキシド、溶媒和物および / または (好ましくは薬学的に許
 容される) 塩に関する。

【 0 0 3 8 】

非常に好ましいものは、また、特許請求の範囲に記載されている発明の態様であり、本
 明細書に包含させる。

【 0 0 3 9 】

本明細書のすべての式は構造式により記載されている構造を有する化合物ならびにすべ
 てのバリエーションまたは形態を意味することを意図する。特に、本明細書のすべての式
 は不斉中心を有し得、したがって、異なるエナンチオマー形態で存在し得る。少なくと
 も 1 個の不斉炭素原子が式 I の化合物に存在するとき、このような化合物は光学的に活性な
 形態または光学異性体の混合物形態、例えば、ラセミ混合物の形態で存在し得る。すべ
 ての光学異性体およびラセミ混合物を含むこれらの混合物は本発明の一部である。したが
 って、本明細書のすべての式はラセミ体、1 種以上のエナンチオマー形態、1 種以上のジア
 ステレオマー形態、1 種以上のアトロブ異性体形態、およびそれらの混合物を意味するこ

とを意図する。さらに、特定の構造は幾何異性体（すなわちシスおよびトランス異性体）、互変異性体またはアトロブ異性体として存在し得る。

【0040】

本明細書のすべての式は、このような化合物の水和物、溶媒和物および多形ならびにそれらの混合物を示すことを意図する。

【0041】

本明細書のすべての式は、また、化合物の非標識形態ならびに同位体標識形態を示すことを意図する。同位体標識化合物は1個以上の原子が選択される原子質量または質量数を有する原子により置換されている以外は本明細書に記載されている式により描かれる構造を有する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 、各々を含む。種々の本発明の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体、例えば、 ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C を包含するもの。このような同位体標識化合物は代謝研究（好ましくは、 ^{14}C ）、反応速度論研究（例えば、 ^2H または ^3H ）、薬剤または基質組織分布アッセイを含む検出または画像化技術、例えば、ポジトロン放出断層撮影法（PET）またはシングルフォトン核医学断層撮影法（SPECT）、または、患者の放射性処置において有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物がPETまたはSPECT試験のために特に好ましいであろう。さらに、より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、 ^2H ）での置換は、より大きな代謝安定性からもたらされる特定の治療利益、例えば、インビボで半減期の増加または必要用量の減少を提供し得る。本発明およびそのプロドラッグの同位体標識化合物は、一般的に、非同位体標識剤を容易に利用できる同位体標識剤に置き換える下記スキームまたは実施例および製造に記載されている製造法を実施することにより製造することができる。

【0042】

本発明はとりわけ実施例における名称により記載されている下記の式Iの化合物、好ましくはそれぞれの式の異性体またはそれらの薬学的に許容される塩または本発明のその使用に関する。

【0043】

全く予期せぬことに、今回、式Iの化合物が有利な薬理学的特性を有し、脂質キナーゼ、例えば、PI3-キナーゼおよび/またはPI3-キナーゼ-関連タンパク質キナーゼファミリー（PIKKとも呼ばれ、DNA-PK、ATM、ATR、hSMG-1およびmTORを含む）、例えば、DNAタンパク質-キナーゼのメンバーの活性を阻害し、該キナーゼの活性に依存する疾患または障害を処置するために使用し得ることを見出した。

【0044】

ホスファチジルイノシトール-3'-OHキナーゼ（PI3K）経路は細胞周期進行、増殖、運動性、代謝および生存を含む多数の細胞機能に作用を及ぼす中枢シグナル伝達経路の1つである。受容体チロシンキナーゼの活性化は、PI3Kがホスファチジルイノシトール-(4,5)-ニリン酸をリン酸化し、膜結合ホスファチジルイノシトール-(3,4,5)-三リン酸に至る。後者は、キナーゼのプレクストリン-相同（PH）ドメインにホスファチジルイノシトール-(3,4,5)-三リン酸が結合することにより、細胞質から細胞膜への種々のタンパク質キナーゼの移動を促進する。PI3Kの重要な下流標的であるキナーゼはホスホイノシチド依存性キナーゼ1（PDK1）およびAKT（タンパク質キナーゼBとしても知られている）を含む。次にこのようなキナーゼのリン酸化はメディエーター、例えば、GSK3、mTOR、PRAS40、FKHD、NF-B、BAD、Caspase-9などに関連する多数の他の経路の活性化または脱活性化を起こす。PI3K経路の重要な負のフィードバックメカニズムは、ホスファチジルイノシトール-(3,4,5)-三リン酸からホスファチジルイノシトール-(4,5)-ニリン酸への脱リン酸化を触媒するホスファターゼであるPTENである。すべての固形腫瘍の60%以上において、PTENが不活性形態に変異しており、PI3K経路の構成的活性化を可能にする。多数の癌が固形腫瘍であるため、このような観察は、PI3kそれ自

体またはPI3K経路の個々の下流キナーゼの標的化が多数の癌の異常調節を軽減または無くしさえし、それにより正常細胞機能および行動を回復させる有望なアプローチを提供することの証拠を提供する。しかしながら、これは他のメカニズムがPI3K活性を調節する薬剤、例えば、本発明のものの有利な効果を担い得ることを排除しない。

【0045】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ酵素の阻害効果を考慮すると、遊離形または薬学的に許容される塩形の式(I)の化合物は、1種以上のPI3キナーゼファミリーのメンバー、とりわけPI3キナーゼ酵素の活性化(正常活性またはとりわけ過活性を含む)が介在する状態、例えば、増殖性、炎症性またはアレルギー性状態、閉塞性気道疾患および/または移植と関連して一般的に発症する障害の処置において有用である。

10

【0046】

本明細書における“処置”は、治療的、例えば、対症的および/または予防的であり得る。好ましいものは温血動物、とりわけヒトの処置である。

【0047】

好ましいものは、良性または悪性腫瘍、脳の癌腫、腎臓癌、肝臓癌、副腎癌、膀胱癌、乳癌、胃腸癌、胃腫瘍、卵巣癌、大腸癌、直腸癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、膣もしくは甲状腺の癌、肉腫、グリア芽腫、多発性骨髄腫または消化管癌、とりわけ大腸癌腫または結腸直腸腺腫または頭頸部の腫瘍、表皮過形成、乾癬、前立腺肥大、新生物、上皮性特性の新生物、リンパ腫、乳癌または白血病から選択される増殖性疾患を処置するために使用するための式Iの化合物または処置するためのその使用である。他の疾患はCowden病、Lhermitte-Dudos病およびBannayan-Zonana病またはPI3K/PKB経路が異常に活性化している疾患を含む。

20

【0048】

本発明の処置は、また、炎症性または閉塞性気道疾患の処置において有用であり、例えば、組織損傷、気道炎症、気管支過反応性、リモデリングまたは疾患の進行の減少をもたらす。本発明が適用できる炎症性または閉塞性気道疾患は、例えば内因性(非アレルギー性)喘息および外因性(アレルギー性)喘息の両方、軽度の喘息、中度の喘息、重度の喘息、気管支炎喘息、運動誘発喘息、職業的喘息および下記の細菌感染誘導喘息を含む、いかなるタイプもしくは起源であれ、喘息を含む。喘息の処置は、また、喘鳴症候群を示し、主要な医学的懸念の確立された患者カテゴリーであり、しばしば初期のまたは早期の喘息として同定される“喘鳴小児”と診断されるまたは診断できる、例えば、4または5歳以下の対象の処置を包含すると理解されるべきである(便宜上、この特定の喘息状態は、“喘鳴小児症候群”と呼ぶ)。

30

【0049】

喘息の処置における予防効果は、症候発作、例えば、急性喘息または気管支収縮発作の頻度または重症度の減少、肺機能の改善または気道過反応性の改善により証明され得る。さらに、他の対症療法、すなわち症候発作を、それが起きたとき、制限もしくは中止するための、またはそれを意図した治療、例えば抗炎症剤(例えば、コルチコステロイド)または気管支拡張剤の必要性の減少により証明され得る。喘息における予防効果は、特に“モーニングディッピング(morning dipping)”になる傾向の対象において明らかになり得る。

“モーニングディッピング”とは、喘息のかなりの割合に共通する、認識された喘息症候群であり、例えばおよそ4-6 a.m.の時間、すなわち、前に投与された何らかの喘息対症治療から通常相当離れた時間に起こる喘息発作により特徴付けられる。

40

【0050】

式Iの化合物が適用できる他の炎症性または閉塞性気道疾患および状態は、急性肺外傷(ALI)、成人/急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、それらと関連する慢性気管支炎もしくは呼吸困難を含む慢性閉塞性肺(pulmonary)、気道もしくは肺嚢(lung)疾患(COPD、COADまたはCOLD)、気腫、ならびに他の薬剤治療、特に、他の吸入薬剤治療の結果生じる気道過反応性の悪化を含む。

【0051】

50

本発明は、また、例えば、急性、アラキジン性(arachidic)、カタル性、クループ性、慢性もしくは結核様(phthinoïd)気管支炎を含む、いかなるタイプもしくは起源であれ、気管支炎の処置に適用できる。さらに本発明が適用できる炎症性または閉塞性気道疾患は、アルミニウム肺症、炭粉沈着症、石綿肺症、石肺症、ダチヨウ塵肺症、鉄沈着症、珪肺症、タバコ症および綿肺症を含む、いかなるタイプもしくは起源であれ、塵肺(しばしば気道の閉塞を伴い、慢性または急性であり、しばしば粉塵の繰り返し吸引により起こる、肺の炎症性の、一般に職業的な疾患)を含む。

【0052】

これらの抗炎症性活性、特に好酸球活性化の阻害関連を考慮して、本発明の化合物は、また、好酸球関連疾患、例えば、好酸球増多症、特に気道および/または肺に影響する限り過好酸球増多症を含む気道の好酸球関連疾患(例えば、肺組織の病的好酸球性進入)、ならびに、例えば、レフラー症候群に続発するもしくは併発する気道の好酸球関連疾患、好酸球性肺炎、寄生虫(特に後生動物)侵入(熱帯好酸球増多症を含む)、気管支肺炎アスペルギルス症、結節性多発動脈炎(チャグ・ストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫および薬物反応誘導により起こる気道が影響する好酸球関連疾患の処置において有用である。

10

【0053】

本発明の化合物は、また、皮膚の炎症性もしくはアレルギー性状態、例えば、乾癬、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑症、過敏性血管炎、蕁麻疹、類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡、後天性表皮水疱症および皮膚の他の炎症性もしくはアレルギー性状態の処置に有用である。

20

【0054】

本発明の化合物は、また、他の疾患または状態、特に、炎症性要素を有する疾患または状態、例えば、目の疾患および状態の処置、例えば結膜炎、乾性角結膜炎および春季結膜炎、鼻に影響する疾患、例えばアレルギー性鼻炎、および自己免疫性血液疾患(例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆(pure red cell anaemia)および特発性血小板減少症)を含む、自己免疫性反応が関与するか、自己免疫性要素または病因を有する炎症性疾患、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症(scleroderma)、ウェゲナー肉芽腫、皮膚筋炎、慢性活性肝炎、重症筋無力症、スティープン-ジョンソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性大腸炎ならびにクローン病)、内分泌性眼症、Grave病、サルコイドーシス、肺胞炎、慢性過敏性肺炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎および春期角結膜炎、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および(例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小変化型ネフロパシーを含む、ネフローゼ症候群を有するまたは有さない)糸球体腎炎の処置のために使用され得る。

30

【0055】

さらに、本発明は増殖性疾患、炎症性疾患、閉塞性気道疾患または移植と関連して一般的に発症する障害を処置するための薬剤を製造するための本明細書の定義の化合物、そのN-オキシド、薬学的に許容される塩および/または水和物または溶媒和物の使用を提供する。

40

【0056】

本発明は特に1種以上の上記または下記疾患の処置における式Iの化合物(または式Iの化合物を含む医薬)の使用であって、該疾患はPI3-キナーゼ-関連タンパク質キナーゼファミリーの1種以上のキナーゼ、さらにとりわけPI3キナーゼ(PI3K)、とりわけ(他の調節機構内で)不十分に高いまたはより好ましくは正常(例えば、常時)よりも高い活性を示すキナーゼの阻害に(例えば、その上昇の1種以上の部分的なまたは完全な除去から完全な治癒または寛解までの、有益な方法で)応答する使用に関する。

【0057】

“使用”または“使用する”またはとりわけ“使用”なる用語が記載されているとき、これは、温血動物、とりわけヒトの疾患、好ましくは1種以上の上記または下記の疾患の

50

予防および/または治療処置において使用するための式 I の化合物 (また、上記保護および特許請求の範囲それ自体の化合物以外のもの)、式 I の化合物を上記または下記の疾患の予防および/または治療処置のための有効量において処置を必要とする個体に投与することを含む使用の方法または処置の方法、とりわけ式 I の化合物 (治療活性成分として) を少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体と共に、このような処置を使用させるためのものを含む (例えば、指示書 (例えば、添付文書など)、製剤、適当な製品、特定の使用のための適応、カスタマイズなどと共に)、上記または下記の疾患の予防および治療処置において使用するための製剤 / 製品の製造または製造方法、およびこのような製造のための式 I の化合物の使用、および/または上記または下記のすべての他の予防的または治療的使用を含むことを意図する。すべてのこれらの局面は本発明の態様である。

10

【 0 0 5 8 】

P I 3 キナーゼ阻害剤としての式 I の化合物およびその塩の有効性は下記のとおりに証明することができる :

キナーゼ反応を半分の C O S T A R、9 6 ウェルプレートのウェルに 5 0 μ L の最終容量で実施する。アッセイにおける A T P およびホスファチジルイノシトールの最終濃度はそれぞれ 5 μ M および 6 μ g / m L である。該反応は P I 3 キナーゼ、例えば、P I 3 キナーゼの添加により開始する。

【 0 0 5 9 】

p 1 1 0 。アッセイの成分を下記のとおりウェルごとに加える :

- ・カラム 2 - 1 にウェルごとに 5 % の D M S O 中の 1 0 μ L の試験化合物。
- ・全活性を 1 0 μ L の 5 % v o l / v o l の D M S O をカラム 1 の最初の 4 ウェルおよびカラム 1 2 の最後の 4 ウェルに加えることにより測定する。
- ・バックグラウンドを 1 0 μ M の対照化合物をカラム 1 の最後の 4 ウェルおよびカラム 1 2 の最初の 4 ウェルに加えることにより同定する。

20

- ・ 2 m L の ' アッセイ混合物 ' をプレートごとに製造する :

1 . 9 1 2 m L の H E P E S アッセイバッファー

ウェルあたり最終濃度 5 μ M となる 8 . 3 3 μ L の 3 m M の貯蔵物の A T P

ウェルあたり 0 . 0 5 μ C i となる活性測定日に 1 μ L の [³ ³ P] A T P

ウェルあたり最終濃度 6 μ g / m L となる 3 0 μ L の 1 m g / m L の P I 貯蔵物

ウェルあたり最終濃度 1 m M となる 5 μ L の 1 M の貯蔵物 M g C l ₂

30

- ・ 2 0 μ L のアッセイ混合物をウェルごとに加える。
- ・ 2 m L の ' 酵素混合物 ' をプレートごとに製造する (2 m L のキナーゼバッファー中の x * μ L の P I 3 キナーゼ p 1 1 0)。 ' 酵素混合物 ' を氷上に維持しながらアッセイプレートに添加する。
- ・ 2 0 μ l の ' 酵素混合物 ' を反応を開始するためにウェルごとに加える。
- ・次にプレートを室温で 9 0 分インキュベートする。
- ・該反応はウェルごとに 5 0 μ L の W G A - S P A ビーズ (小麦胚芽凝集素 - 被覆シンチレーション近接アッセイビーズ) 懸濁液を加えることにより終了させる。
- ・アッセイプレートを T o p S e a l - S (ポリスチレンマイクロプレートに熱融着する、P e r k i n E l m e r L A S (D e u t s c h l a n d) G m b H、R o d g a u
- ・次にアッセイプレートを J o u a n 卓上遠心器 (J o u a n I n c .、N a n t e s
- ・アッセイプレートを P a c k a r d T o p C o u n t を使用して、それぞれのウェルを 2 0 秒カウントする。

40

* 酵素の容量は使用におけるバッチの酵素活性に依存する。

【 0 0 6 0 】

さらに好ましいアッセイにおいて、キナーゼ反応をウェルあたり最終容量 1 0 μ L の低容量非結合 C O R N I N G、3 8 4 ウェル黒色プレート (カタログ番号 # 3 6 7 6) で行う。アッセイにおける A T P およびホスファチジルイノシトール (P I) の最終濃度はそ

50

れぞれ $1 \mu\text{M}$ および $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ である。該反応は ATP の添加により開始する。

【0061】

アッセイの成分を下記のとおりウェルごとに加える：

1 つずつ 8 つの濃度 ($1/3$ および $1/3 \cdot 33$ 連続希釈工程) でカラム 1 - 20 のウェルごとに 90% の DMSO 中の 50 nL の試験化合物。

・低対照：カラム 23 - 24 のウェルの半分において 50 nL の 90% の DMSO (最終 0.45%)。

・高対照：他のカラム 23 - 24 の半分において 50 nL の参照化合物 (例えば、WO 2006/122806 (出典明示により本明細書に包含させる) の実施例 7 の化合物) (最終 $2.5 \mu\text{M}$)。 10

・標準：カラム 21 - 22 において試験化合物として希釈された 50 nL の直前に記載の参照化合物

・20 mL の 'バッファー' をアッセイごとに製造する：

200 μL の 1 M の TRIS HCl pH 7.5 (最終 10 mM)

60 μL の 1 M の MgCl_2 (最終 3 mM)

500 μL の 2 M の NaCl (最終 50 mM)

100 μL の 10% の CHAPS (最終 0.05%)

200 μL の 100 mM の DTT (最終 1 mM)

18.94 mL のナノピュア水

・10 mL の 'PI' をアッセイごとに製造する： 20

200 μL の 1 mg/mL の L-アルファ-ホスファチジルイノシトール (ウシ肝臓、Avanti Polar Lipids カタログ番号 840042C MW = 909.12) を 3% のオクチルグルコシド中で製造する (最終 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$)

9.8 mL の 'バッファー'

・10 mL の 'ATP' をアッセイごとに製造する：

ウェルあたり最終濃度 $1 \mu\text{M}$ となる 6.7 μL の 3 mM の貯蔵物の ATP

10 mL の 'バッファー'

・2.5 mL のそれぞれの PI 3 K 構築物を下記最終濃度で 'PI' のアッセイごとに製造する： 30

10 nM の PI 3 K アルファ BV - 1075

25 nM のベータ BV - 949

10 nM のデルタ BV - 1060

150 nM のガンマ BV - 950

・5 μL の 'PI/PI 3 K' をウェルごとに加える。

・5 μL の 'ATP' を反応を開始するためにウェルごとに加える。

・次にプレート室温で 60 分 (アルファ、ベータ、デルタ) または 120 分 (ガンマ) インキュベートする。

・該反応を 10 μL のキナーゼ - Glo (Promega カタログ番号 # 6714) の添加により終了する。

・アッセイプレートを 100 ミリ秒の積分時間および 191 にセットされた感度で Synergy 2 リーダー (BioTek, Vermont USA) で 10 分後に読む。 40

・出力：高対照は約 60'000 カウントであり、低対照は 30'000 以下である。

・この発光アッセイは 0.4 から 0.7 の有用な Z' 比となる

該 Z' 値はアッセイの確かさの普遍的な単位である。0.5 から 1.0 の Z' は優れたアッセイと考えられる。

【0062】

このアッセイのために、記載した PI 3 K 構築物を下記のとおり得る：

分子生物：

BV 1052 および BV 1075 の 2 つの異なる構築物を使用して、化合物をスクリーニングするために PI 3 キナーゼタンパク質を産生する。 50

【0063】

PI3K BV - 1052 p85 (iSH2) - Gly リンカー - p110a (D20aa) - C - 末端Hisタグ

p85サブユニットの相互SH2ドメイン(iSH2)およびp110 - aサブユニット(最初の20個のアミノ酸の欠失を有する)のPCR生成物を得、オーバーラップPCRにより融合する。

iSH2のPCR生成物を最初にプライマー、gwG130 - p01 (5' - CGAGGAATATGATAGATTATATGAAGAAT - 3') (配列番号：1)およびgwG130 - p02 (5' - TGGTTT - AATGCTGTTTCATACGTTTTGTCAAT - 3') (配列番号：2)を使用して一本鎖cDNAから得る。次に第2のPCR反応において、Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) 組換えAttB1部位およびリンカー配列を、プライマー、gwG130 - p03 (5' - GGGAACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATATACATAT - GCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT - 3') (配列番号：3)およびgwG152 - p04 (5' - TACCATAATTCCACCACCACCACCGGAATTCCCTCTGGTTT - AATGCTGTTTCATACGTTTTGTCAAT - 3') (配列番号：4)を使用して、p85 iSH2フラグメントの5'末端および3'末端それぞれに加える。

10

p110 - aフラグメントは、また、最初にプライマー、gwG152 - p01 (5' - CTAGTGGAAATGTTTACTACCAAAATGG - 3') (配列番号：5)およびgwG152 - p02 (5' - GTTCAATG - CATGCTGTTTAATTGTGT - 3') (配列番号：6)を使用して、一本鎖cDNAから得る。

20

次のPCR反応において、リンカー配列およびヒスチジンタグを、プライマー、gw152 - p03 (5' - GG G G G A A T T T C C G G T G G T G G T G G T G G A A T T A T G G T A C - T A G T G G A A T G T T T A C T A C C - A A A T G G A - 3') (配列番号：7)およびgwG152 - p06 (5' - A G C T C C G T G A T G G T G A T G G T G A T G T G C T C C G T T C A A T G - C A T G C T G T T T A A T T G T G T - 3') (配列番号：8)を使用して、p110 - aフラグメントの5'末端および3'末端それぞれに加える。

30

p85 - iSH2 / p110 - a融合タンパク質を、上記gwG130 - p03プライマーおよびオーバーラップするヒスチジンタグおよびAttB2組換え配列を含むプライマー(5' - GGGAACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTTAAAGCTCCGTGATGGTGTGATGGTGTGAT - GTGCTCC - 3') (配列番号：9)を使用して、iSH2フラグメントの3'末端およびp110 - aフラグメントの5'末端にオーバーラップするリンカーにより第3のPCR反応で構築する。

この最終生成物をドナーベクターpDONR201に(Invitrogen)OR反応で再結合し、ORF318エンタークローンを作成する。このクローンをスクリーニングにより証明し、バキュロウイルス発現ベクターLR410の発生のためにGateway採用pBlueBac4.5(Invitrogen)ベクターに挿入物を移すためGateway LR反応を使用する。

40

【0064】

PI3K BV - 1075 p85 (iSH2) - 12xGly リンカー - p110a (D20aa) - C - 末端Hisタグ

バキュロウイルスBV - 1075構築物をベクターpBlueBac4.5にクローニングしたp85フラグメントおよびp110 - aフラグメントを含む3部のライゲーションにより得る。p85フラグメントはNhe/Speで消化したプラスミドp1661 - 2由来である。p110 - aフラグメントはSpeI/HindIIIフラグメントとしてLR410(上記参照)由来である。クローニングベクターpBlueBac4.5(Invitrogen)をNhe/HindIIIで消化する。これは構築物PED15

50

3.8となる。

p85成分(iSH2)を鋳型としてORF318(上記)ならびに1個のフォワードプライマー、

KAC1028(5'-GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATA
TGAAGAATATACC)(配列番号:10)および2個のリバースプライマー、

KAC1029(5'-GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCT
GTTCATACGTTTGTCT)(配列番号:11)および

KAC1039(5'-TACTAGTCCGCCTCCACCACCTCCGCCTC
CACCACTCCGCC)(配列番号:12)を使用するPCRにより得る。

2個のリバースプライマーはオーバーラップしており、SpeI部位に12xGlyリンカーおよびp110a遺伝子のN-末端配列を含む。12xGlyリンカーをBV1052構築物のリンカーと置き換える。PCRフラグメントをPCR2.1 TOPO(Invitrogen)にクローニングする。得られたクローニング物において、p1661-2が正しいことが決定される。このプラスミドをNheおよびSpeIで消化し、得られたフラグメントをゲル単離し、サブクローニングし精製する。

p110-aクローニングフラグメントをクローンLR410(上記参照)のSpeIおよびHindIIIでの酵素消化により得る。SpeI部位をp110a遺伝子のコード領域である。得られたフラグメントをゲル単離し、サブクローニングし精製する。

クローニングベクター、pBlueBac4.5(Invitrogen)をNheおよびHindIIIの酵素消化により得る。切断したベクターをQiagen(Qiagen N.V., Venlo, Netherlands)カラムで精製し、次に仔牛小腸由来アルカリホスファターゼ(CIP)(New England Biolabs, Ipswich, MA)で脱ホスホリル化する。CIP反応の完了後、切断されたベクターを再びカラム精製し、最終ベクターを得る。3部のライゲーションをRoche Rapidリガーゼおよび製造業者の指示を使用して実施する。

【0065】

PI3K BV-949 p85(iSH2)-Gly リンカー - p110b(全長)
) - C - 末端ヒスタグ

p85サブユニットの相互SH2ドメイン(iSH2)および全長p110-bサブユニットのPCR生成物を得、オーバーラップPCRにより融合する。

iSH2 PCR生成物を、最初にプライマー、gwG130-p01(5'-CGA
GAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3')(配列番号:1)および
gwG130-p02(5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGT
TCAAT-3')(配列番号:2)を使用して、一本鎖cDNAから得る。次に、第2
のPCR反応において、Gateway(Invitrogen)組換えAttB1部位
およびリンカー配列をプライマー

gwG130-p03(5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGG
CTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATT
ATATGAAGAAT-3')(配列番号:3)およびgwG130-p05(5'-
ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCCTCCTGGTTTAAT-GCT
GTTCATACGTTTGTCT-3')(配列番号:13)を使用して、p85 iS
H2フラグメントの5'末端および3'末端のそれぞれに加える。

p110-bフラグメントを、また、最初にプライマー、gwG130-p04(5'-
-ATTAAACCAAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGATGCTTTCAGTTTC
ATAATGCC-TCCTGCT-3')(配列番号:4)

(これはリンカー配列およびp110-bの5'末端を含む)および

gwG130-p06(5'-AGCTCCGTGATGGTGGTGGTGGTGGTGG
CTCCAGATCTGTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG-3')(配列番
号:14)

(これはヒスチジンタグに融合するp110-bの3'末端の配列を含む)を使用して、

一本鎖 cDNA から得る。

p 8 5 - i S H 2 / p 1 1 0 - b 融合タンパク質を、上記 g w G 1 3 0 - p 0 3 プライマーおよびオーバーラップするヒスチジntagおよび A t t B 2 組換え配列を含むプライマー (5 ' - G G G A C C A C T T T G T A C A A G A A A G C T G G G T T T - A A G C T C C G T G A T G G T G A T G G T G A T G T G C T C C - 3 ') (配列番号 : 1 5) を使用して、i S H 2 フラグメントの 3 ' 末端および p 1 1 0 - b フラグメントの 5 ' 末端にリンカーのオーバーラップ PCR 反応により構築する。

この最終生成物をドナーベクター p D O N R 2 0 1 に Gateway (I n v i t r o g e n) O R 反応で再結合し、O R F 2 5 3 エントリークローンを作成する。このクローンをスクリーニングにより証明し、バキュロウイルス発現ベクター L R 2 8 0 の発生のために Gateway 採用 p B l u e B a c 4 . 5 (I n v i t r o g e n) ベクターに挿入物を移すため Gateway L R 反応を使用する。

【 0 0 6 6 】

P I 3 K B V - 1 0 6 0 p 8 5 (i S H 2) - G l y リンカー - p 1 1 0 d (全長) - C - 末端 H i s タグ

p 8 5 サブユニットの相互 S H 2 ドメイン (i S H 2) および全長 p 1 1 0 - d サブユニットの PCR 生成物を得、オーバーラップ PCR により融合する。

i S H 2 の PCR 生成物を最初にプライマー、g w G 1 3 0 - p 0 1 (5 ' - C G A G A A T A T G A T A G A T T A T A T G A A G A A T - 3 ') (配列番号 : 1) および g w G 1 3 0 - p 0 2 (5 ' - T G G T T T - A A T G C T G T T C A T A C G T T T G T C A A T - 3 ') (配列番号 : 2) を使用して一本鎖 cDNA から得る。次に第 2 の PCR 反応において、Gateway (I n v i t r o g e n) 組換え A t t B 1 部位およびリンカー配列を、プライマー、

g w G 1 3 0 - p 0 3 (5 ' - G G G A C A A G T T T G T A C A A A A A A G C A G G C T A C G A A G G A G A T A T A C A T - A T G C G A G A A T A T G A T A G A T T A T A T G A A G A A T - 3 ') (配列番号 : 3) および g w G 1 5 4 - p 0 4 (5 ' - T C C T C C T C C T C C T C C T C C T G G T T T A A T G C T G T T C A T A C G T T T G T C - 3 ') (配列番号 : 1 6) を使用して、p 8 5 i S H 2 フラグメントの 5 ' 末端および 3 ' 末端それぞれに加える。

p 1 1 0 - d フラグメントは、また、最初にプライマー、g w G 1 5 4 - p 0 1 (5 ' - A T G C C C C C T G G G T G G A C T G C C C C A T - 3 ') (配列番号 : 1 7) および g w G 1 5 4 - p 0 2 (5 ' - C T A C T G - C C T G T T G T C T T T G G A C A C G T - 3 ') (配列番号 : 1 8) を使用して、一本鎖 cDNA から得る。

次の PCR 反応において、リンカー配列およびヒスチジntagを、プライマー、g w 1 5 4 - p 0 3 (5 ' - A T T A A A C C A G G A G G A G G A G G A G G A G G A C C C C C T G G G G T G G A C - T G C C C C A T G G A - 3 ') (配列番号 : 1 9) および g w G 1 5 4 - p 0 6 (5 ' - A G C T C C G T G A T G G T G A T - G G T G A T G T G C T - C C C T G C C T G T T G T C T T T G G A C A C G T T G T - 3 ') (配列番号 : 2 0) を使用して、p 1 1 0 - d フラグメントの 5 ' 末端および 3 ' 末端それぞれに加える。

p 8 5 - i S H 2 / p 1 1 0 - d 融合タンパク質を、上記 g w G 1 3 0 - p 0 3 プライマーおよびオーバーラップするヒスチジntagおよび Gateway (I n v i t r o g e n) A t t B 2 組換え配列を含むプライマー (5 ' - G G G A C C A C T T T G T A - C A A G A A A G C T G G G T T T - A A G C T C C G T G A T G G T G A T G G T G A T G T G C T C C - 3 ') (配列番号 : 2 1) を使用して、i S H 2 フラグメントの 3 ' 末端および p 1 1 0 - d フラグメントの 5 ' 末端にオーバーラップするリンカーにより第 3 の PCR 反応で構築する。

この最終生成物をドナーベクター p D O N R 2 0 1 に Gateway (I n v i t r o g e n) O R 反応で再結合し、O R F 3 1 9 エントリークローンを作成する。このクロー

10

20

30

40

50

ンをスクリーニングにより証明し、バキュロウイルス発現ベクターLR415の発生のためにGateway採用pBlueBac4.5 (Invitrogen)ベクターに挿入物を移すためGateway LR反応を使用する。

【0067】

PI3K BV-950 p110g (D144aa) - C - 末端Hisタグ

この構築物をRoger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003)から得る。構築物の説明: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943。

【0068】

発現:

組換えバキュロウイルスおよびPI3Kイソ型のタンパク質の製造方法:

異なるPI3キナーゼ遺伝子を含むpBlue-Bac4.5 (a, bおよびdイソ型)またはpVL1393 (g)プラスミドを製造業者により推奨される方法を使用してBaculoGold WT ゲノムDNA (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA)と共トランスフェクションする。次に、トランスフェクションから得られた組換えバキュロウイルスをSf9昆虫細胞におけるブランク精製し、組換えタンパク質を発現するいくつかの分離株を得る。陽性クローンを抗HISまたは抗イソ型抗体ウエスタンにより選択する。PI3Kアルファおよびデルタイソ型において、第2のブランク精製をPI3Kの第1のクローンウイルス・ストックにおいて行う。すべてのバキュロウイルス分離株の増幅を低い感染多重度(moi)で行い、タンパク質生産用の高力価低継代ストックを産生する。バキュロウイルスをBV1052 ()およびBV1075 ()、BV949 ()、BV1060 ()およびBV950 ()と称する。

タンパク質生産は、2Lガラス・エルレンマイヤー・フラスコ(110rpm)またはウェーブ・バイリアクター(22-25rpm)中で2-10moiで39-48時間、無タンパク質培地中に懸濁したTn5 (Trichoplusia ni)またはTiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA)細胞の感染(3以下の継代)を含む。最初に、10L可動容量のウェーブ・バイリアクターに半分の許容量(5L)で3e5細胞/mlの密度で播種する。反応器を、空気と混合した5%の酸素(1分あたり0.2L)を補い、細胞増殖相中72時間15rpmで振動させる。感染直前に、ウェーブ・リアクター培養物を密度、生存率について分析し、約1.5e6細胞/mlに希釈する。100-500mlの高力価、低継代ウイルスをさらなる培養の2-4時間後に加える。酸素を感染39-48時間中35%に増加させ、振動台のrpmを25に増加させる。感染中、細胞をVicell生存率分析器(Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA)により生存率、直径および密度のバイオプロセスをモニタリングする。種々のパラメーターおよび代謝物(pH、O₂飽和、グルコースなど)のNova Bioanalyzer (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA)測定値を回収するまで12-18時間ごとに得る。ウェーブ・バイリアクターの細胞を感染後40時間以内に回収する。細胞を遠心(4、1500rpm)により回収し、次に溶解および精製のためにペレットの貯蔵中、氷上に維持する。ペレット貯蔵物を少量の冷無添加グレース培地(プロテアーゼ阻害剤なし)から製造する。

【0069】

HTS (BV1052)のPI3Kアルファ精製プロトコール

PI3Kアルファを3工程クロマトグラフィーで精製する: Ni Sepharose 樹脂 (GE Healthcare, General Electric Company, Fairfield, CT, USAにある)の固定化金属アフィニティークロマトグラフィー、Superdex 200 26/60カラム (GE Healthcare)を使用するゲル濾過、および最後にSP-XLカラム (GE Healthcare)の陽イオン交換工程。すべてのバッファーを4に冷やし、溶解物を氷上で冷やしなが

10

20

30

40

50

実施する。カラム分別を室温で即座に行う。

一般的に、凍結昆虫細胞を高張溶解バッファーに溶解し、分取I M A Cカラムに付す。樹脂を3 - 5カラム体積の溶解バッファー、次に3 - 5カラム体積の45 m Mのイミダゾールを含む洗浄バッファーで洗浄し、次に標的タンパク質を250 m Mのイミダゾールを含むバッファーで溶離する。画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯め、分取G F Cカラムに付す。G F Cカラムからの画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯める。G F Cカラムからの貯蔵物を低塩濃度バッファーへ希釈し、分取S P - X Lカラムに付す。カラムを安定なA 280ベースライン吸光度が得られるまで低塩濃度バッファーで洗浄し、20カラム体積の勾配0 m MのN a C lから500 m MのN a C lを使用して溶離する。再び、S P - X Lカラムからの画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯める。最終貯蔵物を50%のグリセロールを含む保存用バッファーで透析し、-20で貯蔵する。最終貯蔵物をホスホイノシトールキナーゼアッセイで活性をアッセイする。

10

【0070】

H T S (B V 9 4 9) の P I 3 K ベータ精製プロトコール

P I 3 K ベータを2工程クロマトグラフィー: N i S e p h a r o s e 樹脂 (G E H e a l t h c a r e) の固定化金属アフィニティークロマトグラフィーおよびS u p e r d e x 200 26 / 60カラム (G E H e a l t h c a r e) を使用するゲル濾過で精製する。すべてのバッファーを4に冷やし、溶解物を氷上で冷やしながらか実施する。カラム分別を室温で即座に行う。

20

一般的に、凍結昆虫細胞を高張溶解バッファーに溶解し、分取I M A Cカラムに付す。樹脂を3 - 5カラム体積の溶解バッファー、次に3 - 5カラム体積の45 m Mのイミダゾールを含む洗浄バッファーで洗浄し、次に標的タンパク質を250 m Mのイミダゾールを含むバッファーで溶離する。画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯め、分取G F Cカラムに付す。G F Cカラムからの画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯める。最終貯蔵物を50%のグリセロールを含む保存用バッファーで透析し、-20で貯蔵する。最終貯蔵物をホスホイノシトールキナーゼアッセイで活性をアッセイする。

30

【0071】

H T S (B V 9 5 0) の P I 3 K ガンマ精製プロトコール

P I 3 K ガンマを2工程クロマトグラフィー: N i S e p h a r o s e 樹脂 (G E H e a l t h c a r e) の固定化金属アフィニティークロマトグラフィー (I M A C) およびS u p e r d e x 200 26 / 60カラム (G E H e a l t h c a r e) を使用するゲル濾過 (G F C) で精製する。すべてのバッファーを4に冷やし、溶解物を氷上で冷やしながらか実施する。カラム分別を室温で即座に行う。一般的に、凍結昆虫細胞を高張溶解バッファーに溶解し、分取I M A Cカラムに付す。樹脂を3 - 5カラム体積の溶解バッファー、次に3 - 5カラム体積の45 m Mのイミダゾールを含む洗浄バッファーで洗浄し、次に標的タンパク質を250 m Mのイミダゾールを含むバッファーで溶離する。画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯め、分取G F Cカラムに付す。G F Cカラムからの画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯める。最終貯蔵物を50%のグリセロールを含む保存用バッファーで透析し、-20で貯蔵する。最終貯蔵物をホスホイノシトールキナーゼアッセイで活性をアッセイする。

40

【0072】

H T S (B V 1 0 6 0) の P I 3 K デルタ精製プロトコール

P I 3 K デルタを3工程クロマトグラフィー: N i S e p h a r o s e 樹脂 (G E H e a l t h c a r e) の固定化金属アフィニティークロマトグラフィー、S u p e r d e x 200 26 / 60カラム (G E H e a l t h c a r e) を使用するゲル濾過、および最後にS P - X Lカラム (G E H e a l t h c a r e) の陽イオン交換工程で精

50

製する。すべてのバッファーを4に冷やし、溶解物を氷上で冷やしながらか実施する。カラム分別を室温で即座に行う。一般的に、凍結昆虫細胞を高張溶解バッファーに溶解し、分取I M A Cカラムに付す。樹脂を3 - 5カラム体積の溶解バッファー、次に3 - 5カラム体積の45 m Mのイミダゾールを含む洗浄バッファーで洗浄し、次に標的タンパク質を250 m Mのイミダゾールを含むバッファーで溶離する。画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯め、分取G F Cカラムに付す。G F Cカラムからの画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯める。G F Cカラムからの貯蔵物を低塩濃度バッファーへ希釈し、分取Q - H Pカラムに付す。カラムを安定なA 280ベースライン吸光度が得られるまで低塩濃度バッファーで洗浄し、20カラム体積の勾配0 m MのN a C lから500 m MのN a C lを使用して溶離する。再び、Q - H Pカラムからの画分をクマシー染色S D S - P A G Eゲルにより分析し、標的タンパク質を含む画分を貯める。最終貯蔵物を50%のグリセロールを含む保存用バッファーで透析し、-20で貯蔵する。最終貯蔵物をホスホイノシトールキナーゼアッセイで活性をアッセイする。

【0073】

I C 50を“ e x c e l f i t ”と組み合わせたの4パラメーター曲線適合ルーチンにより決定する。4パラメーターロジスティック方程式を使用して、8つの濃度(通常、10、3.0、1.0、0.3、0.1、0.030、0.010および0.003 μ M)でのそれぞれの化合物の阻害パーセントのI C₅₀値(I D B S X L f i t)を計算する。あるいは、I C 50値は4パラメーターロジスティックモデルである、i d b s X L f i tモデル204を使用して計算する。

【0074】

さらに別に、A T P枯渇アッセイのために、試験される式Iの化合物をD M S Oに溶解し、ウェルあたり0.5 μ Lで白色384ウェルプレートに直接分配する。反応を開始させるために、10 μ Lの10 n MのP I 3キナーゼおよび5 μ g / m Lの1 - アルファ - ホスファチジルイノシトール(P I)を次に10 μ Lの2 μ MのA T Pをそれぞれのウェルに加える。A T Pの約50%が枯渇するまで反応を行い、次に20 μ Lのキナーゼ - G l o溶液(P r o m e g a C o r p . , M a d i s o n , W I , U S A)の添加により停止する。停止した反応物を5分インキュベートし、次に残ったA T Pを発光を介して検出する。次にI C 50値を決定する。

【0075】

いくつかの化合物は、P I 3 Kアルファ、ベータ、ガンマおよびデルタの異なるパラログに対する或るレベルの選択性を示す。

【0076】

上記アッセイにおいてI C 50として表される活性の範囲は好ましくは1 n Mから約10 μ M、好ましくは1 n Mから3 μ Mである。

【0077】

D N A - P Kの生化学アッセイの説明：

アッセイはP r o m e g aのキットV 7870(S i g n a T E C T(登録商標) D N A - 依存タンパク質キナーゼシステムはD N A - P K、ピオチニル化ペプチド基質およびさらなる成分を含む、P r o m e g a、M a d i s o n、W i s c o n s i n、U S A)を使用して行い、D N A依存性タンパク質キナーゼ活性を精製された酵素生成物および細胞核抽出物の両方において定量する。D N A - P Kは活性のために二重鎖D N A(d s D N A)が必要である核セリン/スレオニンタンパク質キナーゼである。d s D N Aの酵素への結合は活性酵素の形成を引き起こし、また、基質と酵素が近くなり、リン酸化反応が可能となる。

【0078】

D N A - P K X 5反応バッファー(250 m MのH E P E S、500 m MのK C l、50 m MのM g C l₂、1 m MのE G T A、0.5 m MのE D T A、5 m MのD T T、K O Hでp H 7.5)を脱イオン水で1/5に希釈し、B S A(貯蔵=10 m g / m l)を

10

20

30

40

50

最終濃度 0.1 mg/ml になるように加える。

【0079】

活性化バッファーは対照バッファー (10 mM の Tris-HCl (pH 7.4)、1 mM の EDTA (pH 8.0)) 中の 100 µg/ml の仔牛胸腺 DNA である。チューブあたり、反応混合物は: 2.5 µl の活性化または対照バッファー、5 µl の X5 反応バッファー、2.5 µl の p53-由来ピオチニル化ペプチド基質 (貯蔵 = 4 mM)、0.2 µl の BSA (10 mg/ml で貯蔵) および 5 µl の [³²P]ATP (5 µl の 0.5 mM の冷 ATP + 0.05 µl の Redivue [³²P]ATP = Amersham AA0068-250 µCi、3000 Ci/mmol、10 µCi/µl (現在、GE Healthcare Biosciences AB、Uppsala、Sweden) を含む。

10

【0080】

DNA-PK 酵素 (Promega V5811、濃度 = 100 U/µL) を X1 反応バッファーで 1/10 に希釈し、使用直前まで氷上に維持する。10.8 µl の希釈した酵素を 1.2 µl の 100 µM の化合物 (純粋な DMSO 中の 10 mM の貯蔵物から水で 1/100 希釈) と 10 分室温でインキュベートする。その時間に、15.2 µl の反応混合物を Perspex ガラスごしにスクリーキャップチューブに加える。次に 9.8 µl の酵素を反応混合物を含むチューブに移し、30 で 5 分インキュベーション後、反応を 12.5 µl の停止バッファー (7.5 M の塩酸グアニジン) を加えることにより停止する。

20

【0081】

ウェルを混合後、それぞれのチューブの 10 µl のアリコート (登録商標) ピオチン捕捉膜 (Promega、Madison、Wisconsin、USA) にスポットし、これを数分乾燥のために放置する。次に膜を徹底的に洗浄し、過剰の遊離 [³²P]ATP および非ピオチン化タンパク質を除去する: 200 ml の 2 M の NaCl で 30 秒 1 回、200 ml の 2 M の NaCl でそれぞれ 2 分 3 回、1% の H₃PO₄ 中の 2 M の NaCl でそれぞれ 2 分 4 回および 100 ml の脱イオン水でそれぞれ 30 秒 2 回。次に膜を室温で 30 - 60 分空気乾燥のために放置する。

【0082】

それぞれの四角の膜を鉗子およびはさみを使用して分離し、シンチレーションバイアルに入れ、次に 8 ml のシンチレーション液体 (Perkin-Elmer の Flo-Scint 6013547) を加える。次に DNA-PK ピオチン化ペプチド基質に組み込まれた ³²P の量を液体シンチレーション計数により決定する。この試験系において、式 I の化合物が 10 nM から 50 µM、例えば、10 nM から 10 µM の範囲の IC₅₀ 値を有することを示すことができる。

30

【0083】

PI3K/PKB 経路の活性化をブロックする本発明の化合物の効力を下記のとおりの細胞設定で立証することができる:

【0084】

Elisa による U87MG 細胞のホスホ-PKB の検出のためのプロトコール:

40

U87MG 細胞 (ヒトグリア芽腫、ATCC 番号 HTB-14) をトリプシン処理し、CASY 細胞カウンター (Schaerffe systems、Goettingen、Germany) でカウントし、新鮮完全 DMEM 高グルコース培地で希釈し、ウェルごとに 4 × 10⁴ 細胞を含む 150 µL の細胞懸濁液を負荷し、試験プレートを 18 時間インキュベートする。同時に、PBS/O 中の所望の濃度で 50 µL の被覆する抗体を ELISA プレートのそれぞれのウェルに負荷し、プレートを室温で 2 時間維持する。この ELISA アッセイは Plate Sealers (Costar-Corning、Ref: 3095) で密閉した黒色平底 96 ウェルプレート (MicrotestTM、Falcon Becton-Dickinson、Ref: 353941) で実施する。プレート中の培地を捨て、0.1% の DMSO または 0.1% の阻害剤のいずれかを DM

50

SO中で10mMから0.156mMの力価(7)で含む完全DMEM高グルコース培地により置き換える。30分接触後、培地を吸引によりすばやく除去し、次にプレートを氷上に置き、即座に細胞を70 μ Lの溶解バッファーに溶解する。同時に、抗体をコーティングして製造された96ウェルプレート(1/250希釈(PBS/Oで)Anti-Akt1 C-20、goat、Santa-Cruz-1618、Santa Cruz Biotechnology、Inc.、Santa Cruz、California、USA)を0.05% Tween 20および0.1% Top-Block(登録商標)(表面の非特異的結合部位を遮断するゼラチン誘導体; Sigma-Aldrich、Fluka、Buchs、Switzerland、Ref.: 37766)含有PBS/Oで3回1分洗浄し、残留するタンパク質結合部位を非特異的相互作用を防ぐために200 μ Lの3% Top Block(登録商標)含有PBSで2時間室温で遮断する。ウェル含有物を処理された細胞由来の50 μ Lのサンプルと置き換え、プレートを3時間4でインキュベートする。ELISAアッセイはいつも同時に6レプリケートで下記対照を行う: U87MG(未処置対照)または溶解バッファー単独(LB)。3 \times 15分洗浄後、すべてのウェルに50 μ Lの二次抗体(1/250希釈(3% top blockで)Anti-S473P-PKB、rabbit、Cell Signaling-9271、Cell Signaling Technologies、Inc.、Danvers、Massachusetts、USA)を入れ、16時間4でインキュベートする。3回洗浄後、プレートを三次および結合抗体(1/1000希釈(3% top blockで)抗ウサギ(HRP) Jackson Immuno Research 111-035-144)と2時間室温でインキュベートする。最後に、免疫複合体をPBS/O/tween20/top blockで2回15秒、200 μ Lの水で1回洗浄し、最後に45分暗下でインキュベーション前に200 μ Lの水をそれぞれの試験ウェルに入れる。次にプレートを(SuperSignal(登録商標) ELISA pico Chemiluminescent substance、Pierce、Ref: 27070、Pierce Biotechnology、Inc.、Rockford、Illinois、USA)でアッセイする。100 μ Lの基質を加え、プレートを1分攪拌する。即座に発光をTop-Count NXT(Packard Bioscience)照度計で読む。この試験系を使用して、10 μ Mから5nM、より好ましくは5 μ Mから10nMの範囲のIC₅₀値が試験化合物の式Iの化合物に対して見出すことができる。

【0085】

インビボでの式(I)の化合物の抗腫瘍活性を証明できる実験もある。

【0086】

例えば、ヒト膠芽腫U87MG腫瘍を皮下移植したメスHarlan(Indianapolis、Indiana、USA)無胸腺nu/nuマウスをPI3キナーゼ阻害剤の抗腫瘍活性を決定するために使用することができる。0日目、経口Forene(登録商標)(1-クロロ-2,2,2-トリフルオロエチルジフルオロメチルエーテル、Abbot、Wiesbaden、Germany)麻酔下の動物において、約25mgの腫瘍フラグメントを動物の左脇腹の皮膚下に移植し、この小さい切り傷を縫合クリップにより閉じる。腫瘍が100mm³の容積に達したとき、マウスを6-8匹の動物群にランダムに分け、処置を開始する。該処置は2-3週間、規定の用量で適当なビヒクル中の式(I)の化合物の1日に1回(またはより少ない頻度)の経口、静脈内または腹腔内投与で実施する。腫瘍をノギスで週に2回測定し、腫瘍の容積を計算する。

【0087】

細胞系U87MGの代替えとして、他の細胞系も同じ方法で使用し得る、例えば、
 ・MDA-MB468乳癌細胞系(ATCC No.HTB 132; In Vitro 14、911-15 [1978]も参照);
 ・MDA-MB231乳癌細胞系(ATCC No.HTB-26; In Vitro 12、331 [1976]も参照);

10

20

30

40

50

- ・ MDA - MB 4 5 3 乳房癌腫細胞系 (ATCC No. HTB - 1 3 1) ;
- ・ Colo 2 0 5 大腸癌腫細胞系 (ATCC No. CCL 2 2 2 ; Cancer Res. 3 8、1 3 4 5 - 5 5 [1 9 7 8] も参照) ;
- ・ DU 1 4 5 前立腺癌腫細胞系 DU 1 4 5 (ATCC No. HTB 8 1 ; Cancer Res. 3 7、4 0 4 9 - 5 8 [1 9 7 8] も参照) ;
- ・ PC - 3 前立腺癌腫細胞系 PC - 3 (とりわけ好ましい ; ATCC No. CRL 1 4 3 5 ; Cancer Res. 4 0、5 2 4 - 3 4 [1 9 8 0] も参照) および PC - 3 M 前立腺癌腫細胞系 ;
- ・ A 5 4 9 ヒト肺腺癌 (ATCC No. CCL 1 8 5 ; Int. J. Cancer 1 7、6 2 - 7 0 [1 9 7 6] も参照) ;
- ・ NCI - H 5 9 6 細胞系 (ATCC No. HTB 1 7 8 ; Science 2 4 6、4 9 1 - 4 [1 9 8 9] も参照) ;
- ・ 膵臓癌細胞系 SUIT - 2 (Tomiooka et al.、Cancer Res. 6 1、7 5 1 8 - 2 4 [2 0 0 1] 参照)。

【 0 0 8 8 】

本発明の化合物は T 細胞阻害活性を示す。さらに特定の発明の化合物は、例えば、下記試験方法にしたがって証明されたとおり、例えば、水溶液中で、T 細胞活性化および/または増殖を妨げる。二方向 MLR を標準方法 (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 および Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39) にしたがって実施する。簡潔には、CBA および BALB / c マウス由来脾臓細胞 (平底組織培養マイクロタイタープレートにおいてウェルあたりそれぞれの株から 1.6×10^5 細胞、全 3.2×10^5) を 10% の FCS、100 U/ml のペニシリン、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のストレプトマイシン (Gibco BRL, Basel, Switzerland)、50 μM の 2 -メルカプトエタノール (Fluka, Buchs, Switzerland) および連続希釈した化合物を含む RPMI 培地でインキュベートする。試験化合物ごとにデュプリケートで 7 回 3 倍希釈工程を行う。4 日間インキュベーション後、1 μCi の 3H - チミジンを加える。さらに 5 時間インキュベーション後、細胞を回収し、組み込まれた 3H - チミジンを標準方法にしたがって測定する。MLR のバックグラウンド値 (低対照) は BALB / c 細胞単独の増殖である。低対照をすべての値から引く。サンプルなしで高対照は 100% 増殖と見なす。サンプルによる阻害パーセントを計算し、50% 阻害に必要な濃度 (IC50 値) を決定する。このアッセイにおいて、本発明の化合物は好ましくは 10 nM から 5 μM 、好ましくは 10 nM から 500 nM の範囲の IC50 値を有する。

【 0 0 8 9 】

式 (I) の化合物は、また、他の抗増殖性化合物と組み合わせると有利に使用し得る。このような抗増殖性化合物は、アロマトラーゼ阻害剤 ; 抗エストロゲン ; トポイソメラーゼ I 阻害剤 ; トポイソメラーゼ II 阻害剤 ; 微小管活性化剤 ; アルキル化剤 ; ヒストンデアセチラーゼ阻害剤 ; 細胞分化過程を誘導する化合物 ; シクロオキシゲナーゼ阻害剤 ; MMP 阻害剤 ; mTOR 阻害剤 ; 抗新生物代謝拮抗剤 ; 白金化合物 ; タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的 / 減少する化合物、およびさらなる抗血管形成化合物 ; タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、減少または阻害する化合物 ; ゴナドレリンアゴニスト ; 抗アンドロゲン ; メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤 ; ビスホスホネート ; 生物反応修飾物質 ; 抗増殖性抗体 ; ヘパラナーゼ阻害剤 ; Ras 発癌イソ型の阻害剤 ; テロメラーゼ阻害剤 ; プロテアソーム阻害剤 ; 血液悪性疾患の処置において使用される化合物 ; Flt - 3 の活性を標的、減少または阻害する化合物 ; Hsp90 阻害剤、例えば 17 - AAG (17 - アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507)、17 - DMAG (17 - ジメチルアミノエチルアミノ - 17 - デメトキシ - ゲルダナマイシン、NSC707545)、IPI - 504、Conforma Therapeutics の CNF1010、CNF2024、CNF1010 ; テモゾロマイド (TEMODAL (登録商標)) ; キネシンスピンドルタンパク質阻害剤、例えば、GlaxoSmithKline の

S B 7 1 5 9 9 2 または S B 7 4 3 9 2 1 または C o m b i n a t o R x の ペンタミジン / クロルプロマジン ; M E K 阻害剤、例えば、A r r a y P i o P h a r m a の A R R Y 1 4 2 8 8 6、A s t r a Z e n e c a の A Z D 6 2 4 4、P f i z e r の P D 1 8 1 4 6 1、ロイコボリン、E D G 結合剤、抗白血病化合物、リボヌクレオチド・レダクターゼ阻害剤、S - アデノシルメチオニン・デカルボキシラーゼ阻害剤、抗増殖性抗体または他の化学療法化合物を含むが、これらに限定されない。さらに、あるいは、または加えて、それらは外科手術、電離放射線、光治療、インプラントを含む他の腫瘍処置法、例えば、コルチコステロイドホルモンと組み合わせて使用され得るか、またはそれらは放射線増感剤として使用され得る。また、抗炎症性および / または抗増殖性処置において、抗炎症剤との組み合わせを含む。組合せは、また、抗ヒスタミン剤、気管支拡張剤、N S A I D またはケモカイン受容体のアンタゴニストと可能である。

10

【 0 0 9 0 】

本明細書で使用する“アロマターゼ阻害剤”なる用語は、エストロゲン産生、すなわちアンドロステジオンおよびテストステロンのエストロンおよびエストラジオールへの各々の変換を阻害する化合物に関する。該用語は、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタンおよび、特に、非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ポロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールを含むが、これらに限定されない。エキセメスタンは、例えば商標 A R O M A S I N の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。フォルメスタンは、例えば商標 L E N T A R O N の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ファドロゾールは、例えば商標 A F E M A の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。アナストロゾールは、例えば商標 A R I M I D E X の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。レトロゾールは、例えば商標 F E M A R A または F E M A R の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。アミノグルテチミドは、例えば商標 O R I M E T E N の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。アロマターゼ阻害剤である、化学療法剤を含む本発明の組合せ剤は、特にホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳腫瘍の処置のために有用である。

20

【 0 0 9 1 】

本明細書で使用する“抗エストロゲン”なる用語は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果を拮抗する化合物に関する。該用語は、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩を含むが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えば商標 N O L V A D E X の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ラロキシフェン塩酸塩は、例えば商標 E V I S T A の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。フルベストラントは、U S 4 , 6 5 9 , 5 1 6 に記載のとおり製造でき、または、例えば商標 F A S L O D E X の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組合せ剤は、特にエストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳腫瘍の処置のために有用である。

30

【 0 0 9 2 】

本明細書で使用する“抗アンドロゲン”なる用語は、男性ホルモンの生物活性を阻害できる任意の物質に関し、そして、例えば U S 4 , 6 3 6 , 5 0 5 に記載のとおり製造できるピカルタミド (C A S O D E X) を含むが、これらに限定されない。

40

【 0 0 9 3 】

本明細書で使用する“ゴナドレリンアゴニスト”なる用語は、アバレリクス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンを含むが、これらに限定されない。ゴセレリンは、U S 4 , 1 0 0 , 2 7 4 に記載のとおりであり、そして例えば商標 Z O L A D E X の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。アバレリクスは、U S 5 , 8 4 3 , 9 0 1 に記載のとおり製造できる。

【 0 0 9 4 】

本明細書で使用する“トポイソメラーゼ I 阻害剤”なる用語は、トポテカン、ギマテカ

50

ン、イリノテカン、カンプトテシアンおよびその類似体、9 - ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン複合体 PNU - 166148 (WO99/17804の化合物A1)を含むが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば商標CAMPTOSARの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。トポテカンは、例えば商標HYCAMTINの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。

【0095】

本明細書で使用する“トポイソメラーゼII阻害剤”なる用語は、アントラサイクリン、例えばドキソルピシン(リポソーム製剤、例えばCAELYXを含む)、ダウノルピシン、エピルピシン、イダルピシンおよびネモルピシン、アントラキノン類、ミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシニン類、エトポシドおよびテニボシドを含むが、これらに限定されない。エトポシドは、例えば商標ETOPOPHOSの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。テニボシドは、例えば商標VM26-BRISTOLの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ドキソルピシンは、例えば商標ADRIBLASTINまたはADRIAMYCINの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。エピルピシンは、例えば商標FARMORUBICINの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。イダルピシンは、例えば商標ZAVEDOSの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ミトキサントロンは、例えば商標NOVANTRONの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。

10

【0096】

“微小管活性化化合物”なる用語は、タキサン類、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル、ピンカルカロイド、例えば、ピンブラスチン、とりわけピンブラスチン硫酸塩、ピンクリスチン、とりわけピンクリスチン硫酸塩、およびビノレルビン、ディスコデルモライド、コチシンおよびエポチロンならびにそれらの誘導体、例えばエポチロンBもしくはDまたはそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない、微小管安定化剤、微小管不安定化化合物および微小管重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、例えば商標TAXOLの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ドセタキセルは、例えば商標TAXOTEREの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ピンブラスチン硫酸塩は、例えば商標VINBLASTIN R.P.の下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ピンクリスチン硫酸塩は、例えば商標FARMISTINの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ディスコデルモライドは、例えば、US5,010,099に記載のとおり得ることができる。WO98/10121、US6,194,181、WO98/25929、WO98/08849、WO99/43653、WO98/22461およびWO00/31247に記載のエポチロン誘導体もまた含む。とりわけ好ましくは、エポチロンAおよび/またはBである。

20

30

【0097】

本明細書で使用する“アルキル化剤”なる用語は、シクロホスファミド、イホスファミド、メラファランまたはニトロソウレア(BCNUまたはGladel)を含むが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば商標CYCLOSTINの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。イホスファミドは、例えば商標HOLOXANの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。

40

【0098】

“ヒストンデアセチラーゼ阻害剤”または“HDAC阻害剤”なる用語は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、そして抗増殖性活性を有する化合物に関する。これは、化合物は、WO02/22577に記載のLDH589のような化合物、とりわけN - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[(2 - ヒドロキシエチル) [2 - (1H - インドル - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2E - 2 - プロペナミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1H - インドル - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2E - 2 - プロペナミドおよびそれらの薬学的に許容される塩を含む。それは、さらに、とりわけスペロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)を含む。

【0099】

50

“抗新生物代謝拮抗物質”なる用語は、5 - フルオロウラシルまたは5 - F U、カペシタピン、ゲムシタピン、DNA脱メチル化剤、例えば5 - アザシチジンおよびデシタピン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、および葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドを含むが、これらに限定されない。カペシタピンは、例えば商標X E L O D Aの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。ゲムシタピンは、例えば商標G E M Z A Rの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。

【0100】

本明細書で使用する“白金化合物”なる用語は、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラスチンおよびオキサリプラチンを含むが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば商標C A R B O P L A Tの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。オキサリプラチンは、例えば商標E L O X A T I Nの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。

10

【0101】

本明細書で使用する“タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的/減少する化合物”；または“タンパク質または脂質ホスファターゼ活性を標的/減少する化合物”；または“さらなる抗血管形成化合物”なる用語は、タンパク質チロシンキナーゼおよび/またはセリンおよび/またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えば：

a) 血小板由来増殖因子受容体 (P D G F R) の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば P D G F R の活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけ P D G F 受容体を阻害する化合物、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えばイマチニブ、S U 1 0 1、S U 6 6 6 8、および G F B - 1 1 1；

20

b) 繊維芽細胞増殖因子受容体 (F G F R) の活性を標的、減少または阻害する化合物；

c) インシュリン様増殖因子受容体 I (I G F - I R) の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば I G F - I R の活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけ I G F - I のキナーゼ活性を阻害する化合物、例えば W O 0 2 / 0 9 2 5 9 9 に記載のこれらの化合物、または I G F - I 受容体の細胞外ドメインを標的する抗体またはその増殖因子；

d) T r k 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、またはエフリン B 4 阻害剤；

e) A x l 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物；

30

f) R e t 受容体チロシンキナーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物；

g) K i t / S C F R 受容体チロシンキナーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばイマチニブ；

h) C - k i t 受容体チロシンキナーゼ - (P D G F R ファミリーの一部) の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば c - K i t 受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけ c - K i t 受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ；

i) c - A b l ファミリーのメンバー、これらの遺伝子融合産物 (例えば B C R - A b l キナーゼ) および変異体の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば c - A b l ファミリーメンバーおよびこれらの遺伝子融合産物の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば N - フェニル - 2 - ピリミジン - アミン誘導体、例えば P a r k e D a v i s からのイマチニブまたはニロチニブ (A M N 1 0 7)； P D 1 8 0 9 7 0； A G 9 5 7； N S C 6 8 0 4 1 0； P D 1 7 3 9 5 5；またはダサチニブ (B M S - 3 5 4 8 2 5)

40

【0102】

j) タンパク質キナーゼ C (P K C) のメンバーおよびセリン/スレオニンキナーゼの R a f ファミリー、M E K、S R C、J A K、F A K、P D K 1、P K B / A k t および R a s / M A P K ファミリーメンバー、および/またはシクリン依存性キナーゼファミリー (C D K) のメンバーの活性を標的、減少または阻害する化合物、および、とりわけ U S 5, 0 9 3, 3 3 0 に記載のスタウロスポリン誘導体、例えばミドスタウリン；化合物の

50

例は、例えばさらに、例えばUCN - 01、サフィンゴール、BAY43 - 9006、Bryostatins 1、Perifosine; Ilmofosine; RO318220およびRO320432; GO6976; Isis3521; LY333531/LY379196; 例えばWO00/09495に記載のイソキノリン化合物; FTI; PD184352またはQAN697 (P13K阻害剤) またはAT7519 (CDK阻害剤);

k) タンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばイマチニブメシレート (GLEEVEC) またはチルホスチン (tyrphostin) を含むタンパク質 - チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的、減少または阻害する化合物。チルホスチンは、好ましくは低分子量 ($M_r < 1500$) の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、とりわけ化合物のベンジリデンマロニトリルクラスまたはS - アリールベンゼンマロニトリルもしくは二基質キノリンクラスから選択される化合物、さらにとりわけ、チルホスチンA23/RG - 50810; AG99; チルホスチンAG213; チルホスチンAG1748; チルホスチンAG490; チルホスチンB44; チルホスチンB44 (+) エナンチオマー; チルホスチンAG555; AG494; チルホスチンAG556、AG957およびアダホスチン (4 - { [(2, 5 - ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ } - 安息香酸アダマンチルエステル; NSC680410、アダホスチン) からなる群から選択される任意の化合物;

l) 受容体チロシンキナーゼ (ホモ - またはヘテロダイマーとしてEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4) の上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物およびその変異体、例えば上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的、減少または阻害する化合物、および、とりわけEGF受容体チロシンキナーゼファミリー、例えばEGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErbB4のメンバーを阻害する、またはEGFまたはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体、および、特に一般的におよび具体的にWO97/02266、例えば実施例39の化合物、またはEP0564409、WO99/03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、US5,747,498、WO98/10767、WO97/30034、WO97/49688、WO97/38983および、とりわけ、WO96/30347 (例えばCP358774で既知の化合物)、WO96/33980 (例えば化合物ZD1839) およびWO95/03283 (例えば化合物ZM105180) に記載のこれらの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体; 例えばトラスツマブ (HerceptinTM)、セツキシマブ (エルピタックスTM)、イレッサ、Tarceva、OSI - 774、CI - 1033、EKB - 569、GW - 2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、およびWO03/013541に記載の7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン誘導体; および、

m) c - Met受容体の活性を標的、減少または阻害する化合物、例えばc - Metの活性を標的、減少または阻害する化合物、とりわけc - Met受容体の活性を阻害する化合物、または、c - Metの細胞外ドメインを標的するまたはHGFに結合する抗体を含むが、これらに限定されない。

【0103】

さらなる抗血管形成化合物は、それらの活性について、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係である、他の機構を有する化合物、例えばサリドマイド (THALOMID) およびTNP - 470を含む。

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、もしくはCDC25の阻害剤、例えばオカダ酸またはそれらの誘導体である。

細胞分化過程を誘導する化合物は、例えばレチノイン酸、 - - もしくは - トコフェロールまたは - - もしくは - トコトリエノールである。

【0104】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する“シクロオキシゲナーゼ阻害剤”なる用語は、例えばCox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリアルミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELEBREX)、ロフェコキシブ(VIOXX)、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリアルミノフェニル酢酸、例えば5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブを含むが、これらに限定されない。

【0105】

本明細書で使用する“ビスホスホネート”なる用語は、エトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸を含むが、これらに限定されない。“エチドロン酸”は、例えば、例えば商標DIDRONE Lの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。“クロドロン酸”は、例えば、例えば商標BONEFOSの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。“チルドロン酸”は、例えば商標SKELIDの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。“パミドロン酸”は、例えば商標AREDIATTMの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。“アレンドロン酸”は、例えば商標FOSAMAXの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。“イバンドロン酸”は、例えば商標BONDORANATの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。“リセドロン酸”は、例えば商標ACTONELの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。“ゾレドロン酸”は、例えば商標ZOMETAの下に、例えば市販の形態で、投与することができる。

10

20

【0106】

本明細書で使用する“mTOR阻害剤”なる用語は、ラパマイシン(mTOR)の哺乳動物標的を阻害し、そして抗増殖活性を有する化合物、例えばシロリムス(Rapamune(登録商標))、エベロリムス(CerticanTM)、CCI-779およびABT578に関する。

【0107】

本明細書で使用する“ヘパラーゼ阻害剤”なる用語は、ヘパリン硫酸塩分解を標的、減少または阻害する化合物に関する。該用語は、PI-88を含むが、これらに限定されない。

【0108】

本明細書で使用する“生物反応修飾物質”なる用語は、リンフォカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロンに関する。

30

【0109】

本明細書で使用する“Ras発癌イソ型、例えばH-Ras、K-Ras、またはN-Rasの阻害剤”なる用語は、Rasの発癌活性を標的、減少または阻害する化合物、例えば“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”、例えばL-744832、DK8G557またはR115777(Zarnestra)に関する。

【0110】

本明細書で使用する“テロメラーゼ阻害剤”なる用語は、テロメラーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。テロメラーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

40

【0111】

本明細書で使用する“メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤”なる用語は、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えばベンズアミドまたはその誘導体である。

【0112】

本明細書で使用する“プロテアソーム阻害剤”なる用語は、プロテアソームの活性を標的、減少または阻害する化合物に関する。プロテアソームの活性を標的、減少または阻害する化合物は、例えばBortezomid(ベルケイドTM)およびMLN341を含

50

む。

【0113】

本明細書で使用する“マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤”または(“MMP阻害剤”)なる用語は、限定すべきではないが、コラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラシクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣薬阻害剤、バチマスタット(batimastat)およびその生物学的に経口利用可能な類似体、マリマスタット(marimastat)(BB-2516)、プリノマスタット(prinomastat)(AG3340)、メタスタット(metastat)(NSC 683551)、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI270BまたはAAJ996を含むが、これらに限定されない。

10

【0114】

本明細書で使用する“血液悪性疾患の処置において使用される化合物”なる用語は、限定すべきではないが、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤、例えばFMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的、減少または阻害する化合物；インターフェロン、1-b-D-アラビノフランシルシトシン(ara-c)およびビスルファン；およびALK阻害剤、例えば、未分化のリンパ腫キナーゼを標的、減少または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。

【0115】

FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけ、Flt-3R受容体キナーゼファミリーメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばPKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518である。

20

【0116】

本明細書で使用する“HSP90阻害剤”なる用語は、HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的、減少または阻害する化合物；ユビキチンプロテアソーム経路を介してHSP90クライアントタンパク質を分解、標的、減少または阻害する化合物を含むが、これらに限定されない。HSP90の内因性ATPアーゼ活性を標的、減少または阻害する化合物は、とりわけHSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば、17-アシルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。例えば、HSP90阻害剤はAUY922である。

30

【0117】

本明細書で使用する“抗増殖性抗体”なる用語は、トラスツマブ(HerceptinTM)、トラスツマブ-DM1、エルビタックス、ベバシズマブ(AvastinTM)、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、PRO64553(抗CD40)および2C4抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、例えば完全なモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2個の完全な抗体から形成される多特異的な抗体、および所望の生物学的活性を示す限り、抗体フラグメントを意味する。

【0118】

急性骨髄性白血病(AML)の処置のために、式(I)の化合物は、標準的な白血病治療と組み合わせて、とりわけAMLの処置のために使用される治療と組み合わせて使用できる。特に、式(I)の化合物は、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤および/またはAMLの処置のための有用な他の薬剤、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチンおよびPKC412と組み合わせて投与できる。

40

【0119】

“抗白血病化合物”なる用語は、例えば、Ara-C、ピリミジン類似体を含み、これはデオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体である。また、ヒポキサンチンのプリン類似体、6-メルカプトプリン(6-MP)およびフルダリンホスフェートを含む。

50

【 0 1 2 0 】

ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤、例えば、酪酸ナトリウムおよびヒドロキ
 サミン酸サブエロイルアニリド (S A H A) の活性を標的、減少または阻害する化合物は
 、ヒストンデアセチラーゼとして既知の酵素の活性を阻害する。特定の H D A C 阻害剤は
 、M S 2 7 5、S A H A、F K 2 2 8 (以前は F R 9 0 1 2 2 8)、トリコスタチン A お
 よび U S 6, 5 5 2, 0 6 5 に記載されている化合物、特に、N - ヒドロキシ - 3 - [4
 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドル - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル]
 フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドまたはその薬学的に許容される塩および N - ヒド
 ロキシ - 3 - [4 - [(2 - ヒドロキシエチル) { 2 - (1 H - インドル - 3 - イル) エ
 チル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミドまたはその薬学的に許
 容される塩、とりわけ乳酸塩を含む。

10

【 0 1 2 1 】

本明細書で使用するソマトスタチン受容体アンタゴニストは、ソマトスタチン受容体を
 標的、処置または阻害する化合物、例えば、オクトレオチドおよび S O M 2 3 0 (p a s
 i r e o t i d e) を意味する。

【 0 1 2 2 】

腫瘍細胞損傷方法は電離放射線のような方法を意味する。上記または下記の“電離放射
 線”なる用語は、電磁波 (例えば、X線およびガンマ線) または粒子 (例えば、アルファ
 およびベータ粒子) のいずれかで起こる電離放射線を意味する。電離放射線は、放射線治
 療で提供されるが、これに限定されず、当分野で既知である。Hellman, Principles of R
 adiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al.,
 Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993) 参照のこと。

20

【 0 1 2 3 】

本明細書で使用する“E D G 結合剤”なる用語は、リンパ球再循環を調節する 1 つのク
 ラスの免疫抑制剤、例えば、F T Y 7 2 0 を意味する。

【 0 1 2 4 】

“リボヌクレオチド・レダクターゼ阻害剤”なる用語は、フルダラビンおよび/または
 シトシンアラビノシド (a r a - C)、6 - チオグアニン、5 - フルオロウラシル、クラ
 ドリピン、6 - メルカプトプリン (とりわけ A L L に対して a r a - C と組み合わせられ
 る) および/またはペントスタチンを含むが、これらに限定されないピリミジンまたはプ
 リンヌクレオシド類似体を意味する。リボヌクレオチド・レダクターゼ阻害剤は、とりわ
 け、Nandy et al., Acta Oncologica, Vol. 33, No. 8, pp. 953-961 (1994) に記載され
 ている、ヒドロキシウレアまたは 2 - ヒドロキシ - 1 H - イソインドール - 1, 3 - ジオ
 ン誘導体、例えば、P L - 1、P L - 2、P L - 3、P L - 4、P L - 5、P L - 6、P
 L - 7 または P L - 8 である。

30

【 0 1 2 5 】

本明細書で使用する“S - アデノシルメチオニン・デカルボキシラーゼ阻害剤”なる用
 語は、U S 5, 4 6 1, 0 7 6 に記載されている化合物を含むが、これらに限定されない
 。

【 0 1 2 6 】

また、特に W O 9 8 / 3 5 9 5 8 に記載されている化合物、タンパク質もしくは V E G
 F のモノクローナル抗体、例えば、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメ
 チル) フタラジンまたはその薬学的に許容される塩、例えば、コハク酸塩、または W O 0
 0 / 0 9 4 9 5、W O 0 0 / 2 7 8 2 0、W O 0 0 / 5 9 5 0 9、W O 9 8 / 1 1 2 2 3
 、W O 0 0 / 2 7 8 1 9 および E P 0 7 6 9 9 4 7 に記載されているもの; Prewett et a
 l, Cancer Res, Vol. 59, pp. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci U
 S A, Vol. 93, pp. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, pp. 3209-
 3214 (1998); および Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, pp. 14-21 (19
 99) に記載されているもの; W O 0 0 / 3 7 5 0 2 および W O 9 4 / 1 0 2 0 2 に記載さ
 れているもの; O' Reilly et al., Cell, Vol. 79, pp. 315-328 (1994) に記載されてい

40

50

る ANGIOSTATIN ; O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, pp. 277-285 (1997) に記載されている ENDOSTATIN ; アントラニル酸アミド ; ZD 4 1 9 0 ; ZD 6 4 7 4 ; SU 5 4 1 6 ; SU 6 6 6 8 ; ベバシズマブ ; または抗 VEGF 抗体もしくは抗 VEGF 受容体抗体、例えば、rhUMAb および RHUFab、VEGF アプタマー、例えば、Macugon ; FLT - 4 阻害剤、FLT - 3 阻害剤、VEGFR - 2 IgG 1 抗体、Angiozyme (RPI 4 6 1 0) およびベバシズマブ (AvastinTM) を含む。

【0127】

本明細書で使用する光治療は、癌を処置又は予防するために光増感化合物として既知である或る化学物質を使用する治療を意味する。光治療の例は化合物、例えば、VISUDYNE およびポルフィマーナトリウムでの処置を含む。

10

【0128】

本明細書で使用する血管新生抑制性ステロイドは、血管形成をブロックまたは阻害する化合物、例えば、アネコルタブ、トリアムシナロン、ヒドロコルチゾン、11 - エピヒドロコチゾール(epihydrocortisol)、コルテキソロン、17 - ヒドロキシprogesteron、コルチコステロン、デソキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンを意味する。

【0129】

インプラントを含むコルチコステロイドは、化合物、例えば、フルオシノロン、デキサメタゾンを意味する。

20

【0130】

“他の化学療法化合物”は、植物性アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト ; 生物反応修飾物質、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン ; アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体 ; shRNA または siRNA ; または混合化合物または他のもしくは未知の作用メカニズムを有する化合物を含むが、これらに限定されない。

【0131】

本発明の化合物は、また、他の薬剤、例えば、抗炎症剤、気管支拡張または抗ヒスタミン剤と組合せて使用するための、例えば、このような薬剤の治療効果の増強剤としてまたはこのような薬剤の必要用量もしくは潜在的副作用減少の手段として、特に閉塞性または炎症性気道疾患、例えば、上記記載の疾患の処置において、共治療剤として有用である。本発明の化合物は固定された医薬組成物として他の薬物と混合され得、または他の薬物と別々に、他の薬剤物質の前に、同時にまたは後に投与され得る。したがって本発明は、上記記載の本発明の化合物と抗炎症剤、気管支拡張剤、抗ヒスタミン剤もしくは鎮咳剤、同じもしくは異なる医薬組成物中にある該本発明の化合物および該薬物との組合せを含む。

30

【0132】

適当な抗炎症剤は、ステロイド、特に、グルココルチコステロイド、例えば、ブデソニド、ベクロメタゾン (beclamethasone) ジプロピオネート、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドもしくはモメタゾンフロエート、または WO 0 2 / 8 8 1 6 7、WO 0 2 / 1 2 2 6 6、WO 0 2 / 1 0 0 8 7 9、WO 0 2 / 0 0 6 7 9 (とりわけ実施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 および 101 のもの)、WO 0 3 / 0 3 5 6 6 8、WO 0 3 / 0 4 8 1 8 1、WO 0 3 / 0 6 2 2 5 9、WO 0 3 / 0 6 4 4 4 5、WO 0 3 / 0 7 2 5 9 2 に記載のステロイド、非ステロイド性グルココルチコイド受容体アゴニスト、例えば、WO 0 0 / 0 0 5 3 1、WO 0 2 / 1 0 1 4 3、WO 0 3 / 0 8 2 2 8 0、WO 0 3 / 0 8 2 7 8 7、WO 0 3 / 1 0 4 1 9 5、WO 0 4 / 0 0 5 2 2 9 に記載のもの ;

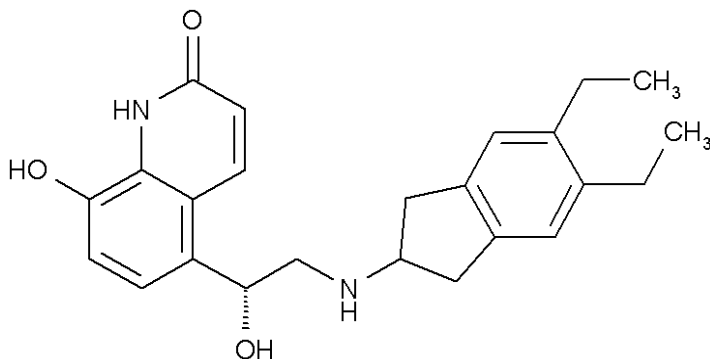
40

LTB 4 アンタゴニスト、例えば、LY 2 9 3 1 1 1、CGS 0 2 5 0 1 9 C、CP - 1 9 5 5 4 3、SC - 5 3 2 2 8、BIIL 2 8 4、ONO 4 0 5 7、SB 2 0 9 2 4 7 および US 5 4 5 1 7 0 0 に記載のもの ; LTD 4 アンタゴニスト、例えば、モンテルカストおよびザフィルカスト ; PDE 4 阻害剤、例えば、シロミラスト (Ariflo (登録

50

商標) GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、Arofylline(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM)CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(田辺)、KW-4490(協和発酵工業)、およびWO92/19594、WO93/19749、WO93/19750、WO93/19751、WO98/18796、WO99/16766、WO01/13953、WO03/104204、WO03/104205、WO03/39544、WO04/000814、WO04/000839、WO04/005258、WO04/018450、WO04/018451、WO04/018457、WO04/018465、WO04/018431、WO04/018449、WO04/018450、WO04/018451、WO04/018457、WO04/018465、WO04/019944、WO04/019945、WO04/045607およびWO04/037805に記載のもの；A2aアゴニスト、例えば、EP409595A2、EP1052264、EP1241176、WO94/17090、WO96/02543、WO96/02553、WO98/28319、WO99/24449、WO99/24450、WO99/24451、WO99/38877、WO99/41267、WO99/67263、WO99/67264、WO99/67265、WO99/67266、WO00/23457、WO00/77018、WO00/78774、WO01/23399、WO01/27130、WO01/27131、WO01/60835、WO01/94368、WO02/00676、WO02/22630、WO02/96462、WO03/086408、WO04/039762、WO04/039766、WO04/045618およびWO04/046083に記載のもの；A2bアンタゴニスト、例えば、WO02/42298に記載のもの；およびベータ-2アドレナリン受容体アゴニスト、例えば、アルブテロール(サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロールフェネテロール、プロカテロールおよびとりわけ、フォルモテロールおよびそれらの薬学的に許容される塩およびWO0075114(この文献を出典明示により本明細書に包含させる)の式Iの化合物(遊離形または塩形または溶媒和物形)、好ましくはその実施例の化合物、とりわけ式

【化2】



で示される化合物およびその薬学的に許容される塩、ならびにWO04/16601の式Iの化合物(遊離形または塩形または溶媒和物形)、およびWO04/033412の化合物を含む。

【0133】

適当な気管支拡張剤は抗コリン剤または抗ムスカリン性薬剤、特にイプラトロピウムプロマイド、オキシトロピウムプロマイド、チオトロピウム塩およびCHF4226(Chiesi)、およびグリコピロレート、また、WO01/04118、WO02/51841、WO02/53564、WO03/00840、WO03/87094、WO0

4 / 0 5 2 8 5、W O 0 2 / 0 0 6 5 2、W O 0 3 / 5 3 9 6 6、E P 4 2 4 0 2 1、U S 5 1 7 1 7 4 4、U S 3 7 1 4 3 5 7、W O 0 3 / 3 3 4 9 5 および W O 0 4 / 0 1 8 4 2 2 に記載のものを含む。

【 0 1 3 4 】

適当な抗ヒスタミン剤はセチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラチジン(loratidine)、デスロラチジン(desloratidine)、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジン塩酸塩、アクチバスチン(activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテフェナジン(tefenadine)ならびにW O 0 3 / 0 9 9 8 0 7、W O 0 4 / 0 2 6 8 4 1 および J P 2 0 0 4 1 0 7 2 9 9 に記載のものを含む。

10

【 0 1 3 5 】

他の有用な本発明の化合物と抗炎症剤の組合せはケモカイン受容体、例えば、C C R - 1、C C R - 2、C C R - 3、C C R - 4、C C R - 5、C C R - 6、C C R - 7、C C R - 8、C C R - 9 および C C R 1 0、C X C R 1、C X C R 2、C X C R 3、C X C R 4、C X C R 5 のアンタゴニスト、特にC C R - 5 のアンタゴニスト、例えば、S c h e r i n g - P l o u g h アンタゴニスト S C - 3 5 1 1 2 5、S C H - 5 5 7 0 0 および S C H - D、タケダアンタゴニスト、例えば、N - [[4 - [[[6 , 7 - ジヒドロ - 2 - (4 - メチルフェニル) - 5 H - ベンゾ - シクロヘプテン - 8 - イル] カルボニル] アミノ] フェニル] - メチル] - テトラヒドロ - N , N - ジメチル - 2 H - ピラン - 4 - アミニウムクロライド (T A K - 7 7 0)、U S 6 1 6 6 0 3 7 (特に請求項 1 8 および 1 9)、W O 0 0 6 6 5 5 8 (特に請求項 8)、W O 0 0 6 6 5 5 9 (特に請求項 9)、W O 0 4 / 0 1 8 4 2 5 および W O 0 4 / 0 2 6 8 7 3 に記載の C C R - 5 アンタゴニストとの組合せである。

20

【 0 1 3 6 】

コードナンバー、一般名または商標名により特定される活性化化合物の構造は、標準概論 " The Merck Index " の現版またはデータベース、例えば P a t e n t s I n t e r n a t i o n a l (例えば I M S W o r l d P u b l i c a t i o n s) から得ることができる。

【 0 1 3 7 】

式 (I) の化合物と組み合わせ使用することができる上記化合物は、当分野、例えば、上記で引用されている文書で知られているとおりに製造および投与することができる。

30

【 0 1 3 8 】

" 組合せ " は、単位用量型における固定された組合せ、または式 (I) の化合物および組合せパートナーが同時に独立して、またはとりわけ組合せパートナーが相加、例えば相乗効果を示すことができる時間間隔で別々に投与され得るとき組合せ投与のための複数パーツのキットを意味する。

【 0 1 3 9 】

本発明は、また、本明細書に定義されている式 I の化合物またはその N - オキシドまたは互変異性体またはこのような化合物の薬学的に許容される塩またはそれらの水和物または溶媒和物および少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体を含む医薬を提供する。

40

【 0 1 4 0 】

式 I の化合物を単独でもしくは 1 種以上の他の治療剤と組み合わせ投与することができる、可能な組み合わせ治療は、固定された組み合わせの形態か、または交互であるかもしくは互いに独立して与えられる本発明の化合物および 1 種以上の治療剤の投与、または固定された組み合わせおよび 1 種以上の他の治療剤の組み合わせ投与の形態を取る。式 I の化合物をその上にまたは加えて、とりわけ腫瘍治療のために化学療法、放射線治療、免疫治療、光線治療、外科的介入またはこれらの組み合わせと組み合わせ投与することができる。前記したとおり、他の治療計画の局面で長期治療は補助治療と同等に可能である。他の可能な処置は腫瘍退行の後の患者の状態を維持するための治療、またはさらには例えば危険性のある患者における化学的予防治療である。

50

【 0 1 4 1 】

活性成分の用量は患者のタイプ、種、年齢、体重および健康状態；処置される状態の重症度；投与形路；患者の腎臓および肝臓機能；ならびに使用される特定の化合物を含む種々の因子に依存する。通常、医師、臨床医または獣医は、状態の進行を緩和、対抗または阻止するために必要な薬物の有効量を容易に決定および指示できる。効力を生じる範囲の薬物の濃度を達成する最適精度は、標的部位への薬物の有効性の動力学に基づくレジメンを必要とする。これは薬物の分布、平衡および排出の考慮を含む。

【 0 1 4 2 】

温血動物、例えば体重約 70 kg のヒトに投与すべき式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、好ましくは約 3 mg から約 5 g、より好ましくは約 10 mg から約 1.5 g / 人 / 日であり、例えば同用量であり得る 1 回用量を好ましくは 1 回から 3 回に分割する。通常、子供は成人の半分を用いる。

10

【 0 1 4 3 】

本発明の化合物を任意の慣用の経路、特に非経腸的に、例えば、注射用溶液もしくは懸濁液の形態で、経腸的に、例えば、経口的に、例えば、錠剤もしくはカプセルの形態で、局所的に、例えば、ローション、ゲル、軟膏もしくはクリームで、または経鼻もしくは坐剤形態で投与することができる。例えば、皮膚へは局所投与が好ましい。眼へは局所投与のさらなる形態である。本発明の化合物を少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む医薬組成物は薬学的に許容される担体または希釈剤と混合することにより、慣用の方法で製造され得る。

20

【 0 1 4 4 】

本発明は、また、有効量の、とりわけ上記疾患の 1 種の処置の有効量の式 I の化合物またはその N - オキシドまたは互変異性体を 1 種以上の薬学的に許容される担体と共に含む医薬組成物に関し、該担体は局所、経腸、例えば経口もしくは経直腸、または非経腸投与に適し、そして、それは無機または有機、固体または液体であり得る。活性成分を希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、マンニトールおよび / もしくはグリセロール、ならびに / または滑剤ならびに / またはポリエチレングリコールと共に含む、とりわけ錠剤またはゼラチンカプセルで経口投与用として使用できる。錠剤は、また、結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン、例えば、コーン、小麦または米デンプン、ゼラチン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび / もしくはポリビニルピロリドン、ならびに、所望により、崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸またはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウム、および / もしくは起沸性混合物、または吸着剤、着色剤、香味剤および甘味剤を含み得る。非経腸的に投与可能な組成物形または注入溶液形において、本発明の薬理的に活性な化合物を使用することが可能である。医薬組成物は、滅菌され得および / または賦形剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤および / もしくは乳化剤、可溶化剤、浸透圧調節用の塩ならびに / またはバッファーを含み得る。本医薬組成物は、所望により、他の薬理的に活性な物質を含み得、既知の方法、例えば慣用の混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥法の手段により製造され、約 1 重量 % から 99 重量 %、とりわけ約 1 % から約 60 % の活性成分（複数も含む）を含む。

30

【 0 1 4 5 】

さらに、本発明は、ヒトまたは動物身体を処置するため、とりわけ本明細書に記載の疾患を処置するための方法において、さらにとりわけこのような処置を必要とする患者において使用するための、式 I の化合物またはその N - オキシドまたは互変異性体またはこのような化合物の薬学的に許容される塩を提供する。

40

【 0 1 4 6 】

本発明は、また、増殖性疾患、炎症性疾患または閉塞性気道疾患または移植と関連して一般的に発症する障害の処置のための薬剤の製造のための式 I の化合物またはその互変異性体またはこのような化合物の薬学的に許容される塩の使用に関する。

【 0 1 4 7 】

さらに、本発明は脂質キナーゼおよび / または PI 3 - キナーゼ - 関連タンパク質キナ

50

ーゼ、特にPI3キナーゼおよび/またはmTORおよび/またはDNAタンパク質キナーゼ活性の阻害に応答する増殖性疾患の処置のための方法であって、ラジカルおよび記号が上記定義のとおりの意味を有する式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩をこのような処置を必要とする温血動物に、とりわけ該疾患に対して有効な量で投与することを含む方法に関する。

【0148】

さらに、本発明はヒトを含む温血動物における固形または液状腫瘍の処置のための医薬組成物であって、抗増殖的に有効な量の上記式Iの化合物またはこのような化合物の薬学的に許容される塩を医薬担体と共に含む医薬組成物に関する。

【0149】

製造方法：

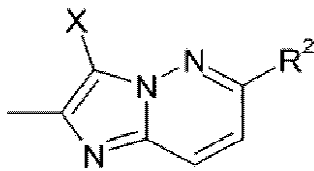
本発明は、また、式Iの化合物およびそのN-オキシド、その互変異性体および/または塩を製造するための方法に関する。

【0150】

式Iの化合物は、とりわけ、原則として他の遊離体、中間体および/または最終生成物について当分野で既知である方法に準じて、または同様に製造でき、そしてとりわけおよび、本発明にしたがって

a) 式II

【化3】



(II)

〔式中、R²は式Iの化合物に対して定義のとおりであり、そしてXはハロ、好ましくはクロロ、プロモまたはヨードまたはトリフルオロメタンスルホニルオキシである〕で示される化合物を、クロスカップリング条件下で、式III

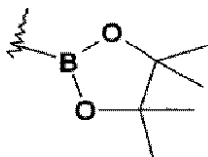
【化4】

R¹-D

(III)

〔式中、R¹は式Iの化合物に対して定義のとおりであり、そして炭素原子を介してDに結合しており、そしてDは、例えば、ジアルコキシエステルまたは式A

【化5】



(A)

で示される基のような遊離形またはエステル化形態の-B(OH₂)であるか、または-Sn(alk)₃(ここで、alkはアルキル、好ましくはC₁-C₇-アルキル、より好ましくはメチルである)である)で示されるボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機スズ化合物と反応させるか、

または、

b) 式IV

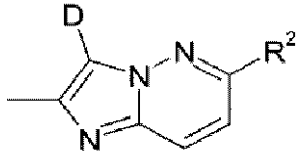
10

20

30

40

【化 6】



(IV)

〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして D は、例えば、a) の下に示されている式 A の基のような遊離形またはエステル化形態の $-B(OH_2)$ であるか、または $-Sn(alk)_3$ (ここで、alk はアルキル、好ましくは $C_1 - C_7$ - アルキル、より好ましくはメチルである) である〕で示されるボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機スズ化合物を、クロスカップリング条件下で、式 V

10

【化 7】

 R^1-X

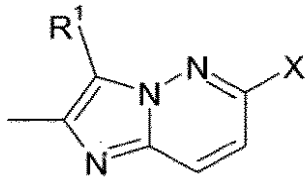
(V)

〔式中、 R^1 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして X はハロゲン、とりわけクロロ、プロモまたはヨードまたはトリフルオロメタンシルホニルオキシである〕で示される化合物と反応させるか、

または、

c) 式 V I

【化 8】



(VI)

〔式中、 R^1 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして X はハロ、とりわけクロロ、プロモまたはヨードまたはトリフルオロメタンシルホニルオキシである〕で示される化合物を、クロスカップリング条件下で、式 V I I

20

【化 9】

 R^2-D

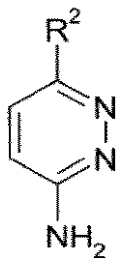
(VII)

〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして D は、例えば、a) の下に示されている式 A の基のような遊離形またはエステル化形態の $-B(OH_2)$ であるか、または $-Sn(alk)_3$ (ここで、alk はアルキル、好ましくは $C_1 - C_7$ - アルキル、より好ましくはメチルである) である〕で示されるボロン酸またはボロン酸エステルまたは有機スズ化合物と反応させるか、

または、

d) 式 V I I I

【化 10】



(VIII)

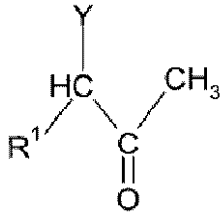
〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりである〕で示されるピリダジン化合物を式 I X

30

40

50

【化 1 1】



(IX)

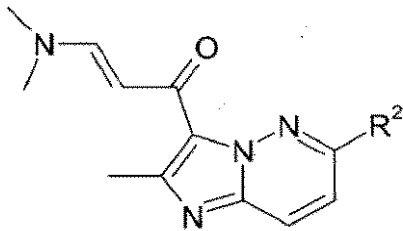
〔式中、R¹は式Iの化合物に対して定義のとおりであり、そしてYはハロ、とりわけクロロまたはブromoである〕で示されるハロケトンと反応させるか、

10

または、

e) R¹がピラゾール-3-イルである式Iの化合物の製造のために、式X

【化 1 2】



(X)

20

〔式中、R²は式Iの化合物に対して定義のとおりである〕で示される化合物を、ヒドラジンまたはその水和物および/または塩と反応させ、

および、所望により、上記反応a)からe)のいずれかにしたがって得られた式Iの化合物を式Iの異なる化合物に変換する、得られた式Iの化合物の塩をその異なる塩に変換する、得られた式Iの化合物の遊離形をその塩に変換する、そして/または得られた式Iの化合物の異性体を得られた1種以上の式Iの異なる異性体から分離する方法を含む方法を含む新規方法により製造できる。

【0 1 5 1】

出発物質および中間体などの工程、所望の反応および変換、合成の好ましい変法の下記より詳細な説明において、R¹およびR²は式Iの化合物または具体的に記載されている化合物に対する意味を有するが、それぞれの場合において特に記載のない限り、それぞれ、Dは式IIIの化合物、Xは式IIの化合物、Yは式IXの化合物、alkは式Xの化合物、Hetは式XIの化合物、HyIは式XIIの化合物およびHeaは式XIIIの化合物に定義のとおりである。

30

【0 1 5 2】

有用または必要なとき、該反応は不活性ガス、例えば、窒素またはアルゴン下で実施できる。加熱は、例えば、何らかの手段またはマイクロ波または(例えば、油)浴などにより、必要なとき使用される温度での蒸発を回避するために密閉反応容器中で実施できる。

【0 1 5 3】

変法a)、b)およびc)各々における該反応は、Dが遊離形またはエステル化形態の-B(OH)₂であるとき、好ましくは鈴木反応の条件またはそれと類似の条件下で、好ましくは1種以上の適当な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、アルコール、例えば、エタノール、環状エーテル、例えば、テトラヒドロフラン、環状炭化水素、例えば、トルエン、2種以上のこのような溶媒および所望により水の混合物中で、クロスカップリングのための触媒、とりわけ貴金属触媒、好ましくはパラジウム触媒、例えば、パラジウム(II)錯体、例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライドまたは[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の存在下で、塩基、例えば、炭酸カリウム、アルカリ金属C₁-C₇-アルカノエート、例えば、酢酸ナトリウムまたは酢酸カリウム、水酸化ナトリウムまたは炭酸ナトリウムの存在下で、80 から 150 の範囲の好ましい温度で;または環状エー

40

50

テル溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で、クロスカップリングのための触媒、とりわけ貴金属触媒、好ましくはパラジウム(0)錯体、例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)または前駆体としてパラジウムジベンジリデンアセトンの存在下で、有用なとき適当なりガンド、例えば、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(S Ph o s)または2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)-ビフェニル(P1)の存在下で、および塩基、例えば、上記のものまたはリン酸カリウムの存在下で、および80から150の範囲の好ましい温度での別の好ましい方法にしたがって; 必要なとき、反応混合物の沸点を越えるとき、および/またはとりわけ加熱がマイクロ波励起により実施されるとき(好ましい態様であるとき)、反応を密閉容器(例えば、密閉反応器またはマイクロ波容器)中で実施する。必要なとき、他のまたはさらなる触媒(複数も可)、例えば、(PdCl₂(PPh₂)₂)・Fe・CH₂Cl₂)を加えることができ、また、触媒の混合物を使用することができる。

10

【0154】

変法a)、b)およびc)各々における該反応は、Dが-Sn(alk)₃(ここで、alkがアルキル、好ましくはC₁-C₇-アルキル、より好ましくはメチルである)であるとき、好ましくはスティルカップリング条件またはそれと類似の条件下で、好ましくは適当な極性溶媒、例えば、N,N-ジメチルアセトアミドまたはN,N-ジメチルホルムアミド、エーテル、例えば、テトラヒドロフランおよび/または2種以上のこのような溶媒の混合物中で、パラジウム触媒、とりわけパラジウム(0)錯体、例えば、テトラキストリフェニルパラジウムの存在下で、例えば、80から160の範囲の温度で、必要なとき、反応混合物の沸点を越えるとき、および/またはとりわけ加熱がマイクロ波励起により実施されるとき(好ましい態様であるとき)、反応を密閉容器(例えば、密閉反応器またはマイクロ波容器)中で実施する。

20

【0155】

式VIIの化合物および式IXの化合物の反応(上記反応変法d))は、好ましくは適当な溶媒、例えば、アルコール、例えば、エタノール中で、例えば、80から180、例えば、100から170の範囲の高温で、非存在下または有用なとき三級窒素塩基、例えば、トリ-(低級アルキル)-アミン、例えば、トリエチルアミンの存在下で実施する。

30

【0156】

式Xの化合物およびヒドラジン、その塩および/または溶媒和物の反応(環形成)は、好ましくは、例えば、適当な極性溶媒、例えば、アルコール、例えば、エタノール中で、例えば、50から140の、例えば高温で実施する。

【0157】

上記または下記に温度が示されているとき、記載の数値からのわずかなずれ、例えば、±10%の変化が許容されるため、“約”を加えるべきである。

【0158】

保護基

1個以上の他の官能基、例えば、カルボキシ、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプトが、出発物質、例えば、下記の1個以上の任意の式IIもしくはIIIの出発物質または他の出発物質、中間体および遊離体において、それらが反応に参加すべきでないか反応を妨害するために保護されているか、または保護される必要があるとき、これらはペプチド化合物の、およびまたセファロsporinおよびペニシリン、ならびに核酸誘導体および糖の合成に通常使用されるそのような基である。保護基は一度除去されると最終化合物にもはや存在しない基であり、置換基として残る基は本明細書で使用される、ある中間体段階で加えられ、最終化合物を得るために除去される基である意味において保護基ではない。例えば、tert-ブトキシが、式Iの化合物に残っているならば置換基であり、式Iの最終化合物を得るために除去されるならば保護基である。

40

【0159】

50

保護基は既に前駆体で存在し得、望ましくない2次反応、例えば、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解、および類似の反応に対して関連する官能基を保護する。それ自体容易に、すなわち望ましくない2次反応なしに、一般的に、アセトリシス、プロトノリシス、加溶媒分解、還元、光分解または酵素活性により、例えば、生理学的条件と類似の条件下で除去されるのに向いており、最終生産物に存在しないのが保護基の特徴である。専門家は、どの保護基が上記および下記の反応に適しているか既知であるか、容易に確立できる。

【0160】

このような保護基によるこのような官能基の保護、それらの保護基、およびそれらの除去は、例えば、標準参考文献、例えば、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "aminosaeuren, Peptide, proteine" (amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974に記載されている。

10

20

【0161】

アミノ(またはイミノ)保護基の例は、アミノまたはイミノ基を保護するために導入することができ、例えば、酸、例えば、トリフルオロ酢酸または塩酸と、適当な溶媒、例えば、塩化メチレンまたはジオキサン中で、例えば、0から50の範囲の温度で、例えば、加水分解により除去できるtert-ブトキシカルボニルである。

【0162】

所望の反応および変換

式Iの化合物は標準反応方法にしたがって式Iの異なる化合物に変換できる。

【0163】

例えば、R¹がハロ、とりわけクロロまたはプロモにより、例えば、p位を置換されているヘテロアール(不飽和ヘテロシクリルを意味する)、例えば、ピリジル(=ピリジニル)である式Iの化合物において、該ハロは式XI

30

【化13】

H-Het

(XI)

〔式中、Hetは環窒素原子を介して水素に結合している非置換もしくは置換不飽和ヘテロシクリル部分、例えば、1,2,4-トリアゾール、ピラゾール、ベンゾイミダゾール、3-トリフルオロメチル-ピラゾールである〕で示される化合物とUllmann-型反応条件、例えば、Chem. Eur. J. (2004), 10, 5607、例えば、参照にして一般的な求核剤のUllmann-型アール化で反応させることにより、好ましくは対応する式Iの化合物および式XIの化合物をCu₂O、リガンド、例えば、サリチルアルデヒドヒドラゾン、塩基、例えば、炭酸セシウムおよび溶媒、例えば、アセトニトリルの存在下で100から180、例えば、160から150の範囲の好ましい温度で、例えば、電子レンジで反応させることにより、環窒素原子を介して結合している環窒素を含む非置換もしくは置換不飽和ヘテロシクリルにより置換することができる。これは、R¹がヘテロアール、例えば、環窒素原子を介して結合している不飽和ヘテロシクリルを含む非置換もしくは置換環窒素により置換されているフェニルである式Iの化合物となる。

40

【0164】

あるいは、例えば、R¹がハロ、とりわけクロロまたはプロモにより、例えば、p位を置換されているヘテロアール、例えば、ピリジルである式Iの化合物において、ハロは

50

式 X I I

【化 1 4】

H-Hyl

(XII)

〔式中、H y l は環窒素原子を介して水素に結合している非置換もしくは置換飽和ヘテロシクリル部分、例えば、バレロラクタム、モルホリン、2 - ピロリジノンまたは N - メチルピペラジンである〕で示される化合物と反応条件、例えば、実施例 1 4 に記載のもの、例えば、式 X I のヘテロ環式化合物および式 I の対応する化合物を適当な溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド中の C u I、塩基、例えば、炭酸カリウムおよびプロリンの存在下で、好ましくは 8 0 から 1 3 0 の範囲の温度で反応する条件下で反応させることにより、窒素原子を含む非置換もしくは置換飽和ヘテロシクリルにより置換することができる。

10

【0 1 6 5】

さらに、あるいは、R¹ がハロ、とりわけクロロまたはプロモにより、例えば、p 位を置換されているヘテロアリアル、例えば、フェニルである式 I の化合物において、ハロは式 X I I I

【化 1 5】

D*-Hea

(XIII)

〔式中、H e a は不飽和ヘテロシクリル（ヘテロアリアル）であり、そして D * は上記式 I I I、IV および V I I の化合物の D の意味を有する〕で示される化合物と上記反応変法 a)、b) および c) に類似の状態下で反応させることにより、環炭素原子を介して結合している非置換もしくは置換飽和ヘテロシクリルにより置換することができる。

20

【0 1 6 6】

変換の上記および下記パラグラフにおいて、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアル、H e t、H y l および H e a は非置換であるか、または上記非置換もしくは置換ヘテロシクリルのとおりに、好ましくはハロ以外の置換基により置換されてよい。

【0 1 6 7】

アミノまたはイミノ基が C₁ - C₇ - アルコキシカルボニル、例えば、tert - ブトキシカルボニル基を有する式 I の化合物において、この基を上記“保護基”の下に記載のもの類似の条件下で除去し得る。

30

【0 1 6 8】

R¹ がヒドロキシ基を有するヘテロシクリル（とりわけ不飽和ヘテロシクリル = ヘテロアリアル、例えば、ピラゾリル、ピラジニルまたはピリジル）である式 I の化合物において、該ヒドロキシ基は、例えば、無機ハロゲン化物、例えば、オキシ塩化リンと、慣用の条件下で、例えば、溶媒の非存在または存在下で、高温、例えば、還流温度で反応させることにより、ハロ、例えば、クロロに変換され得る。

【0 1 6 9】

R¹ がイミノ基（すなわち、-NH-）を含むヘテロシクリル、例えば、ピラゾール - 3 - イルまたはピラジン - 2 - イルである式 I の化合物において、該イミノ基の水素は対応する酸ハロゲン化物、例えば、酸塩化物と、または元の場所で活性化剤（カップリング剤）、例えば、H A T U または H B T U などの助剤と（例えば、以下のさらなるカップリング剤および条件参照）、慣用の反応条件下で、例えば、溶媒、例えば、テトラヒドロフランの存在下で、またはその非存在下で、三級窒素塩基、例えば、ピリジンまたはトリエチルアミンの存在下で、例えば、0 から 5 0 の範囲の温度で反応させることにより、C₁ - C₇ - アルカノイルイミノ、非置換もしくは置換ベンゾイルイミノ、C₁ - C₇ - アルカンスルホニルイミノまたは非置換もしくは置換ベンゼンスルホニルイミノにアシル化され得る。

40

【0 1 7 0】

R² が C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ置換基を有する式 I の化合物において、これは、例えば、C₁ - C₇ - アルコキシカルボニルアミノ

50

のアミノへの脱保護について上記のとおり、遊離アミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ置換基に変換され得る。

【0171】

R² がアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ置換基を有する式 I の化合物において、この置換基は、例えば、元の場所でカルボキシル基の反応誘導体を形成するカップリング剤、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド / 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (DCC / HOBT) ; ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィンクロライド (BOPCl) ; O - (1 , 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TPTU) ; O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (TBTU) ; (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) - トリピロリジノホスホニウム - ヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 、 O - (1H - 6 - クロロベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 / ヒドロキシベンゾトリアゾール、 O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' 、 N ' - テトラメチルウロニウム - ヘキサフルオロリン (HATU) 、または、 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (EDC / HOBT または EDC / HOAt) または HOAt 単独、または (1 - クロロ - 2 - メチル - プロピニル) - ジメチルアミンにより、対応する酸または反応性酸誘導体 (例えば、酸ハロゲン化物、例えば、酸塩化物) (これは、また、その場所で形成され得る) と反応させることにより、C₆ - C₁₄ - アリールカルボニルアミノ - C₂ - C₇ - アルコキシ (ここで、C₆ - C₁₄ - アリールは非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシおよびハロからなる群から選択される 1 個以上の置換基により置換されている) 、またはヘテロシクリルカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ {ここで、ヘテロシクリルは 3 から 10 個の環原子 (O、S および N、とりわけ N から選択される 1 個以上のヘテロ環原子を有する) を有する} に変換され得る。いくつかの他の可能なカップリング剤のレビューのために、例えば、Klauser; Bodansky, Synthesis (1972), 453-463 参照。有利に適当な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミドまたはジオキササンおよび / または N - メチルモルホリンを含むことができる反応混合物は、約 - 20 から 80 、とりわけ 0 から 60 、例えば、室温または約 50 の温度で、好ましくは維持、例えば、攪拌する。

【0172】

R² がアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ置換基を有する式 I の化合物において、この置換基は、対応するイソシアネートと慣用の条件下で反応させることにより、C₆ - C₁₄ - アリールアミノカルボニルアミノ - C₂ - C₇ - アルコキシ (C₆ - C₁₄ - アリール - NH - C (= O) - NH - C₂ - C₇ - アルコキシ) (ここで、C₆ - C₁₄ - アリールは上記定義のとおり、好ましくはフェニルまたはナフチルであり、そしてそれぞれの場合に、非置換であるか、または独立して C₁ - C₇ - アルキル、とりわけメチルまたはエチル、ハロ - C₁ - C₇ - アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ヒドロキシ、C₁ - C₇ - アルコキシ、とりわけメトキシおよびハロ、とりわけフルオロからなる群から選択される 1 個以上、とりわけ 3 個までの置換基により置換されている) 、またはヘテロシクリルアミノカルボニルアミノ - C₁ - C₇ - アルコキシ {ここで、ヘテロシクリルは 3 から 10 個の環原子 (O、S および N、とりわけ N から選択される 1 個以上のヘテロ環原子を有する) を有する} に変換され得る。

【0173】

R¹ がシアノにより置換されているヘテロシクリル、例えば、ピリジルである式 I の化合物は対応する式 I の化合物 (ここで、シアノの代わりに、1H - テトラゾール - 5 - イル部分が存在する) にアジド塩、例えば、アジ化ナトリウムと、好ましくはアンモニウム塩、例えば、塩化アンモニウムの存在下で、例えば、120 から 160 の温度で反応させることにより変換され得る。

10

20

30

40

50

【0174】

R¹がニトロにより置換されているヘテロシクリル、例えば、ピラゾリル、ピラジニルまたはピリジルである式Iの化合物は、例えば、水素化触媒、例えば、貴金属触媒、例えば、パラジウム（好ましくは担体、例えば、炭素に結合していてもよい）の存在下で、適当な溶媒、例えば、アルコール、例えば、メタノール中で、好ましくは0から50の範囲の温度、例えば、室温で、水素化により還元することにより、対応する式Iの化合物（ここで、ニトロの代わりに、アミノ基が存在する）に還元され得る。副生成物として、アルコールから得られるアルキル化生成物は、例えば、メタノールの場合、対応する式Iのメチルアミノ化合物を得ることができ、これは標準方法、例えば、クロマトグラフィーにしたがって単離され得る。

10

【0175】

R¹がクロロ、プロモまたはヨードにより置換されているヘテロアリアル、例えば、ピラゾリル、ピラジニルまたはピリジルである式Iの化合物において、クロロ、プロモまたはヨードは、例えば、最初にn-ブチルリチウム（クロロ、プロモまたはヨードがLiに由来して置換されている）と反応させ、次に対応するトリアルコキシボラン、例えば、トリイソプロピルボランと反応させるか；またはクロロ、プロモまたはヨード化合物と遷移金属触媒（例えば、PdCl(dppf)とアルコキシジボラン）などの存在下で反応させることにより、式IIIの化合物の上記基Dに変換され得る。あるいは、また、ハロの代わりにトリフレート（トリフルオロメタンスルホニルオキシ）置換基は対応する出発物質にしたがって置換されていてもよい。遊離ボロン酸（非エステル化）は、例えば、塩酸の存在下で、例えば、無機酸の後処理により得ることができる。

20

【0176】

次に直前に記載の基Dを有する式Iの化合物を、非置換もしくは置換アリアルまたは不飽和ヘテロシクリル化合物と上記反応a)の条件下（例えば、クロスカップリング、例えば、鈴木カップリング）で、元のクロロ、プロモまたはヨードの代わりにアリアルまたは不飽和ヘテロシクリル置換基（これらそれぞれは上記と同様に置換されていてもよい）が存在する式Iの対応する化合物に反応させることができる。

【0177】

イミダゾ[1,2-b]ピリダジン核または窒素含有ヘテロシクリル置換基の窒素環原子は適当な酸化剤、例えば、過氧化物、例えば、m-クロロ-過安息香酸または過酸化水素の存在下でN-オキシドを形成できる。

30

【0178】

また、“所望により”実施される所望の工程段階において、反応に参加すべきでない出発化合物の官能基は、保護されていない形態で存在してもよく、また、例えば、1個以上の“保護基”の下に上記した保護基により保護されていてもよい。次に保護基は、完全にまたは一部を、そこに記載している方法の1つにしたがって除去される。

【0179】

塩形成基を有する式Iの化合物の塩はそれ自体既知の方法で製造され得る。したがって、式Iの化合物の酸付加塩は酸または適当な陰イオン交換剤との処理により、塩基を有する塩は対応する塩基または適当な陽イオン交換剤との処理により得ることができる。

40

【0180】

塩は、通常、遊離化合物、例えば、酸付加塩に、適当な塩基性化合物、例えば、炭酸アルカリ金属、炭酸水素アルカリ金属または水酸化アルカリ金属、一般的に炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムで処理することにより、塩基を有する塩は適当な酸、例えば、塩酸または硫酸などと反応させることにより変換することができる。

【0181】

構造異性体または生成物および副生成物の混合物は標準方法にしたがって、例えば、分配、クロマトグラフィーなどにより分離することができる。

【0182】

立体異性体混合物、例えば、ジアステレオマーの混合物を、それらの対応する異性体に

50

適当な分離方法の手段によるそれ自体既知の方法で分離することができる。ジアステレオマー混合物を、例えば、それらの個々のジアステレオマーに分別結晶化、クロマトグラフィー、溶媒分配の手段および同様の処理により分離し得る。この分離は出発化合物または式 I の化合物それ自体の段階のいずれかで実施し得る。エナンチオマーを、ジアステレオ異性体塩の形成、例えば、エナンチオマー的に純粋なキラル酸での塩形成を介して、またはキラルリガンドを有するクロマトグラフィー基質を使用するクロマトグラフィー、例えば、HPLCの手段により分離し得る。分離は溶液および/またはエマルジョン、例えば、マクロ-もしくはマイクロエマルジョン中で実施し得る。

【0183】

この章に記載されている変換に類似の反応は、また、適当な中間体の段階で実施され得る（したがって対応する出発物質の製造において有用である）ことは重視すべきである。

【0184】

出発物質：

本明細書、例えば、以下に記載の式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I および X I I I の出発物質、ならびに他の出発物質、中間体または遊離体は当分野で既知の方法にしたがって、または方法と同様に製造することができる。該物質は当分野で既知であり、そして/または市販されているか、実施例に記載の方法により、または方法と同様に製造することができる。新規出発物質（例えば、実施例 1 において段階 1 . 1 の化合物である 3 - プロモ - 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン、またはプロモの代わりにクロロまたは

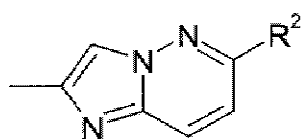
【0185】

式 I I の出発物質は当分野で既知であり、市販されており、当分野で既知の方法にしたがって、または方法と同様に製造することができる。

【0186】

例えば、式 I I の化合物は式 X I V

【化 1 6】



(XIV)

で示される化合物を、ハロゲン化剤、例えば、N - ヨード -、N - プロモ - もしくは N - クロロ - スクシンイミド（N - プロモスクシンイミドが好ましい）の存在下で、適当な溶媒、例えば、アルキル化アミド、例えば、ジメチルホルムアミド、またはハロゲン化物、塩化メチレン、クロロホルムなど中で、例えば、- 2 0 から 5 0 の範囲の温度で、X がハロ（好ましくはプロモ）である対応する式（I I）の化合物に反応させることにより得ることができる。

【0187】

R² がヒドロキシ置換基を有する式 X I V の化合物において、このヒドロキシは C₁ - C₇ - アルコキシに、例えば、塩基、例えば、炭酸カリウムの存在下で、対応する C₁ - C₇ - アルキルハロゲン化物、例えば、- ヨウ化物と、適当な溶媒、例えば、N, N - ジメチルアセトアミドなど中で、高温、例えば、5 0 から 1 2 0 の範囲、例えば、1 0 0 で反応させることにより変換することができる。

【0188】

式 X I V の化合物は、例えば、式 V I I I の化合物を式 X V

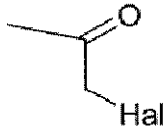
10

20

30

40

【化 17】



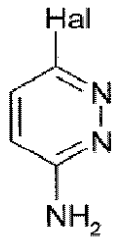
(XV)

〔式中、Hal はハロ、とりわけクロロである〕で示されるハロゲン化アセトンと、式 V I I I の化合物と式 I X のハロケトン化合物の反応のための上記と類似の条件（変法 d））下で反応させることにより得ることができる。

【0189】

式 V I I I の化合物は、例えば、式 X V I

【化 18】



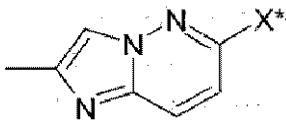
(XVI)

〔式中、Hal はハロ、とりわけクロロまたはブromoである〕で示されるピリダジン化合物を式 V I I のボロン酸またはボロン酸エステルと式 V I の化合物および式 V I I の化合物の反応のための上記と類似の条件（変法 c））下で反応させることにより得ることができる。

【0190】

あるいは、式 X I V の化合物は、式 X X

【化 19】



(XX)

〔式中、X は式 I I または V I の X と同じ意味である〕で示される化合物を上記式 V I I の化合物と上記工程 c) に記載されている条件下で反応させることにより得ることができる。

【0191】

式 X X の化合物は、例えば、上記式 X V I のピリダジン化合物を上記式 X V の化合物と好ましくは式 V I I I の化合物と式 I X のハロケトン化合物の反応のための上記と類似の条件（変法 d））下で反応させることにより得ることができる。

【0192】

式 I V の化合物は、例えば、基 X を、遊離形態（酸、例えば、塩酸の存在下でエステル化形態から得られる）またはエステル化形態の基 - B (OH)₂ で、例えば、R¹ がクロロ、ブromoまたはヨードにより置換されている不飽和ヘテロシクリル（=ヘテロアールル）、例えば、ピラゾリル、ピラジニルまたはピリジニルである式 I の化合物からクロロ、ブromoまたはヨードが遊離形態または好ましくはエステル化形態の基 - B (OH)₂ で置き換わっている対応する化合物への変換の下に記載されているものと類似の反応条件で；または基 - S n (alk)₃（ここで、alk は上記式 I I I、I V または V I I の化合物に対して記載のとおりである）で、ビス（トリアルキルスタンナン）、例えば、ビス（トリブチルスタンナン）またはビス（トリメチルスタンナン）と、適当な溶媒、例えば、トルエン中で、好ましくは高温、例えば、100 から 150 で、置き換えることにより式 I I の化合物から得ることができる。

10

20

30

40

50

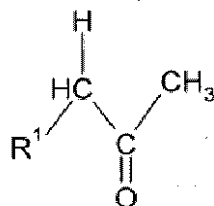
【 0 1 9 3 】

式 V I の化合物は、好ましくは、例えば、上記式 X V の化合物を上記式 I X の化合物と式 V I I I の化合物と式 I X の化合物の反応のための上記と類似の条件（変法 d））下で反応させることにより得ることができる。

【 0 1 9 4 】

式 I X の化合物は、例えば、式 X V I I

【化 2 0】



(XVII)

10

で示される化合物を、ハロゲン化剤、例えば、無機ハロゲン化物、例えば、ハロゲン化スルフルル、好ましくは塩化スルフルルの存在下で、適当な溶媒、例えば、塩化メチレン中で、例えば、- 2 0 から 5 0 の範囲の温度で反応させることにより製造することができる。

【 0 1 9 5 】

式 X V I I I の化合物は、例えば、式 X V I I I

【化 2 1】

20



(XVIII)

で示される化合物を酢酸イソペンチルとトリブチルスズメトキシド、触媒、例えば、Pd₂(dba)₃、および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' - (N, N - ジメチルアミノ) - ビフェニルの存在下で、適当な溶媒、例えば、トルエン中で、高温で、例えば、還流条件下で反応させることにより得ることができる。

【 0 1 9 6 】

あるいは、式 X V I I I の化合物は式 X I X

【化 2 2】

30



(XIX)

で示されるアルデヒドをニトロエタンおよび酢酸アンモニウムの存在下で、高温、例えば 6 0 から 1 3 0 で反応させ、次に得られた 2 - ニトロプロペニル中間体を鉄粉末 (FeCl₃ の添加あり、またはなしで) および酸、例えば、塩化水素または酢酸の存在下で、水性溶媒中で、例えば、高温、例えば、5 0 から反応混合物の還流温度の温度で変換することにより得ることができる。

【 0 1 9 7 】

式 I I I の化合物は、例えば、式 X X I

【化 2 3】

40



(XXI)

〔式中、R² は式 I の化合物に対して定義のとおりであり、そして X^{*} は式 I I、V または V I の化合物の X に定義のとおりである〕で示される化合物を、基 X^{*} を、遊離形態（酸、例えば、塩酸の存在下でエステル化形態から得られる）またはエステル化形態の基 - B(OH)₂ で、例えば、R¹ がクロロ、プロモまたはヨードにより置換されている不飽和ヘテロシクリル（=ヘテロアリール）、例えば、ピラゾリル、ピラジニルまたはピリジニルである式 I の化合物からクロロ、プロモまたはヨードが遊離形態または好ましくはエステル化形態の基 - B(OH)₂ で置き換わっている対応する化合物への変換の下に記載されているものと類似の反応条件で；または基 - Sn(alk)₃（ここで、alk は上記

50

式 I I I、I V または V I I の化合物に対して記載のとおりである)で、ビス(トリアルキルスタンナン)、例えば、ビス(トリブチルスタンナン)またはビス(トリメチルスタンナン)と、適当な溶媒、例えば、トルエン中で、好ましくは高温、例えば、100 から 150 で、置き換えることにより得ることができる。

【0198】

式 X X I の化合物は、例えば、式 X X I I
【化24】



〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりである〕で示される化合物から N - ハロ - スクシンイミド、例えば、N - プロモ - もしくは N - クロロ - スクシンイミドと、例えば、アセトニトリル中で、約室温などで反応させることにより得ることができる。

【0199】

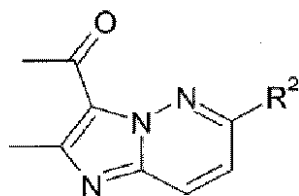
式 V の化合物は、前記パラグラフと同様に、式 X X I I I
【化25】



〔式中、 R^1 は式 I の化合物に対して定義のとおりである〕で示される対応する化合物から製造することができる。

【0200】

式 X の化合物は、例えば、式 X X I V
【化26】



(XXIV)

〔式中、 R^2 は式 I の化合物に対して定義のとおりである〕で示される化合物から出発して、ジメチルホルムアミドまたはジメチルアセテートと、例えば、溶媒の非存在下で、高温、例えば、100 から 150 の範囲で反応させることにより製造することができる。

【0201】

式 X X I V の化合物は、例えば、上記定義の式 V I I I の化合物を 3 - クロロ - 2 , 4 - ペンタンジオンと、例えば、アルコール、例えば、エタノール中で、好ましくは高温、例えば、100 から 160 の範囲で反応させることにより得ることができる。

【0202】

上記合成方法の他の式の出発物質を含むすべての残りの出発物質は、既知であり、既知の方法にしたがって製造することができ、そして/または、それらは市販されている；特に、それらは実施例に記載されている方法または記載されている方法と同様の方法を使用して製造することができる。

【実施例】

【0203】

実施例：

下記実施例はその範囲を限定することなく本発明を説明する。

温度はセルシウス度 () である。温度が記載されていないとき、反応は室温である。溶媒または溶離剤の比率は容量 / 容量 (v / v) である。

式 I のいくつかの化合物は、また、下記中間体 (“ 段階 . . . ”) として存在することに注意する - 式 I に該当するこれらの化合物も実施例として考慮すべきである。

【0204】

10

20

30

40

50

略語：

【表 1】

ABC R	ABC R GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany
Acros	Acros Organics, Geel, Belgium
Aldrich	Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO, USA
Alfa Aesar	ALFA AESAR, Ward Hill, MA, USA
Boc	tert-ブトキシカルボニル
Boron Molecular	Boron Molecular, Inc., Research Triangle Park, NC, USA
CH ₂ Cl ₂	ジクロロメタン
CH ₃ CN	アセトニトリル
Combi Blocks	Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA, USA
DMA	N, N-ジメチルアセトアミド
DMF	N, N'-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Emrys Optimizer	Emrys TM Optimizer, Microwave oven from Personal Chemistry, Biotage AB, Uppsala, Sweden

10

20

【表 2】

E t O H	エタノール
E t O A c	酢酸エチル
F l u k a	F l u k a、B u c h s、S w i t z e r l a n d (S i g m a - A l d r i c h に 属 する)
F l u o r o c h e m	F l u o r o c h e m L t d.、O l d G l o s s o p、D e r b y s h i r e、U n i t e d K i n g d o m
F r o n t i e r	F r o n t i e r S c i e n t i f i c、I n c. 、L o g a n、U T、U S A
h	時間
H A T U	O - (7 - A z a ベンゾトリアゾール-1-イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘ キサフルオロホスフェート
H B T U	O - ベンゾトリアゾール-N, N, N', N' - テ トラメチル-ウロニウム-ヘキサフルオロ-ホスフ ェート
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
ハイフロ	H y f l o S u p e r C e l は濾過処理に使用 される珪藻土である (J o h n s M a n v i l l e C o r p.、D e n v e r、C O、U S A の商 標)
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
K O A c	酢酸カリウム
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム
M a y b r i d g e	M a y b r i d g e、T r e v i l l e t t a n d T i n t a g e l、U n i t e d K i n g d o m (T h e r m o F i s c h e r S c i e n t i f i c、I n c.、W a l t h a m、M A、U S A に 属 する)
M e O H	メタノール
m L	ミリリットル
m i n	分

10

20

30

【表 3】

MS	質量分析	
MS-E S	エレクトロスプレー質量分析	
NaHCO ₃	炭酸水素ナトリウム	
Na ₂ CO ₃	重炭酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NEt ₃	トリエチルアミン	
NH ₃	アンモニア	10
NH ₄ OH	水酸化アンモニウム	
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン	
PdCl ₂ (dppf)	[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
Pd(dba) ₂	パラジウムジベンジリデンアセトン	
Pd ₂ (dba) ₃	パラジウムトリスジベンジリデンアセトン	
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	ビズ(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド	
P1	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)-ビフェニル	20
POCl ₃	オキシ塩化リン	
RT	室温	
sat.	飽和	
Sigma-Aldrich	Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO, USA	
SPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル	
TBME	tert-ブチルメチルエーテル	
TFA	トリフルオロ酢酸	30
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
t _R	保持時間	
UV	紫外線	

【0205】

分析 HPLC 条件：

系 1

直線勾配 20 - 100% CH₃CN (0.1% TFA) および H₂O (0.1% TFA) 7分 + 2分 100% CH₃CN (0.1% TFA) ; 検出 215 nm、流速 1 mL / 分 30。カラム：Nucleosil 100-3 C18 HD (125 x 4 mm)

他に記載のない限り、すべての HPLC 保持時間は系 1 を引用する。

【0206】

実施例 1 : 6 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (1)

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた 3 mL マイクロ波バイアルにおいて、80 mg (0.207 mmol) の 3 - ブロモ - 6 - (3, 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (製造のために、段階 1.1. 参照) および 54 m

10

20

30

40

50

g (0 . 2 0 4 m m o l) の 2 - フルオロ - 5 - トリメチルスタナンイル(stannanyl) - ピリジン (製造のために、J. Med. Chem. (2004), 47, 2453、参照 ; 文献に記載されている 5 - ヨード - 2 - フルオロの代わりに、市販されている 5 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (Aldrich) を使用する) を 1 . 5 m l の D M A に溶解する。ゆっくりな流れのアルゴンガスを 5 分溶液に通す。その後、11.9 mg のテトラキス - トリフェニルホスフィンパラジウムを加え、反応混合物をマイクロ波で 6 0 分 1 5 0 で加熱する。その後、もはや出発物質は H P L C または M S で検出することができない。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトニトリルに溶解し、ヘキサンで 3 回洗浄する。アセトニトリル溶液を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー C 1 8 (溶媒系 : アセトニトリル - 水、1 % のトリフルオロ酢酸) により精製し、表題化合物を得る。M S - E S : (M + 1) = 3 6 5 . 2、H P L C : t_R = 4 . 2 9 3 分。

【 0 2 0 7 】

段階 1 . 1 : 3 - プロモ - 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

3 m l の D M F 中の 3 0 0 m g (1 . 0 6 m m o l) の 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジンの氷冷溶液に、178 mg (1 . 0 2 m m o l) の N B S を加える。撹拌を 2 時間 0 - 5 で、次にさらに 1 時間 R T で続ける。その後、反応混合物を蒸発乾燥させ、残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を水 (2 x) および塩水 (1 x) で洗浄する。Na₂SO₄ で乾燥させた後、溶媒を蒸発させる。表題化合物酢酸エチル - ヘキサン混合物から結晶化する。M S - E S : 3 4 8 / 3 5 0。R f (C H₂Cl₂ - M e O H = 9 5 : 5) = 0 . 5 6。

【 0 2 0 8 】

段階 1 . 2 : 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

キャップおよび磁気撹拌棒を備えた 6 m l マイクロ波バイアルにおいて、4 m l のエタノール中の 5 0 0 m g (2 . 0 5 m m o l) の 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピリダジン - 3 - イルアミン、0.364 m l (4 . 1 1 m m o l) のクロロアセトン (Fluka) および 0.716 m l の Et₃N の混合物をマイクロ波 (Emrys Optimizer) で 1 7 0 で 3 0 分加熱する。反応混合物を蒸発乾燥させ、残渣を C H₂Cl₂ に溶解する。有機相を水 (2 x) および塩水 (1 x) で洗浄する。Na₂SO₄ で乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系 : C H₂Cl₂ (1 0 0 % ; 開始) から C H₂Cl₂ - M e O H 9 8 : 2 (最終)。M S : (M + 1) = 2 7 0 ; H P L C : t_R = 3 . 3 7 分。

【 0 2 0 9 】

実施例 2 : 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - ピリジン - 3 - イル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (2)

キャップおよび磁気撹拌棒を備えた 6 m l マイクロ波バイアルにおいて、50 mg (0 . 1 4 4 m m o l) の 3 - プロモ - 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (製造のために、段階 1 . 1 . 参照)、29 mg (0 . 1 9 2 m m o l) の 3 - ピリジルボロン酸ジメチルエステル (Apollo Scientific)、80 mg (0 . 5 7 9 m m o l) の K₂CO₃、6 mg の PdCl₂ (d p p f) (A B C R) の混合物を 2 m l の EtOH および 3 m l のトルエン (触媒作用剤 (catalysator) を加える前にアルゴンで脱気する) 中に懸濁し、電子レンジで 1 1 0 で 2 6 時間 3 0 分加熱する。反応混合物を C H₂Cl₂ に注ぎ、有機相を水で洗浄する。Na₂SO₄ で乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系 : C H₂Cl₂ - E t O A c - M e O H = 1 0 0 : 0 : 0 から 5 0 : 4 0 : 1 0。表題化合物をベージュ色の固体として単離する。M S - E S : (M + 1) = 3 4 6、H P L C : t_R = 2 . 9 8 2 分。

【 0 2 1 0 】

下記表の実施例化合物は実施例 2 で製造された化合物に類似の方法で製造される :

10

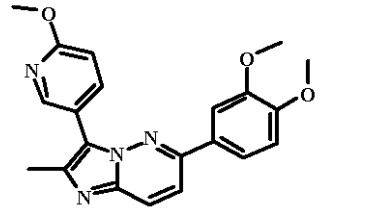
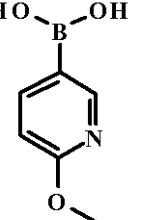
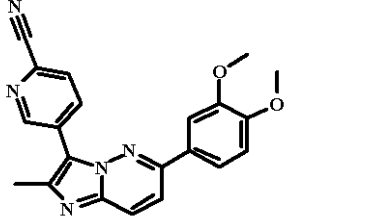
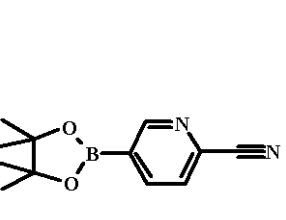
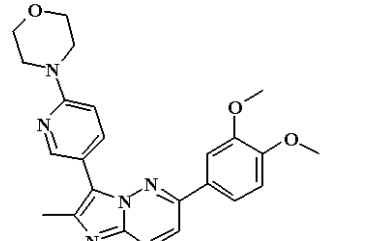
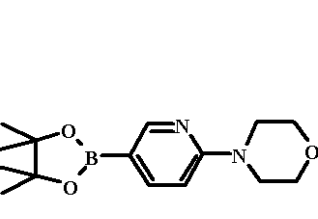
20

30

40

50

【表4】

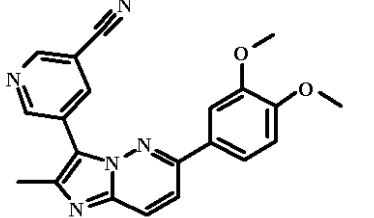
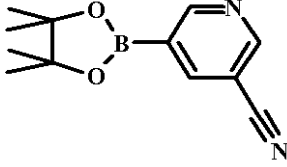
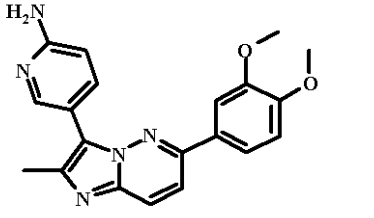
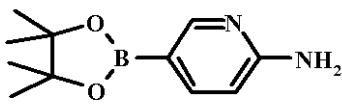
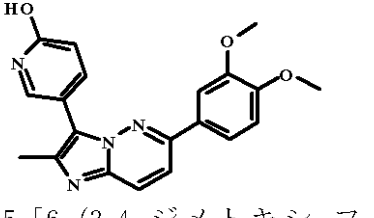
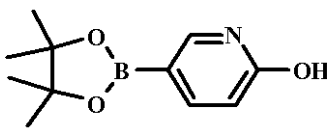
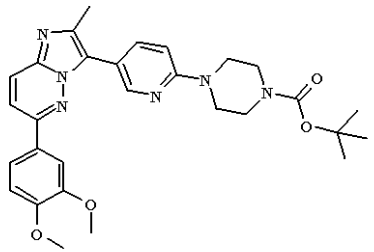
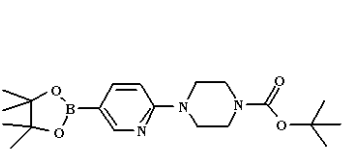
実施例	生成物	ボロン酸	マイクロ波条件;データ
3	 <p>6-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン</p>	 <p>HO-B-OH (Aldrich)</p>	<p>110° C 30 分</p> <p>LC-MS: (M+1) = 377, H PLC: t_R = 4.457 分.-</p>
4	 <p>5-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ピリジン-2-カルボニトリル</p>	 <p>(Frontier)</p>	<p>110° C 30 分.</p> <p>LC-MS: (M+1) = 372, H PLC: t_R = 4.401 分.-</p>
5	 <p>6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-3-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン</p>	 <p>(Maybridge)</p>	<p>105° C 4 時間 30 分</p> <p>LC-MS: (M+1) = 432, H PLC: t_R = 3.350 分.-</p>

10

20

30

【表 5】

6	 <p>5-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ニコチノニトリル</p>	 <p>(Frontier)</p>	<p>105° C 3 ½ h</p> <p>LC-MS: (M+1) = 372, H PLC: t_R = 4.112 分.-</p>	10
7	 <p>5-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ピリジン-2-イルアミン</p>	 <p>(Aldrich)</p>	<p>110° C 30 分</p> <p>ES-MS: (M+1) = 362, HP LC: t_R = 2.673 分.-</p>	20
8	 <p>5-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ピリジン-2-オール</p>	 <p>(Boron Molecular)</p>	<p>105° C 6 時間 3 0 分</p> <p>ES-MS: (M+1) = 363, HP LC: t_R = 2.949 分.-</p>	30
9	 <p>4-{5-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ピリジン-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル</p>	 <p>(Aldrich)</p>	<p>110° C 30 分</p> <p>ES-MS: (M+1) = 531, HP LC: t_R = 4.6 分.-</p>	40

【 0 2 1 1 】

実施例 10 : 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フ

エニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (1 0)

0 . 0 8 2 m l の P O C l ₃ 中の 3 2 . 5 m g (0 . 0 8 9 7 m m o l) の 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - オール (実施例 8) を還流温度で 1 5 時間加熱する。その後、混合物を冷却し、氷に注ぐ。水相を C H ₂ C l ₂ に抽出し、有機相を水で洗浄後、溶媒を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を得る。L C - E S : (M + 1) = 3 8 1 ; H P L C : t _R = 4 . 5 6 8 分。

【 0 2 1 2 】

実施例 1 1 : 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (1 1)

10

1 m l の C H ₂ C l ₂ 中の 4 4 m g の 4 - { 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (実施例 9) の溶液に、6 0 . 9 μ L の T F A をシリンジによりゆっくり加える。室温で 2 時間攪拌後、N a H C O ₃ を加え、T F A を中和する。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテルに懸濁し、濾過する。表題化合物を黄色の固体として得る。E S - M S : (M + 1) = 4 3 1 ; H P L C : t _R = 2 . 8 分。

【 0 2 1 3 】

実施例 1 2 : 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - [2 , 3 '] ビピリジニル - 6 ' - カルボニトリル (1 2)

20

0 . 1 3 m l の 2 M の N a ₂ C O ₃ - 溶液および 1 . 5 m l の T H F 中の 4 0 m g (0 . 1 0 5 m m o l) の 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (実施例 1 0) 、 3 0 m g (0 . 1 3 0 m m o l) の 2 - シアノピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (F r o n t i e r) 、 3 m g の P d (d b a) ₂ (A c r o s) 、 6 8 m g の K ₃ P O ₄ 、 4 m g の S P h o s 、 7 . 3 m g の P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (F l u k a) の混合物を電子レンジで 3 0 分 1 4 5 (1 1 0 および 1 3 0 で反応なし) で加熱する。その後、反応混合物を C H ₂ C l ₂ に注ぎ、水で洗浄する。有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残渣をコンピフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒系 C H ₂ C l ₂ - E t O A c : 1 0 0 / 0 から 0 / 1 0 0) により精製する。さらなる精製を分取 H P L C クロマトグラフィーにより行い、表題化合物を得る。E S - M S : (M + 1) = 4 4 9 ; H P L C : t _R = 4 . 7 7 9 分。

30

【 0 2 1 4 】

実施例 1 3 : 5 - [6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - [2 , 3 '] ビピリジニル - 6 ' - カルボニトリル (1 3)

40

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた 6 m l マイクロ波バイアルにおいて、3 m l の D M F 中の 9 3 m g (0 . 2 3 6 m m o l) の 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (製造、段階 1 3 . 1、参照) 、 1 2 0 m g (0 . 5 2 2 m m o l) の 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサポロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - カルボニトリル (F r o n t i e r) 、 0 . 5 9 m l の 1 M の K ₂ C O ₃ 水溶液、1 0 m g の P d (P P h ₃) ₂ C l ₂ (F l u k a) の混合物を 1 0 5 で 2 時間加熱する。その後、溶媒を減圧下蒸発し、残渣をコンピフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系 : C H ₂ C l ₂ - E t O A c 1 0 0 : 0 から 0 : 1 0 0 。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を蒸発させる。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、濾過し、蒸発乾燥させ、表題化合物黄色の固体として得る。E S - M S : (M + 1) = 4 6 3 ; H P L C : t _R = 5 . 1 3 7 分。

【 0 2 1 5 】

50

段階 13.1 (式 I および実施例の化合物も) : 3 - (6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (13a)

0.216 ml の P O C l 3 中の 89 mg (0.236 mmol) の 5 - [6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - オール (製造、段階 13.2、参照) を還流温度で 3 時間加熱する。混合物を冷却し、氷水に注ぐ。水相を CH_2Cl_2 に抽出し、有機相を水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発乾燥させる。生成物をさらなる精製なしに次の工程に使用する。ES - MS : (M + 1) = 395 ; HPLC : t_R = 4.97 分。

【0216】

段階 13.2 (式 I および実施例の化合物も) : 5 - [6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - ピリジン - 2 - オール (13b)

表題化合物は 570 mg (1.37 mmol) の 3 - ブロモ - 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (製造、段階 13.3、参照)、364 mg (1.647 mmol) の 2 - ヒドロキシピリジン - 5 - ボロン酸、ピナコールエステル (Boron Molecular)、59 mg の $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (Fluka)、3.4 ml の 1 M の K_2CO_3 水溶液および 10 ml の DMF から出発して実施例 8 と同様に製造する。ES - MS : (M + 1) = 377 ; HPLC : t_R = 3.406 分。

【0217】

段階 13.3 : 3 - ブロモ - 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

40 ml の DMF 中の 388 mg (1.369 mmol) の 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (製造、段階 13.4、参照) および 262 mg (1.4 mmol) の NBS を 1 時間 0 - 5 および 3 時間室温で撹拌する。混合物を減圧濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 に取り、水で洗浄する。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を蒸発させる。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、室温で撹拌し、濾過する。表題化合物をベージュ色の固体として得、さらなる精製なしに次の工程に使用する。ES - MS : (M + 1) = 364 ; HPLC : t_R = 5.176 分。

【0218】

段階 13.4 : 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン

キャップおよび磁気撹拌棒を備えた 20 ml マイクロ波バイアルにおいて、15 ml の DMA 中の 600 mg (2.35 mmol) の 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - フェノール (製造、段階 13.5、参照)、0.192 μL (2.38 mmol) のヨウ化エチル、390 mg (2.822 mmol) の K_2CO_3 の混合物をアルゴン下で 100 で 1 時間撹拌する。混合物を CH_2Cl_2 に注ぎ、水で洗浄する。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系 : CH_2Cl_2 - EtOAc 100 : 0 から 0 : 100。

生成物を含む画分を合わせ、溶媒を蒸発させる。残渣をジエチルエーテルに懸濁し、濾過し、乾燥させる。表題化合物を無色の固体として単離する。ES - MS : (M + 1) = 284 ; HPLC : t_R = 3.895 分。

【0219】

段階 13.5 : 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - フェノール

キャップおよび磁気撹拌棒を備えた 20 ml マイクロ波バイアルにおいて、6 ml の乾燥 EtOH および 12 ml の乾燥トルエン中の 250 mg (1.34 mmol) の 6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン (製造、段階 13.6、参照)、

10

20

30

40

50

526 mg (1.75 mmol) の 2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル - アセテート (Aldrich) 、 750 mg (5.37 mmol) の K_2CO_3 、 58.7 mg の $PdCl_2(dppf)$ (ABCR) の混合物をアルゴンで脱気し、その後、電子レンジで 110 で 45 分加熱する。反応懸濁液を蒸発乾燥させ、残渣を CH_2Cl_2 に溶解する。有機相を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得る。溶媒系：A = CH_2Cl_2 ; B = EtOAc - MeOH : 80 : 20。クロマトグラフィーは 100% の A 20 分で開始し、次に 100% の B 60 分を行う。ES - MS : (M + 1) = 256.2 ; HPLC : t_R = 2.727 分。

【0220】

段階 13.6 : 6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

30 ml の乾燥 EtOH 中の 5.2 g (38.9 mmol) の 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン (Maybridge) 、 6.9 ml (78 mmol) のクロロアセトン (Fluka) 、 13.6 ml (97.3 mmol) の NEt₃ の混合物を 3 等分に分け、それぞれの部分を (アルゴンで脱気後) キャップおよび磁気攪拌棒を備えた 20 ml マイクロ波バイアルに注ぎ、150 で 30 分加熱する。反応懸濁液を合わせ、蒸発乾燥させ、残渣を CH_2Cl_2 に溶解する。有機相を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させる。未処理の物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系：純粋な CH_2Cl_2 、次に CH_2Cl_2 - MeOH 9 : 1 で行う。表題化合物をジエチルエーテル - ジイソプロピルエーテルから結晶化する。ES - MS : (M + 1) = 168 ; HPLC : t_R = 1.696 分。

【0221】

実施例 14 : 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (14)

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた 6 ml マイクロ波バイアルにおいて、1.5 ml の DMF 中の 50 mg (0.138 mmol) の 3 - プロモ - 6 - (4 - エトキシ - 3 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (製造、段階 13.3 参照) 、 58 mg (1.4 mmol) の 2 - モルホリンピリジン - 5 - ボロン酸ピナコールエステル (Maybridge) 、 0.35 ml の 1 M の K_2CO_3 水溶液、6 mg の $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (Fluka) の混合物を電子レンジで 105 で 1 時間加熱する。混合物を減圧下濃縮し、 CH_2Cl_2 に溶解し、水で洗浄する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を蒸発させ、残渣を HPLC による C18 - シリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。表題化合物を黄色の固体として得る。LC - MS : (M + 1) = 446 ; HPLC : t_R = 3.729 分。

【0222】

実施例 15 : 5 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (15)

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた 6 ml マイクロ波バイアルにおいて、220 mg (約 0.277 mmol) の段階 15.1 で製造される粗スズ化合物および 186 mg (0.695 mmol) の 5 - プロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (製造のために、WO2006/099972 - A、p87、参照) を 3 ml の DMA に溶解し、アルゴンで脱気する。16 mg のテトラキス - トリフェニルホスフィンパラジウムを加え、混合物を電子レンジで 150 で 1 時間加熱する。溶媒を蒸発させ、残渣をアセトニトリルに溶解し、ヘキサンで 3 回洗浄する。溶媒を蒸発後、精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行う。溶媒系：A = CH_2Cl_2 ; B = CH_2Cl_2 - MeOH 95 : 5。100% の A (15 分) で開始し、次に 45 分 A : B = 1 : 1 を行い、次に 100% の B 45 分で終わる。表題化合物を黄色の固体として単離する。LC - MS :

10

20

30

40

50

(M + 1) = 430.1; HPLC: t_R = 4.216分。

【0223】

段階15.1: 6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-3-トリメチルス
タナニル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

10mlのトルエン中の500mg(1.29mmol)の3-ブromo-6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(製造のために、段階1.1、参照)および0.342ml(1.62mmol)の1,1,1,2,2,2-ヘキサメチル-ジスタンナン(Fluka)の溶液をアルゴンで脱気し、次に74.7mgのテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウムを加え、反応混合物を密閉チューブで125で4時間加熱する。HPLCおよびTLC方法は出発物質が消費されたことを示し、MSは表題化合物の存在を示す。反応混合物をハイフロで濾過し、溶媒を蒸発させる。生成物をさらなる精製なしに次の工程に使用する。HPLCは約54%の所望の生成物の含有量を示す。ES-MS:(M+1)=433.9; HPLC: t_R = 5.272分。

【0224】

実施例16: 6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-3-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(16)

表題化合物は250mg(約0.315mmol)の段階15.1の未処理スズ化合物、92.5 μ L(0.788mmol)の2-ブromo-3-メチル-ピリジン(Alldrich)、18.2mgのテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウムおよび3mlのDMAから出発して実施例15と同様に製造する。電子レンジで150で40分反応させる。ES-MS:(M+1)=361.2; HPLC: t_R = 3.672分。

【0225】

実施例17: 6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-3-ピラジン-2-イル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(17)

表題化合物は250mg(約0.315mmol)の段階15.1の未処理のスズ化合物、71.8 μ L(0.788mmol)のクロロピラジン(Alldrich)、18.2mgのテトラキス-トリフェニルホスフィン-パラジウムおよび3mlのDMAから出発して実施例15と同様に製造する。電子レンジで150で60分反応させる。ES-MS:(M+1)=348.2; HPLC: t_R = 3.837分。

【0226】

実施例18: 6-(4'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-3-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(18)

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた6mlマイクロ波バイアルにおいて、1.5mlのDMF中の50mg(0.127mmol)の3-ブromo-6-(4'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(製造、段階18.1、参照)、0.32mlの1MのK₂CO₃溶液、49mg(0.169mmol)の2-モルホリンピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(Maybridge)、5mgのPd(PPh₃)₂Cl₂(Fluka)をアルゴンで脱気し、次に油浴中で105で2時間30分加熱する。溶媒を蒸発させ、残渣をCH₂Cl₂に取り、有機相を水で洗浄する。Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発後、表題化合物をC18-シリカゲルクロマトグラフィー(分取HPLC; 溶媒 CH₃CN-水)により精製する。化合物を溶媒を濃縮することにより結晶化する。それを濾取し、黄色の固体として単離する。ES-MS:(M+1)=478.2; HPLC: t_R = 4.755分。

【0227】

段階18.1: 3-ブromo-6-(4'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

50mlのDMF中の490mg(1.554mmol)の6-(4'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(製造、段階1

10

20

30

40

50

8.2、参照)および297mg(1.58mmol)のNBSを0-5 で1時間およびさらに2時間室温で攪拌する。溶媒を減圧蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、有機相を水および塩水で洗浄する。 Na_2SO_4 で溶液を乾燥後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系： CH_2Cl_2 -EtOAc=100:0から0:100。表題化合物を黄色の固体として単離する。ES-MS： $(M+1)=396$ ；HPLC： $t_R=6.988$ 分。

【0228】

段階18.2：6-(4'-メトキシ-ピフェニル-4-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた6mlマイクロ波バイアルにおいて、300mg(1.79mmol)の6-クロロ-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(製造、段階13.6、参照)、500mg(2.192mmol)の4'-メトキシピフェニル-4-イルボロン酸(Combi Blocks)、41mgのPd(dba)₂(Acros)、1.15g(5.418mmol)のK₃PO₄および59mgのSPhosを15mlの無水THFに懸濁し、電子レンジで110 で30分加熱する。溶媒を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、有機相を水で洗浄する。 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を蒸発させる。未処理の物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系： CH_2Cl_2 -EtOAc=100:0から0:100。表題化合物を黄色の固体として単離する。ES-MS： $(M+1)=316$ ；HPLC： $t_R=5.124$ 分。

【0229】

実施例19：5-[6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ニコチノニトリル(19)

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた6mlマイクロ波バイアルにおいて、1.5mlのDMF中の50mg(0.137mmol)の3-プロモ-6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(製造、段階19.1、参照)、32mg(0.139mmol)の3-シアノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステル(Frontier)、0.34mlの1MのK₂CO₃水溶液、6mgのPd(PPh₃)₂Cl₂(Fluka)の混合物をアルゴン下で油浴中で105 で4時間30分加熱する。反応混合物を CH_2Cl_2 に注ぎ、水で洗浄する。 Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を蒸発させる。シリカゲルクロマトグラフィーの後に得られた物質をジエチルエーテルでトリチュレートし、表題化合物を黄色の固体として得る。ES-MS： $(M+1)=390$ ；HPLC： $t_R=3.732$ 分。

【0230】

段階19.1：3-プロモ-6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

603mg(2.099mmol)の6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(製造、段階19.2、参照)および401mg(2.14mmol)のNBSを10mlのDMF中で1時間0-5 および2時間以上室温で攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を CH_2Cl_2 に溶解する。有機相を水に抽出し、塩水で洗浄する。 Na_2SO_4 で乾燥させた後、溶媒を蒸発させる。得られた表題化合物をさらなる精製なしに次の工程に使用する。LC-MS： $(M+1)=367$ ；HPLC： $t_R=4.472$ 分。

【0231】

段階19.2：6-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

10mlのDMF中の500mg(2.983mmol)の6-クロロ-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(製造、段階13.6、参照)、800mg(3.88mmol)の(4-メチルスルホニルフェニルボロン酸(Combi Blocks)、7.5mlの1MのK₂CO₃水溶液および117mgのPd(PPh₃)₂Cl₂(Fluka)をアルゴン下で油浴中で105 で5時間攪拌する。反応混合物を CH_2C

10

20

30

40

50

1₂ に注ぎ、水に抽出する。Na₂SO₄ で乾燥させた後、溶媒を蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系：CH₂Cl₂ - EtOAc：100%のCH₂Cl₂で開始し、100%のEtOAcで終わる。得られた化合物をジエチルエーテルに懸濁し、濾過し、乾燥させ、所望の生成物を黄色の固体として得る。ES-MS：(M+1) = 288；HPLC：t_R = 2.55分。

【0232】

実施例20：6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-3-イル)-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(20)

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた6mlマイクロ波バイアルにおいて、1.5mlの乾燥エタノール中の162mg(0.442mmol)の1-[6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-3-ジメチルアミノ-プロペノン(製造、段階20.1、参照)および63mg(0.529mmol)の塩酸ヒドラジン(Fluka)を120℃で15分加熱する。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液に注ぎ、CH₂Cl₂に抽出する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発乾燥させ、表題化合物を得る。ES-MS：(M+1) = 336；HPLC：t_R = 3.67分。

10

【0233】

段階20.1：1-[6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-3-ジメチルアミノ-プロペノン

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた6mlマイクロ波バイアルにおいて、1.8mlのジメチルホルムアミドジメチルアセタール(Fluka)中の220mg(0.707mmol)の1-[6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-エタノン(製造、段階20.2、参照)を電子レンジで145℃で4時間加熱する。混合物をヘキサンに注ぐ。表題化合物がベージュ色の固体として沈殿し、これを濾取し、乾燥させる。ES-MS：(M+1) = 367；HPLC：t_R = 3.50分。

20

【0234】

段階20.2：1-[6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-エタノン

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた3mlマイクロ波バイアルにおいて、5mlの乾燥EtOH中の500mg(1.51mmol)の6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルアミン(製造、段階20.3、参照)および0.19ml(1.66mmol)の3-クロロ-2,4-ペンタンジオン(Sigma-Aldrich)の混合物を電子レンジで最初に150℃で2時間、次に反応が完了しないとき(HPLC方法)さらに90分同じ温度で加熱する。反応混合物を蒸発乾燥させ、残渣をCH₂Cl₂に取り、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄する。有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下濃縮する。未処理の物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得る。溶媒系：CH₂Cl₂ - EtOAc：100：0で開始し、0：100で終わる。ES-MS：(M+1) = 312；HPLC：t_R = 4.402分。

30

【0235】

段階20.3：6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ピリダジン-3-イルアミン

丸底フラスコにおいて、500mg(3.86mmol)の3-アミノ-6-クロロピリダジン、840mg(2.78mmol)の3,4-ジメトキシフェニルボロン酸、97.5mgのPd-触媒[PdCl₂(PPh₃)₂]および5.8mlの1MのK₂CO₃水溶液を不活性条件下で10mlのDMF中で105℃で20時間加熱する。その後、飽和NaHCO₃溶液を加え、混合物をCH₂Cl₂に抽出する。有機相を乾燥させ、溶媒を蒸発させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。ベージュ色の固体をさらにメタノールに懸濁し、濾取し、高真空下で乾燥させ、表題化合物を得る。MS-ES：(M+1) = 232；(M-1) = 230；HPLC：t_R = 2.76分；LC-MS：t_R = 1.41分；(M+1) = 232。

40

50

【0236】

実施例21：4 - { 3 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - ピラゾール - 1 - スルホニル } - ベンゾニトリル (21)

1 . 5 m l の乾燥ピリジン中の 40 m g (0 . 119 m m o l) の 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (実施例 20、参照) の溶液に、 47 m g (0 . 233 m m o l) の 4 - シアノ - ベンゼンスルホニルクロライド (A l f a A e s a r) を加える。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次に飽和 N a H C O ₃ 水溶液の添加によりクエンチする。生成物を C H ₂ C l ₂ に抽出する。有機相を乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過し、蒸発乾燥させる。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系：C H ₂ C l ₂ - E t O A c : 100 : 0 で開始し、0 : 100 で終わる。表題化合物を黄色の固体として単離する。E S - M S : (M + 1) = 501 ; H P L C : t_R = 5 . 35 分。

10

【0237】

実施例22：6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - [1 - (4 - メトキシ - ベンゼンスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (22)

表題化合物は実施例 21 と同様に製造される。表題化合物を黄色の固体として単離する。E S - M S : (M + 1) = 506 ; H P L C : t_R = 5 . 45 8 分。

20

【0238】

実施例23：3 - { 3 - [6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル] - ピラゾール - 1 - スルホニル } - ベンゾニトリル (23)

表題化合物は実施例 22 と同様に製造される。生成物を黄色の固体として単離する。E S - M S : (M + 1) = 501 ; H P L C : t_R = 5 . 314 分。

【0239】

実施例24：5 - { 6 - [4 - (2 - アミノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル } - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (24)

2 m l の C H ₂ C l ₂ 中の 76 m g (0 . 129 m m o l) の (2 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ } - エチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (製造、段階 24 . 1、参照) の溶液に 0 . 25 m l のトリフルオロ酢酸 - 水 9 : 1 の混合物を加える。反応混合物を室温で 3 時間攪拌する (H P L C および M S 方法)。この後、反応混合物を 0 - 5 °C に冷却し (氷水)、1 m l の E t O H 中の 6 M の N H ₃ を加え、10 分攪拌する。約 1 g のシリカゲルを加え、溶媒を蒸発させ、シリカゲルマトリックスで吸収させた化合物をクロマトグラフィーにより精製する。溶媒系：A : C H ₂ C l ₂ ; B : C H ₂ C l ₂ - M e O H - N H ₄ O H 32 % = 90 : 10 : 1。15 分 A で開始し、次に 20 分 B を行う。表題化合物を黄色の固体として単離する。E S - M S : (M + 1) = 459 . 1 ; H P L C : t_R = 2 . 956 分。

30

40

【0240】

段階 24 . 1 : (本発明の式 I、すなわち実施例の化合物も) (2 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ } - エチル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (24 a)

キャップおよび磁気攪拌棒を備えた 6 m l マイクロ波バイアルにおいて、4 m l の D M A 中の 152 m g (0 . 302 m m o l) の { 2 - [4 - (3 - プロモ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - メトキシ - フェノキシ] - エチル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (製造、段階 24 . 2、参照)、174 m g (0 . 605 m m o l) の 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサ

50

ボロラン - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (製造、段階 24.3、参照)、および 0.76 ml の 1 M の K_2CO_3 水溶液をアルゴンで脱気する。次に 10.8 mg の $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (Fluka) を加え、混合物を電子レンジで 150 で 30 分加熱する。反応混合物を蒸発乾燥させ、残渣を CH_2Cl_2 に取る。有機相を水および塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させる。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い、表題化合物を得る。溶媒系：A： CH_2Cl_2 ；B： CH_2Cl_2 - MeOH = 98：2。20 分 A で開始し、次に 30 分 B を行う。ES - MS： $(M+1) = 559$ ；HPLC： $t_R = 4.92$ 分。

【0241】

段階 24.2： $\{2 - [4 - (3 - ブロモ - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] \text{ピリダジン} - 6 - イル) - 2 - メトキシ - フェノキシ] - エチル\} - \text{カルバミン酸 tert - ブチルエステル}$

10

7.3 ml の DMF 中の 732 mg (1.75 mmol) の $\{2 - [2 - \text{メトキシ} - 4 - (2 - \text{メチル} - \text{イミダゾ} [1, 2 - b] \text{ピリダジン} - 6 - \text{イル}) - \text{フェノキシ}] - \text{エチル}\} - \text{カルバミン酸 tert - ブチルエステル}$ (製造、段階 24.5、参照) の溶液を 0 - 5 に冷却する。アルゴンを反応混合物に通す。NBS を一度に加え、混合物を同じ温度で 2 時間攪拌する。反応混合物を EtOAc に注ぎ、有機相を水および塩水で洗浄する。有機相を乾燥させ、蒸発乾燥させ、表題化合物を得る。さらなる精製はしない。ES - MS： $(M+1) = 478.9$ ；HPLC： $t_R = 5.486$ 分。

【0242】

20

段階 24.3： $5 - (4, 4, 5, 5 - \text{テトラメチル} - [1, 3, 2] \text{ジオキサボロラン} - 2 - \text{イル}) - 3 - \text{トリフルオロメチル} - \text{ピリジン} - 2 - \text{イルアミン}$

100 ml のジオキササン中の 8.04 g (31.7 mmol) の 5 - ブロモ - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (製造、段階 24.4、参照)、10.5 g (41.2 mmol) の 4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5' - オクタメチル - [2, 2'] ビ[[1, 3, 2]ジオキサボロラニル] (Aldrich)、9.62 g (95.1 mmol) のビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン (ABCR) を加え、混合物を 15 分以上脱気する。反応混合物を 115 で 8 時間加熱する。その後、反応混合物を濾過し、溶媒を蒸発させる。残渣を単純シリカゲル濾過により精製し (溶媒系： $t - \text{ブチル} - \text{メチルエーテル} - \text{EtOAc} - \text{NEt}_3 = 50 : 50 : 0.1$)、表題化合物をほぼ無色の固体として得る。ES - MS： $(M+1) = 289$ ；Tlc： $t - \text{ブチル} - \text{メチルエーテル} - \text{EtOAc} \quad 1 : 1$ で $R_f = 0.77$ 。

30

【0243】

段階 24.4： $5 - \text{ブロモ} - 3 - \text{トリフルオロメチル} - \text{ピリジン} - 2 - \text{イルアミン}$

100 ml の乾燥 CH_3CN 中の 5.37 g (32.8 mmol) の 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (Fluorchem) の溶液に、6.45 g の NBS を 4 回で 1 時間にわたって 0 - 5 でアルゴン下で加える。冷却浴を除去し、攪拌を 3 時間続ける。溶媒を真空蒸発させ、残渣を EtOAc に溶解し、水および塩水で洗浄する。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させる。表題化合物は赤色がかった黄色の油状物であり、これを暗下で 5 時間室温でおよび高真空下で乾燥後、さらなる精製なしに次の工程に使用する。ES - MS ($M+1$): = 239；241；HPLC： $t_R = 5.501$ 分。

40

【0244】

段階 24.5： $\{2 - [2 - \text{メトキシ} - 4 - (2 - \text{メチル} - \text{イミダゾ} [1, 2 - b] \text{ピリダジン} - 6 - \text{イル}) - \text{フェノキシ}] - \text{エチル}\} - \text{カルバミン酸 tert - ブチルエステル}$

10 ml の乾燥 DMA 中の 500 mg (1.86 mmol) の 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - フェノール (製造、段階 13.5、参照)、860 mg (3.72 mmol) の 2 - (Boc - アミノ) エチルプロ

50

マイド (Fluka) および 1.12 g (4.65 mmol) の K_2CO_3 を密閉バイアル中で油浴で 100 で加熱する。2.5 時間後、出発物質がまだ検出できる。さらなる Boc-アミノ試薬 (344 mg; 0.8 等量) を加える。反応が 8 時間後に終わる。溶媒を蒸発乾燥させ、残渣を EtOAc に取り、水および塩水で洗浄する。有機相を炭含有 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶液をハイフロで濾過し、溶媒を蒸発させる。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行う。溶媒系: A = CH_2Cl_2 ; B = CH_2Cl_2 - MeOH: 98/2。A 15 分で開始し、次に B 全 40 分を行う。ES-MS (M+1): = 399.2; HPLC: t_R = 4.47 分。

【0245】

実施例 25: 5 - { 6 - [4 - (3 - アミノ - プロポキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル } - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (25)

表題化合物は 98 mg (0.163 mmol) の (3 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ } - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (製造、段階 25.1、参照) から出発して、実施例 24 と同様に製造される。ES-MS (M+1): = 473.1; HPLC: t_R = 3.097 分。

【0246】

段階 25.1: (本発明の式 I、すなわち実施例の化合物も): (3 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ } - プロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (25a)

表題化合物は 150 mg (0.29 mmol) の { 3 - [4 - (3 - ブロモ - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - メトキシ - フェノキシ] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (製造、段階 25.2、参照) および 167 mg (0.58 mmol) の段階 24.3 で製造されるボロン酸から出発して段階 24.2 で製造される化合物と同様に製造される。ES-MS (M+1): = 573.1; HPLC: t_R = 5.128 分。

【0247】

段階 25.2: { 3 - [4 - (3 - ブロモ - 2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - 2 - メトキシ - フェノキシ] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

表題化合物は 660 mg (1.52 mmol) の { 3 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - フェノキシ] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (製造、段階 25.3、参照) および 290 mg (1.55 mmol) の NBS から出発して、段階 24.2 で製造される化合物と同様に製造される。ES-MS: = 491; 493; HPLC: t_R = 5.788 分。

【0248】

段階 25.3: { 3 - [2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - フェノキシ] - プロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

表題化合物は 500 mg (1.86 mmol) の 2 - メトキシ - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - イル) - フェノール (製造、段階 13.5、参照) および 3 - (Boc-アミノ)プロピルプロマイド (Fluka) から出発して、段階 24.5 で製造される化合物と同様に製造される。ES-MS (M+1): = 413.2; HPLC: t_R = 4.712 分。

【0249】

さらなる実施例: 下記化合物は本明細書に記載されている方法により、または下記反応スキームに記載されている反応により製造される:

10

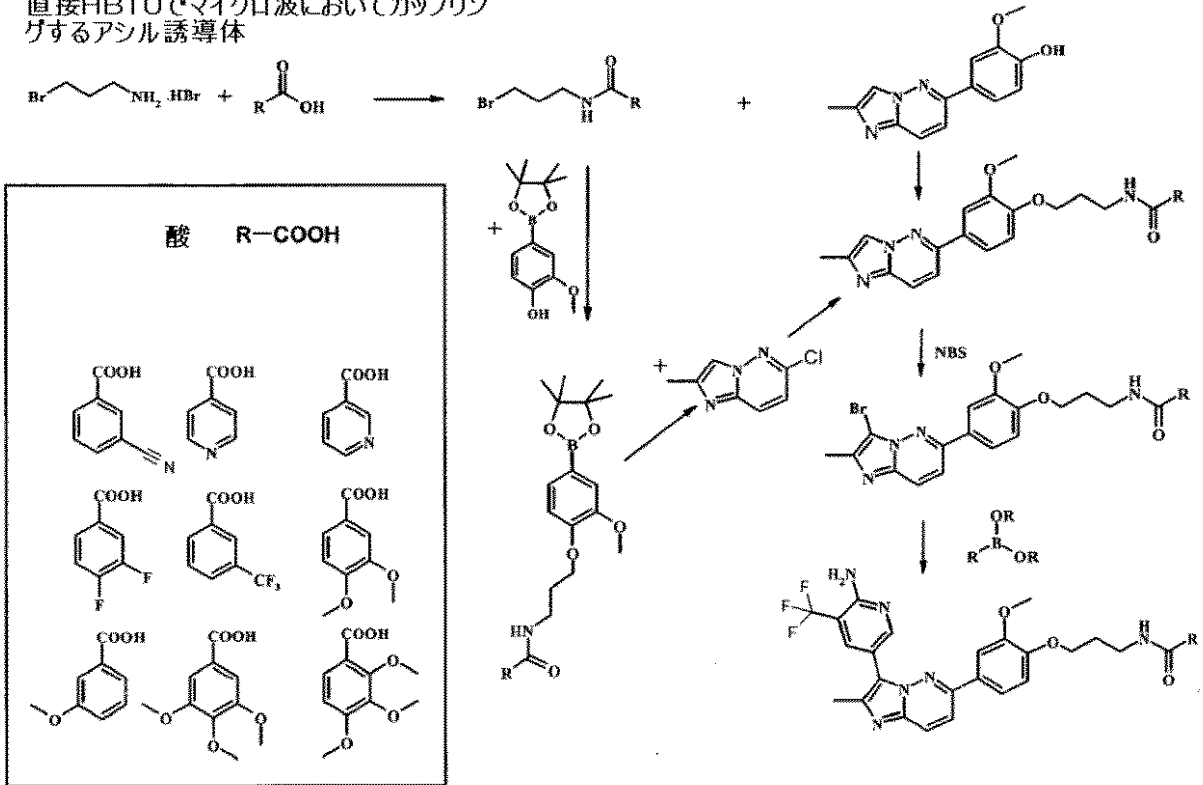
20

30

40

【化 2 7】

実施例25の誘導体: 酸塩化物を介して HATUまたは他のカップリング剤で、または 直接HBTUでマイクロ波においてカップリングするアシル誘導体



10

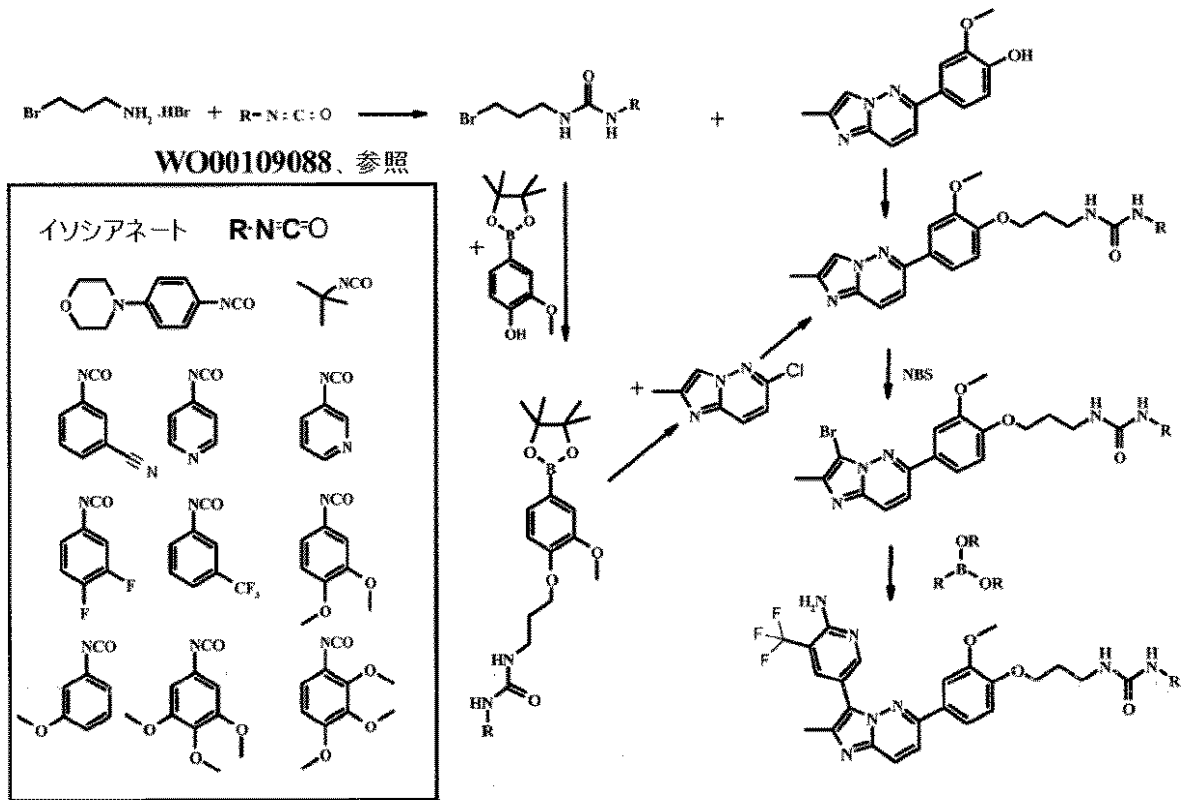
20

同様に、エチル誘導体 (実施例 2 4 の類似体) を製造することができる。

【 0 2 5 0】

【化 2 8】

実施例25の誘導体:ウレア



10

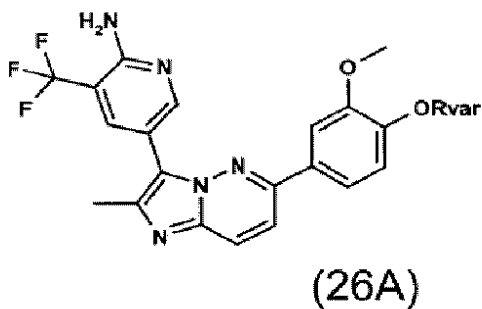
20

同様に、エチル誘導体（実施例 2 4 の類似体）を製造することができる。

【 0 2 5 1】

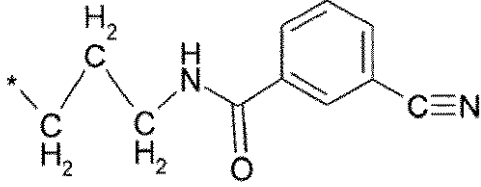
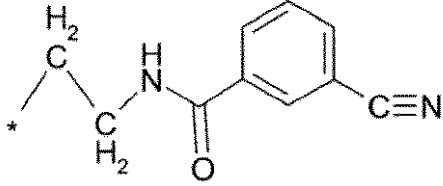
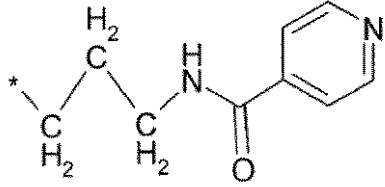
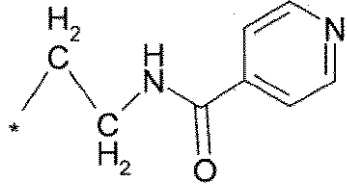
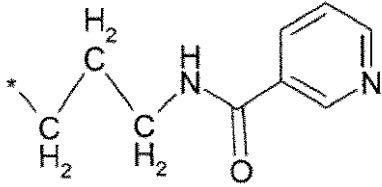
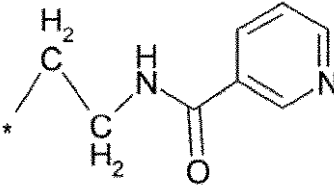
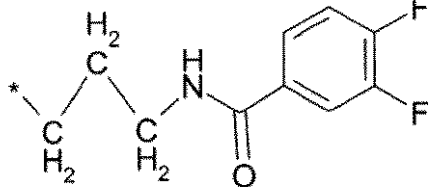
下記式（26A）の化合物を下記表をいくつかのデータと共に挙げる（アスタリスク（*）は分子の残りの酸素に結合している対応する部分 R var との結合の末端を示す）：

【表 6】



30

【表 7】

実施例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
26			
27		588	4.484
28			
29		564	3.337
30			
31		564	3.369
32		599	4.844

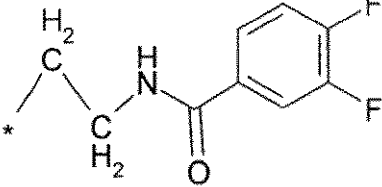
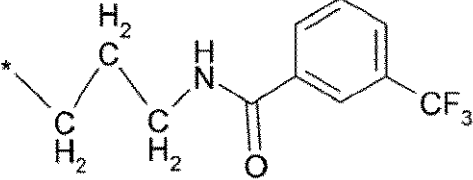
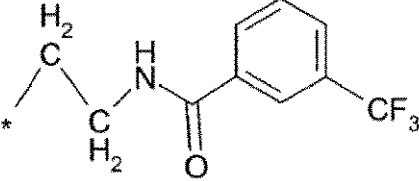
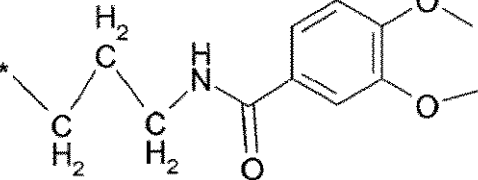
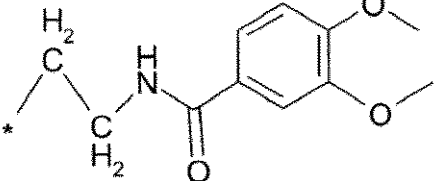
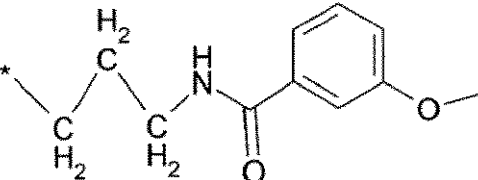
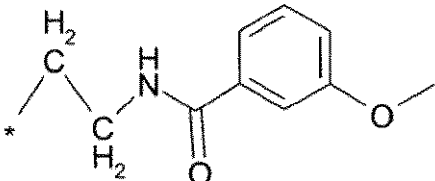
10

20

30

40

【表 8】

実施例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
33			
34			
35			
36			
37		623	4.31
38			
39		593	4.585

10

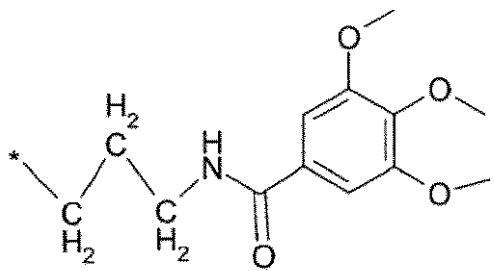
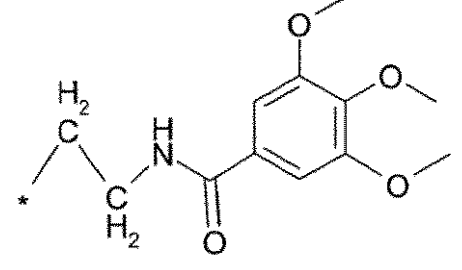
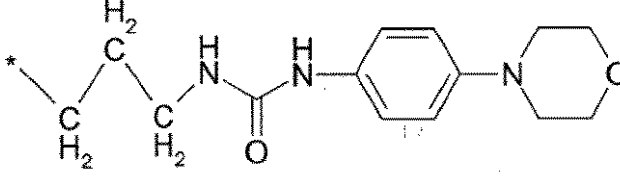
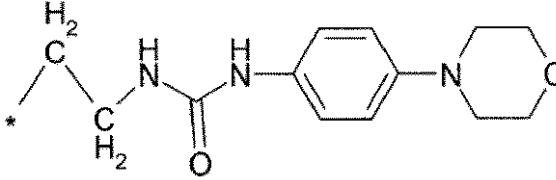
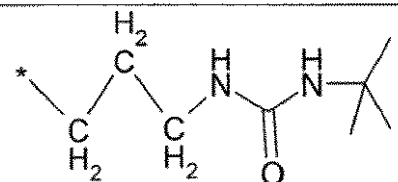
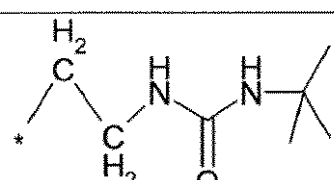
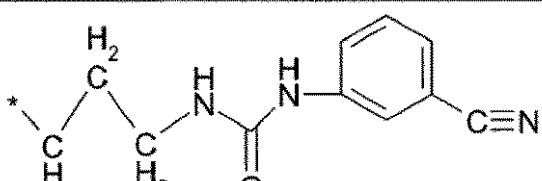
20

30

40

【 0 2 5 2 】

【表 9】

実施例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
40			
41		653	4.461
42			
43			
44			
45			
46			

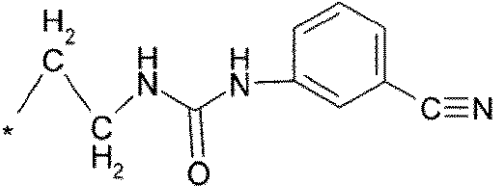
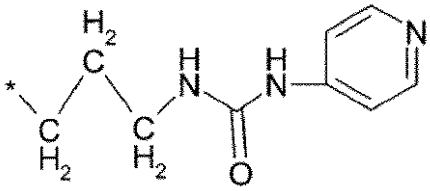
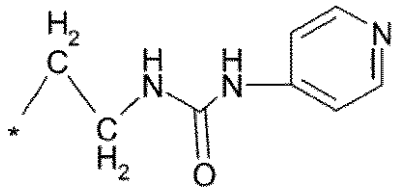
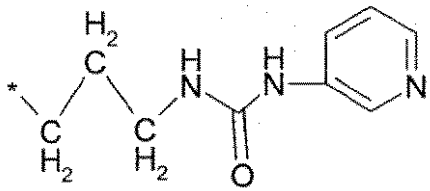
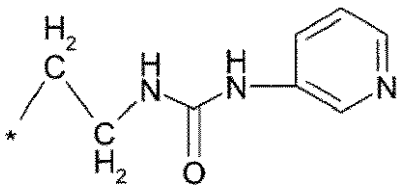
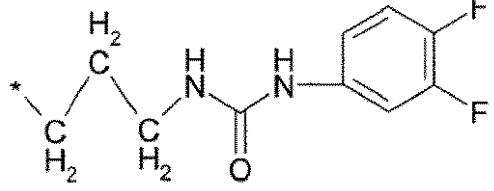
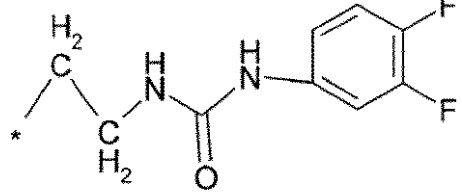
10

20

30

40

【表 10】

実施例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
47		603	4.616
48			
49			
50			
51		579	3.364
52			
53			

10

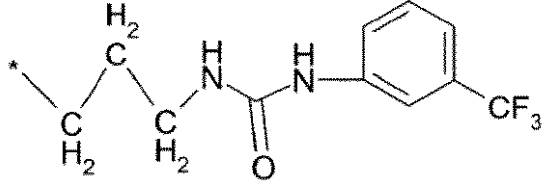
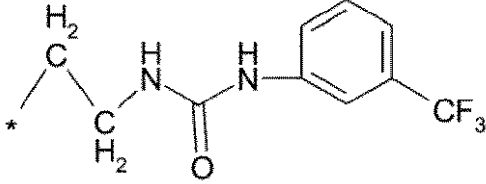
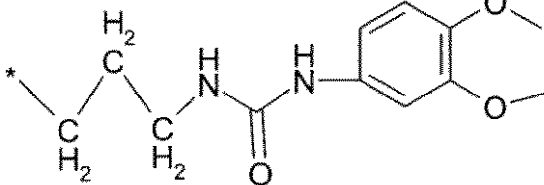
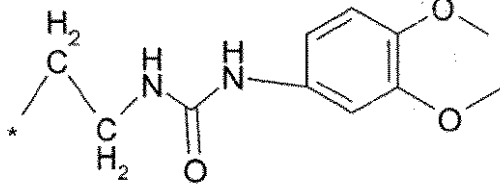
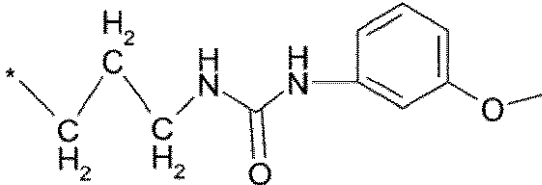
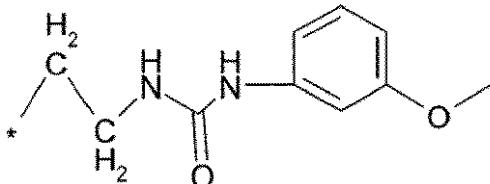
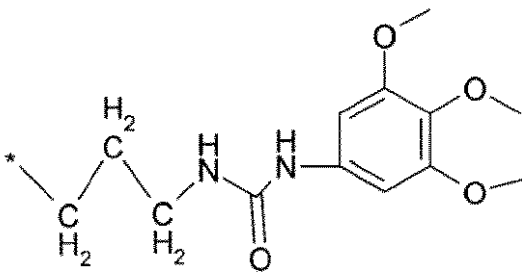
20

30

40

【 0 2 5 3 】

【表 1 1】

実施例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
54			
55		631	5.141
56			
57			
58		622	4.694
59		608	4.624
60			

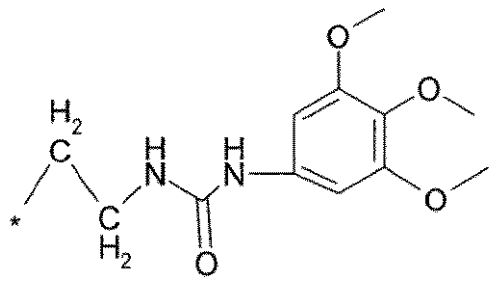
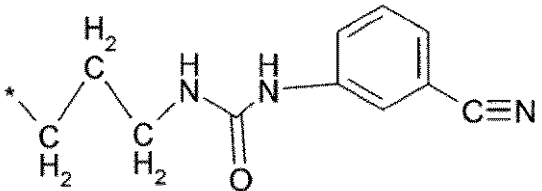
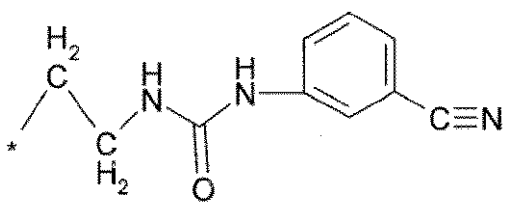
10

20

30

40

【表 1 2】

実施例	Rvar	ESI-MS+	HPLC
61		668	4.326
62			
63			

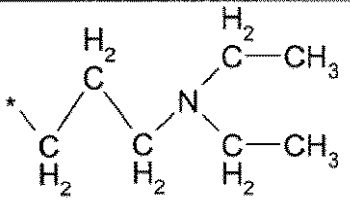
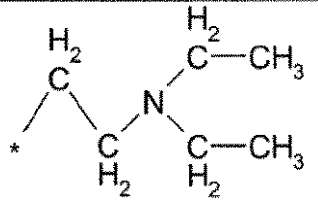
10

20

【 0 2 5 4】

下記実施例は、また、上記式(26A)の化合物であり、本明細書に記載されている方法により、もしくは方法と同様に、または具体的に記載されている方法のとおりに製造される：

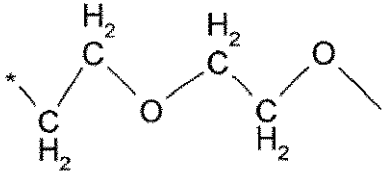
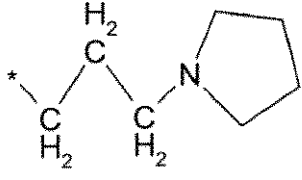
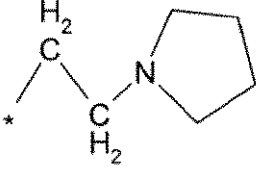
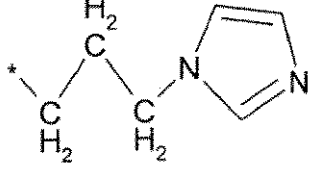
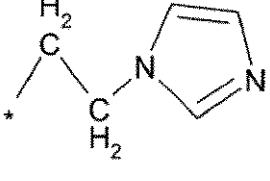
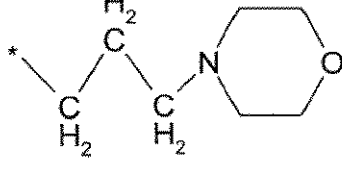
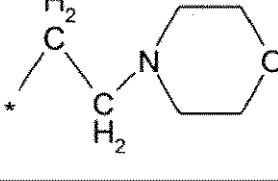
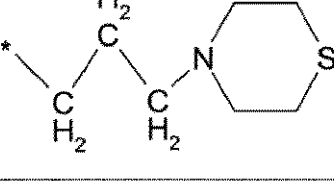
【表 1 3】

実施例	Rvar		
64			
65			

30

40

【表 1 4】

実施例	Rvar		
66	 <chem>CCOC(CC)C*</chem>		
67	 <chem>CCN(CC)C1CCCC1*</chem>		
68	 <chem>CCN(C)C1CCCC1*</chem>		
69	 <chem>CCN(CC)C1=CN=C1*</chem>		
70	 <chem>CCN(C)C1=CN=C1*</chem>		
71	 <chem>CCN(CC)C1CCOC1*</chem>		
72	 <chem>CCN(C)C1CCOC1*</chem>		
73	 <chem>CCN(CC)C1CCSC1*</chem>		

10

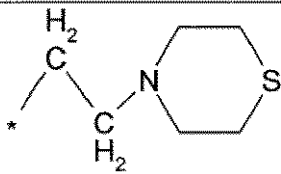
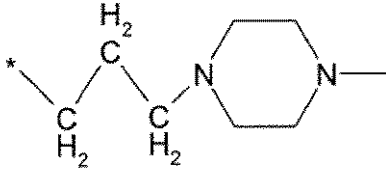
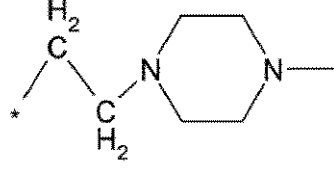
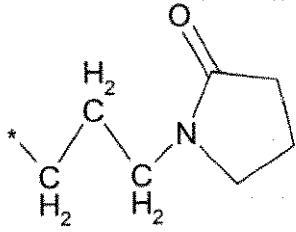
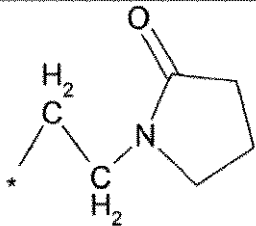
20

30

40

【 0 2 5 5 】

【表 15】

実施例	Rvar		
74			
75			
76			
77		541	4.074
78			

10

20

30

【0256】

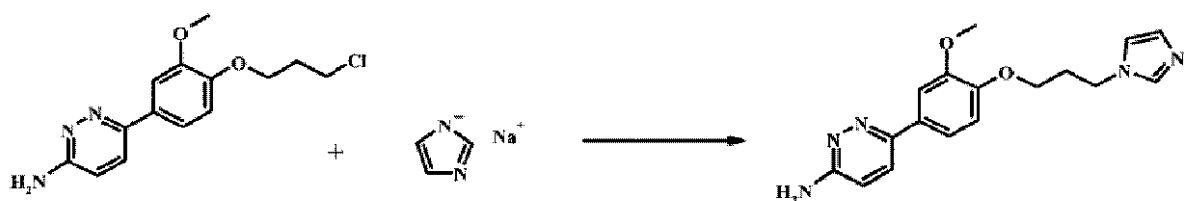
これらの化合物は2-アミノエチルまたは3-アミノプロピル基の代わりにRvarである以外、式25または24の化合物と同様に製造することができる。対応する前駆物質（または、化合物それ自体も）はOHが存在する出発物質からZがハロ、とりわけクロロまたはプロモである化合物Rvar-Zと反応させるか、またはZがOHであるときアールエテル合成の光延条件下で反応させることにより製造することができる。

【0257】

実施例69の出発物質（および実施例70も同様に）は下記のとおり製造される：

40

【化29】



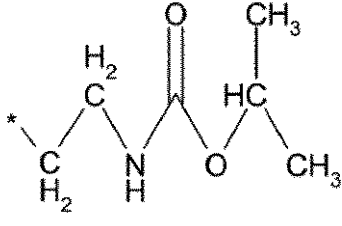
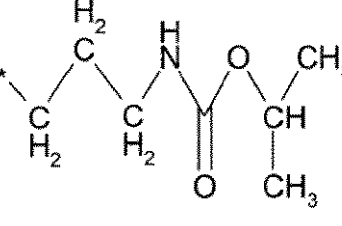
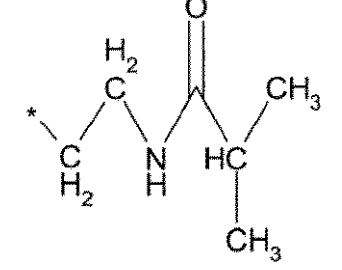
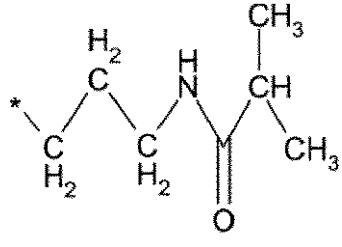
【0258】

下記実施例は、また、上記式(26)の化合物であり、本明細書に記載されている方法

50

により、もしくは方法と同様に、または具体的に記載されている方法のとおりに製造される：

【表 16】

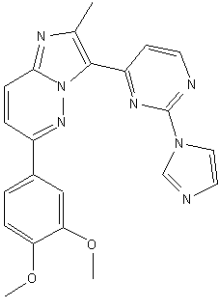
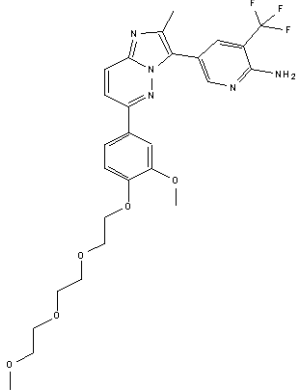
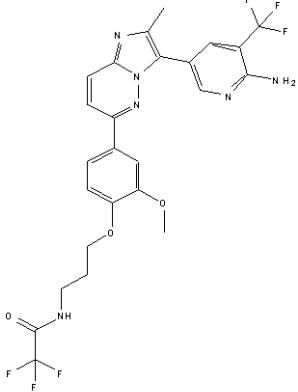
実施例	Rvar		
79		545	4.603
80		559.1	4.8
81		529	4.07
82		543.1	4.246

10

20

30

【表 17】

実施例番号	構造	化合物名	製造方法	ESI-M S+	HPLC
83		6-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-3-(2-イミダゾール-1-イル-ピリジン-4-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	方法A	414.1	3.85
84		5-[6-(3-メトキシ-4-[2-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-フェニル]-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)アミン	代わりに1-クロロ-2-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エタン]を使用して、実施例24(工程24.1-24.5)と同じ	562.1	4.219
85		N-(3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド	実施例25の副生成物	568.6	4.725

10

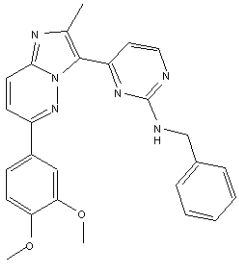
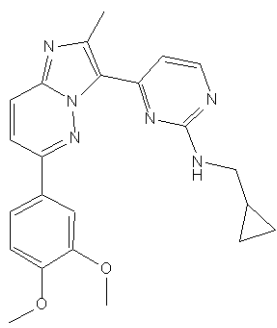
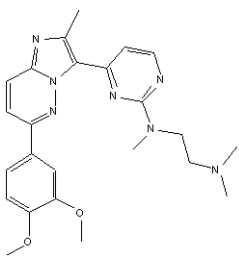
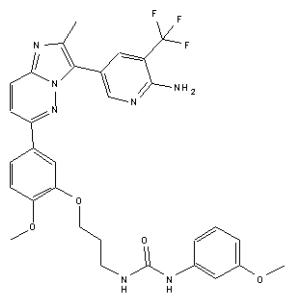
20

30

40

【 0 2 5 9 】

【表 18】

86		ベンジル-[4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ピリミジン-2-イル]-アミン	代わりにベンジルアミンを使用する方法A	453.2	5.096
87		シクロプロピルメチル-[4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ピリミジン-2-イル]-アミン	代わりにシクロプロパンメチルアミンを使用する方法A	417.2	4.76
88		N-[4-[6-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル]-ピリミジン-2-イル]-N,N',N'-トリメチル-エタン-1,2-ジアミン	代わりにN,N,N-トリメチレンジアミンを使用する方法A	448.2	3.522
89		1-(3-[5-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}-プロピル)-3-(3-メトキシフェニル)-ウレア	方法B、参照	622	4.691

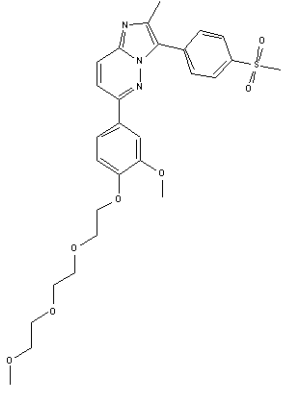
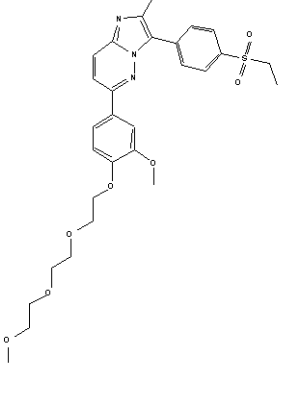
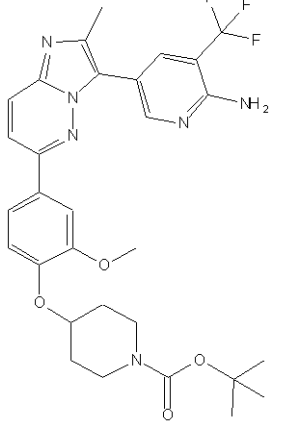
10

20

30

40

【表19】

90		3-(4-メタン スルホン ルホニル -フェニ ル)-6-(3-メ トキシ-4-[2-[2 -(2-メトキシ -エトキシ)-エ トキシ]-エト キシ]-フェ ニル)-2-メ チル-イミ ダゾ[1,2-b]ピ リダジン	代わりに4 -メタン スルホ ニル- ボロン 酸を 使用 して、 実施 例84 と同 じ	556.1	4.141
91		3-(4-エタ ンスル ホニル -フェ ニル)-6-(3- メトキ シ-4-[2-[2 -(2-メトキ シ-エトキ シ)-エトキ シ]-エトキ シ]-フェ ニル)-2-メ チル-イミ ダゾ[1,2-b]ピ リダジン	代わりに4 -エタ ンス ルホ ニル- ボロン 酸を 使用 して、 実施 例84 と同 じ	570	4.354
92		4-[4-[3-(6-ア ミノ-5-トリ フル オロメ チル-ピ リジン-3-イ ル)-2-メチ ル-イミ ダゾ[1,2-b]ピ リダジン-6- イル]-2-メ トキシ-フ ェノキシ]- ピペ リジン-1-カ ルボ ン酸tert-ブ チルエ ステ ル	代わりに4 -メタ ンス ルホ ニル オキシ -ピ ペリ ジン- 1-カ ルボ ン酸 tert- ブチ ルエ ステ ルを 使用 して、 実施 例24 (工 程24.1- 24.5) と同 じ	599	5.585

10

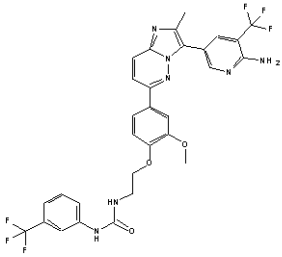
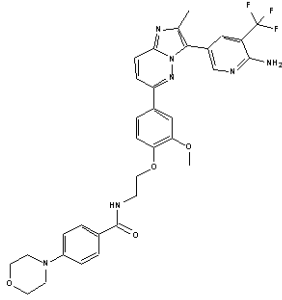
20

30

40

【0260】

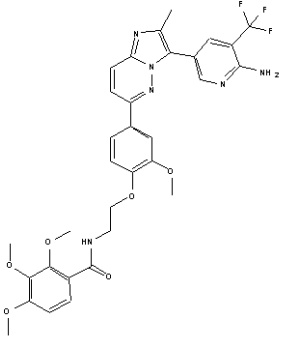
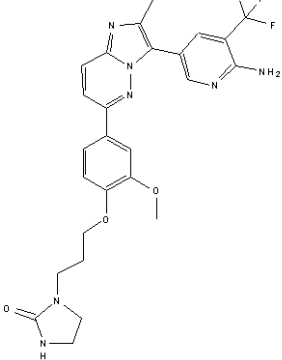
【表 20】

93		1-(2-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-エチル)-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ウレア	代わりに1-イソシナネート-3-トリフルオロメチル-ベンゼンを使用して、実施例89と同じ	646	5.285
94		N-(2-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-エチル)-4-モルホリン-4-イル-ベンズアミド	方法C、参照	648	4.327

10

20

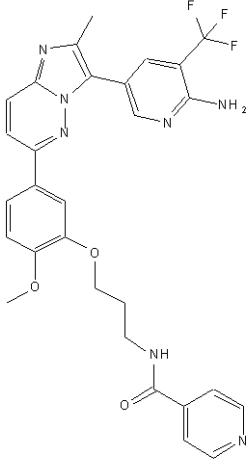
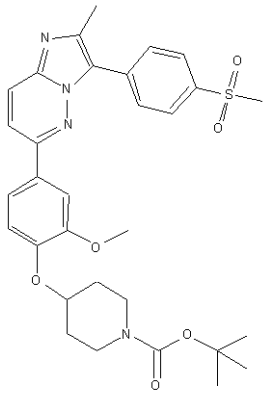
【表 2 1】

95		N-(2-(4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-エチル)-2,3,4-トリメトキシ-ベンズアミド	2,3,4-トリメトキシ-安息香酸を使用して、実施例94と同じ	653	4.751
96		1-(3-(4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-イミダゾリジン-2-オン	方法D、参照	542	3.865

10

20

【表 2 2】

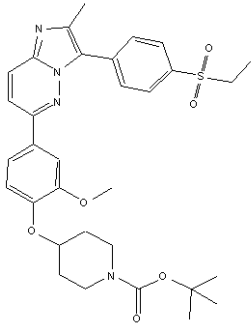
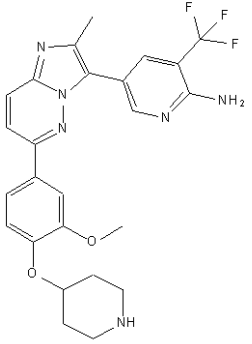
97		N-(3-{5-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-プロピル)-イソニコチンアミド	代わりに2-メトキシ-5-(2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)-フェノールおよびイソニコチン酸を使用して、実施例94と同じ	578	3.494
98		4-{4-[3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	代わりに4-メタンスルホニル-ボロン酸を使用して、実施例92と同じ	593.2	5.504

10

20

30

【表 2 3】

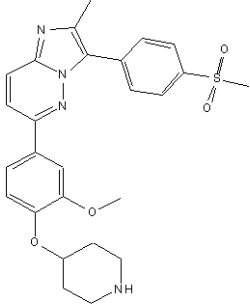
99		4-{4-[3-(4-エタンスルホニルフェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル	代わりに4-エタンスルホニルボロン酸を使用して、実施例92と同じ	607	5.693
100		5-{6-[3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル}-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン	4-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシフェノキシ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例92)から出発して、実施例11と同じ	498	3.18

10

20

30

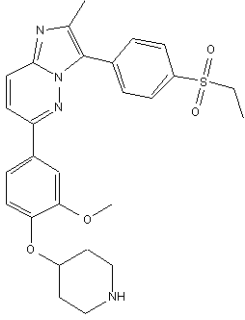
【表 2 4】

101		3-(4-メタン スルホニル-フェ ニル)-6-[3-メ トキシ-4-(ピペ リジン-4-イル オキシ)-フェニ ル]-2-メチル- イミダゾ[1,2-b] ピリダジン	4-{4-[3-(4 -メタン スルホニル- フェニル)- 2-メチル- イミダゾ[1 ,2-b]ピリ ダジン-6- イル]-2-メ トキシ-フ ェノキシ}- ピペリジ ン-1-カル ボン酸tert -ブチルエ ステル(実 施例98)か ら出発し て、実施例 11と同じ	493.1	3.072
-----	---	--	--	-------	-------

10

20

【表 2 5】

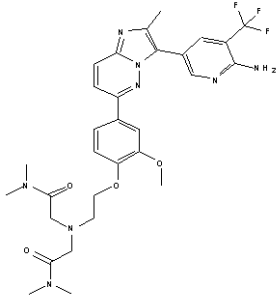
102		3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-6-[3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン	4-{4-[3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例99)から出発得して、実施例11と同じ	507	3.295
-----	---	--	--	-----	-------

10

20

30

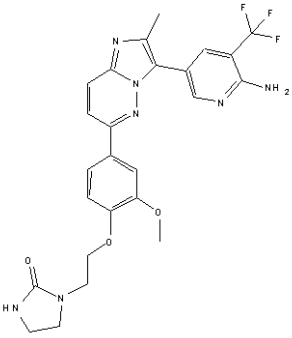
【表 26】

103		<p>2-[(2-(4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-2-メトキシ-フェノキシ)-エチル)-ジメチルカルバモイルメチル-アミノ]-N,N-ジメチル-アセトアミド</p>	<p>代わりに5-(6-[4-(3-アミノ-ピロポキシ)-3-メトキシ-フェニル]-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン(実施例25)およびN,N-ジメチルクロロアセトアミドを使用して実施例96と同じ</p>	629	3.302
-----	---	---	---	-----	-------

10

20

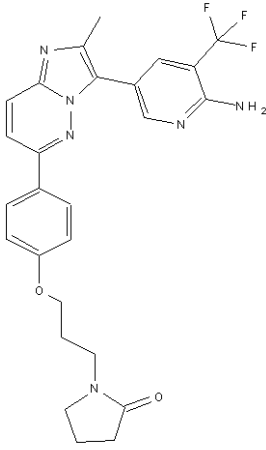
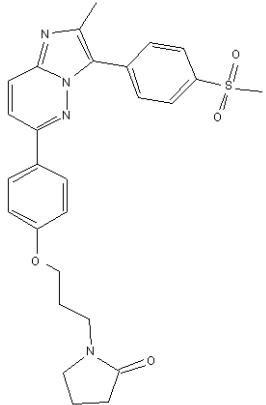
【表 27】

104		<p>1-(2-{4-[3-(6- アミノ-5-トリ フルオロメチル -ピリジン-3-イ ル)-2-メチル- イミダゾ[1,2-b] ピリダジン-6- イル]-2-メトキ シ-フェノキシ} -エチル)-イミ ダゾリジン-2- オン</p>	<p>代わりに メタンス ルホン酸2 -(2-オキソ -イミダゾ リジン-1- イル)-エチ ルエステ ルを使用 して実施 例24(工程2 4.1-24.5) と同じ</p>	528	3.713
-----	---	---	---	-----	-------

10

20

【表 28】

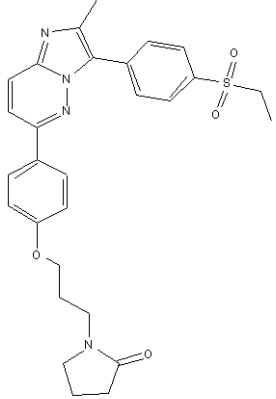
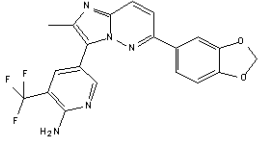
105		1-(3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシ}プロピル)-ピロリジン-2-オン	代わりに4-ヒドロキシフェニル-ボロン酸およびメタンスルホン酸3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-プロピルエステルを使用して実施例24(工程24.1-24.5)と同じ	511.1	4.206
106		1-(3-{4-[3-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシ}プロピル)-ピロリジン-2-オン	代わりに4-メタンスルホニル-ボロン酸を使用して実施例105と同じ	505.1	4.104

10

20

30

【表 29】

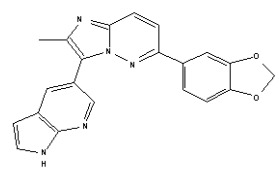
107		1-(3-{4-[3-(4-エタンスルホニル-フェニル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシ}-プロピル)-ピロリジン-2-オン	代わりに4-エタンスルホニル-ボロン酸を使用して実施例105と同じ	519.1	4.307
108		5-(6-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン	代わりにベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸および5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イルアミン(実施例24;24.3)を使用して実施例19と同じ	414	4.358

10

20

30

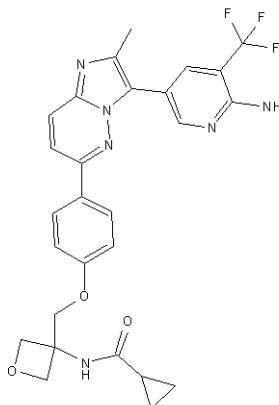
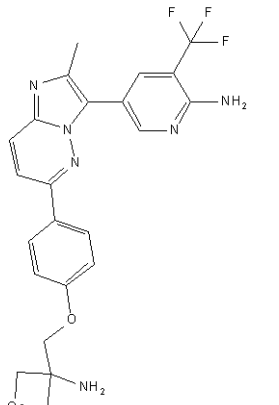
【表 3 0】

109		6-ベンゾ[1,3]ジ オキソール-5- イル-2-メチル- 3-(1H-ピロロ[2 ,3-b]ピリジン- 5-イル)-イミダ ゾ[1,2-b]ピリダ ジン	代わりに5 -(4,4,5,5- テトラメ チル-[1,3, 2]ジオキサ ボロラン- 2-イル)-1 H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジンを使用 して実施例 108と同じ	370.1	4.117
-----	---	---	---	-------	-------

10

【 0 2 6 1】

【表 3 1】

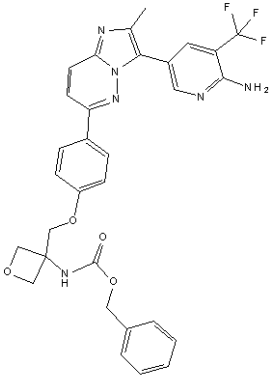
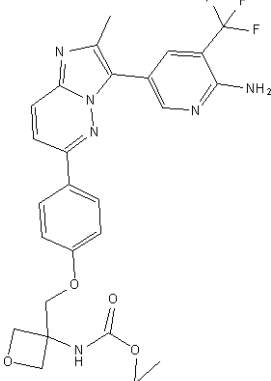
110		シクロプロパン カルボン酸(3-{ 4-[3-(6-アミノ -5-トリフルオ ロメチル-ピリ ジン-3-イル)-2 -メチル-イミダ ゾ[1,2-b]ピリダ ジン-6-イル]- フェノキシメチ ル}-オキセタン -3-イル)-アミ ド	本文参照		
111		5-{6-[4-(3-アミ ノ-オキセタン- 3-イルメトキシ)-フェニル]-2- メチル-イミダ ゾ[1,2-b]ピリダ ジン-3-イル]-3 -トリフルオロ メチル-ピリジ ン-2-イルアミ ン	本文参照		

20

30

40

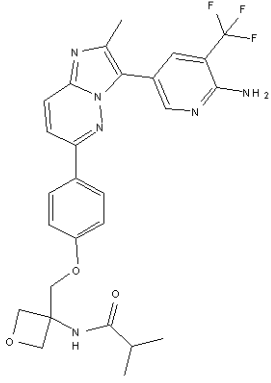
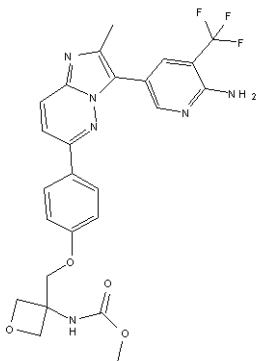
【表 3 2】

112		(3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル}-オキシセタン-3-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル	本文参照		
113		(3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル}-オキシセタン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル	本文参照		

10

20

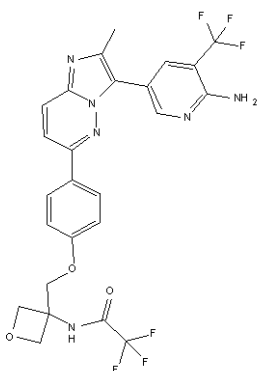
【表 3 3】

114		N-(3-(4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル)-オキセタン-3-イル)-イソブチルアミド	本文参照		
115		(3-(4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル)-オキセタン-3-イル)-カルバミン酸メチルエステル	本文参照		

10

20

【表 3 4】

116		N-(3-(4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル)-オキセタン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロ-アセトアミド	本文参照		
-----	---	---	------	--	--

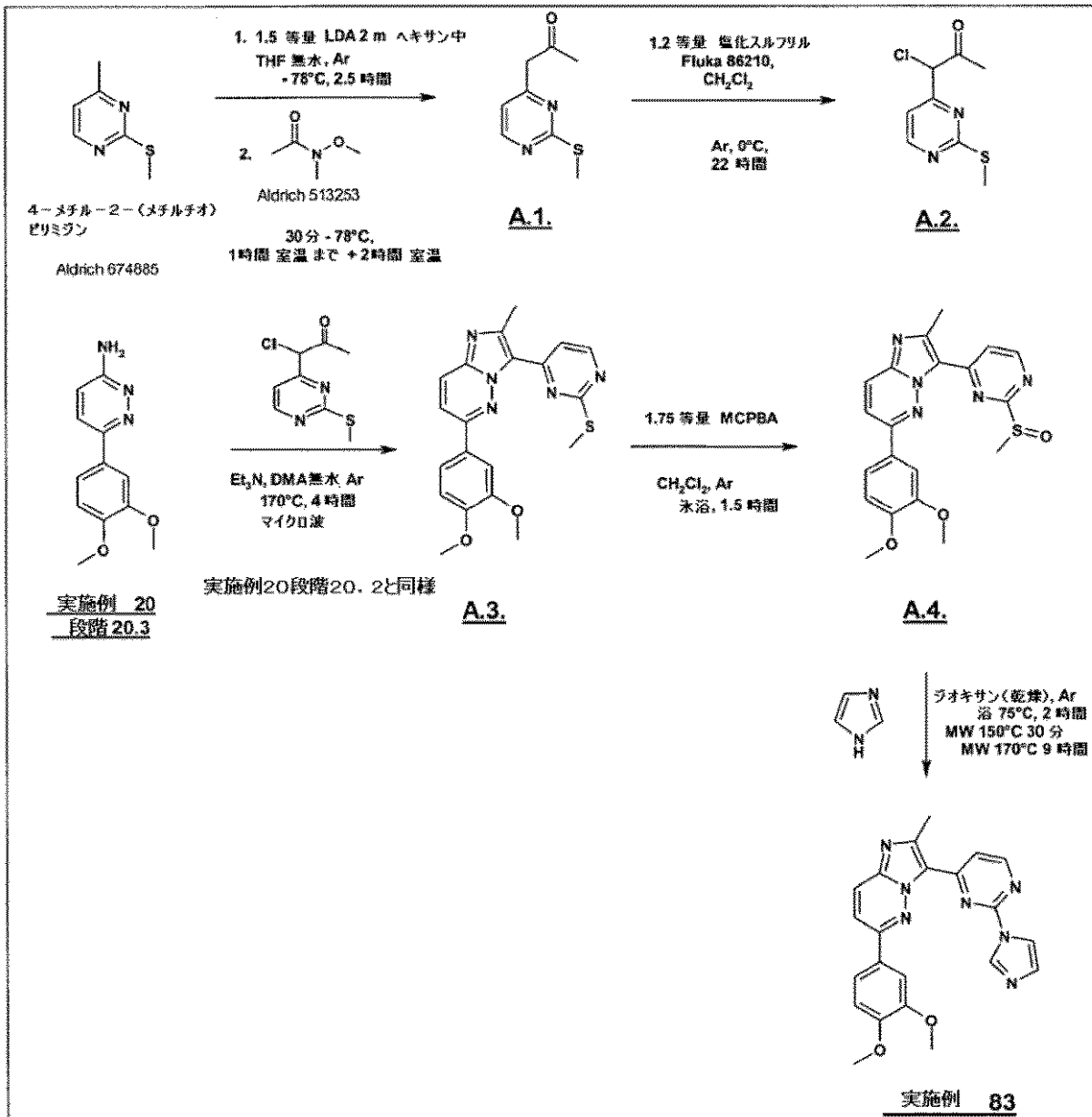
30

40

【0262】

合成方法 A

【化 3 0】



10

20

30

【 0 2 6 3】

実施例 83 : 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (2 - イミダゾール - 1 - イル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン

ジオキササン (2 mL) に溶解した 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (2 - メタンスルフィニル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 b] ピリダジン (方法 A 、 段階 A . 4) (45 mg ; 0 . 075 mmol) を含む乾燥バイアル (アルゴンでフラッシュした) にイミダゾール (15 . 3 mg ; 0 . 224 mmol) を加え、混合物を 75 で 2 時間撹拌を続ける。この後、混合物を電子レンジで 1 時間 100

で、次に 30分 150 で、次に 7時間 170 で加熱し、反応を完了させる。溶媒の減圧下除去後、残渣を CH₂Cl₂ (30 mL) に取り、NaHCO₃ (飽和溶液 ; 20 mL) および塩水 (20 mL) で洗浄する。合わせた有機部を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い (Redisep 12 g ; CH₂Cl₂ / CH₃OH / NH₄OH (32%) 98 : 2 . 0 . 2) 、表題化合物 (25 . 5 mg) を黄色の粉末として得る。表題化合物 : MS (ES I⁺) : m / z = 414 . 1 (M + H)⁺ ; HPLC : tRet = 3 . 850 分。

【 0 2 6 4】

段階 A . 1 : 4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (A . 1)

50

4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (14 g ; 94 . 9 m M o l) を無水 T H F にアルゴン下で溶解し、 - 78 に冷却する。60分以内に、温度を < - 75 に維持しながら L D A (ヘキサン中の 2 M の溶液 ; 71 m L ; 140 m M o l) を滴下する。攪拌を 3 時間続け、次に N - メトキシ - N - メチルアセトアミド (10 . 0 g ; 94 . 9 m M o l) を - 75 で加える。この後、冷却を止め、混合物を室温で 3 時間攪拌する。溶媒を減圧除去後、残渣を C H ₂ C l ₂ (250 m L) に取り、水 (100 m L) および塩水 (100 m L) で洗浄する。合わせた有機部を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い (R e d i s e p 40 g ; ヘキサン / E t O A c 3 / 1)、表題化合物 (4 . 29 g) を黄色の油状物として得る。表題化合物 : M S (E S I ⁺) : m / z = 183 . 1 (M + H) ⁺ ; H P L C : t R e t = 3 . 714 分。

【 0265 】

段階 A 2 : 1 - クロロ - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - プロパン - 2 - オン (A . 2)

4 - メチル - 2 - メチルスルファニル - ピリミジン (A . 1) (方法 A、段階 A . 1) (0 . 8 g ; 4 . 39 m M o l) をアルゴン雰囲気下で C H ₂ C l ₂ (10 m L) に溶解し、 0 - 4 に冷却する。60分以内に、C H ₂ C l ₂ (10 m L) に溶解した塩化スルフルル (0 . 431 μ L ; 5 . 26 m M o l) の溶液を滴下し、攪拌を 0 で 19 時間続ける。この後、塩化スルフルル (0 . 107 μ L ; 1 . 31 m M o l) を加え、攪拌をさらに 1 . 5 時間続ける。この反応混合物に、水 (22 m L、冷) を滴下し、次に C H ₂ C l ₂ を加える。有機層を水 (1 x、冷) および塩水に抽出する。水層を水 (2 x、冷) に逆抽出し、合わせた有機部を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。粗生成物 (黄色の油状物 ; 850 m g) をさらなる精製なしに次の工程に使用する。表題化合物 : M S (E S I ⁺) : m / z = 217 . 1 (M + H) ⁺ ; H P L C : t R e t = 6 . 248 分。

【 0266 】

段階 A . 3 : 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (A . 3)

6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - ピリダジン - 3 - イルアミン (実施例 20 ; 段階 20 . 2) (410 m g ; 1 . 70 m M o l) および 1 - クロロ - 1 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - プロパン - 2 - オン (方法 A、段階 A . 2) (639 m g ; 2 . 55 m M o l) を D M A (12 m L) にアルゴン雰囲気下で溶解し、次に E t ₃ N (0 . 538 m L ; 3 . 82 m M o l) を加え、次に混合物を攪拌下で 170 で電子レンジで加熱する。室温に冷却後、混合物から溶媒を減圧下除去する。

残渣を C H ₂ C l ₂ に取り、水 (2 x) および塩水 (1 x) で洗浄する。合わせた有機部を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い (R e d i s e p 40 g ; E t O A c で溶離する)、表題化合物 (0 . 385 g) を黄色の油状物として得る。表題化合物 : M S (E S I ⁺) : m / z = 394 . 1 (M + H) ⁺ ; H P L C : t R e t = 5 . 218 分。

【 0267 】

段階 A . 4 : 6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 3 - (2 - メタンスルフィニル - ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 b] ピリダジン (A . 4)

6 - (3 , 4 - ジメトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 3 - (2 - メチルスルファニル - ピリミジン - 4 - イル) - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン (方法 A、段階 A . 3) (374 m g ; 0 . 644 m M o l) を C H ₂ C l ₂ (25 m L) にアルゴン雰囲気下で溶解し、 0 - 4 に冷却する。15分以内に、3 - クロロ過安息香酸 (278 m g ; 1 . 128 m M o l) を少しずつ加え、混合物を 0 で 90 分攪拌を続ける。

反応混合物を水で希釈し、C H ₂ C l ₂ に抽出し、水 (2 x) および塩水 (1 x) で洗浄する。合わせた有機部を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い (R e d i s e p 1 g ; C H ₂ C l ₂ /

10

20

30

40

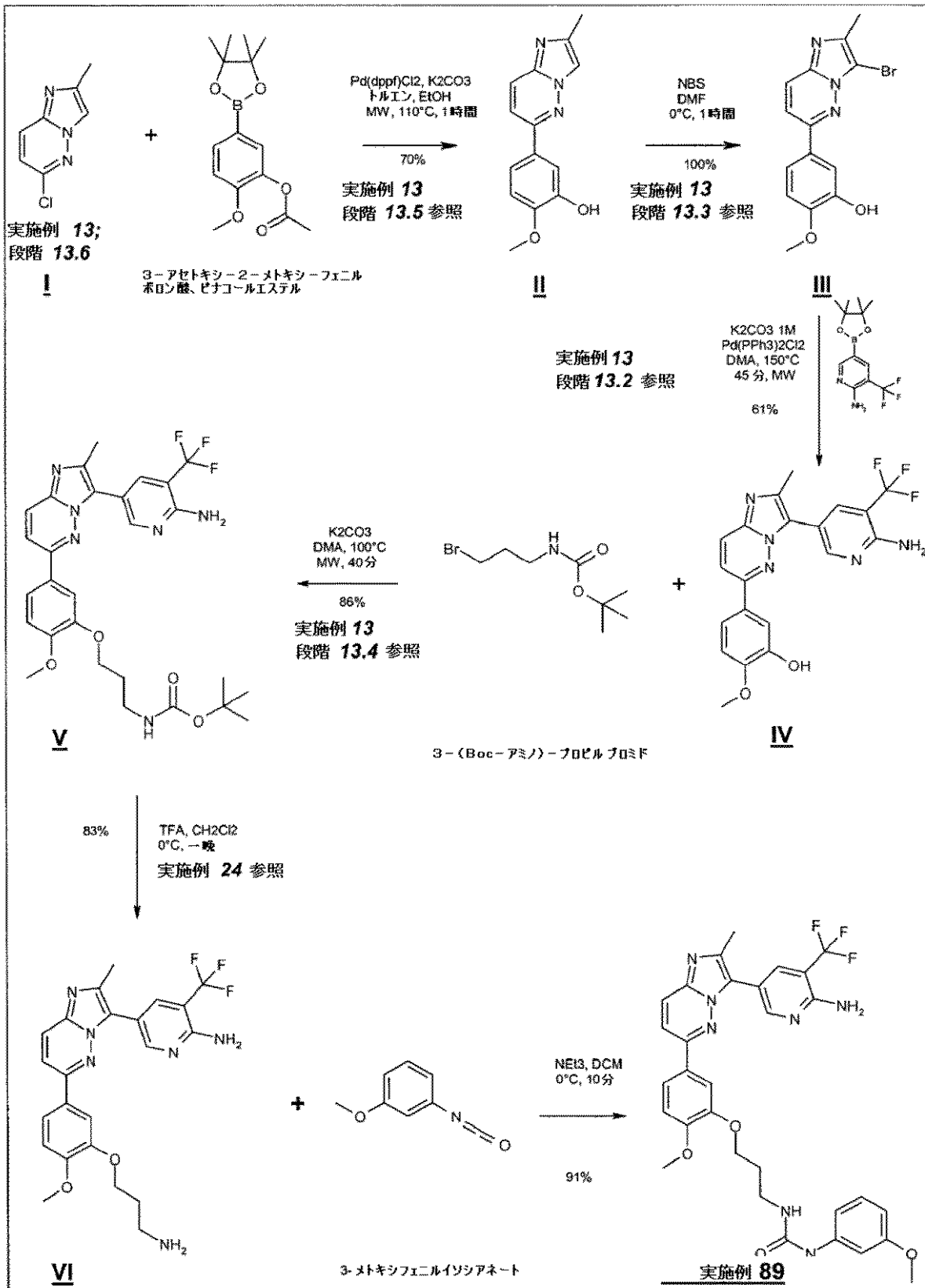
50

EtOAcで溶離する)、表題化合物(0.189g)をベージュ色の泡状物として得る。表題化合物: MS(ESI⁺): m/z = 410.1 (M+H)⁺; HPLC: t_R = 3.795分。

【0268】

合成方法 B

【化31】



10

20

30

40

50

【0269】

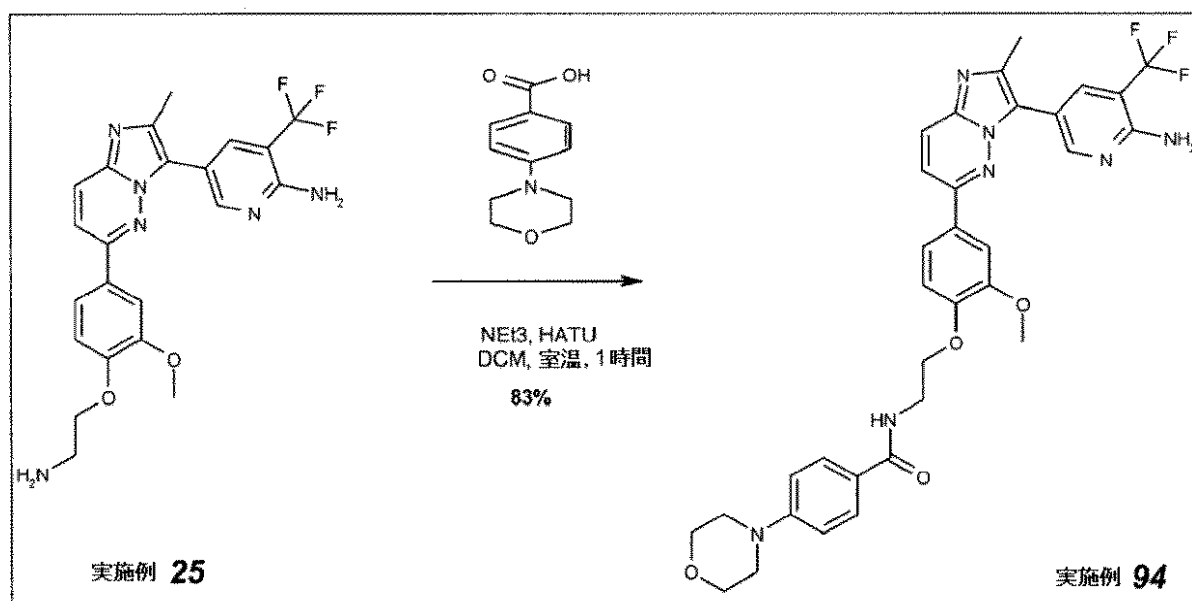
実施例 89: 1 - (3 - { 5 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ } - プロピル) - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア

DMF (1 m L) 中の 5 - { 6 - [3 - (3 - アミノ - プロボキシ) - 4 - メトキシ - フェニル] - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル } - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (V I) (3 5 m g ; 0 . 0 7 4 m M o l)、トリエチルアミン (1 0 . 8 μ L ; 0 . 0 7 7 8 m M o l) の溶液に 0 で 3 - メトキシフェニルイソシアネート (9 . 4 6 μ L ; 0 . 0 7 3 3 m M o l) を加え、混合物を 1 0 分 0 で 10 分 0 で 攪拌を続ける。NaHCO₃ (飽和溶液、2 m L) を加え、さらに 1 0 分 0 で 攪拌を続ける。反応混合物を CH₂Cl₂ および数滴の EtOH (2 x) に抽出する。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い (Redisep 4 g ; CH₂Cl₂ / EtOAc / MeOH 100 / 0 / 0 から 90 / 8 / 2 で溶離する)、表題化合物 (4 2 m g) を黄色の粉末として得る。表題化合物: MS (ESI⁺) : m / z = 6 2 2 (M + H)⁺ ; HPLC : tRet = 4 . 6 9 1 分。

【0270】

合成方法 C

【化32】



【0271】

実施例 94: 1 - (3 - { 5 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ } - プロピル) - 3 - (3 - メトキシ - フェニル) - ウレア

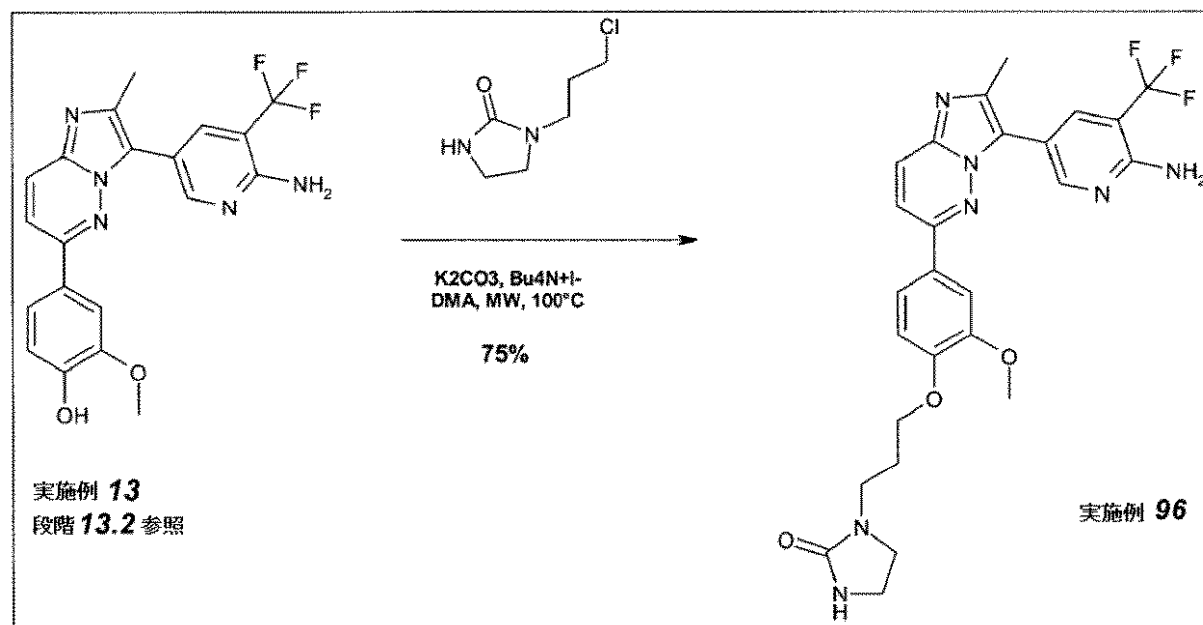
CH₂Cl₂ (2 m L) 中の HATU (3 4 m g ; 0 . 0 8 9 m M o l)、トリエチルアミン (3 0 μ L) および 4 - モルホリン - 4 - イル - 安息香酸 (2 7 m g ; 0 . 1 3 m M o l) の溶液を室温で 1 0 分 攪拌する。次に CH₂Cl₂ (2 m L) 中の 5 - { 6 - [4 - (2 - アミノ - エトキシ) - 3 - メトキシ - フェニル] - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル } - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (実施例 2 5) (4 0 m g ; 0 . 0 8 7 m M o l) の溶液を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌を続ける。反応混合物を CH₂Cl₂ / MeOH (9 / 1) および水に抽出する。水層を CH₂Cl₂ で洗浄する。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い (Redisep 4 g ; CH₂Cl₂ / EtOAc / MeOH 100 / 0 / 0 から 30 / 24 / 6 で溶離する)、表題化合物 (4 7 m g) を黄色の粉末として得る。表題化合物: MS (ESI

⁺) : m / z = 648 (M + H)⁺ ; HPLC : tRet = 4.327分。

【0272】

合成方法 D

【化33】



10

20

【0273】

実施例 96 : 1 - (3 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノキシ } - プロピル) - イミダゾリジン - 2 - オン

4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - 2 - メトキシ - フェノール (実施例 13 ; 段階 13.2、参照) (50 mg ; 0.12 mmol)、1 - (3 - クロロプロピル) - イミダゾリジノン (20 mg ; 0.123 mmol)、K₂CO₃ (18 mg ; 0.130 mmol) およびヨウ化テトラブチル - アンモニウム (4 mg ; 0.011 mmol) の混合物を DMA (3 mL) に溶解し、1時間120℃、次に90分120℃で電子レンジで攪拌する。反応混合物をCH₂Cl₂および水に抽出する。水層をCH₂Cl₂で洗浄する。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾取し、溶媒を減圧下除去する。精製をシリカゲルクロマトグラフィーにより行い (Redisep 4 g ; CH₂Cl₂ / EtOAc / MeOH 100 / 0 / 0 から 0 / 80 / 20 で溶離する)、表題化合物 (49 mg) を粉末として得る。表題化合物 : MS (ESI⁺) : m / z = 542 (M + H)⁺ ; HPLC : tRet = 3.865分。

30

【0274】

分析 HPLC 条件 :

系 2

直線勾配 2 - 100% の CH₃CN (0.1% の TFA) および H₂O (0.1% の TFA) 7分 + 100% の CH₃CN (0.1% の TFA) 2分 ; 215 nm で検出、流速 1 mL / 分 30 。カラム : Nucleosil 100 - 3 C18HD (125 × 4 mm)

40

【0275】

実施例 110 : シクロプロパンカルボン酸 (3 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - フェノキシメチル } - オキサタン - 3 - イル) - アミド

磁気攪拌棒を備えた 5 mL パイアルにおいて、50 mg (0.064 mmol) の 5 - { 6 - [4 - (3 - アミノ - オキサタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 2 - メチル

50

- イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル } - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (製造のために、実施例 1 1 1、参照) および 2 2 . 4 μ L (0 . 1 5 9 m m o l) のトリエチルアミンを 1 m l の $C H_2 C l_2$ に窒素下で溶解する。その後、0 . 5 m l の $C H_2 C l_2$ 中の 5 . 9 μ L (0 . 0 6 4 m m o l) のシクロプロパンカルボニルクロライドの溶液を室温でゆっくり加える。完全に添加後、もはや出発物質は H P L C または M S で検出することができない。反応混合物を濾過し、溶媒を蒸発させる。粗生成物を分取 H P L C により精製する。純粋な生成物を含む画分を炭酸水で処理し、次に溶媒を蒸発させる。残渣を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液に分割し、有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、表題化合物を黄色の固体として得る。M S - E S : (M + 1) = 5 3 9 . 1、H P L C : t_R = 4 . 9 3 4 分。(系 2) M . p . 1 9 1 - 1 9 3 。

【 0 2 7 6 】

実施例 1 1 1 : 5 - { 6 - [4 - (3 - アミノ - オキセタン - 3 - イルメトキシ) - フェニル] - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル } - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン

0 . 6 7 g (~ 0 . 9 4 m m o l) の粗 (3 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - フェノキシメチル } - オキセタン - 3 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル (製造のために、段階 1 1 1 . 1、参照) を 5 b a r および室温で 3 0 m l の T H F 中の 1 0 % のパラジウム炭素 (0 . 1 5 g) と水素化することにより脱保護する。1 8 時間後、水素化を停止し、触媒をハイフロパッドを介して濾取する。溶媒を蒸発させ、粗物質を $C H_2 C l_2$ に取り、2 N の塩酸に抽出する。有機相を水に逆抽出し、水相を $C H_2 C l_2$ で洗浄する。その後、合わせた水性抽出物の pH を水酸化ナトリウム溶液の添加により ~ 1 0 に調節する。 $C H_2 C l_2$ (3 x) で抽出し、次に $N a_2 S O_4$ で乾燥させ、溶媒を蒸発させ、表題化合物を黄色の固体として得る。M S - E S : (M + 1) 4 7 1 . 1、H P L C : t_R = 4 . 1 7 7 分。(系 2) M . p . 1 9 8 - 2 0 0 。

【 0 2 7 7 】

段階 1 1 1 . 1 実施例 1 1 2 (3 - { 4 - [3 - (6 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル] - フェノキシメチル } - オキセタン - 3 - イル) - カルバミン酸ベンジルエステル

1 . 5 g (9 0 %、~ 3 . 0 7 m m o l) の { 3 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェノキシメチル] - オキセタン - 3 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル (製造のために、段階 1 1 1 . 2、参照)、1 . 1 7 g (9 5 %、3 . 3 9 m m o l) の 5 - (6 - クロロ - 2 - メチル - イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン、1 3 8 m g (9 8 %、0 . 1 6 6 m m o l) の $P d C l_2$ (d p p f)、1 . 5 2 g (1 1 . 0 m m o l) の炭酸カリウム、2 0 m L のエタノールおよび 4 0 m l のトルエンの混合物を含む 1 0 0 m L フラスコを窒素でバージする。次に混合物を還流下で 8 時間加熱する。この後、ほんの微量の出発物質が H P L C で検出することができる。反応混合物をハイフロパッドを介して濾過し、溶媒を蒸発させる。残渣を酢酸エチルでトリチュレートし、濾過し、表題化合物を黄色の固体として得る。M S : (M + 1) = 6 0 5 . 0 ; H P L C : t_R = 5 . 6 6 9 分。(系 2) M . p . 2 0 9 - 2 1 2 。

【 0 2 7 8 】

段階 1 1 1 . 2 { 3 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - フェノキシメチル] - オキセタン - 3 - イル } - カルバミン酸ベンジルエステル

3 . 1 g (9 5 %、7 . 5 1 m m o l) の [3 - (4 - プロモ - フェノキシメチル) - オキセタン - 3 - イル] - カルバミン酸ベンジルエステル (製造のために、段階 1 1 1 . 3、参照)、2 . 1 6 g (8 . 2 5 m m o l) のビス - (ピナコラト) ジボラン、2 7 1

10

20

30

40

50

mg (98%、0.368)のPd(PPh₃)₂Cl₂、1.55g(15.8mmol)の酢酸カリウムおよび80mlのトルエンの混合物を含む250mLフラスコを窒素でパージする。次に混合物を還流温度で16時間加熱する。この後、出発物質はHPLCおよびMSで検出することができない。反応混合物をハイフロパッドを介して濾過し、溶媒を蒸発させる。褐色の残渣をヘキサン/酢酸エチル 9:1から8:2の勾配を使用するCombiFlash Companion (Isco Inc.)で40gのシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製する。純粋な画分を合わせ、溶媒を蒸発させると、表題化合物が無色な樹脂として残る。MS: (M+1) = 440.0; HPLC: t_R = 4.703分。(系2) Rf (ヘキサン/EtOAc 2:1) = 0.5。

【0279】

段階111.3 [3-(4-プロモ-フェノキシメチル)-オキセタン-3-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

250mLフラスコ中の2g(6.83mmol)の3-(4-プロモ-フェノキシメチル)-オキセタン-3-カルボン酸(製造のために、段階111.4、参照)、0.79mL(7.5mmol)のベンジルアルコール、1.8mL(~90%、7.49mmol)のDPPA、1.06mL(7.5mmol)のトリエチルアミンおよび75mLのトルエンの混合物を100に窒素下で5時間加熱する。この後、ほんの微量の出発物質をHPLCで検出され得る。冷却後、反応混合物をNaHCO₃溶液で洗浄する。水相をトルエンに抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させる。溶媒を蒸発させ、油状物を得、これをヘキサン/酢酸エチル 9:1から8:2の勾配を使用するCombiFlash Companion (Isco Inc.)で80gのシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製する。純粋な画分を合わせ、溶媒を蒸発させると、表題化合物が無色な固体として残る。MS: (M+1) = 392.0/393.9; HPLC: t_R = 7.081分。(系2) Rf (ヘキサン/EtOAc 2:1) = 0.4; M.p. 101-103。

【0280】

段階111.4 3-(4-プロモ-フェノキシメチル)-オキセタン-3-カルボン酸

冷却器、攪拌棒および窒素挿入口を備えた500mL三口フラスコに6g(95%、20.9mmol)の[3-(4-プロモ-フェノキシメチル)-オキセタン-3-イル]-メタノール(製造のために、段階111.5、参照)、0.333g(2.09mmol)のTEMPO、240mLのアセトニトリルおよび120mLのリン酸バッファー(pH7)を入れる。5.6g(49.5mmol)のNaClO₂(亜塩素酸ナトリウム)、0.72mL(1.04mmol)の11%の次亜塩素酸ナトリウム溶液および30mLの水の溶液を室温に加え、混合物を77で20時間加熱する。冷却後、アセトニトリルを蒸発させ、水性残渣を酢酸エチルで洗浄し、2NのHClで酸性化し、酢酸エチルに抽出する。有機抽出物を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、無色の残渣を得る。最初に、酢酸エチル洗浄液をNaHCO₃溶液に抽出し、水相を2NのHClで酸性化する。次にこの水相をCH₂Cl₂に抽出し、有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、無色の固体を得る。HPLC分析によると、両方の残渣は同一である。それらを再溶解し、合わせ、溶媒を蒸発させ、表題化合物を無色の固体として得る。MS: (M+1) = 285/287.2; HPLC: t_R = 5.845分。(系2); M.p. 122-124。

【0281】

段階111.5 [3-(4-プロモ-フェノキシメチル)-オキセタン-3-イル]-メタノール

冷却器、攪拌棒および窒素挿入口を備えた250mL三口フラスコに7.5g(62.2mmol)の(3-ヒドロキシメチル-オキセタン-3-イル)-メタノール(製造のために、段階111.6、参照)、11g(62.3mmol)の4-プロモフェノール、16.7g(62.2mmol)のトリフェニルホスフィンおよび120mLのTHFを入れる。その後、12.3mL(62.2mmol)のアゾジカルボン酸ジイソプロ

10

20

30

40

50

ピルを1.5時間以内に滴下する(わずかに発熱)。溶液を室温で4時間攪拌後、1 mLのアゾジカルボン酸ジイソプロピルを加え(5分)、溶液を1時間以上攪拌する。次にTHFを蒸発させ、得られた黄色の油状物を酢酸エチルに取り、ヘキサンで処理する。10分攪拌後、沈殿を濾取し、捨て、濾液を黄色の油状物になるまで濃縮する。これをCH₂Cl₂/EtOAc 9:1から1:1の勾配を使用するCombiFlash Companion(Isco Inc.)の80gシリカゲルクロマトグラフィーにより精製する。濃縮された画分を合わせ、蒸発させ、再び、ヘキサン/EtOAc 85:15から75:25の勾配を使用するCombiFlash Companion(Isco Inc.)の80gシリカゲルクロマトグラフィーに付す。純粋な画分を合わせ、溶媒を蒸発させると表題化合物が無色の固体として残る。MS:(M-1)=271/273; HPLC:t_R=5.77分。(系2)。

10

【0282】

段階111.6 (3-ヒドロキシメチル-オキセタン-3-イル)-メタノール

1 Lフラスコに100g(0.727mol)の2-ビス-ヒドロキシメチル-プロパン-1,3-ジオール(ペンタエリスリトール、ABCR)、115mL(0.92mol)の炭酸ジエチルおよび13mLのEtOHを入れる。237mg(3.63mmol)の粉末化水酸化カリウムを加え、混合物を還流温度で4時間加熱する。さらに230mgの水酸化カリウムを添加後、還流冷却器と取り替え、EtOHを反応混合物(浴温度~135)から蒸留する。4時間以内に90mLのエタノールを回収する。冷却器を再び固体トラップ(solid trap)に取り替え、装置を真空ポンプに接続し、混合物を徐々に240に0.5から1mbarで加熱する。表題化合物を無色の固体として回収する。MS:(M+1)=119.0; Rf(EtOAc/EtOH 9:1)=0.3。

20

【0283】

実施例113: (3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル}-オキセタン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

表題化合物は段階111.1で製造される化合物と同様に製造される。MS:(M+1)=571.1; HPLC:t_R=5.569分。(系2)。Rf(CH₂Cl₂:EtOH 95:5)=0.31。出発物質を段階113.1にしたがって製造する。

【0284】

段階113.1 {3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェノキシメチル]-オキセタン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

表題化合物は段階111.2で製造される化合物と同様に製造される。MS:(M+1)=406.1; HPLC:t_R=7.427分。(系2)。Rf(ヘキサン/EtOAc)=0.41。出発物質を段階113.2にしたがって製造する。

【0285】

段階113.2 [3-(4-ブromo-フェノキシメチル)-オキセタン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

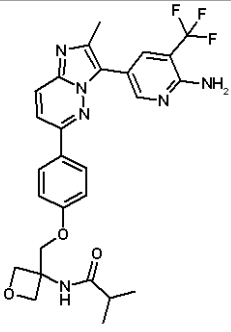
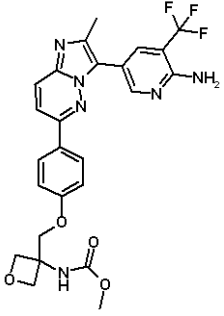
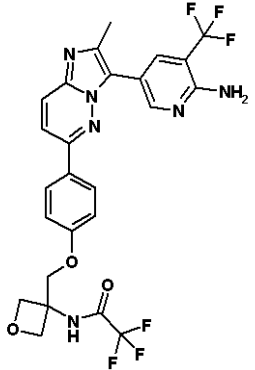
表題化合物は段階111.3で製造される化合物と同様に製造される。MS:(M+1)=358.1/360; HPLC:t_R=7.074分。(系2)。

40

【0286】

下記表の実施例化合物は実施例110で製造される化合物と同様に製造される:

【表 3 5】

実施例	生成物	データ
114	 <p data-bbox="319 582 973 750">N-(3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル}-オキセタン-3-イル)-イソブチルアミド</p>	<p data-bbox="997 246 1308 459">MS : (M+1) = 541.4、HPLC : t_R = 5.014 (系2) 分。Rf (CH₂Cl₂/EtOH 9:1) = 0.22</p>
115	 <p data-bbox="319 1097 973 1265">(3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル}-オキセタン-3-イル)-カルバミン酸メチルエステル</p>	<p data-bbox="997 772 1308 1064">MS : (M+1) = 529.3、HPLC : t_R = 4.932 分。(系2)、Rf (CH₂Cl₂/EtOH 95:5) = 0.34、M. p. 202-204 °C。</p>
116	 <p data-bbox="319 1691 973 1904">N-(3-{4-[3-(6-アミノ-5-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-2-メチル-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]-フェノキシメチル}-オキセタン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド</p>	<p data-bbox="997 1288 1308 1579">MS : (M+1) = 567.0、HPLC : t_R = 5.319 分。(系2)、Rf (CH₂Cl₂/EtOH 95:5) = 0.35、M. p. 214-216 °C。</p>

10

20

30

40

【表 3 6】

実施例 番号	酵素データ			
	PI3K <small>アルファ</small> IC50 [umol]	PI3K <small>ベータ</small> IC50 [umol]	PI3K <small>デルタ</small> IC50 [umol]	PI3K <small>ガンマ</small> IC50 [umol]
1	0.206	1.682	1.353	0.241
2	0.059	1.371	0.309	
3	0.0964	2.310	0.514	
4	0.044	1.212	0.152	0.345
5	0.111	1.571	1.090	0.613
6	0.455	4.194	2.710	1.848
7	0.096	0.976	0.694	0.419
8	0.042	1.170	0.456	0.303
11	0.110	0.613	2.392	0.536
13	0.058	4.158	> 25	> 25
14	0.138	5.152	2.049	0.688
15	0.0059	0.150	0.069	0.157
16	>25	>25	>25	>25
17	0.181	4.476	2.022	0.797
18	>25	5.160	>25	>25
19	1.286	12.277	5.501	5.184
20	0.22	3.244	1.388	0.358
21	0.408	> 9.1	0.406	0.655

10

20

30

40

【表 3 7】

22	0.781		> 9.1		0.889		1.502
23	0.136		> 9.1		0.124		0.511
24	0.039		0.051		0.052		0.211
25	0.015		0.193		0.024		0.507
27	0.456	>	9.100	>	9.100		2.281
29	0.093	>	9.100		1.588		2.741
31	0.038	>	9.100		0.748		4.324
32	3.561	>	9.100	>	9.100	>	9.100
37	0.233	>	9.100	>	9.100		2.300
39	0.368	>	9.100	>	9.100	>	9.100
41	0.294	>	9.100	>	9.100		0.933
47	1.812	>	9.100	>	9.100		4.501
51	0.028	>	9.100		1.664		2.515
55	3.688	>	9.100	>	9.100	>	9.100
58	0.925	>	9.100	>	9.100	>	9.100
59	0.371	>	9.100	>	9.100		2.643
61	0.242	>	9.100		2.714		0.194
77	0.075		3.793		0.281		1.261
79	0.099		> 9.1		2.045		0.648
80	0.175		> 9.1		2.704		1.932
81	0.030		> 9.1		0.372		0.503
82	0.019		4.008		0.164		0.087
83	0.276	>	9.100		0.397		1.162

10

20

30

40

50

【表 3 8】

84	0.040	>	9.100		0.174	0.065
85	0.244	>	9.100		3.490	2.587
86	2.149	>	9.100		3.995	8.511
87	0.296	>	9.100		0.357	0.098
88	0.051		3.032		0.041	0.098
89	1.640	>	9.100	>	9.100	6.856
90	2.363	>	9.100		1.740	3.462
91	4.105	>	9.100		3.398	> 9.100
92	1.780	>	9.100	>	9.100	> 9.100
93	2.325	>	9.100		4.132	3.306
94	0.367	>	9.100		6.776	> 9.100
95	0.245	>	9.100		5.368	4.739
96	0.031		4.862		0.424	0.805
97	0.118	>	9.100		0.966	1.332
98	9.087	>	9.100	>	9.100	> 9.100
99	> 9.1	>	9.100	>	9.100	> 9.100
100	0.063		1.039		0.153	1.176
101	1.044	>	9.100		1.183	> 9.100
102	2.988	>	9.100		2.562	> 9.100
103	0.015		1.829		0.362	0.662
104	0.031		2.080		0.255	0.477
105	0.083		6.257		0.273	0.518
106	2.205	>	9.100		1.045	1.055

10

20

30

40

【表 3 9】

107	4.686	>	9.100		2.986	>	9.100
108	0.985		7.083		2.274		6.792
109	5.911	>	9.100		3.943	>	9.100
110	0.126		8.190		1.594		2.076
111	0.131		2.389		0.895		1.190
112	0.821	>	9.100		1.816	>	9.100
113	1.008	>	9.100		5.108	>	9.100
114	0.049		8.732		0.435		1.524
115	0.295	>	9.100		1.970		3.162
116	0.059		4.239		0.937		4.665

10

20

30

40

50

【 0 2 8 9 】

実施例 1 1 7 : 軟カプセル

活性成分として各々 0 . 0 5 g の前記実施例に記載されている式 I の化合物の一つを含む 5 0 0 0 個の軟ゼラチンカプセルを下記のとおりに製造する :

組成

活性成分 2 5 0 g
L a u r o グリコール 2 リットル

製造方法 : 粉末活性成分を L a u r o g l y k o l (登録商標) (プロピレングリコールラウレート、Gattefosse S . A . 、Saint Priest、France) に懸濁し、約 1 から 3 μ m の粒径になるまで湿式粉碎機で挽く。次に、混合物の 0 . 4 1 9 g 分をカプセル充填機を使用して軟ゼラチンカプセルに導入する。

【 0 2 9 0 】

実施例 1 1 8 : 式 I の化合物を含む錠剤

活性成分として、1 0 0 m g の実施例 1 から 1 1 6 のいずれか 1 つの式 I の化合物を含む錠剤を下記組成で標準製造法にしたがって製造する :

組成

活性成分 1 0 0 m g
結晶ラクトース 2 4 0 m g
A v i c e l 8 0 m g
P V P P X L 2 0 m g
A e r o s i l 2 m g
ステアリン酸マグネシウム 5 m g

- - - - -
4 4 7 m g

製造 : 活性成分を担体と混合し、打錠機 (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm) によ

り圧縮する。

A v i c e l (登録商標)は微結晶セルロース(FMC, Philadelphia, USA)である。P V P X Lはポリビニルポリピロリドン、架橋型(BASF, Germany)である。A e r o s i l (登録商標)は二酸化ケイ素(Degussa, Germany)である。

【配列表】

2010526120000001.xml

【手続補正書】

【提出日】平成22年2月8日(2010.2.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】変更

【補正の内容】

【配列表】

2010526120000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成22年2月8日(2010.2.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

P I 3 K B V - 9 4 9 p 8 5 (i S H 2) - G l y リンカー - p 1 1 0 b (全長) - C - 末端 H i s タグ

p 8 5 サブユニットの相互 S H 2 ドメイン (i S H 2) および全長 p 1 1 0 - b サブユニットの P C R 生成物を得、オーバーラップ P C R により融合する。

i S H 2 P C R 生成物を、最初にプライマー、g w G 1 3 0 - p 0 1 (5 ' - C G A G A A T A T G A T A G A T T A T A T G A A G A A T - 3 ') (配列番号 : 1) および g w G 1 3 0 - p 0 2 (5 ' - T G G T T T - A A T G C T G T T C A T A C G T T T G T C A A T - 3 ') (配列番号 : 2) を使用して、一本鎖 c D N A から得る。次に、第 2 の P C R 反応において、Gateway (I n v i t r o g e n) 組換え A t t B 1 部位およびリンカー配列をプライマー

g w G 1 3 0 - p 0 3 (5 ' - G G G A C A A G T T T G T A C A A A A A G C A G G C T A C G A A G G A G A T A - T A C A T A T G C G A G A A T A T G A T A G A T T A T A T G A A G A A T - 3 ') (配列番号 : 3) および g w G 1 3 0 - p 0 5 (5 ' - A C T G A A G C A T C C T C C T C C T C C T C C T C C T G G T T T A A T - G C T G T T C A T A C G T T T G T C - 3 ') (配列番号 : 1 3) を使用して、p 8 5 i S H 2 フラグメントの 5 ' 末端および 3 ' 末端のそれぞれに加える。

p 1 1 0 - b フラグメントを、また、最初にプライマー、g w G 1 3 0 - p 0 4 (5 ' - A T T A A A C C A G G A G G A G G A G G A G G A G G A T G C T T C A G T T T C A T A A T G C C - T C C T G C T - 3 ') (配列番号 : 2 2)

(これはリンカー配列および p 1 1 0 - b の 5 ' 末端を含む) および

g w G 1 3 0 - p 0 6 (5 ' - A G C T C C G T G A T G G T G A T G G T G A T G T G C T C C A G A T C T G T A G T C T T T - C C G A A C T G T G T G - 3 ') (配列番号 : 1 4)

(これはヒスチジントグに融合する p 1 1 0 - b の 3 ' 末端の配列を含む) を使用して、一本鎖 c D N A から得る。

p 8 5 - i S H 2 / p 1 1 0 - b 融合タンパク質を、上記 g w G 1 3 0 - p 0 3 プライマーおよびオーバーラップするヒスチジントグおよび A t t B 2 組換え配列を含むプライ

マー (5 ' - G G G A C C A C T T T G T A C A A G A A A G C T G G G T T T - A A G C T C C G T G A T G G T G A T G G T G A T G T G C T C C - 3 ') (配列番号 : 1 5) を使用して、i S H 2 フラグメントの 3 ' 末端および p 1 1 0 - b フラグメントの 5 ' 末端にリンカーのオーバーラップ P C R 反応により構築する。

この最終生成物をドナーベクター p D O N R 2 0 1 に G a t e w a y (I n v i t r o g e n) O R 反応で再結合し、O R F 2 5 3 エントリークローンを作成する。このクローンをスクリーニングにより証明し、バキュロウイルス発現ベクター L R 2 8 0 の発生のために G a t e w a y 採用 p B l u e B a c 4 . 5 (I n v i t r o g e n) ベクターに挿入物を移すため G a t e w a y L R 反応を使用する。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/055636

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00 A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 1 277 754 A1 (YAMAOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; LUDWIG INST CANCER RES [US]; IMP CANCER) 22 January 2003 (2003-01-22) tables 1,5,15; compounds C5, 14, 69, 134	1-12
Y	BYTH K F ET AL: "Imidazo[1,2-b]pyridazines: a potent and selective class of CDK inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, 2004, pages 2249-2252, XP002415769 ISSN: 0960-894X abstract; compound 4B	1-12
A	US 4 569 934 A1 (MORAN DANIEL B [US] ET AL) 11 February 1986 (1986-02-11) the whole document in particular examples 2-5, 13	1-12
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 September 2008		Date of mailing of the international search report 12/09/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Stroeter, Thomas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/055636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1277754	A1	22-01-2003	AT 300540 T 15-08-2005
			AU 5260901 A 12-11-2001
			CA 2407573 A1 08-11-2001
			CN 1426413 A 25-06-2003
			CN 1600783 A 30-03-2005
			DE 60112272 D1 01-09-2005
			DE 60112272 T2 24-05-2006
			DK 1277754 T3 14-11-2005
			ES 2244613 T3 16-12-2005
			WO 0183481 A1 08-11-2001
			JP 3729343 B2 21-12-2005
			US 4569934

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/04	
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 21/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
		A 6 1 P 1/16	

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

(74) 代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72) 発明者 ハンス - ゲオルク・カブラロ

スイス、ツェーハー - 4 3 1 0 ラインフェルデン、ハーブスブルガーシュトラッセ 6 0 番

(72) 発明者 パトリシア・イムバッハ

スイス、ツェーハー - 4 3 0 3 カイザーアウグスト、マッテンヴェーク 7 番

(72) 発明者 ジョルジョ・カラヴァッティ

スイス、ツェーハー - 4 1 0 3 ボトミンゲン、フックスハークヴェーク 2 8 番

(72) 発明者 パスカル・フュレ

フランス、エフ - 6 8 8 0 0 タン、リュ・ドゥ・ラ・フォレ 1 9 番

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC05 EE03 FF05 GG01 HH02 HH04

4C072 MM02 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 MA17 MA22 MA23

MA28 MA31 MA35 MA37 MA52 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66

NA14 ZA01 ZA33 ZA34 ZA51 ZA55 ZA59 ZA68 ZA75 ZA89

ZA92 ZB07 ZB11 ZB13 ZB26 ZB27 ZC20