

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5824040号
(P5824040)

(45) 発行日 平成27年11月25日 (2015. 11. 25)

(24) 登録日 平成27年10月16日 (2015. 10. 16)

(51) Int. Cl.		F I	
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	144
A61P 43/00	(2006.01)	C07D 487/04	CSP
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 43/00	121
A61P 35/02	(2006.01)	A61P 35/00	
A61P 35/04	(2006.01)	A61P 35/02	

請求項の数 10 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-512850 (P2013-512850)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月27日 (2011. 5. 27)
 (65) 公表番号 特表2013-528610 (P2013-528610A)
 (43) 公表日 平成25年7月11日 (2013. 7. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/058713
 (87) 国際公開番号 W02011/151259
 (87) 国際公開日 平成23年12月8日 (2011. 12. 8)
 審査請求日 平成26年5月26日 (2014. 5. 26)
 (31) 優先権主張番号 10164587.7
 (32) 優先日 平成22年6月1日 (2010. 6. 1)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

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

最終頁に続く

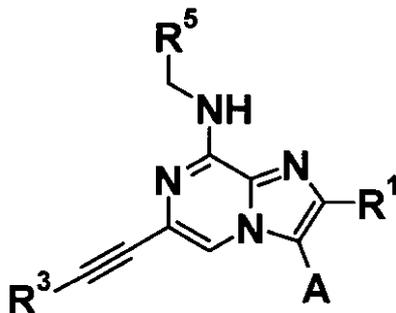
(54) 【発明の名称】 置換イミダゾピラジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I) :

【化1】

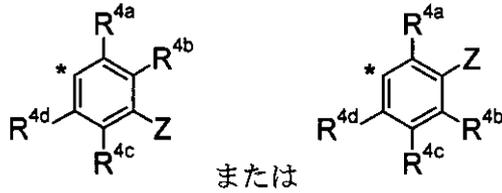


(I)

[式中 :

A は

【化2】

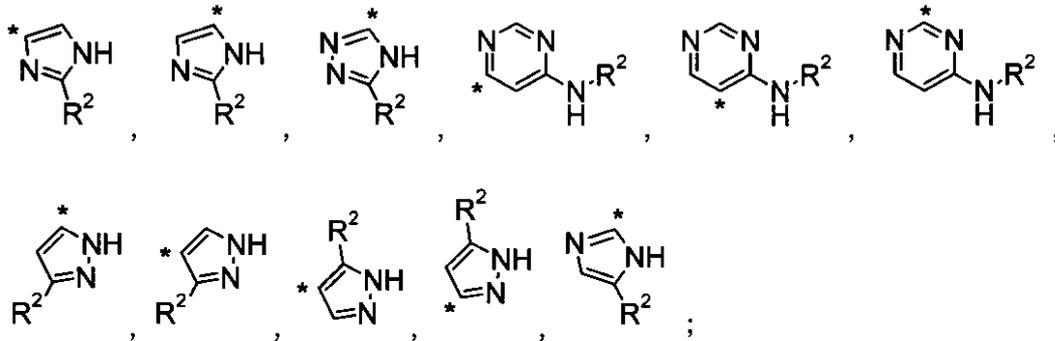


で示される基を表し；

Zは - C(=O)N(H)R² または - S(=O)₂N(H)R² 基であるか、または

10

【化3】



20

より選択される基を表し；

ここで、*は該基の分子の残基との結合点を示し；

R¹は水素原子またはハロゲン原子あるいは - CN、C₁-C₆アルキル、- N(R^{6a})R^{6b}、- NO₂、- OR⁶または - SR⁶基を表し；

R²は水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、- C₁-C₆-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；ここで、該C₃-C₆-シクロアルキル基は、ハロ-、C₁-C₃-アルキル-、シアノ-、C₁-C₃-アルコキシ-より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

30

R³は水素原子または - CN、C₁-C₆-アルキル-、- (CH₂)_m-C₂-C₆-アルケニル-、- (CH₂)_m-C₂-C₆-アルキニル-、- (CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル-、- (CH₂)_m- (3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₃-C₆-シクロアルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、アリール-、C₁-C₆-アルキル-アリール-、ヘテロアリール-、- C(=O)R⁶、- C(=O)N(H)R^{6a}、- C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- C(=O)OR⁶、- N(R^{6a})R^{6b}、- NO₂または - N(H)C(=O)R⁶基を表し；

40

該C₁-C₆-アルキル-、- (CH₂)_m-C₂-C₆-アルケニル-、- (CH₂)_m-C₂-C₆-アルキニル-、- (CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル-、アリール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C

50

$C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、アリール - またはヘテロアリール基は、1、2、3または4個の R^7 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} は、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または -CN、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、-C(=O) R^6 、-C(=O)N(H) R^{6a} 、-C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} 、-C(=O)OR 6 、-N(R^{6a}) R^{6b} 、-NO $_2$ 、-N(H)C(=O) R^6 、-N(R^{6c})C(=O) R^6 、-N(H)C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} 、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} 、-N(H)C(=O)OR 6 、-N(R^{6c})C(=O)OR 6 、-N(H)S(=O) R^6 、-N(R^{6c})S(=O) R^6 、-N(H)S(=O) $_2R^6$ 、-N(R^{6c})S(=O) $_2R^6$ 、-N=S(=O)(R^{6a}) R^{6b} 、-OR 6 、-O(C=O) R^6 、-O(C=O)N(R^{6a}) R^{6b} 、-O(C=O)OR 6 、-SR 6 、-S(=O) R^6 、-S(=O)N(H) R^6 、-S(=O)N(R^{6a}) R^{6b} 、-S(=O) $_2R^6$ 、-S(=O) $_2$ N(H) R^6 、-S(=O) $_2$ N(R^{6a}) R^{6b} または-S(=O)(=NR 6c) R^6 基を表し；

R^5 は、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、-(CH $_2$) $_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、-(CH $_2$) $_n - C_2 - C_6$ - アルキニル、-(CH $_2$) $_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、-(CH $_2$) $_m - (3$ ないし 7 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、- $C_1 - C_6$ - アルキル - CN、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基を表し；

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、-(CH $_2$) $_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、-(CH $_2$) $_n - C_2 - C_6$ - アルキニル、-(CH $_2$) $_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、-(CH $_2$) $_m - (3$ ないし 7 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、- $C_1 - C_6$ - アルキル - CN、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基は、1、2、3または4個の R^8 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} は、相互に独立して、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル - またはヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル基を表し；

R^7 は水素またはハロゲン原子またはHO -、-CN、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、-C(=O) R^6 、-C(=O)N(H) R^{6a} 、-C(=O)N(R^{6a}) R^{6b} 、-C(=O)OR 6 、-N(R^{6a}) R^{6b} 、-NO $_2$ 、-N

10

20

30

40

50

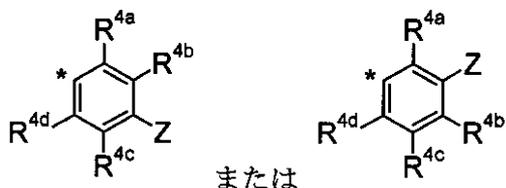
$(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；
 R^8 は水素またはハロゲン原子または $-CN$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；
 m は0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の整数であり；および
 n は1、2、3、4、5、6または7の整数を意味する]

で示される化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩またはその混合物。

【請求項2】

Aが

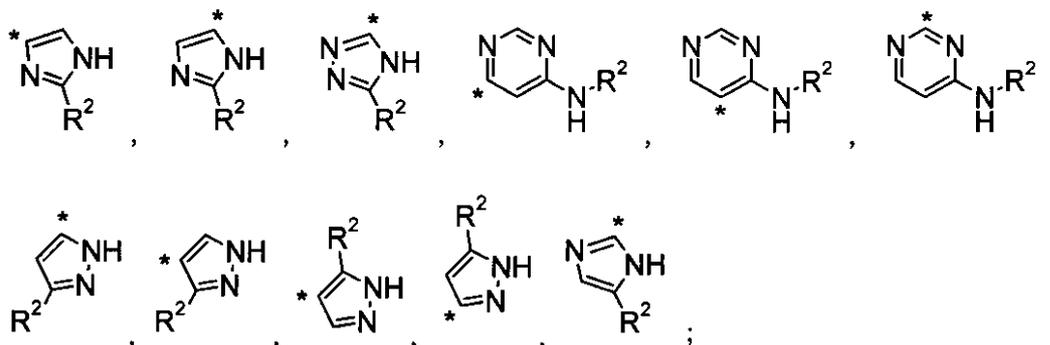
【化4】



で示される基を表し；

Zが $-C(=O)N(H)R^2$ または $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基、または

【化5】



10

20

30

40

50

より選択される基を表し、

ここで、*は該基と分子の残基との結合点を示し；

R¹が水素原子を表し；

R²が水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}
(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、-C₁-C₆
-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆
-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-ア
ルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；ここで、該C₃-C₆-シクロ
アルキル基が、ハロ-、C₁-C₃-アルキル-、シアノ-、C₁-C₃-アルコキシ-
より選択される基で、1回または複数回、同一または異なって、所望により置換されてい
てもよく；

10

R³が水素原子または-CN、C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₂-C₆-
アルケニル-、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルキニル-、-(CH₂)_m-C₃-C₆-
シクロアルキル-、-(CH₂)_m-(3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリー
-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリー-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-
アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-ア
ルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし7員のヘ
テロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₃-C₆-シクロアルケニル-、
C₂-C₆-アルキニル-、アリー-、C₁-C₆-アルキル-アリー-、ヘテロア
アリー-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})
R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂または-N(H)C(=O)
R⁶基を表し；

20

該C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルケニル-、-(CH₂)_m
-C₂-C₆-アルキニル-、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル-、アリー-
C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリー-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シク
ロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C
₃-C₆-シクロアルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、アリー-、C₁-C₆-
アルキル-アリー-またはヘテロアリー基が、1、2、3または4個のR⁷基で、同
一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}が、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または -
CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルキ
ル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、
C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C
₁-C₆-アルキル-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)
N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-N(H)
)C(=O)R⁶、-N(R^{6c})C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)N(R^{6a})
R^{6b}、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(H)C(=O)OR⁶、
-N(R^{6c})C(=O)OR⁶、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)
)R⁶、N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)
)R^{6a}R^{6b}、-OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R⁶
b、-O(C=O)OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、
-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R^{6a}
、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または-S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

30

40

R⁵が水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、-(CH₂)
)_n-C₂-C₆-アルケニル-、-(CH₂)_n-C₂-C₆-アルキニル-、-(CH₂)
)_m-C₃-C₆-シクロアルキル-、-(CH₂)_m-(3ないし7員のヘテロシクロア
ルキル)、アリー-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリー-C₁-C₆-アルキル
-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、H
O-C₁-C₆-アルキル-、-C₁-C₆-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコキシ
-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、

50

C₃ - C₆ - シクロアルキル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、C₃ - C₆ - シクロアルケニル -、C₂ - C₆ - アルキニル -、アリーール - またはヘテロアリーール基を表し；

該C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、- (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、- (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルキニル、- (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、- (CH₂)_m - (3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリーール - C₁ - C₆ - アルキル -、ヘテロアリーール - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6a} (R^{6b})N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、- C₁ - C₆ - アルキル - CN、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルキル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、C₃ - C₆ - シクロアルケニル -、C₂ - C₆ - アルキニル -、アリーール - またはヘテロアリーール基が、1、2、3または4個のR⁸基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}が、相互に独立して、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、アリーール -、ヘテロアリーール -、アリーール - C₁ - C₆ - アルキル - またはヘテロアリーール - C₁ - C₆ - アルキル基を表し；

R⁷が水素またはハロゲン原子またはHO -、- CN、C₁ - C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6a} (R^{6b})N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、- C(=O)R⁶、- C(=O)N(H)R^{6a}、- C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- C(=O)OR⁶、- N(R^{6a})R^{6b}、- NO₂、- N(H)C(=O)R⁶、- N(R^{6c})C(=O)R⁶、- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(H)C(=O)OR⁶、- N(R^{6c})C(=O)OR⁶、- N(H)S(=O)R⁶、- N(R^{6c})S(=O)R⁶、- N(H)S(=O)₂R⁶、- N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、- O(C=O)R⁶、- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、- O(C=O)OR⁶、- SR⁶、- S(=O)R⁶、- S(=O)N(H)R⁶、- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- S(=O)₂R⁶、- S(=O)₂N(H)R⁶、- S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または - S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

R⁸が水素またはハロゲン原子または - CN、C₁ - C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6a} (R^{6b})N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、- C(=O)R⁶、- C(=O)N(H)R^{6a}、- C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- C(=O)OR⁶、- N(R^{6a})R^{6b}、- NO₂、- N(H)C(=O)R⁶、- N(R^{6c})C(=O)R⁶、- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(H)C(=O)OR⁶、- N(R^{6c})C(=O)OR⁶、- N(H)S(=O)R⁶、- N(R^{6c})S(=O)R⁶、- N(H)S(=O)₂R⁶、- N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、- OR⁶、- O(C=O)R⁶、- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、- O(C=O)OR⁶、- SR⁶、- S(=O)R⁶、- S(=O)N(H)R⁶、- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- S(=O)₂R⁶、- S(=O)₂N(H)R⁶、- S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または - S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

mが0、1、2、3または4の整数であり；および

nが1、2、3、4、5、6または7の整数を意味する、請求項1記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩またはそれ

10

20

30

40

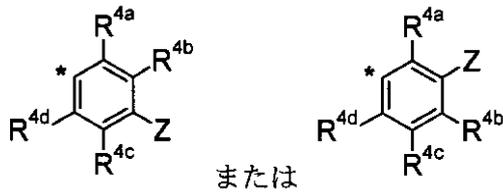
50

らの混合物。

【請求項3】

Aが；

【化6】

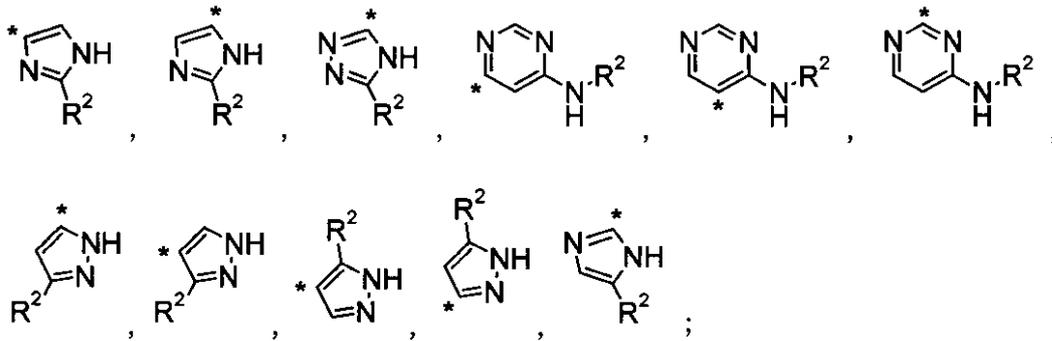


10

で示される基を表し；

Zが - C(=O)N(H)R² または - S(=O)₂N(H)R² 基あるいは

【化7】



20

より選択される基を表し；

R¹が水素原子を表し；

R²が水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a} (R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、-C₁-C₆-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；ここで、該C₃-C₆-シクロアルキル基は、八口-、C₁-C₃-アルキル-、シアノ-、C₁-C₃-アルコキシ-より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

30

R³が水素原子または-CN、C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルケニル、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルキニル、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル、-(CH₂)_m-(3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₃-C₆-シクロアルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、アリール-、C₁-C₆-アルキル-アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂または-N(H)C(=O)R⁶基を表し；

40

該C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルケニル、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルキニル、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル、アリール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₃-C₆-シクロアルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、アリール-、C₁-C₆-

50

アルキル - アリール - またはヘテロアリール基が、1、2、3または4個のR⁷基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}が、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、HO - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - または - OR⁶基を表し；

R⁵が水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_n - C₂ - C₃ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ヘテロアリール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₃ - アルキル - 、HO - C₁ - C₃ - アルキル - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - CN、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、3ないし6員のヘテロシクロアルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、アリール - またはヘテロアリール基を表し；

該C₁ - C₆ - アルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_n - C₂ - C₃ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ヘテロアリール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₃ - アルキル - 、HO - C₁ - C₃ - アルキル - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - CN、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、3ないし6員のヘテロシクロアルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、アリール - またはヘテロアリール基が1または2個のR⁸基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}が、相互に独立して、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - 、HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、アリール - C₁ - C₆ - アルキル - またはヘテロアリール - C₁ - C₆ - アルキル基を表し；

R⁷が水素またはハロゲン原子またはHO - 、 - CN、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、 - C(=O)R⁶、 - C(=O)N(H)R^{6a}、 - C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - C(=O)OR⁶、 - N(R^{6a})R^{6b}、 - NO₂、 - N(H)C(=O)R⁶、 - N(R^{6c})C(=O)R⁶、 - N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - N(H)C(=O)OR⁶、 - N(R^{6c})C(=O)OR⁶、 - N(H)S(=O)R⁶、 - N(R^{6c})S(=O)R⁶、 - N(H)S(=O)₂R⁶、 - N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、 - N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、 - O(C=O)R⁶、 - O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - O(C=O)OR⁶、 - SR⁶、 - S(=O)R⁶、 - S(=O)N(H)R⁶、 - S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - S(=O)₂R⁶、 - S(=O)₂N(H)R⁶、 - S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または - S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

R⁸が水素またはハロゲン原子または - CN、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、3ないし7員のヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキル -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

10

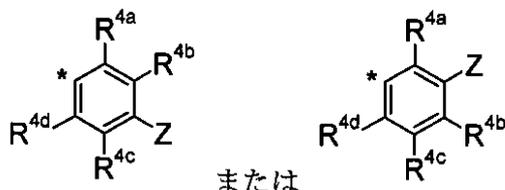
m が 0、1、2、3 または 4 の整数であり；および

n が 1、2、3 または 4 の整数を意味する、請求項 1 または 2 記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩またはそれらの混合物。

【請求項 4】

A が

【化 8】

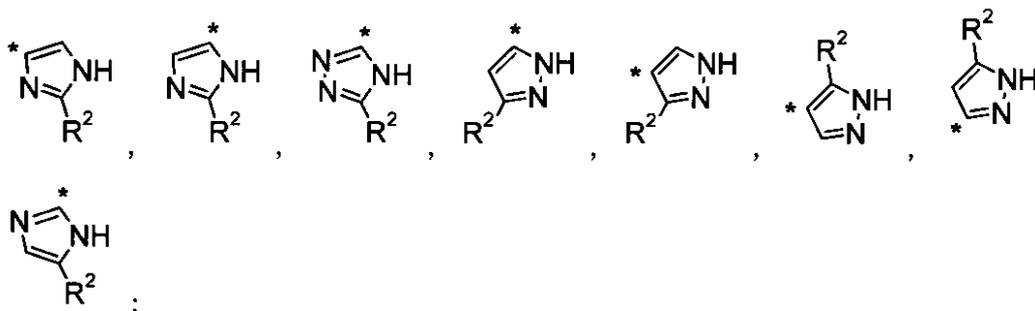


20

で示される基であり；

Z が $-C(=O)N(H)R^2$ または $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基、または

【化 9】



30

から選択される基を表し；

R^1 が水素原子を表し；

R^2 が水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル -、八口 - $C_1 - C_6$ -アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N - C_1 - C_6$ -アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ -アルキル -、 $-C_1 - C_6$ -アルキル - CN 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ - $C_1 - C_6$ -アルキル -、八口 - $C_1 - C_6$ -アルコキシ - $C_1 - C_6$ -アルキル -、 $C_2 - C_6$ -アルケニル -、 $C_2 - C_6$ -アルキニル - または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；ここで、該 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基が、八口 -、 $C_1 - C_3$ -アルキル -、シアノ -、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ - より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

40

R^3 が水素原子または $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル -、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3 \text{ ないし } 6 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、アリール - $C_1 - C_6$ -アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ -アルキル -、八口 - $C_1 - C$

50

R^6 - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_6$ - アルキル -、ハロ - C_1-C_6 - アルコキシ - C_1-C_6 - アルキル -、 C_3-C_6 - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル、アリール -、 C_1-C_6 - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基を表し；

該 C_1-C_6 - アルキル -、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール - C_1-C_6 - アルキル -、ヘテロアリール - C_1-C_6 - アルキル -、ハロ - C_1-C_6 - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_6$ - アルキル -、ハロ - C_1-C_6 - アルコキシ - C_1-C_6 - アルキル -、 C_3-C_6 - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、 C_1-C_6 - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基は、1または2個の R^7 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} は、そのうちの2つが、水素原子を表すのに対して、残りの2つが、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または $-CN$ 、 C_1-C_6 - アルキル -、 C_1-C_6 - アルコキシ -、ハロ - C_1-C_6 - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_6$ - アルキル -、 $HO-C_1-C_6$ - アルキル、 C_1-C_6 - アルコキシ - C_1-C_6 - アルキル -、ハロ - C_1-C_6 - アルコキシ - C_1-C_6 - アルキル -、 $-OR^6$ 基を表し；

R^5 が水素原子または C_1-C_6 - アルキル -、 C_2-C_6 - アルケニル -、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール - C_1-C_3 - アルキル -、ヘテロアリール - C_1-C_3 - アルキル -、ハロ - C_1-C_3 - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_3$ - アルキル -、 $HO-C_1-C_3$ - アルキル -、 $-C_1-C_3$ - アルキル - CN 、 C_1-C_3 - アルコキシ - C_1-C_3 - アルキル -、ハロ - C_1-C_3 - アルコキシ - C_1-C_3 - アルキル -、 C_3-C_6 - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、 C_3-C_6 - シクロアルケニル -、 C_2-C_6 - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基を表し；

該 C_1-C_6 - アルキル -、 C_2-C_6 - アルケニル -、 $-(CH_2)_n-C_2-C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n-C_2-C_3$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール - C_1-C_3 - アルキル -、ヘテロアリール - C_1-C_3 - アルキル -、ハロ - C_1-C_3 - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_3$ - アルキル -、 $HO-C_1-C_3$ - アルキル -、 $-C_1-C_3$ - アルキル - CN 、 C_1-C_3 - アルコキシ - C_1-C_3 - アルキル -、ハロ - C_1-C_3 - アルコキシ - C_1-C_3 - アルキル -、 C_3-C_6 - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、 C_3-C_6 - シクロアルケニル -、 C_2-C_6 - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基は、1または2個の R^8 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} が、相互に独立して、水素原子または C_1-C_6 - アルキル -、 $HO-C_1-C_6$ - アルキル -、 C_3-C_6 - シクロアルキル -、 C_2-C_6 - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、アリール - C_1-C_6 - アルキル - またはヘテロアリール - C_1-C_6 - アルキル基を表し；

R^7 が水素またはハロゲン原子または $HO-$ 、 $-CN$ 、 C_1-C_6 - アルコキシ -、ハロ - C_1-C_6 - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N-C_1-C_6$ - アルキル -、 $HO-C_1-C_6$ - アルキル -、 C_1-C_6 - アルコキシ - C_1-C_6 - アルキル -、ハロ - C_1-C_6 - アルコキシ - C_1-C_6 - アルキル -、 C_2-C_6 - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR$

10

20

30

40

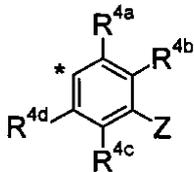
50

6 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；
 R^8 が水素またはハロゲン原子または $-CN$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；
 m が0、1、2、3または4の整数であり；および
 n が1、2、3または4の整数を意味する、請求項1、2または3のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩またはそれらの混合物。

【請求項5】

Aが

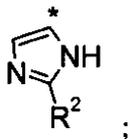
【化10】



で示される基を表し；

Zが $-C(=O)N(H)R^2$ 基または

【化11】



で示される基を表し；

R^1 が水素原子を表し；

R^2 が水素原子または C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 $-C_1-C_6$ -アルキル- CN 、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表し；ここで、該 C_3-C_6 -シクロ

アルキル基は、ハロ -、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、シアノ -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

R^3 が水素原子または - CN、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3 \text{ ないし } 6 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基を表し；

10

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3 \text{ ないし } 6 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基は、1または2個の R^7 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} が、そのうちの2つが水素原子であるのに対して、残りの2つが、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、-OR⁶ 基を表し；

20

R^5 が水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_3$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3 \text{ ないし } 6 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、アリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_3$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $-(C_1 - C_3 - \text{アルキル} - CN)$ 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基を表し；

30

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_3$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3 \text{ ないし } 6 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、アリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_3$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $-(C_1 - C_3 - \text{アルキル} - CN)$ 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基は、1または2個の R^8 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

40

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} が、相互に独立して、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル - またはヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル基を表し；

R^7 が水素またはハロゲン原子または HO -、-CN、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - C_1

50

- C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、- C(=O)R⁶、- C(=O)N(H)R^{6a}、- C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- C(=O)OR⁶、- N(R^{6a})R^{6b}、- NO₂、- N(H)C(=O)R⁶、- N(R^{6c})C(=O)R⁶、- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(H)C(=O)OR⁶、- N(R^{6c})C(=O)OR⁶、- N(H)S(=O)R⁶、- N(R^{6c})S(=O)R⁶、- N(H)S(=O)₂R⁶、- N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、- O(C=O)R⁶、- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、- O(C=O)OR⁶、- SR⁶、- S(=O)R⁶、- S(=O)N(H)R⁶、- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- S(=O)₂R⁶、- S(=O)₂N(H)R⁶、- S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または - S(=O)(=NR^{6c})R⁶ 基を表し；

R⁸ が水素またはハロゲン原子または - CN、C₁ - C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6a}(R^{6b})N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、- C(=O)R⁶、- C(=O)N(H)R^{6a}、- C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- C(=O)OR⁶、- N(R^{6a})R^{6b}、- NO₂、- N(H)C(=O)R⁶、- N(R^{6c})C(=O)R⁶、- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- N(H)C(=O)OR⁶、- N(R^{6c})C(=O)OR⁶、- N(H)S(=O)R⁶、- N(R^{6c})S(=O)R⁶、- N(H)S(=O)₂R⁶、- N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、- OR⁶、- O(C=O)R⁶、- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、- O(C=O)OR⁶、- SR⁶、- S(=O)R⁶、- S(=O)N(H)R⁶、- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、- S(=O)₂R⁶、- S(=O)₂N(H)R⁶、- S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または - S(=O)(=NR^{6c})R⁶ 基を表し；

mが0、1、2、3または4の整数であり；および

nが1、2、3または4の整数を意味する、請求項1、2、3または4のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、またはそれらの混合物。

【請求項6】

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - [8 - (イソブチルアミノ) - 6 - (フェニルエチニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(2 - フルオロフェニル) エチニル] - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンゼンスルホンアミド、

N - シクロプロピル - 4 - [6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド、

N - シクロプロピル - 4 - [6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - [8 - (イソブチルアミノ) - 6 - (フェニルエチニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(2 - フルオロフェニル) エチニル] - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

- N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] - 6 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) エチニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- 4 - { 8 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピル - 3 - メトキシベンズアミド、
- 4 - { 6 - (シクロヘキシルエチニル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (4 - ヒドロキシブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) エチニル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [3 - (ジメチルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3 - メトキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3, 3 - ジメチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシブタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (4 - ヒドロキシペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- 4 - { 6 - (5 - シアノペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- 4 - (6 - { 3 - [ベンジル (メチル) アミノ] プロパ - 1 - イン - 1 - イル } - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - N - シクロプロピルベンズアミド、
- 4 - { 6 - (3 - アミノプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシヘキサ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

10

20

30

40

50

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - (5 - フェニルペンタ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

6 - { 3 - [4 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } ヘキサ - 5 - イノイン酸、
N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - (ピリジン - 2 - イルエチニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - (4 - フェニルブタ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

4 - { 6 - (5 - シクロヘキシルペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (4 - メチルペンタ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(3 - ヒドロキシフェニル) エチニル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

4 - { 6 - [3 - (カルバモイルアミノ) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - (3 - フェニルプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシオクタ - 1 - イン - 1 - イル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

メチル - 6 - { 3 - [4 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } ヘキサ - 5 - イノエート、

9 - { 3 - [4 - (シクロプロピルカルバモイル) フェニル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } ノン - 8 - イノイン酸、

N - シクロプロピル - 4 - (6 - { 3 - [(メチルカルバモイル) アミノ] プロパ - 1 - イン - 1 - イル } - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - (6 - { 4 - [メチル (メチルカルバモイル) アミノ] ブタ - 1 - イン - 1 - イル } - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [6 - (メチルアミノ) - 6 - オキソヘキサ - 1 - イン - 1 - イル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、

N - シクロプロピル - 4 - (6 - { 3 - [メチル (メチルカルバモイル) アミノ] プロパ - 1 - イン - 1 - イル } - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) ベンズアミド、

4 - { 6 - [(4 - カルバモイルフェニル) エチニル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド、

10

20

30

40

50

- N - シクロプロピル - 4 - (6 - { 4 - [(メチルカルバモイル) アミノ] ブタ - 1 - イン - 1 - イル } - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジ
ン - 3 - イル) ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [5 - (メチルアミノ) - 5 - オキソペンタ - 1 - イン
- 1 - イル] - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジ
ン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - [(4 - スル
ファミルフェニル) エチニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズア
ミド、
- 4 - { 6 - (シクロペンチルエチニル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダ
ゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミ
ダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド、
- N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 -
[(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 -
メチルベンズアミド、
- (2 S) - 3 - ({ 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)
フェニル] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a
] ピラジン - 8 - イル } アミノ) プロパン - 1, 2 - ジオール、
- 3 - { 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] -
8 - [(4, 4, 4 - トリフルオロプロチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6
- イル } プロパ - 2 - イン - 1 - オール、
- 3 - { 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] -
8 - [(2 - メチルプロパ - 2 - エン - 1 - イル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラ
ジン - 6 - イル } プロパ - 2 - イン - 1 - オール、
- 3 - { 8 - (アリルアミノ) - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール -
5 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } プロパ - 2 - イン -
1 - オール、
- 3 - { 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] -
8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } プロパ - 2 - イン
- 1 - オール、
- 3 - { 3 - [3 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] -
8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } プロパ - 2 - イン
- 1 - オール、
- 4 - ({ 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル]
- 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン
- 8 - イル } アミノ) ブタン - 1 - オール、
- 3 - { 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] -
8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン -
6 - イル } プロパ - 2 - イン - 1 - オール、
- 3 - { 8 - [(シクロブチルメチル) アミノ] - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H
- イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } プ
ロパ - 2 - イン - 1 - オール、
- 3 - { 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] -
8 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル
} プロパ - 2 - イン - 1 - オール、
- 3 - { 8 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H
- イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル } プ
ロパ - 2 - イン - 1 - オール、
- 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 - [

3 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] -
 N - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン
 、
 N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [3 - (1, 1 - ジオキシドチオモルホリン - 4 - イル)
) プロパ - 1 - イン - 1 - イル] - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ]
 イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド、
 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1,
 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N, 2 - ジメチルベンズアミド、
 N - エチル - 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ]
 イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド、
 N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3, 3, 3 - トリフル
 オロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベン
 ズアミド、
 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1,
 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル - N - (1 - メチルシクロプロピル) ベン
 ズアミド、
 N - (1 - シアノシクロプロピル) - 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3, 3, 3 - トリフル
 オロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベン
 ズアミド、
 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1,
 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - (1 - メトキシシクロプロピル) - 2 - メチルベン
 ズアミド、
 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1,
 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - [r e l (1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロ
 ピル] - 2 - メチルベンズアミド、
 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3, 3, 3 - トリフ
 ルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N, 2 - ジメチ
 ルベンズアミド、
 N - エチル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3,
 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } -
 2 - メチルベンズアミド、
 N - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1
 - イル) - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a]
 ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド、
 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3, 3, 3 - トリフ
 ルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル -
 N - (1 - メチルシクロプロピル) ベンズアミド、
 N - (1 - シアノシクロプロピル) - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1
 - イル) - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a]
 ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド、
 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3, 3, 3 - トリフ
 ルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - (1 - メ
 トキシシクロプロピル) - 2 - メチルベンズアミド、
 N - [r e l (1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 4 - { 6 - (3 - ヒドロ
 キシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3, 3, 3 - トリフルオロプロピル) アミノ
] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド、
 あるいはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩また
 はそれらの混合物。

【請求項 7】

一般式 (I) :

10

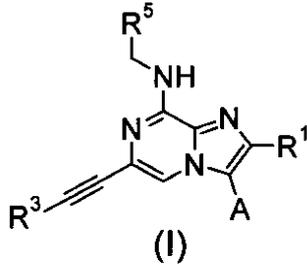
20

30

40

50

【化 1 2】

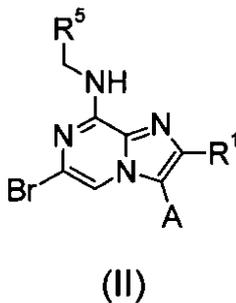


10

[式中、A、R¹、R³ および R⁵ は、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項にて、一般式 (I) の化合物について定義されるとおりである]

で示される化合物の製造方法であって、一般式 (II) :

【化 1 3】

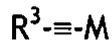


20

[式中、A、R¹ および R⁵ は、請求項 1 ないし 6 のいずれか一項にて、一般式 (I) の化合物について定義されるとおりである]

で示される中間体としての化合物を、一般式 (IIa) :

【化 1 4】



(IIa)

30

[式中、R³ は、請求項 1 ないし 5 のいずれか一項にて、一般式 (I) の化合物について定義されるとおりであり、-M は水素または一般式 (II) の化合物の Br を担持する炭素原子に結合するのに適する官能基を意味する]

で示されるアルキンと反応させ、かくして請求項 1 ないし 6 のいずれか一項にて定義される一般式 (I) の化合物を生成する、方法。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物またはその医薬上許容される塩あるいはそれらの混合物と、医薬上許容される希釈体または担体とを含む、医薬組成物。

40

【請求項 9】

請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) で示される一または複数の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物またはその医薬上許容される塩あるいはそれらの混合物と、

タキサン；エボチロン；ミトキサントロン；プレジニゾロン；デキサメタゾン；エストラムスチン；ピンプラスチン；pinkリスチン；ドキシソルピシン；アドリアマイシン；イダルピシン；ダウノルピシン；プレオマイシン；エトポシド；シクロホスファミド；イホスファミド；プロカルバジン；メルファラン；5 - フルオロウラシル；カペシタピン；フルダラビン；シタラピン；A r a - C；2 - クロロ - 2' - デオキシアデノシン；チオグア

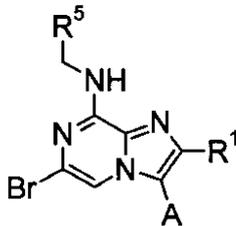
50

ニン；抗アンドロゲン剤；ボルテゾミブ；白金誘導体；クロラムブシル；メトトレキサート；およびリツキシマブより選択される、一または複数の薬剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 6 のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物を調製するための、一般式 (II) :

【化 15】



(II)

[式中、A、R¹ および R⁵ は請求項 1 ないし 6 のいずれか一項にて、一般式 (I) の化合物について定義されるとおりである]

で示される化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願発明は、本願明細書に記載および定義される一般式 (I) の置換イミダゾピラジン化合物に、該化合物の製造方法に、該化合物を含む医薬組成物および組み合わせに、疾患の処置または予防のための該化合物の医薬組成物の製造における使用に、ならびに該化合物の調製に有用な中間化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

本願発明は M p s - 1 (Monopolar Spindle 1) キナーゼ (Tyrosine Threonine Kinase としても既知、 T T K) を阻害する化合物に関する。 M p s - 1 は二重特異的 S e r / T h r キナーゼであり、有糸分裂チェックポイント (紡錘体チェックポイント、紡錘体アセンブリーチェックポイントとしても知られている) の活性化にて鍵となる役割を果たし、それにより有糸分裂の間の染色体の適切な分離が確保される [Abrieu A ら、Cell, 2001, 106, 83-93]。分裂細胞はすべて、複製染色体の二つの娘細胞への均等な分離を確保する必要がある。有糸分裂が始まると、染色体はその動原体で紡錘体装置の微小管と結合する。有糸分裂チェックポイントは、結合していない動原体がある限りは活性であって、有糸分裂細胞が後期に突入することを妨げ、それによって結合していない染色体での細胞分裂を完了することを防ぐ、監視機構である [Suijkerbuijk S J および Kops G J、Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31 ; Musacchio A および Salmon E D、Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]。すべての動原体が、間違いなく両性の、すなわち二極性の形式にて有糸分裂紡錘体と結合すると、そのチェックポイントは充足され、該細胞は後期に入り、有糸分裂を介して進行する。有糸分裂チェックポイントは、M A D (有糸分裂停止欠損、M A D 1 - 3) および B u b (ベンゾイミダゾールにより阻害されない出芽、B u b 1 - 3) ファミリー、運動蛋白 C E N P - E、M p s - 1 キナーゼならびに他のコンポーネントのメンバーを含む、多くの必須蛋白の複雑なネットワークからなり、これらの多くは増殖細胞 (例、癌細胞) および組織にて過剰発現される [Yuan B ら、Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]。有糸分裂チェックポイントのシグナル伝達における M p s - 1 キナーゼ活性の不可欠な役割は、M p s - 1 キナーゼの s h R N A サイレンシング、遺伝生化学ならびに化学阻害剤により明らかにされた [Jelluma N ら、PLoS ONE, 2008, 3, e2415 ; Jones M H ら、Current Biology, 2005, 15, 160-65 ; Dorer R K ら、Cu

10

20

30

40

50

urrent Biology、2005、15、1070-76 ; Schmidt Mら、EMBO Reports、2005、6、866-72]。

【 0 0 0 3 】

少なくとも、完全ではない有糸分裂チェックポイント機能と、異数性および腫瘍形成とを関連付ける多くの証拠がある [Weaver BAおよびCleveland DW、Cancer Research、2007、67、10103-5 ; King RW、Biochimica et Biophysica Acta、2008、1786、4-14]。対照的に、有糸分裂チェックポイントの完全な阻害は重度の染色体ミスセグレーションおよび腫瘍細胞におけるアポトーシスの誘発をもたらすと認識されている [Kops GJら、Nature Reviews Cancer、2005、5、773-85 ; Schmidt MおよびMedema RH、Cell Cycle、2006、5、159-63 ; Schmidt MおよびBastians H、Drug Resistance Updates、2007、10、162-81]。したがって、Mps - 1キナーゼまたは有糸分裂チェックポイントの他のコンポーネントの薬理的阻害を介する有糸分裂チェックポイントの抑制は、癌および非上皮性悪性腫瘍などの充実性腫瘍ならびに白血病およびリンパ性悪性疾患あるいは細胞増殖の非制御と関連付けられる他の障害を含む増殖性障害の処置のための新たな解決方法を表す。

10

【 0 0 0 4 】

ビンカ・アルカロイド、タキサンまたはエポチロンなどの確立されている抗有糸分裂薬は、微小管動態の安定化または不安定化のいずれかによる有糸分裂の停止を誘導し、SACを活性化する。この停止は、姉妹染色分体が分離し、2つの娘細胞を形成することを妨げる。有糸分裂の長期の停止は、細胞質分裂なしで有糸分裂終了に、または細胞死に至る有糸分裂の破局に細胞を強制する。

【 0 0 0 5 】

対照的に、Mps - 1の阻害剤は、重度の染色体ミスセグレーションをもたらし、最終的に細胞死をもたらす有糸分裂を通して、細胞周期の進行を促進する、SACの不活性化を誘発する。

20

【 0 0 0 6 】

これらの知見は、Mps - 1阻害剤が、例えば、ヒトなどの温血動物にて、癌、炎症、関節炎、ウイルス性疾患、アルツハイマー病などの神経変性疾患、心血管疾患または真菌性疾患などの細胞の増殖工程の非制御の強化と関連する増殖性障害を処置するのに治療的な価値があることを示唆する。

【 0 0 0 7 】

したがって、Mps - 1の阻害剤は、単剤として、または他の薬物との併用のいずれかにて、治療選択を補足する価値のある化合物を表す。

30

【 0 0 0 8 】

Mps - 1キナーゼに対して阻害作用を示す種々の化合物が先行文献にて開示されている。WO2010/124826A1は置換イミダゾキノキサリン化合物をMps - 1キナーゼまたはTTKの阻害剤として開示する。WO2011/026579A1は置換アミノキノキサリンをMps - 1阻害剤として開示する。

【 0 0 0 9 】

置換イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - アミン化合物を基礎とする蛋白キナーゼ阻害剤は周知であり、CDK1、CDK2、MAPK、ERK、GSK3、JNK、CHK - 1、CHK - 2、VEGF - R2、EGFR、HER2、SRC、JAK、TEK、Aurora、MK1、MK2、AKT、Pim1、AblおよびSrcキナーゼを特異的に阻害すると特許請求されている (US2004/0220189A1、WO2004/026877A1、US2005/0009832A1、US2006/0106023A1、US2007/0105864A1、WO2007/056468A1、WO2007/058942A2、WO2007/131991A1、WO2007/145921A1、WO2008/030795A2、WO2008/079460A2、WO2008/057512A2、WO2008/082490A2、WO2009/017701A2、WO2009/097233A1、US2009/0175852A1)。

40

【 0 0 1 0 】

WO2009/024585A2はC型肝炎ウイルスおよび他のウイルスによる感染を

50

処置するためのイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン化合物を開示する。

【0011】

WO2010/069684A1は筋ジストロフィーの処置または予防のための化合物を開示する。開示されている化合物の中には、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン化合物もある。

【0012】

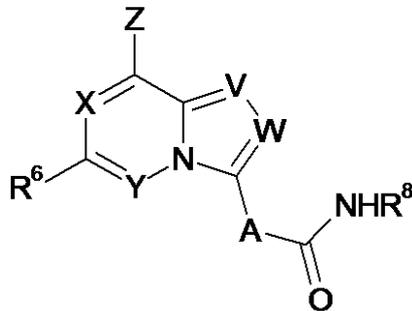
しかしながら、上記されている現状は、本願明細書に記載かつ定義され、以下に、「本願発明の化合物」として言及される、本願発明の一般式(I)の置換イミダゾピラジン化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、あるいはそれら化合物の混合物を、またはその薬理的活性を記載していない。

10

【0013】

WO2011/013729A1はMps-1阻害剤としての縮合イミダゾール誘導体を開示する。開示されている縮合イミダゾール誘導体の中には、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン化合物もある。例えば、WO2011/013729A1は一般式C1:

【化1】



C 1

20

【0014】

[式中、

(X、Y、V、W)は(-N=、=CR¹-、=N-、-CR⁷=)、(-CR²=、=N-、=N-、-CR⁷=)、(-N=、=CR¹-、=N-、-N=)または(-N=、=CR¹-、-O-、-N=)であり；

30

R⁸は置換または非置換シクロアルキルであり；

Zは式：-NR³R⁴で示される基、または式：-OR⁵で示される基であり；

Aは置換または非置換の芳香族炭化水素環、置換または非置換の芳香族ヘテロ環式環、置換または非置換の非芳香族炭化水素環あるいは置換または非置換の非芳香族ヘテロ環式環であり；

R¹、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は多種多様な置換基(WO2011/013729A1、例、請求項1を参照)を表す。とりわけ、R⁶は置換または非置換のアルキニルを表す]

で示される化合物を開示する。

40

【0015】

しかしながら、WO2011/013729A1は、本願発明の式(I)の化合物を具体的に開示していない。

【0016】

このことが本願発明の基礎を構成するものであり、本願発明の化合物が意外かつ有利な特性を有することが、この度に見出された。

【0017】

特に、本願発明の化合物は、意外にも、Mps-1キナーゼを効果的に阻害し、したがって細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症性応答の疾患、あるいは細胞の制御できない成長、増殖および/または生

50

存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症性応答に付随する疾患であって、特に細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症性応答が、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移腫瘍、例、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移腫瘍を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移腫瘍などのMps-1によって介在される疾患の処置または予防に使用される。

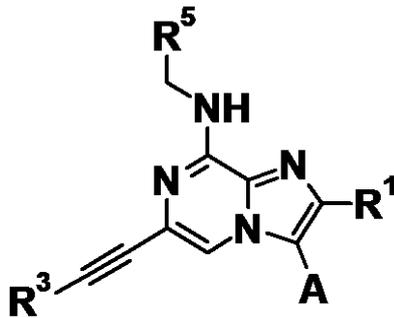
【発明の概要】

【0018】

10

本願発明は、一般式(I)：

【化2】



20

(I)

【0019】

[式中：

Aは

【化3】



または

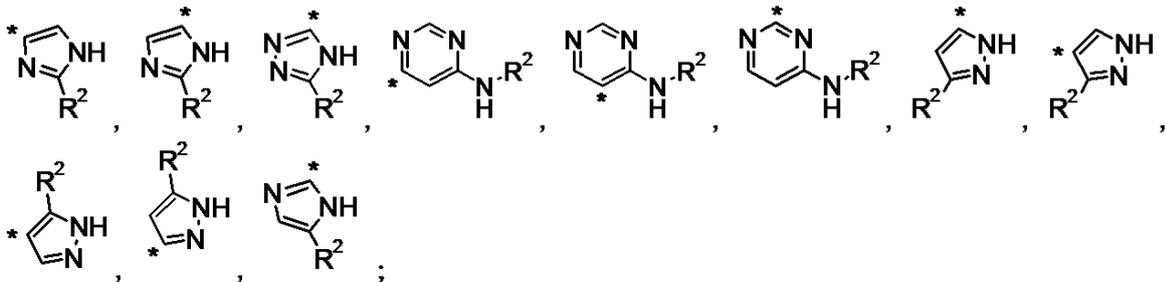
30

で示される基を表し；

【0020】

Zは -C(=O)N(H)R² または -S(=O)₂N(H)R² 基であるか、または

【化4】



40

より選択される基を表し；

ここで、*は該基の分子の残基との結合点を示し；

【0021】

R¹は水素原子またはハロゲン原子あるいは -CN、C₁-C₆アルキル、-N(R⁶

a) R^{6b}、-NO₂、-OR⁶または -SR⁶基を表し；

【0022】

R²は水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R⁶

50

R^6 (R^6) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、 HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、 - C₁ - C₆ - アルキル - CN、 C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - または C₃ - C₆ - シクロアルキル基を表し；ここで、該 C₃ - C₆ - シクロアルキル基は、ハロ - 、 C₁ - C₃ - アルキル - 、 シアノ - 、 C₁ - C₃ - アルコキシ - より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

【0023】

R³ は水素原子または - CN、 C₁ - C₆ - アルキル - 、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ヘテロアリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、 3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - 、 アリアル - 、 C₁ - C₆ - アルキル - アリアル - 、 ヘテロアリアル - 、 - C(=O)R⁶、 - C(=O)N(H)R^{6a}、 - C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - C(=O)OR⁶、 - N(R^{6a})R^{6b}、 - NO₂ または - N(H)C(=O)R⁶ 基を表し；

該 C₁ - C₆ - アルキル - 、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、アリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ヘテロアリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、 3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - 、 アリアル - 、 C₁ - C₆ - アルキル - アリアル - またはヘテロアリアル基は、1、2、3または4個のR⁷基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0024】

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} は、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、 C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - アルコキシ - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、 HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 - C(=O)R⁶、 - C(=O)N(H)R^{6a}、 - C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - C(=O)OR⁶、 - N(R^{6a})R^{6b}、 - NO₂、 - N(H)C(=O)R⁶、 - N(R^{6c})C(=O)R⁶、 - N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - N(H)C(=O)OR⁶、 - N(R^{6c})C(=O)OR⁶、 - N(H)S(=O)R⁶、 - N(R^{6c})S(=O)R⁶、 - N(H)S(=O)₂R⁶、 - N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、 - N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、 - OR⁶、 - O(C=O)R⁶、 - O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - O(C=O)OR⁶、 - SR⁶、 - S(=O)R⁶、 - S(=O)N(H)R⁶、 - S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - S(=O)₂R⁶、 - S(=O)₂N(H)R^{6a}、 - S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} または - S(=O)(=NR^{6c})R⁶ 基を表し；

【0025】

R⁵ は、水素原子または C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ヘテロアリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、 HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、 - C₁ - C₆ - アルキル - CN、 C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、 3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、 C₂ - C

10

20

30

40

50

C_6 - アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリーール - またはヘテロアリーール基を表し；

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3 \text{ ないし } 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、アリーール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリーール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $- C_1 - C_6$ - アルキル - CN 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリーール - またはヘテロアリーール基は、1、2、3 または 4 個の R^8 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0026】

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} は、相互に独立して、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、アリーール -、ヘテロアリーール -、アリーール - $C_1 - C_6$ - アルキル - またはヘテロアリーール - $C_1 - C_6$ - アルキル基を表し；

【0027】

R^7 は水素またはハロゲン原子または $HO -$ 、 $- CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、 $- C(=O)R^6$ 、 $- C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $- C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- C(=O)OR^6$ 、 $- N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- NO_2$ 、 $- N(H)C(=O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N(H)C(=O)OR^6$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $- N(H)S(=O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $- N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- O(C=O)R^6$ 、 $- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- O(C=O)OR^6$ 、 $- SR^6$ 、 $- S(=O)R^6$ 、 $- S(=O)N(H)R^6$ 、 $- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- S(=O)_2R^6$ 、 $- S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $- S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $- S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

【0028】

R^8 は水素またはハロゲン原子または $- CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、 $- C(=O)R^6$ 、 $- C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $- C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- C(=O)OR^6$ 、 $- N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- NO_2$ 、 $- N(H)C(=O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N(H)C(=O)OR^6$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $- N(H)S(=O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $- N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- OR^6$ 、 $- O(C=O)R^6$ 、 $- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- O(C=O)OR^6$ 、 $- SR^6$ 、 $- S(=O)R^6$ 、 $- S(=O)N(H)R^6$ 、 $- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- S(=O)_2R^6$ 、 $- S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $- S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $- S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

【0029】

10

20

30

40

50

mは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の整数であり；および
 nは1、2、3、4、5、6または7の整数を意味する]
 で示される化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩またはその混合物に及ぶ。

【0030】

本願発明はさらには、一般式(I)の化合物の調製法に、該化合物を含む医薬組成物および組合せ体に、疾患の処置または予防のための医薬組成物の製造における該化合物の使用に、ならびに該化合物の調製にて有用な中間化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本願明細書にて言及される用語は、好ましくは、次の意義を有する：

「ハロゲン原子」または「ハロ」なる語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味するものと理解されるべきである。

【0032】

「C₁ - C₆ - アルキル」なる語は、好ましくは、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の飽和した一価の炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、1 - メチルブチル、1 - エチルプロピル、1,2 - ジメチルプロピル、ネオ - ペンチル、1,1 - ジメチルプロピル、4 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、1 - エチルブチル、3,3 - ジメチルブチル、2,2 - ジメチルブチル、1,1 - ジメチルブチル、2,3 - ジメチルブチル、1,3 - ジメチルブチルまたは1,2 - ジメチルブチル基またはその異性体を意味するものと理解されるべきである。特に、該基は1、2、3または4個の炭素原子を有し(「C₁ - C₄ - アルキル」)、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル基であり、より具体的には1、2または3個の炭素原子を有し(「C₁ - C₃ - アルキル」)、例えばメチル、エチル、n - プロピル - またはイソプロピル基である。

【0033】

「ハロ - C₁ - C₆ - アルキル」なる語は、好ましくは、「C₁ - C₆ - アルキル」なる語が上記と同意義であり、その中の1または複数の水素原子が、同一または異なって、すなわち、一のハロゲン原子がもう一つ別のハロゲン原子から独立したものである、ハロゲン原子と置き換えられている、直鎖または分岐した飽和の一価の炭化水素基を意味するものとして理解されるべきである。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ - C₁ - C₆ - アルキル基は、例えば、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃または-CH₂CF₃である。

【0034】

「C₁ - C₆ - アルコキシ」なる語は、好ましくは、式：-O - アルキルで示される直鎖または分岐した飽和の一価の炭化水素基を意味するものとして理解されるべきであり、その中の「アルキル」なる語は上記と同意義であり、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、イソブトキシ、tert - ブトキシ、sec - ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシまたはn - ヘキソキシ基またはその異性体を包含する。

【0035】

「ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ」なる語は、好ましくは、直鎖または分岐した飽和の一価の上記したC₁ - C₆ - アルコキシ基であって、その中の1または複数の水素原子が、同一または異なって、ハロゲン原子と置き換えられている基を意味するものとして理解されるべきである。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ基は、例えば、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCF₂CF₃または-OCH₂CF₃である。

【0036】

10

20

30

40

50

「 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル」なる語は、好ましくは、直鎖または分岐した飽和の一価の上記したアルキル基であって、その中の1または複数の水素原子が、同一または異なって、上記した $C_1 - C_6$ - アルコキシ基と置き換えられており、例えば、メトキシアルキル、エトキシアルキル、プロピルオキシアルキル、イソプロポキシアルキル、ブトキシアルキル、イソブトキシアルキル、tert - ブトキシアルキル、sec - ブトキシアルキル、ペンチルオキシアルキル、イソペンチルオキシアルキル、ヘキシルオキシアルキル基であり、その中の「 $C_1 - C_6$ - アルキル」なる語は上記と同意義であるが、またはその異性体を意味するものと理解されるべきである。

【0037】

「ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル」なる語は、好ましくは、直鎖または分岐した飽和の一価の上記した $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル基であって、その中の1または複数の水素原子が、同一または異なって、ハロゲン原子によって置き換えられている基を意味すると理解されるべきである。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル基は、例えば、 $-CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$ または $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$ である。

【0038】

「 $C_2 - C_6$ - アルケニル」なる語は、好ましくは、直鎖または分岐した一価の炭化水素基であって、一または複数の二重結合を含有し、2、3、4、5または6個の炭素原子を、特に2または3個の炭素原子を有する基（「 $C_2 - C_3$ - アルケニル」）を意味すると理解されるべきであり、該アルケニル基が一個より多くの二重結合を含有する場合、その場合には、該二重結合は相互に離れていても、または共役していてもよいと解される。該アルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、(E) - 2 - メチルビニル、(Z) - 2 - メチルビニル、ホモアリル、(E) - ブタ - 2 - エニル、(Z) - ブタ - 2 - エニル、(E) - ブタ - 1 - エニル、(Z) - ブタ - 1 - エニル、ペンタ - 4 - エニル、(E) - ペンタ - 3 - エニル、(Z) - ペンタ - 3 - エニル、(E) - ペンタ - 2 - エニル、(Z) - ペンタ - 2 - エニル、(E) - ペンタ - 1 - エニル、(Z) - ペンタ - 1 - エニル、ヘキサ - 5 - エニル、(E) - ヘキサ - 4 - エニル、(Z) - ヘキサ - 4 - エニル、(E) - ヘキサ - 3 - エニル、(Z) - ヘキサ - 3 - エニル、(E) - ヘキサ - 2 - エニル、(Z) - ヘキサ - 2 - エニル、(E) - ヘキサ - 1 - エニル、(Z) - ヘキサ - 1 - エニル、イソプロペニル、2 - メチルプロパ - 2 - エニル、1 - メチルプロパ - 2 - エニル、2 - メチルプロパ - 1 - エニル、(E) - 1 - メチルプロパ - 1 - エニル、(Z) - 1 - メチルプロパ - 1 - エニル、3 - メチルブタ - 3 - エニル、2 - メチルブタ - 3 - エニル、1 - メチルブタ - 3 - エニル、3 - メチルブタ - 2 - エニル、(E) - 2 - メチルブタ - 2 - エニル、(Z) - 2 - メチルブタ - 2 - エニル、(E) - 1 - メチルブタ - 2 - エニル、(Z) - 1 - メチルブタ - 2 - エニル、(E) - 3 - メチルブタ - 1 - エニル、(Z) - 3 - メチルブタ - 1 - エニル、(E) - 2 - メチルブタ - 1 - エニル、(Z) - 2 - メチルブタ - 1 - エニル、(E) - 1 - メチルブタ - 1 - エニル、(Z) - 1 - メチルブタ - 1 - エニル、1,1 - ジメチルプロパ - 2 - エニル、1 - エチルプロパ - 1 - エニル、1 - プロピルビニル、1 - イソプロピルビニル、4 - メチルペンタ - 4 - エニル、3 - メチルペンタ - 4 - エニル、2 - メチルペンタ - 4 - エニル、1 - メチルペンタ - 4 - エニル、4 - メチルペンタ - 3 - エニル、(E) - 3 - メチルペンタ - 3 - エニル、(Z) - 3 - メチルペンタ - 3 - エニル、(E) - 2 - メチルペンタ - 3 - エニル、(Z) - 2 - メチルペンタ - 3 - エニル、(E) - 1 - メチルペンタ - 3 - エニル、(Z) - 1 - メチルペンタ - 3 - エニル、(E) - 4 - メチルペンタ - 2 - エニル、(Z) - 4 - メチルペンタ - 2 - エニル、(E) - 3 - メチルペンタ - 2 - エニル、(Z) - 3 - メチルペンタ - 2 - エニル、(E) - 2 - メチルペンタ - 2 - エニル、(Z) - 2 - メチルペンタ - 2 - エニル、(E) - 1 - メチルペンタ - 2 - エニル、(Z) - 1 - メチルペンタ - 2 - エニル、(E) - 4 - メチルペンタ - 1 - エニル、(Z) - 4 - メチルペンタ - 1 - エニル、(E) - 3 - メチルペンタ - 1 - エニル、(Z) - 3 - メチルペンタ - 1 - エニル、

10

20

30

40

50

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

10

【0039】

「C₂ - C₆ - アルキニル」なる語は、好ましくは、直鎖または分岐した一価の、またはそれ以上の三重結合を含有する、炭化水素基であって、2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子(「C₂ - C₃ - アルキニル」)を含有する。該C₂ - C₆ - アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ - 1 - イニル、プロパ - 2 - イニル、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニル、ペンタ - 1 - イニル、ペンタ - 2 - イニル、ペンタ - 3 - イニル、ペンタ - 4 - イニル、ヘキサ - 1 - イニル、ヘキサ - 2 - イニル、ヘキサ - 3 - イニル、ヘキサ - 4 - イニル、ヘキサ - 5 - イニル、1 - メチルプロパ - 2 - イニル、2 - メチルブタ - 3 - イニル、1 - メチルブタ - 3 - イニル、1 - メチルブタ - 2 - イニル、3 - メチルブタ - 1 - イニル、1 - エチルプロパ - 2 - イニル、3 - メチルペンタ - 4 - イニル、2 - メチルペンタ - 4 - イニル、1 - メチルペンタ - 4 - イニル、2 - メチルペンタ - 3 - イニル、1 - メチルペンタ - 3 - イニル、4 - メチルペンタ - 2 - イニル、1 - メチルペンタ - 2 - イニル、4 - メチルペンタ - 1 - イニル、3 - メチルペンタ - 1 - イニル、2 - エチルブタ - 3 - イニル、1 - エチルブタ - 3 - イニル、1 - エチルブタ - 2 - イニル、1 - プロピルプロパ - 2 - イニル、1 - イソプロピルプロパ - 2 - イニル、2,2 - ジメチルブタ - 3 - イニル、1,1 - ジメチルブタ - 3 - イニル、1,1 - ジメチルブタ - 2 - イニルまたは3,3 - ジメチルブタ - 1 - イニル基である。特に、該アルキニル基はエチニル、プロパ - 1 - イニルまたはプロパ - 2 - イニルである。

20

30

【0040】

「C₃ - C₆ - シクロアルキル」なる語は、好ましくは、飽和の一価の単環または二環式炭化水素であって、3、4、5または6個の炭素原子を含有する環(「C₃ - C₆ - シクロアルキル」)を意味すると理解されるべきである。該C₃ - C₆ - シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル、あるいは二環式炭化水素環である。該シクロアルキル環は所望により一または複数の二重結合を含有し、例えば、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニル基などのシクロアルケニルであり得、ここで該環と分子の残基との間の結合はその環のいずれの炭素原子に対するものであってもよく、それは飽和結合であるか、または不飽和結合である。

40

【0041】

「3ないし7員のヘテロシクロアルキル」なる語は、飽和または部分不飽和の一価の単環または二環式の2、3、4、5または6個の炭素原子、およびC(=O)、O、S、S

50

(=O)、S(=O)₂、NR^aから選択される一または複数のヘテロ原子含有基を含有する炭化水素環であって、ここでR^aが水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、H₂N-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルキル(H)N-C₁-C₆-アルキル-、(C₁-C₆-アルキル)₂N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、-C(=O)-C₁-C₆-アルキル、-C(=O)O-C₁-C₆-アルキル、C₃-C₇-シクロアルキル-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)C₁-C₆-アルキル、-C(=O)N(C₁-C₆-アルキル)₂、-S(=O)(=NC₁-C₆-アルキル)、-S(=O)N(C₁-C₆-アルキル)₂、-S(=O)₂N(C₁-C₆-アルキル)₂、-S(=O)₂C₁-C₆-アルキル基を表し；該ヘテロシクロアルキル基が

10
いづれか一の炭素原子、またはあるとすれば、窒素原子を介して、分子の残基に結合することが可能である、ことを意味すると理解されるべきである。

【0042】

特に、該3ないし7員のヘテロシクロアルキルは2、3、4または5個の炭素原子と、一または複数の上記したヘテロ原子含有基(「3ないし6員のヘテロシクロアルキル」)を含有することができ、より詳細には、該ヘテロシクロアルキルは4または5個の炭素原子と、一または複数の上記したヘテロ原子含有基(「5ないし6員のヘテロシクロアルキル」)とを含有しうる。

【0043】

特に、限定されるものではないが、該ヘテロシクロアルキルは、例えば、アゼチジニル、オキセタニルなどの4員環、またはテトラヒドロフラニル、ジオキソリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニルなどの5員環、あるいはテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、またはトリチアニルなどの6員環、あるいはジアゼパニル環などの7員環であり得る。所望により、該ヘテロシクロアルキルは、一または複数の二重結合を含有してもよく、例えば、4H-ピラニル、2H-ピラニル、3H-ジアジリニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、[1,3]ジオキソリル、4H-[1,3,4]チアジアニル、2,5-ジヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロチオフエニル、2,3-ジヒドロチオフエニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、または4H-[1,4]チアジニル基であり得、あるいはベンゾ縮合していてもよい。

20
30

【0044】

該ヘテロシクリルは、限定されるものではないが、5,5-員の環、例えば、ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)環などの二環式環、または5,6員の二環式環、例えばヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル環であり得る。

【0045】

上記したように、該窒素原子含有環は、部分不飽和とすることができ、すなわち、それに限定されるものではないが、例えば、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、4H-[1,3,4]チアジアニル、4,5-ジヒドロオキサゾリルまたは4H-[1,4]チアジニル環等の一または複数の二重結合を含有し得、あるいはそれに限定されるものではないが、例えば、ジヒドロイソキノリニル環のようにベンゾ縮合していてもよい。

40

【0046】

「アリール」なる語は、好ましくは、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の炭素原子を含有する、一価の、芳香族性または一部芳香族性の、単環、二環または三環式炭化水素環(「C₆-C₁₄-アリール」基)であって、特に6個の炭素原子を有する環(「C₆-アリール」基)、例えばフェニル基またはビフェニル基、または9個の炭素原子を有する環(「C₉-アリール」基)、例えばインダニルまたはインデニル基、または10個の炭素原子を有する環(「C₁₀-アリール」基)、例えばテトラリニル、ジヒドロナフチルまたはナフチル基、または13個の炭素原子を有する環(「C₁₃-アリール」基)、例えばフルオレニル基、または14個の炭素原子を有する環(「C₁₄

50

- アリール」基)、例えばアントラニル基を意味すると理解されるべきである。

【0047】

「ヘテロアリール」なる語は、好ましくは、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の環原子、特に5、6、9または10個の原子を有し、少なくとも1個の同一または異なってもよい、ヘテロ原子を含有する、一価の、芳香族性、単または二環式の芳香環系(「5ないし14員のヘテロアリール」基)を意味すると理解され、該ヘテロ原子は酸素、窒素または硫黄などであり、単環式、二環式または三環式とすることができ、加えて、各々の場合でベンゾ縮合されていてもよい。特に、ヘテロアリールは、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリル等、および、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル等などのそのベンゾ誘導体；またはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等、および、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル等などのそのベンゾ誘導体；またはアゾチニル、インドリジニル、プリニル等、およびそのベンゾ誘導体；あるいはシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフタピリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサンテニル、またはオキセピニル等より選択される。より具体的には、ヘテロアリールはピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、インダゾリル、キナゾリニル、チエニル、キノリニル、ベンゾチエニル、ピラゾリルまたはフラニルより選択される。

10

20

【0048】

一般に、特記しない限り、ヘテロアリリックまたはヘテロアリレニック基は、その可能なすべての異性体の形態、例えば、その位置異性体を包含する。かくして、説明のために用いる非限定的な例として、ピリジニルまたはピリジニレンなる語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレン、ピリジン-4-イルおよびピリジン-4-イレンを包含し；またはチエニルまたはチエニレンなる語はチエン-2-イル、チエン-2-イレン、チエン-3-イルおよびチエン-3-イレンを包含する。

【0049】

「C₁-C₆」なる語は、本願明細書を通して使用されるように、例えば、「C₁-C₆-アルキル」、「C₁-C₆-ハロアルキル」、「C₁-C₆-アルコキシ」または「C₁-C₆-ハロアルコキシ」の定義に示されるように、1ないし6個の限定数の炭素原子、すなわち、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらには、該「C₁-C₆」なる語は、下位の範囲として、例えば、C₁-C₆、C₂-C₅、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆を、特にC₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆を、より具体的にはC₁-C₄をその中に含み、「C₁-C₆-ハロアルキル」または「C₁-C₆-アルコキシ」の場合には、さらにより具体的には、C₁-C₂を含むと理解されるべきである。

30

40

【0050】

同様にして、本願明細書で使用されるように、「C₂-C₆」なる語は、該明細書および特許請求の範囲を通して、例えば「C₂-C₆-アルケニル」および「C₂-C₆-アルキニル」の定義に示されるように、2ないし6個の限定数の炭素原子、すなわち、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルケニル基またはアルキニル基を意味すると理解されるべきである。さらには、該「C₂-C₆」なる語は、下位の範囲として、例えば、C₂-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅を、特にC₂-C₃をその中に含むと理解されるべきである。

【0051】

さらには、本願明細書で使用されるように、「C₃-C₆」なる語は、該明細書および

50

特許請求の範囲を通して、例えば「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル」の定義にて、3ないし6個の限定数の炭素原子、すなわち、3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらには、該「 $C_3 - C_6$ 」なる語は、下位の範囲として、例えば、 $C_3 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_5 - C_6$ を、特に $C_3 - C_6$ をその中に含むと理解されるべきである。

【0052】

「置換」なる語は、指定される原子上の1または複数の水素が表示されている群より選択される基と置き換えられることを意味する。ただし、指定される原子の現状下での正常な原子価は越えられず、該置換が安定した化合物をもたらす。置換基および/または可変基の組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ、かかる組み合わせが許容される。

10

【0053】

「所望により置換されていてもよい」なる語は、特定の基、ラジカルまたは部分での任意の置換を意味する。

【0054】

環系置換基は、例えば、環系上の利用可能な水素と置き換わる、芳香族または非芳香族環系に結合した置換基を意味する。

【0055】

本願明細書で使用される場合、例えば、本願発明の一般式の化合物の置換基の定義にある「一回または複数回」なる語は、「一回、二回、三回、四回または五回、特に一回、二回、三回または四回、より具体的には一回、二回または三回、さらにより具体的には一回または二回」を意味すると理解される。

20

【0056】

化合物、塩、多形態、水和物、溶媒和物等なる語の複数形が本願明細書で使用される場合、これは、単数形の化合物、塩、多形態、異性体、水和物、溶媒和物等をも意味すると解される。

【0057】

「安定化合物」または「安定構造」とは、反応混合物から有用な純度にまで単離物が残存し、効能のある治療剤に処方するのに十分に強固である化合物を意味する。

【0058】

本願発明の化合物は、所望される種々の置換基の位置および特性に応じて、一または複数の不斉中心を有してもよい。不斉炭素原子は(R)または(S)配置にて存在してもよく、不斉中心が単一の場合では、ラセミ混合物が得られ、不斉中心が複数の場合には、ジアステレオマー混合物が得られる。ある場合には、所定の結合、例えば、特定の化合物の2つの置換芳香族環に隣接する中心結合の周りでの回転を制限するために非対称があってもよい。

30

【0059】

環上の置換基はまた、シスまたはトランス形態のいずれかで存在してもよい。かかる配置(エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)はすべて本願発明の範囲内に含まれることを意図する。

40

【0060】

好ましい化合物はより望ましい生物学的活性を産生する化合物である。本願発明の化合物の分離した、精製または部分精製の異性体および立体異性体またはラセミ体またはジアステレオマー混合物も本願発明の範囲内に含まれる。かかる材料の精製および分離は、当該分野にて公知の標準方法で達成され得る。

【0061】

光学異性体は、ラセミ混合物を、通常の操作に従って、分割することにより、例えば光学活性な酸または塩基を用いてジアステレオアイソマーの塩を形成するか、または共有結合ジアステレオマーを形成することにより得ることができる。適切な酸の例が、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンフルスルホン酸である。ジアステレオ

50

アイソマーの混合物は、当該分野にて既知の方法により、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により、その物理的および/または化学的相違に基づいて、その個々のジアステレオマーに分別され得る。次に、光学活性な塩基または酸をその分別されたジアステレオマー塩より遊離させる。光学異性体を分別する種々の方法は、最適には、エナンチオマーの分別を最大限とするように選択される、通常の誘導体化を含む、または含まない、キラルクロマトグラフィー（例、キラルHPLCカラム）の使用を含む。適切なキラルHPLCカラムはDiacelにより製造され、例えば、とりわけ、Chiracel ODおよびChiracel OJであり、すべて慣用的に選択され得る。誘導体化を含む、または含まない酵素的分別も有用である。本願発明の光学活性な化合物は、光学活性な出発物質を利用するキラル合成により同様に得ることができる。

10

【0062】

相互に異なる型の異性体を限定するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)を参考にする。

【0063】

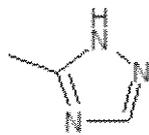
本願発明は、該発明の可能性のあるすべての立体異性体を、単一の立体異性体として、あるいは該立体異性体のある割合での混合物として包含する。本願発明の化合物の単一の立体異性体、例、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーは、クロマトグラフィー、特に例えば、キラルクロマトグラフィーなどの現状での最適な方法により達成されてもよい。

【0064】

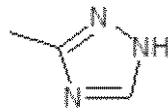
20

さらには、本願発明の化合物は、互変異性体として存在してもよい。例えば、ヘテロアリアル基としてピラゾール部分を含有する本願発明の化合物は、例えば、1H互変異性体または2H互変異性体として、またはある量での2つの互変異性体の混合物としてさえ存在し得、あるいはトリアゾール部分では、例えば、以下に示されるように、1H互変異性体、2H互変異性体または4H互変異性体として、またはある量での1H、2Hおよび4H互変異性体の混合物としてさえ存在し得る。

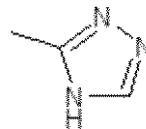
【化5】



1H-互変異性体



2H-互変異性体



4H-互変異性体

30

【0065】

本願発明は、該発明の可能性のあるすべての互変異性体を、単一の互変異性体として、あるいは該互変異性体のある割合での混合物として包含する。

【0066】

さらには、本願発明の化合物は、N-オキシドとして存在することができ、それは本願発明の化合物の少なくとも一の窒素が酸化されている点で定義される。本願発明はかかる可能性のあるすべてのN-オキシドを包含する。

40

【0067】

本願発明はまた、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に医薬上許容される塩および共沈殿物などの、本願明細書に開示されている化合物の有用な形態に関する。

【0068】

本願発明の化合物は水和物または溶媒和物として存在することができ、ここで本願発明の化合物は、該化合物の結晶格子の構造因子として、極性溶媒、例えば、特に水、メタノールまたはエタノールを含有する。極性溶媒、特に水の量は、化学量論的または非化学量論的な割合にて存在してもよい。化学量論的な溶媒和物、例えば水和物の場合には、ヘミ-、(セミ-)、モノ-、セスキ-、ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-等の各溶媒和

50

物または水和物が可能である。本願発明はかかる可能性のあるすべての水和物または溶媒和物を包含する。

【 0 0 6 9 】

さらには、本願発明の化合物は、遊離形態、例えば遊離塩基として、または遊離酸として、あるいは双性イオンとして存在することができ、あるいは塩の形態にて存在しうる。該塩は、薬剤にて慣習的に使用されるいずれかの塩、有機または無機のいずれかの付加塩、特に医薬上許容されるいずれの有機または無機付加塩であってもよい。

【 0 0 7 0 】

「医薬上許容される塩」なる語は、本願発明の化合物の相対的に非毒性の、無機または有機酸付加塩をいう。例えば、S. M. Bergeら、「Pharmaceutical Salts」 J. Pharm. Sci. 1977、66 : 1-19を参照のこと。

10

【 0 0 7 1 】

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

20

【 0 0 7 2 】

さらには、十分に酸性である本願発明の化合物、のもう一つ別の適宜医薬上許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理学的に許容されるカチオンを付与する有機塩基との塩、例えば、N - メチル - グルカミン、ジメチル - グルカミン、エチル - グルカミン、リジン、ジシクロヘキシルアミン、1, 6 - ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリスヒドロキシ - メチル - アミノメタン、アミノプロパンジオール、サボク塩基 (sovak-base)、1 - アミノ - 2, 3, 4 - ブタントリオールとの塩である。加えて、塩基性窒素を含有する基は、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロリド、プロミドおよびヨーグaidなどの低級アルキルハライド；ジメチル、ジエチルおよびジブチルサルフェートなどのジアルキルサルフェート；およびジアミルサルフェート、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロリド、プロミドおよびヨーグaidなどの長鎖ハライド；ベンジルおよびフェネチルプロミドなどのアラキルハライド等の試薬で四級化されてもよい。

30

40

【 0 0 7 3 】

当業者はさらには特許請求の範囲に記載の酸付加塩が該化合物を適当な無機または有機酸と多数の既知の方法を介して反応させることにより調製され得ることを認識するであろう。また、本願発明の酸性化合物のアルカリおよびアルカリ土類金属塩は、該発明の化合物を適当な塩基と種々の既知の方法を介して反応させることにより調製される。

【 0 0 7 4 】

本願発明は、該発明の化合物の可能性のあるすべての塩を、単一の塩として、あるいは該塩のある割合での混合物として包含する。

【 0 0 7 5 】

50

本願明細書で用いる場合、「インビボにて加水分解可能なエステル」なる語は、カルボキシまたはヒドロキシ基を含有する本願発明の化合物のインビボにて加水分解可能なエステル、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解され、親化合物の酸またはアルコールを産生する医薬上許容されるエステルを意味するものとして理解される。カルボキシに関する適当な医薬上許容されるエステルは、例えば、アルキル、シクロアルキルおよび所望により置換されていてもよいフェニルアルキル、特にベンジルエステル、 $C_1 - C_6$ アルコキシメチルエステル、例メトキシメチル、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメチルエステル、例ピパロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 $C_3 - C_8$ シクロアルコキシ-カルボニルオキシ- $C_1 - C_6$ アルキルエステル、例 1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル； 1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例 5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オニルメチル；および $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例 1-メトキシカルボニルオキシエチルを包含し、本願発明の化合物に存するいずれのカルボキシ基で形成されてもよい。

10

【0076】

ヒドロキシ基を含有する本願発明の化合物のインビボにて加水分解可能なエステルは、リン酸エステルなどの無機エステル、ならびに[アルファ]-アシルオキシアルキルエーテルおよび該エステルのインビボでの加水分解の結果として分解され親のヒドロキシ基を生成する関連する化合物を包含する。[アルファ]-アシルオキシアルキルエーテルの例として、アセトキシメトキシおよび 2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが挙げられる。ヒドロキシの基を形成する、インビボで加水分解可能なエステルの選択は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、および置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル(炭酸アルキルエステルを付与する)、ジアルキルカルバモイルおよび N-(ジアルキルアミノエチル)-N-アルキルカルバモイル(カルバメートを付与する)、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルを包含する。本願発明はかかるあらゆるエステルを含む。

20

【0077】

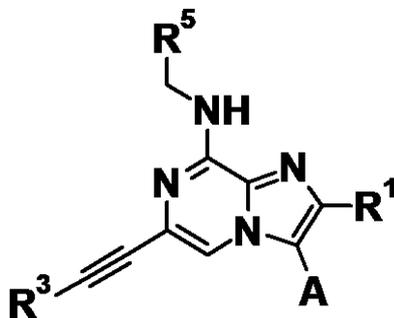
さらには、本願発明は、該発明の化合物の可能性のあるすべての結晶形または多形体を、単一の多形体として、あるいは一より多くの多形体のある割合での混合物として包含する。

【0078】

第一の態様によれば、本願発明は、一般式(I)：

30

【化6】



40

(I)

【0079】

[式中：

A は

【化7】

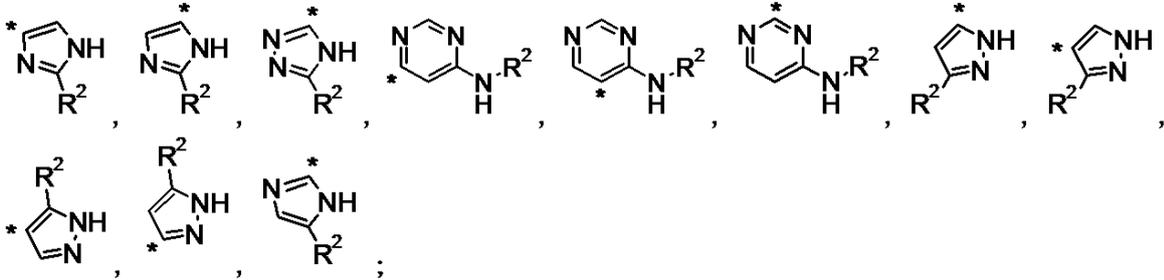


で示される基を表し；

【0080】

Zは $-C(=O)N(H)R^2$ または $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基であるか、または

【化8】



より選択される基を表し；

ここで、*は該基の分子の残基との結合点を示し；

【0081】

R^1 は水素原子またはハロゲン原子あるいは $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^6$ または $-SR^6$ 基を表し；

【0082】

R^2 は水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $-C_1 - C_6$ - アルキル - CN 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル - または $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基を表し；ここで、該 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基は、ハロ -、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、シアノ -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

【0083】

R^3 は水素原子または $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $-(CH_2)_m - C_2 - C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_m - C_2 - C_6$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ - (3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) $N - C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ または $-N(H)C(=O)R^6$ 基を表し；該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $-(CH_2)_m - C_2 - C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_m - C_2 - C_6$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基は、1、2、3または4個の R^7 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

【0084】

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}は、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または
 -CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アル
 キル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-
 、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-
 C₁-C₆-アルキル-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)
 N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-N(H)
 C(=O)R⁶、-N(R^{6c})C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}
 、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(H)C(=O)OR⁶、-N(R^{6c})
 C(=O)OR⁶、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)R⁶、-N(
 H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}
 、-OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)
 OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})
 R^{6b}、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R^{6a}、-S(=O)₂N(R^{6a})
 R^{6b}または-S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

10

【0085】

R⁵は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、-(C
 H₂)_n-C₂-C₆-アルケニル、-(CH₂)_n-C₂-C₆-アルキニル、-(C
 H₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル、-(CH₂)_m-(3ないし7員のヘテロシク
 ロアルキル)、アリール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アル
 キル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-
 、HO-C₁-C₆-アルキル-、-C₁-C₆-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコ
 キシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル
 -、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C
 6-アルケニル-、C₃-C₆-シクロアルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、アリ
 ール-またはヘテロアリール基を表し；

20

該C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、-(CH₂)_n-C₂-C₆
 -アルケニル、-(CH₂)_n-C₂-C₆-アルキニル、-(CH₂)_m-C₃-C₆
 -シクロアルキル、-(CH₂)_m-(3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリー
 ル-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-
 C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-
 アルキル-、-C₁-C₆-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-ア
 ルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シク
 ロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C
 3-C₆-シクロアルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、アリール-またはヘテロア
 リール基は、1、2、3または4個のR⁸基で、同一または異なって、所望により置換さ
 れていてもよく；

30

【0086】

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}は、相互に独立して、水素原子またはC₁-C₆-アル
 キル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、C₂-C₆-
 アルケニル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-
 、アリール-C₁-C₆-アルキル-またはヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル基を
 表し；

40

【0087】

R⁷は水素またはハロゲン原子またはHO-、-CN、C₁-C₆-アルコキシ-、ハ
 ロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C
 1-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁
 -C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、3ないし7
 員のヘテロシクロアルキル-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=
 O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-N(
 H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)R⁶、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、
 -N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、-OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、
 -O(C=O)OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、
 -S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R^{6a}、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または-S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を
 表し；

50

H) C(=O)R⁶、-N(R^{6c})C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(H)C(=O)OR⁶、-N(R^{6c})C(=O)OR⁶、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)R⁶、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または-S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

【0088】

R⁸は水素またはハロゲン原子または-CN、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R^{6c})C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(H)C(=O)OR⁶、-N(R^{6c})C(=O)OR⁶、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)R⁶、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、-OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または-S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

【0089】

mは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の整数であり；および

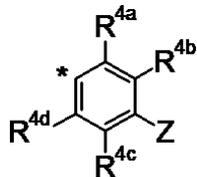
nは1、2、3、4、5、6または7の整数を意味する]

で示される化合物に及ぶ。

【0090】

好ましい実施態様において、本願発明は、Aが

【化9】



で示される基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0091】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、Aが

【化10】



で示される基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0092】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、Zが-C(=O)N(H)R²の基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0093】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、Zが

10

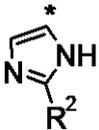
20

30

40

50

【化 1 1】



で示される基を表す、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 9 4 】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、 R^1 が水素原子を表す、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 9 5 】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、 R^2 が置換または非置換の $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基を表す、式 (I) の化合物に関する。好ましくは、 R^2 はシクロプロピル基を表し、ここで該シクロプロピル基は、ハロ -、 $C_1 - C_3$ - アルキル -、シアノ -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - より選択される置換基で、同一または異なって、1 回または複数回、所望により置換されていてもよい。

10

【 0 0 9 6 】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、 R^2 が $C_1 - C_4$ - アルキル基を表し；ここで該 $C_1 - C_4$ - アルキル基は、ハロ -、シアノ -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - より選択される置換基で、同一または異なって、1 回または複数回、所望により置換されていてもよい。好ましくは、 R^2 は置換または非置換のメチル -、エチル -、 n - プロピル - またはイソプロピル基を表す。より好ましくは、 R^2 は置換または非置換のメチル - またはエチル基を表す。

20

【 0 0 9 7 】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、 R^3 が水素原子または - CN、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、- $(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、- $(CH_2)_m - (3$ ないし 6 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3 ないし 6 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基を表し；

30

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、- $(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、- $(CH_2)_m - (3$ ないし 6 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3 ないし 6 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基が、1 または 2 個の R^7 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよい、式 (I) の化合物に関する。

【 0 0 9 8 】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、- $(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、- $(CH_2)_m - (3$ ないし 6 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3 ないし 6 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基を表し；

40

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、- $(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、- $(CH_2)_m - (3$ ないし 6 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -

50

、ヘテロアリーール - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、3ないし6員のヘテロシクロアルキル - 、アリーール - 、C₁ - C₆ - アルキル - アリーール - またはヘテロアリーール基が、1または2個のR⁷基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよい、式(I)の化合物に関する。

【0099】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、

R^{4 a}、R^{4 b}、R^{4 c}、R^{4 d}が、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - または - OR⁶基を表す、式(I)の化合物に関する。

10

【0100】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、

R^{4 a}、R^{4 b}、R^{4 c}、R^{4 d}のうち2つが水素原子を表し、残りの2つが、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、HO - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 - OR⁶基を表す、式(I)の化合物に関する。

20

【0101】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、

(R^{4 a}、R^{4 b}、R^{4 c}、R^{4 d}) が (H、H、H、H) または (H、C₁ - C₃ - アルキル - 、H、H) または (H、H、C₁ - C₃ - アルキル - 、H) のいずれかを表す、式(I)の化合物に関する。好ましくは、C₁ - C₃ - アルキル基はメチル基である。

【0102】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、

R⁵ が水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_n - C₂ - C₃ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリーール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ヘテロアリーール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₃ - アルキル - 、HO - C₁ - C₃ - アルキル - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - CN、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、3ないし6員のヘテロシクロアルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、アリーール - またはヘテロアリーール基を表し；

30

該C₁ - C₆ - アルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_n - C₂ - C₃ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリーール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ヘテロアリーール - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルキル - 、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₃ - アルキル - 、HO - C₁ - C₃ - アルキル - 、 - C₁ - C₃ - アルキル - CN、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、3ないし6員のヘテロシクロアルキル - 、C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、アリーール - またはヘテロアリーール基が、1または2個のR⁸基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよい、式(I)の化合物に関する。

40

【0103】

50

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、

R⁵ が C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、- (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、- (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、アリール - C₁ - C₃ - アルキル -、八口 - C₁ - C₃ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₃ - アルキル -、HO - C₁ - C₃ - アルキル -、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - または C₃ - C₆ - シクロアルキル基を表し；

該 C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、- (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、- (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、アリール - C₁ - C₃ - アルキル -、八口 - C₁ - C₃ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₃ - アルキル -、HO - C₁ - C₃ - アルキル -、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル - または C₃ - C₆ - シクロアルキル基が、1 または 2 個の R⁸ 基で、同一または異なつて、所望により置換されていてもよい、式 (I) の化合物に関する。

10

【0104】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、m が 0、1、2、3 または 4 の整数である、式 (I) の化合物に関する。

【0105】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、n が 1、2、3 または 4 の整数である、式 (I) の化合物に関する。

【0106】

本願発明はまた上記した好ましい実施態様のいずれの組み合わせにも関する。

20

組み合わせのいくつかの例を以下に示す。しかしながら、本願発明はこれらの組み合わせに限定されるものではない。

【0107】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、上掲の式 (I) の化合物であつて、式中：

A が

【化12】



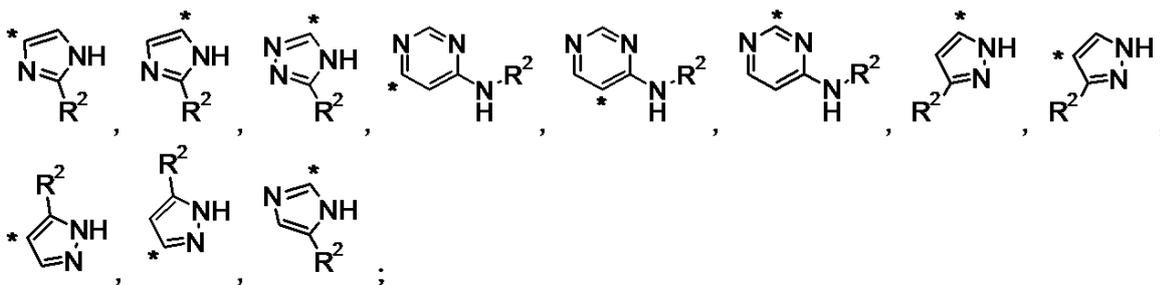
30

で示される基を表し；

【0108】

Z が - C(=O)N(H)R² または - S(=O)₂N(H)R² 基、または

【化13】



40

より選択される基を表し、

ここで、* は該基と分子の残基との結合点を示し；

【0109】

R¹ が水素原子を表し；

【0110】

R² が水素原子または C₁ - C₆ - アルキル -、八口 - C₁ - C₆ - アルキル -、R⁶

50

R^6 (R^6) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、 HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、 - C₁ - C₆ - アルキル - CN、 C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - または C₃ - C₆ - シクロアルキル基を表し；ここで、該 C₃ - C₆ - シクロアルキル基が、ハロ - 、 C₁ - C₃ - アルキル - 、 シアノ - 、 C₁ - C₃ - アルコキシ - より選択される基で、1回または複数回、同一または異なって、所望により置換されている；

【0111】

R³ が水素原子または - CN、 C₁ - C₆ - アルキル - 、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、ヘテロアリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、 3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - 、アリアル - 、 C₁ - C₆ - アルキル - アリアル - 、ヘテロアリアル - 、 - C(=O)R⁶、 - C(=O)N(H)R^{6a}、 - C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - C(=O)OR⁶、 - N(R^{6a})R^{6b}、 - NO₂ または - N(H)C(=O)R⁶ 基を表し；

該 C₁ - C₆ - アルキル - 、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_m - C₂ - C₆ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、アリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、ヘテロアリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、 3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - 、アリアル - 、 C₁ - C₆ - アルキル - アリアル - またはヘテロアリアル基が、1、2、3または4個の R⁷ 基で、同一または異なって、所望により置換されている；

【0112】

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} が、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、 C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - アルコキシ - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、 HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 - C(=O)R⁶、 - C(=O)N(H)R^{6a}、 - C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - C(=O)OR⁶、 - N(R^{6a})R^{6b}、 - NO₂、 - N(H)C(=O)R⁶、 - N(R^{6c})C(=O)R⁶、 - N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - N(H)C(=O)OR⁶、 - N(R^{6c})C(=O)OR⁶、 - N(H)S(=O)R⁶、 - N(R^{6c})S(=O)R⁶、N(H)S(=O)₂R⁶、 - N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、 - N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、 - OR⁶、 - O(C=O)R⁶、 - O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - O(C=O)OR⁶、 - SR⁶、 - S(=O)R⁶、 - S(=O)N(H)R⁶、 - S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、 - S(=O)₂R⁶、 - S(=O)₂N(H)R^{6a}、 - S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} または - S(=O)(=NR^{6c})R⁶ 基を表し；

【0113】

R⁵ が水素原子または C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、 - (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルキニル、 - (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、 - (CH₂)_m - (3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、ヘテロアリアル - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル - 、 HO - C₁ - C₆ - アルキル - 、 - C₁ - C₆ - アルキル - CN、 C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₆ - シクロアルキル - 、 3ないし7員のヘテロシクロアルキル - 、 C₂ - C₆

- アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリー
ル - またはヘテロアリール基を表し；

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$
- アルケニル、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$
- シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3 \text{ ないし } 7 \text{ 員のヘテロシクロアルキル})$ 、アリー
ル - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 -$
 C_6 - アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6 -$
アルキル -、 $- C_1 - C_6 -$ アルキル - CN 、 $C_1 - C_6 -$ アルコキシ - $C_1 - C_6 -$ ア
ルキル -、ハロ - $C_1 - C_6 -$ アルコキシ - $C_1 - C_6 -$ アルキル -、 $C_3 - C_6 -$ シク
ロアルキル -、3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、 $C_2 - C_6 -$ アルケニル -、
 $C_3 - C_6 -$ シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6 -$ アルキニル -、アリール - またはヘテロア
リール基が、1、2、3 または 4 個の R^8 基で、同一または異なって、所望により置換さ
れていてもよく；

10

【0114】

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} が、相互に独立して、水素原子または $C_1 - C_6$ - アル
キル -、 $HO - C_1 - C_6 -$ アルキル -、 $C_3 - C_6 -$ シクロアルキル -、 $C_2 - C_6 -$
アルケニル -、3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -
、アリール - $C_1 - C_6 -$ アルキル - またはヘテロアリール - $C_1 - C_6 -$ アルキル基を
表し；

【0115】

R^7 が水素またはハロゲン原子または $HO -$ 、 $- CN$ 、 $C_1 - C_6 -$ アルコキシ -、ハ
ロ - $C_1 - C_6 -$ アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6 -$ アルキル -、 $HO - C_1 -$
 $C_6 -$ アルキル -、 $C_1 - C_6 -$ アルコキシ - $C_1 - C_6 -$ アルキル -、ハロ - $C_1 -$
 $C_6 -$ アルコキシ - $C_1 - C_6 -$ アルキル -、 $C_2 - C_6 -$ アルケニル -、3 ないし 7
員のヘテロシクロアルキル -、 $- C(=O)R^6$ 、 $- C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $- C(=$
 $O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- C(=O)OR^6$ 、 $- N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- NO_2$ 、 $- N($
 $H)C(=O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N($
 $R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N(H)C(=O)OR^6$ 、 $- N($
 $R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $- N(H)S(=O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、
 $- N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、
 $- O(C=O)R^6$ 、 $- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- O(C=O)OR^6$ 、
 $- SR^6$ 、 $- S(=O)R^6$ 、 $- S(=O)N(H)R^6$ 、 $- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、
 $- S(=O)_2R^6$ 、 $- S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $- S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $- S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

20

30

【0116】

R^8 が水素またはハロゲン原子または $- CN$ 、 $C_1 - C_6 -$ アルコキシ -、ハロ - $C_1 -$
 $C_6 -$ アルキル -、 $R^{6a} (R^{6b}) N - C_1 - C_6 -$ アルキル -、 $HO - C_1 - C_6 -$
アルキル -、 $C_1 - C_6 -$ アルコキシ - $C_1 - C_6 -$ アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6 -$
アルコキシ - $C_1 - C_6 -$ アルキル -、 $C_2 - C_6 -$ アルケニル -、3 ないし 7 員のヘテ
ロシクロアルキル -、 $- C(=O)R^6$ 、 $- C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $- C(=O)N($
 $R^{6a})R^{6b}$ 、 $- C(=O)OR^6$ 、 $- N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- NO_2$ 、 $- N(H)C(=$
 $O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $- N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N($
 $R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- N(H)C(=O)OR^6$ 、 $- N(R^{6c})C($
 $=O)OR^6$ 、 $- N(H)S(=O)R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $- N(H)S$
 $(=O)_2R^6$ 、 $- N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $- N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、
 $- OR^6$ 、 $- O(C=O)R^6$ 、 $- O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $- O(C=O)OR^6$
、 $- SR^6$ 、 $- S(=O)R^6$ 、 $- S(=O)N(H)R^6$ 、 $- S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、
 $- S(=O)_2R^6$ 、 $- S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $- S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $- S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

40

【0117】

50

mが0、1、2、3または4の整数であり；および
nが1、2、3、4、5、6または7の整数を意味する、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩またはそれらの混合物に関する。

【0118】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、上掲の式(I)の化合物であって、

【0119】

Aが；

【化14】



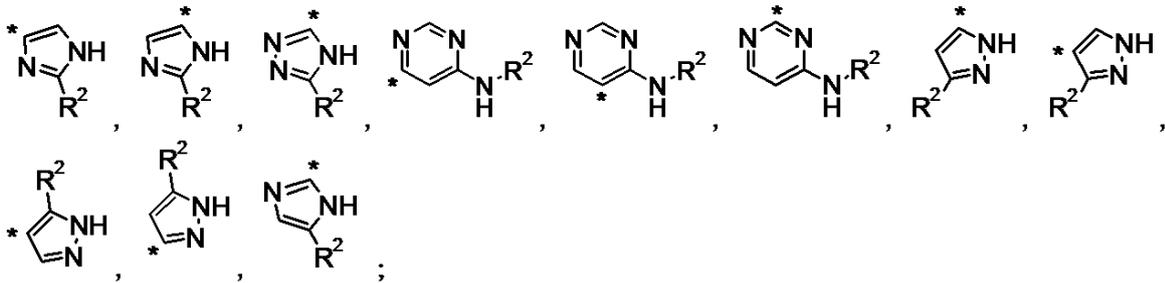
10

で示される基を表し；

【0120】

Zが - C(=O)N(H)R² または - S(=O)₂N(H)R² 基あるいは

【化15】



20

より選択される基を表し；

【0121】

R¹が水素原子を表し；

【0122】

R²が水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、-C₁-C₆-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；ここで、該C₃-C₆-シクロアルキル基は、八口-、C₁-C₃-アルキル-、シアノ-、C₁-C₃-アルコキシ-より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

30

【0123】

R³が水素原子または-CN、C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルケニル、-(CH₂)_m-C₂-C₆-アルキニル、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル、-(CH₂)_m-(3ないし7員のヘテロシクロアルキル)、アリーール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリーール-C₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、八口-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₃-C₆-シクロアルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、アリーール-、C₁-C₆-アルキル-アリーール-、ヘテロアリーール-、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂または-N(H)C(=O)R⁶基を表し；

40

50

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 - $(CH_2)_m - C_2 - C_6$ - アルケニル、 - $(CH_2)_m - C_2 - C_6$ - アルキニル、 - $(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基が、1、2、3または4個の R^7 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0124】

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} が、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、 $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 - OR⁶ 基を表し；

10

【0125】

R^5 が水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 - $(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、 - $(CH_2)_n - C_2 - C_3$ - アルキニル、 - $(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 - $(CH_2)_m - (3$ ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_3$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 - $C_1 - C_3$ - アルキル - CN、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基を表し；

20

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 - $(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、 - $(CH_2)_n - C_2 - C_3$ - アルキニル、 - $(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 - $(CH_2)_m - (3$ ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_3$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 - $C_1 - C_3$ - アルキル - CN、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基が1または2個の R^8 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

30

【0126】

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} が、相互に独立して、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル - またはヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル基を表し；

40

【0127】

R^7 が水素またはハロゲン原子またはHO -、 - CN、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 R^{6a} (R^{6b}) N - $C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、 - C(=O) R^6 、 - C(=O) N(H) R^{6a} 、 - C(=O) N(R^{6a}) R^{6b} 、 - C(=O) OR⁶、 - N(R^{6a}) R^{6b} 、 - NO₂、 - N(H) C(=O) R^6 、 - N(R^{6c}) C(=O) R^6 、 - N(H) C(=O) N(R^{6a}) R^{6b} 、 - N(R^{6c}) C(=O) N(R^{6a}) R^{6b} 、 - N(H) C(=O) OR⁶、 - N(R^{6c}) C(=O) OR⁶、 - N(H) S(=O) R^6 、 - N(R^{6c}) S(=O) R^6 、 -

50

$N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

【0128】

R^8 が水素またはハロゲン原子または $-CN$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^{6a}(R^{6b})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、3ないし7員のヘテロシクロアルキル-、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-OR^6$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

10

20

【0129】

m が 0、1、2、3 または 4 の整数であり；および

n が 1、2、3 または 4 の整数を意味する、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物または塩またはそれらの混合物に関する。

【0130】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、上掲の式(I)の化合物であって、

【0131】

A が

【化16】



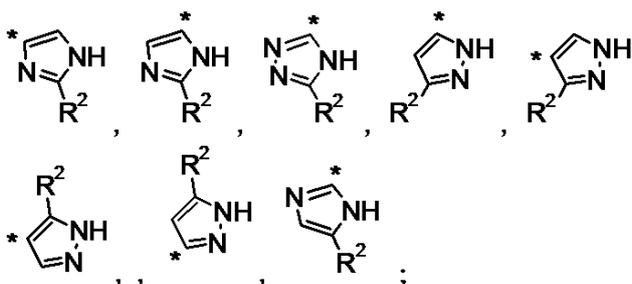
30

で示される基であり；

【0132】

Z が $-C(=O)N(H)R^2$ または $-S(=O)_2N(H)R^2$ 基、または

【化17】



40

から選択される基を表し；

【0133】

R^1 が水素原子を表し；

【0134】

50

R² が水素原子または C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、- C₁ - C₆ - アルキル - CN、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、C₂ - C₆ - アルキニル - または C₃ - C₆ - シクロアルキル基を表し；ここで、該 C₃ - C₆ - シクロアルキル基が、ハロ -、C₁ - C₃ - アルキル -、シアノ -、C₁ - C₃ - アルコキシ - より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

【0135】

R³ が水素原子または - CN、C₁ - C₆ - アルキル -、- (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、- (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ヘテロアリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル、アリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ヘテロアリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ヘテロアリー基を表し；

該 C₁ - C₆ - アルキル -、- (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、- (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ヘテロアリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、アリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ヘテロアリー - C₁ - C₆ - アルキル -、ヘテロアリー基は、1または2個の R⁷ 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0136】

R^{4 a}、R^{4 b}、R^{4 c}、R^{4 d} は、そのうちの2つが、水素原子を表すのに対して、残りの2つが、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または - CN、C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、- OR⁶ 基を表し；

【0137】

R⁵ が水素原子または C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、- (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、- (CH₂)_n - C₂ - C₃ - アルキニル、- (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、- (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリー - C₁ - C₃ - アルキル -、ヘテロアリー - C₁ - C₃ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₃ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₃ - アルキル -、HO - C₁ - C₃ - アルキル -、- C₁ - C₃ - アルキル - CN、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルケニル -、C₂ - C₆ - アルキニル -、アリー - またはヘテロアリー基を表し；

該 C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、- (CH₂)_n - C₂ - C₆ - アルケニル、- (CH₂)_n - C₂ - C₃ - アルキニル、- (CH₂)_m - C₃ - C₆ - シクロアルキル、- (CH₂)_m - (3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリー - C₁ - C₃ - アルキル -、ヘテロアリー - C₁ - C₃ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₃ - アルキル -、R^{6 a} (R^{6 b}) N - C₁ - C₃ - アルキル -、HO - C₁ - C₃ - アルキル -、- C₁ - C₃ - アルキル - CN、C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₃ - アルコキシ - C₁ - C₃ - アルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルケニル -、C₂ - C₆ - アルキニル -、アリー - またはヘテロアリー基は、1または2個の

10

20

30

40

50

R⁸ 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0138】

R⁶、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} が、相互に独立して、水素原子または C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、C₃ - C₆ - シクロアルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、アリール - C₁ - C₆ - アルキル - またはヘテロアリール - C₁ - C₆ - アルキル基を表し；

【0139】

R⁷ が水素またはハロゲン原子または HO -、-CN、C₁ - C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R^{6c})C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(H)C(=O)OR⁶、-N(R^{6c})C(=O)OR⁶、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)R⁶、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} または -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ 基を表し；

【0140】

R⁸ が水素またはハロゲン原子または -CN、C₁ - C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁ - C₆ - アルキル -、R^{6a} (R^{6b}) N - C₁ - C₆ - アルキル -、HO - C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、ハロ - C₁ - C₆ - アルコキシ - C₁ - C₆ - アルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、-C(=O)R⁶、-C(=O)N(H)R^{6a}、-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-C(=O)OR⁶、-N(R^{6a})R^{6b}、-NO₂、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R^{6c})C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-N(H)C(=O)OR⁶、-N(R^{6c})C(=O)OR⁶、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R^{6c})S(=O)R⁶、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、-OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)OR⁶、-SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、-S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b} または -S(=O)(=NR^{6c})R⁶ 基を表し；

【0141】

m が 0、1、2、3 または 4 の整数であり；および

n が 1、2、3 または 4 の整数を意味する、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩またはそれらの混合物に関する。

【0142】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、上掲の、式 (I) で示される化合物であって、

【0143】

A が

【化18】

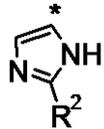


で示される基を表し；

【0144】

Zが - C(=O)N(H)R² 基または

【化19】



で示される基を表し；

【0145】

R¹が水素原子を表し；

【0146】

R²が水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、-C₁-C₆-アルキル-CN、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；ここで、該C₃-C₆-シクロアルキル基は、ハロ-、C₁-C₃-アルキル-、シアノ-、C₁-C₃-アルコキシ-より選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、所望により置換されていてもよく；

【0147】

R³が水素原子または-CN、C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル、-(CH₂)_m-(3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし6員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、C₁-C₆-アルキル-アリール-またはヘテロアリール基を表し；

該C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル、-(CH₂)_m-(3ないし6員のヘテロシクロアルキル)、アリール-C₁-C₆-アルキル-、ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、3ないし6員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、C₁-C₆-アルキル-アリール-またはヘテロアリール基は、1または2個のR⁷基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0148】

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}が、そのうちの2つが水素原子であるのに対して、残りの2つが、相互に独立して、水素またはハロゲン原子または-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-アルキル-、HO-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、-OR⁶基を表し；

【0149】

R⁵が水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、-(CH

10

20

30

40

50

$2) n - C_2 - C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_3$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3$ ないし 6 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_3$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_3$ - アルキル -、 $-C_1 - C_3$ - アルキル - CN 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 3 ないし 6 員のヘテロシクロアルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基を表し；

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ - アルケニル、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_3$ - アルキニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、 $-(CH_2)_m - (3$ ないし 6 員のヘテロシクロアルキル)、アリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_3$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_3$ - アルキル -、 $-C_1 - C_3$ - アルキル - CN 、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 3 ないし 6 員のヘテロシクロアルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、アリール - またはヘテロアリール基は、 1 または 2 個の R^8 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0150】

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} が、相互に独立して、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、アリール - $C_1 - C_6$ - アルキル - またはヘテロアリール - $C_1 - C_6$ - アルキル基を表し；

【0151】

R^7 が水素またはハロゲン原子または $HO -$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

【0152】

R^8 が水素またはハロゲン原子または $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $HO - C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 3 ないし 7 員のヘテロシクロアルキル -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S$

10

20

30

40

50

(=O)₂R⁶、-N(R^{6c})S(=O)₂R⁶、-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}、
 -OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)OR⁶、
 -SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、
 -S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}、
 -S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

【0153】

mが0、1、2、3または4の整数であり；および

nが1、2、3または4の整数を意味する、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、またはそれらの混合物に関する。

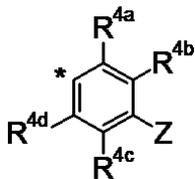
【0154】

もう一つ別の好ましい実施態様にて、本願発明は、上掲の式(I)の化合物であって、

【0155】

Aが

【化20】

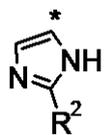


で示される基を表し；

【0156】

Zが-C(=O)N(H)R²基または

【化21】



で示される基を表し；

【0157】

R¹が水素原子を表し；

【0158】

R²がC₃-C₆-シクロアルキル-またはC₁-C₄-アルキル基を表し；ここで、
 該C₃-C₆-シクロアルキル基は、ハロ-、C₁-C₃-アルキル-、シアノ-、C₁-
 C₃-アルコキシ-から選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、
 所望により置換されていてもよく；該C₁-C₄-アルキル基はハロ-、シアノ-、C₁-
 C₃-アルコキシ-から選択される置換基で、同一または異なって、1回または複数回、
 所望により置換されていてもよく；

【0159】

R³が水素原子またはC₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル-、
 -(CH₂)_m-（3ないし6員のヘテロシクロアルキル）、アリール-C₁-C₆-アルキル-、
 ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-
 アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、
 3ないし6員のヘテロシクロアルキル-、アリール-、C₁-C₆-アルキル-アリール-またはヘテロアリール
 基を表し；

該C₁-C₆-アルキル-、-(CH₂)_m-C₃-C₆-シクロアルキル-、-(CH₂)_m-
 （3ないし6員のヘテロシクロアルキル）、アリール-C₁-C₆-アルキル-、
 ヘテロアリール-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、R^{6a}(R^{6b})N-C₁-C₆-
 アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アル

10

20

30

40

50

キル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、3ないし6員のヘテロシクロアルキル -、アリー
ール -、 $C_1 - C_6$ - アルキル - アリール - またはヘテロアリール基は、1または2個の
 R^7 基で、同一または異なって、所望により置換されていてもよく；

【0160】

(R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d}) が、(H、H、H、H) または (H、メチル、H、
H) または (H、H、メチル、H) のいずれかを表し；

【0161】

R^5 が $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ -
アルケニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、アリーール - $C_1 - C_3$ -
 C_3 - アルキル -、ハ口 - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_3$ - アル
キル -、HO - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アル
キル - または $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基を表し；

10

該 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $-(CH_2)_n - C_2 - C_6$ -
アルケニル、 $-(CH_2)_m - C_3 - C_6$ - シクロアルキル、アリーール - $C_1 - C_3$ -
アルキル -、ハ口 - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_3$ - アルキ
ル -、HO - $C_1 - C_3$ - アルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_1 - C_3$ - アルキル
- または $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基は、1または2個の R^8 基で、同一または異なっ
て、所望により置換されていてもよく；

【0162】

R^6 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} が、相互に独立して、水素原子または $C_1 - C_6$ - アル
キル -、HO - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル -、 $C_2 - C_6$ -
アルケニル -、3ないし7員のヘテロシクロアルキル -、アリーール -、ヘテロアリーール -
、アリーール - $C_1 - C_6$ - アルキル - またはヘテロアリーール - $C_1 - C_6$ - アルキル基を
表し；

20

【0163】

R^7 が水素またはハロゲン原子または HO -、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハ
口 - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - C_1 -
 C_6 - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハ口 - C_1 -
 C_6 - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3ないし7
員のヘテロシクロアルキル -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=$
 $O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N($
 $H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N($
 $R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N($
 $R^{6c})C(=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、
 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、
 $-O(C=O)R^6$ 、 $-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-O(C=O)OR^6$ 、
 $-SR^6$ 、 $-S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、
 $-S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2N(R^{6a})R^{6b}$ または $-S(=O)(=NR^{6c})R^6$ 基を表し；

30

【0164】

R^8 が水素またはハロゲン原子または $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、ハ口 - C_1 -
 C_6 - アルキル -、 $R^{6a}(R^{6b})N - C_1 - C_6$ - アルキル -、HO - $C_1 - C_6$ -
アルキル -、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、ハ口 - $C_1 - C_6$ -
アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、3ないし7員のヘテ
ロシクロアルキル -、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)N(H)R^{6a}$ 、 $-C(=O)N($
 $R^{6a})R^{6b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=$
 $O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N($
 $R^{6c})C(=O)N(R^{6a})R^{6b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{6c})C($
 $=O)OR^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S$
 $(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^{6c})S(=O)_2R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^{6a})R^{6b}$ 、

40

50

-OR⁶、-O(C=O)R⁶、-O(C=O)N(R^{6a})R^{6b}、-O(C=O)OR⁶、
 -SR⁶、-S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)N(R^{6a})R^{6b}、
 -S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂N(R^{6a})R^{6b}または
 -S(=O)(=NR^{6c})R⁶基を表し；

【0165】

mが0、1、2、3、または4の整数であり；および

nが1、2、3または4の整数、を意味する化合物に関する。

【0166】

本願発明は、上掲の、一般式(I)の化合物の実施態様の範囲内にある、いずれの副結
 合にも関することが理解される。

10

【0167】

その上さらに具体的には、本願発明は、本願明細書の以下の実施例のセクションに開示
 される一般式(I)の化合物に及ぶものである。

【0168】

上記した態様の実施態様にて、本願発明は、その立体異性体、互変異性体、N-オキシ
 ド、水和物、溶媒和物または塩あるいはそれらの混合物の形態の、上記した実施態様のい
 ずれかに記載の式(I)の化合物に関する。

【0169】

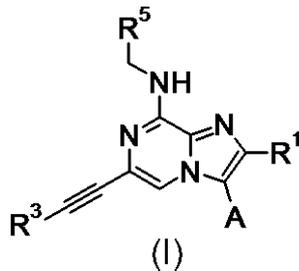
もう一つ別の態様によれば、本願発明は、本願発明の化合物の製造方法であって、本願
 明細書の実験セクションに記載される工程を含む方法に及ぶ。

20

【0170】

一の実施態様にて、本願発明は、一般式(I)：

【化22】

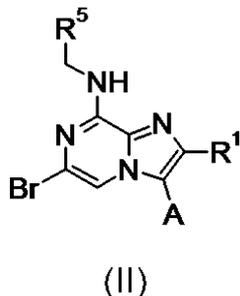


30

[式中、A、R¹、R³およびR⁵は、上記の一般式(I)の化合物について定義される
 とおりである]

で示される化合物の製造方法であって、一般式(II)：

【化23】

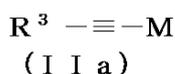


40

[式中、A、R¹およびR⁵は、上記の一般式(I)の化合物について定義されるとおり
 である]

で示される中間体としての化合物を、一般式(IIa)：

【化24】



[式中、R³は、上記の一般式(I)の化合物について定義されるとおりであり、-Mは

50

水素、または $-B(OH)_2$ 、または、ボロン酸のエステル、例えば、 $B(O-C_1-C_6-アルキル)_2$ または 4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランなどの、一般式 (I I) の化合物の Br を担持する炭素原子に結合するのに適する官能基を意味する]

で示されるアルキンと反応させ、かくして上記される一般式 (I) の化合物を生成する方法に関する。

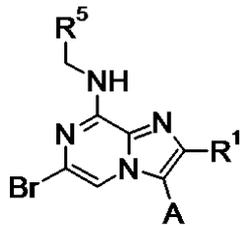
【0171】

さらなる態様によれば、本願発明は、一般式 (I) の本願発明の化合物の調製にて、特に本願明細書に記載の方法にて有用な中間体としての化合物に及ぶ。

【0172】

特に、本願発明は、一般式 (I I) :

【化25】



(II)

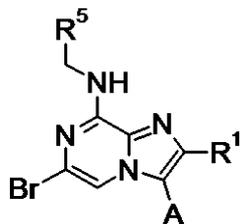
[式中、A、 R^1 および R^5 は、上記の一般式 (I) の化合物について定義されるとおりである]

で示される化合物に及ぶ。

【0173】

さらにもう一つ別の態様によれば、本願発明は、一般式 (I I) :

【化26】



(II)

[式中、A、 R^1 および R^5 は、上記の一般式 (I) の化合物について定義されるとおりである]

で示される中間体としての化合物の、上記した一般式 (I) の化合物の調製における使用に及ぶ。

【0174】

実験セクション

下記の表は、この段落にて、および実施例セクションにて使用される略語をリストアップするものである。

【0175】

10

20

30

40

【表 1】

略語	意味
DMSO	ジメチルスルホキシド
NMR	核磁気共鳴分光法
R t	室温
RT	保持時間 (分)
MW	分子量
UPLC	超高性能液体クロマトグラフィ

【0176】

スキーム 1 および以下に記載の操作は、一般式 (I) の化合物に至る一般的な合成経路を説明するものであり、限定することを意図とするものではない。スキーム 1 に例示されるような変換の順序が種々の方法にて修飾され得ることは当業者に自明である。したがって、スキーム 1 に例示される変換の順序は限定されることを意図とするものではない。加えて、置換基 R¹、R³、R⁵ または A のいずれかの相互変換は、例示される変換の前におよび/または後で達成され得る。これらの修飾は、保護基の導入、保護基の切断、交換反応、官能基の還元または酸化反応、ハロゲン化反応、メタル化反応、置換反応または当業者に公知の他の反応などとすることができる。これらの変換は、置換基のさらなる相互変換を可能とする、官能基の導入を含む。適当な保護基およびその導入および切断は当業者に周知である (例えば、T.W. Greene および P.G.M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第 3 版、Wiley 1999 を参照のこと)。具体例が下記段落にて記載されている。さらには、2 またはそれ以上の連続的工程を、当業者に周知であるように、その工程の間で後処理を行うことなく実施すること、例えば、「ワンポット」反応を行うことも可能である。

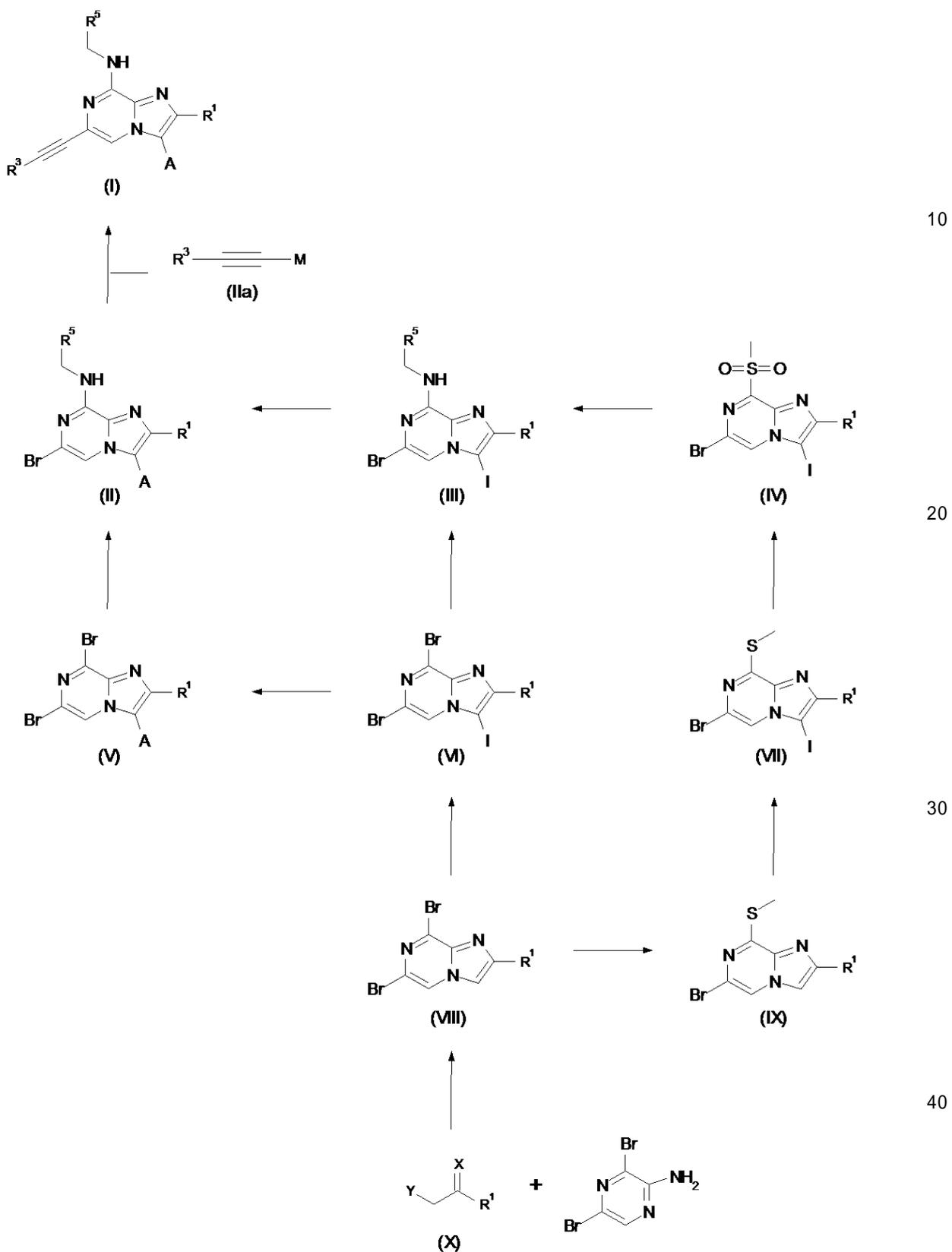
10

20

【0177】

一般式 (I) の化合物の合成

【化 2 7】



スキーム 1

【 0 1 7 8】

ここで、 R^1 、 R^3 、 R^5 および A は、上掲の一般式 (I) で示される意義を有し、Y はハロゲン原子を表し、X は酸素原子、ジアルコキシ基または、-アルキレンジオキ

シ基を表し、Mは水素または一般式(II)の化合物のBr担持炭素原子に結合させるのに適する官能基、例えばB(OH)₂または、ボロン酸のエステル、例えば、B(O-C₁-C₆-アルキル)₂または、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランなどを表す。

【0179】

一般式(I)の化合物はスキーム1に記載の操作に従って合成され得る。スキーム1は合成の異なる段階でR¹、R³、R⁵およびAの変換を可能とする主たる経路を説明する。しかしながら、他の経路を用いても標的化合物が合成される。

【0180】

NH-CH₂-R⁵の導入は、(IV)または(V)のようなハロまたはスルホニル先駆体化合物を求核置換反応に付すことで、すなわち、例えば、DIPEAなどの適当な塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチルピロリジン-2-オンなどの適当な溶媒中、室温から沸点までの温度範囲で、適当なアミンと反応させることにより達成され得る。置換基Aの導入は、式：A-M' (式中、Aは上掲の一般式(I)の化合物について定義されるとおりであり、M'は(III)または(VI)などの化合物のヨウ素担持炭素原子に結合させるのに適する官能基を表す)で示される化合物と、カップリング反応、例えば、特に金属触媒に基づくカップリング反応に付し、各々、(II)または(V)などの化合物を形成することにより達成される。A-M'の例がA-B(OH)₂またはボロン酸のエステル、例えばA-B(O-C₁-C₆-アルキル)₂またはAの4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランである。

【0181】

R³-基の式(II)の化合物への導入は、置換基Aの導入について既に記載されるのと同様の方法にて達成される。

【0182】

かかるカップリング反応の例は、標題「Metal Catalyzed Cross Coupling Reactions」、Armin de Meijere (Editor)、Francois Diederich (Editor) September 2004、Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6に記載されている。

【0183】

該カップリング反応は、例えば、パラジウムをベースとする触媒様化合物、例えば、Pd(OAc)₂、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドまたは(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)などの適当な触媒、および例えば、ホスフィン様化合物、例えばP(otol)₃またはトリフェニルホスフィンなどの任意の適当な添加剤、ならびに、例えば炭酸カリウム、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート、テトラブチルアンモニウムフルオリドまたは三塩基性カリウムホスフェートなどの適当な塩基の存在下、例えばテトラヒドロフランなどの適当な溶媒中で実施される。

【0184】

5員環でヨウ素化し、一般式(VI)および(VII)の化合物の取得は、ハロゲン化試薬様化合物、例えばN-ヨードスクシンイミドを用い、不活性溶媒、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチルピロリジン-2-オン中で、例えば、室温から溶媒の沸点までの温度範囲で達成される。

【0185】

式(VIII)の化合物の8位にある臭素原子は、アルコールなどの不活性溶媒中、メタンチオレートで置換され、一般式(IX)のメチルスルファニル化合物を得ることができる。

【0186】

一般式(IV)のメチルスルホン、一般式(VII)のメチルスルファニル化合物を、3-クロロベンゼンカルボペロキシ酸(chlorobenzencarboperoxoic acid)またはジメチルジオキシランなどの酸化剤を用いて、各々、ジクロロメタンまたはアセトンなどの不活性溶媒中で酸化することにより得ることができる。

【 0 1 8 7 】

一般式 (V I I I) の出発物質は商業的に入手してもよく、または当業者に公知の手段、または例えば、Journal of Medicinal Chemistry、1984、第27巻、#2、p. 206-212に記載されるように、2,4 - ジプロモピリミジン - 5 - アミンを一般式 (X) の化合物と反応させることにより合成され得る。

【 0 1 8 8 】

本願発明の方法に従って生成される化合物および中間体は精製を必要とするかもしれない。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同じ化合物を精製するのにも数種の方法がある。ある場合には、精製は必要ではない。ある場合には、化合物は結晶化により精製され得る。ある場合には、不純物は適当な溶媒を用いて攪拌することにより除去され得る。ある場合には、化合物は、例えば、Isolute (登録商標) FlashシリカゲルまたはIsolute (登録商標) Flash NH₂シリカゲルなどのSepartisからの、一例としての予備充填されたシリカゲルカートリッジを、Isoleraシステム (Biotage) などの適当なクロマトグラフィーシステムと、および例えば、ヘキサン / 酢酸エチルまたはジクロロメタン / メタノールの勾配などの溶出液と組み合わせて用い、クロマトグラフィー、特にフラッシュクロマトグラフィーによって精製されてもよい。ある場合には、該化合物は、例えば、ダイオードアレイ検出装置および / またはオンライン電子噴射イオン化質量分析計を備えたWaters自動精製装置を、適当な予備充填した逆相カラム、および、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸または水性アンモニアなどの添加物と含有してもよい、水およびアセトニトリルの勾配などの溶出液と組み合わせて用いる分取性HPLCにより精製されてもよい。

【 0 1 8 9 】

化合物の名称はISIS / Draw [MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] のAutom 2000 add-inまたはACDのICS命名装置を用いて名付けられた。

【 0 1 9 0 】

本願明細書に開示される発明は、該開示の範囲を限定すると解されるべきではない、以下の調製例および実施例により説明される。

【 0 1 9 1 】

概要：

反応はすべて、特記しない限り、アルゴン雰囲気下、脱気溶媒中で行った。

【 0 1 9 2 】

分析性HPLC MSを次のように行った：

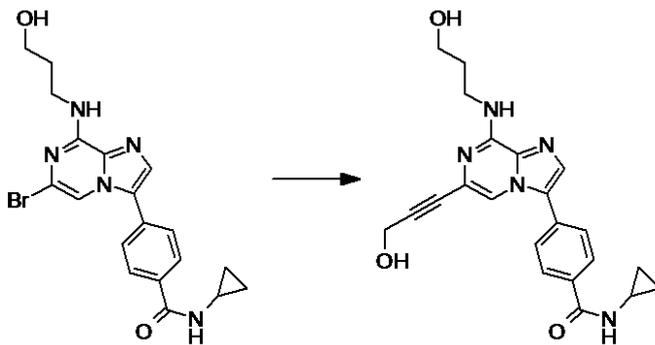
方法A：システム：PDA検出装置とWaters ZQ質量分析装置を備えたPDA Acquity (Waters)；カラム：Acquity BEH C18 1.7 μm 2.1 x 50 mm；温度：60；溶媒A：水 + 0.1%ギ酸；溶媒B：アセトニトリル；勾配：99% A 1% A (1.6分) 1% A (0.4分)；流速：0.8 mL / 分；注入量：1.0 μl (0.1 mg - 1 mg / mLの試料濃度)；検出：PDA スキャン範囲 210 - 400 nm - フィックスドおよびESI (+)、スキャン範囲 170 - 800 m / z

【 0 1 9 3 】

実施例 1

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド

【化28】



10

【0194】

中間例1aに従って調製された、150mg(349マイクロモル)の4-〔6-ブromo-8-〔(3-ヒドロキシプロピル)アミノ〕イミダゾ〔1,2-a〕ピラジン-3-イル〕-N-シクロプロピルベンズアミドの、4.2mLのテトラヒドロフラン中溶液に、172μLのピペリジン、103μLのプロパ-2-イン-1-オールおよび40mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を添加した。該混合物を80

で2時間マイクロ波照射に供した。水を添加し、該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、37.8mg(25%)の標記化合物を得た。

20

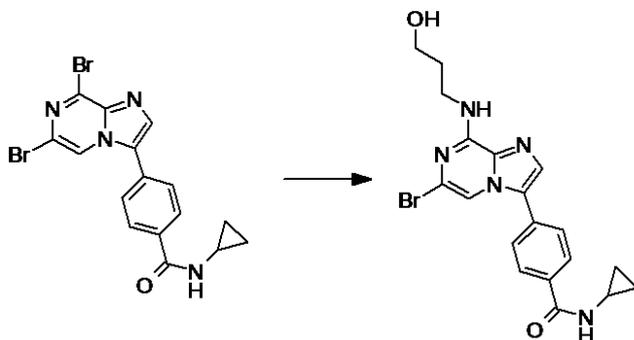
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.56 (2H), 0.68 (2H), 1.74 (2H), 2.84 (1H), 3.12 (1H), 3.41 - 3.53 (4H), 4.25 (2H), 4.56 (1H), 5.33 (1H), 7.67 - 7.81 (4H), 7.94 (2H), 8.52 (1H) ppm

【0195】

中間例1a

4-〔6-ブromo-8-〔(3-ヒドロキシプロピル)アミノ〕イミダゾ〔1,2-a〕ピラジン-3-イル〕-N-シクロプロピルベンズアミド

【化29】



30

【0196】

中間例1bに従って調製された、500mg(1.15ミリモル)のN-シクロプロピル-4-(6,8-ジブromoイミダゾ〔1,2-a〕ピラジン-3-イル)ベンズアミドの、15mLのN,N-ジメチルホルムアミド中溶液に、261μLの3-アミノプロパン-1-オールを加え、該混合物を40

40

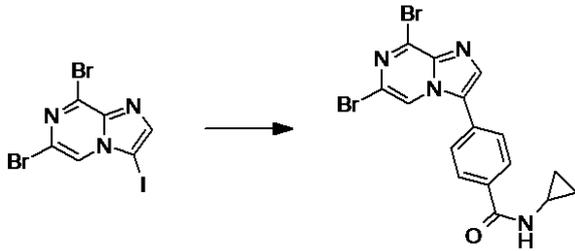
で6時間攪拌した。トルエンを加え、溶媒を除去した。残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、453mg(92%)の標記化合物を得た。

【0197】

中間例1b

N-シクロプロピル-4-(6,8-ジブromoイミダゾ〔1,2-a〕ピラジン-3-イル)ベンズアミド

【化30】



【0198】

中間例1cに従って調製された、5.0g(12.41ミリモル)の6,8-ジブロモ-3-ヨドイミダゾ[1,2-a]ピラジン、3.31gの4-(シクロプロピルアミノカルボニル)フェニルボロン酸、1.01gの(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)、8.7mLの2M三塩基性リン酸カリウム水溶液および85mLのテトラヒドロフランを含む混合物を、40℃で2.5日間攪拌した。水を添加し、該混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、2.49g(46%)の標記化合物を得た。

10

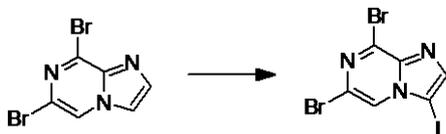
【0199】

中間例1c

6,8-ジブロモ-3-ヨド-イミダゾ[1,2-a]ピラジン

20

【化31】



【0200】

Journal of Medicinal Chemistry、1984、vol.27、#2、p.206-212に記載の操作に従って調製された、8.7g(31.4ミリモル)の6,8-ジブロモ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンの210mLのN,N-ジメチルホルムアミド中攪拌溶液に、7.42gのN-ヨードピロリジン-2,5-ジオンを23℃で一度に添加した。60℃で18時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶かし、水およびチオ硫酸ナトリウム飽和溶液で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させ、9.46g(74.8%)の標記化合物を得た。

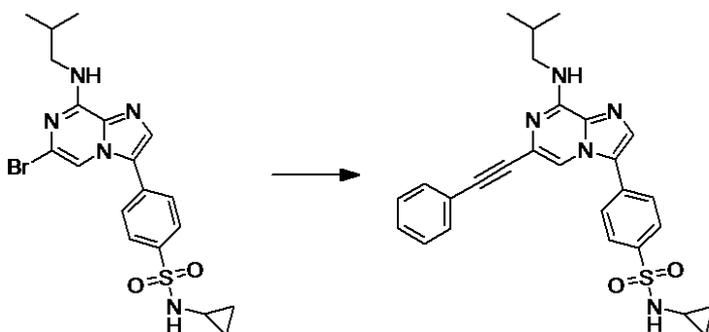
30

【0201】

実施例2

N-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルアミノ)-6-(フェニルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化32】



40

【0202】

中間例2aに従って調製された、30mg(65マイクロモル)の4-[6-プロモ-8(イソブチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロ

50

ピルベンゼンスルホンアミド、29.5 mgの4,4,5,5-テトラメチル-2-(フェニルエチニル)-1,3,2-ジオキサボロラン、1.0 mLのn-プロパノール、97 μ Lの2 M 炭酸カリウム水溶液、0.85 mgのトリフェニルホスフィンおよび4.55 mgのビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドの混合物を、120 で2時間攪拌した。該溶液を冷却し、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、4.6 mg(14%)の標記化合物を得た。

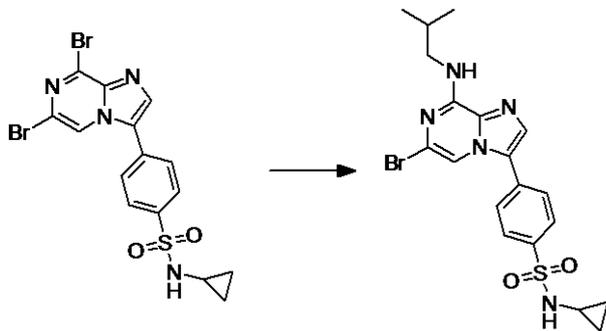
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ = 0.63 - 0.73 (4H)、1.06 (6H)、2.04 (1H)、2.34 (1H)、3.53 (2H)、4.98 (1H)、6.14 (1H)、7.32 - 7.38 (3H)、7.54 - 7.60 (2H)、7.66 (1H)、7.74 (2H)、7.86 (1H)、8.08 (2H) ppm

【0203】

中間例2a

4-[6-ブロモ-8-(イソブチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド

【化33】



【0204】

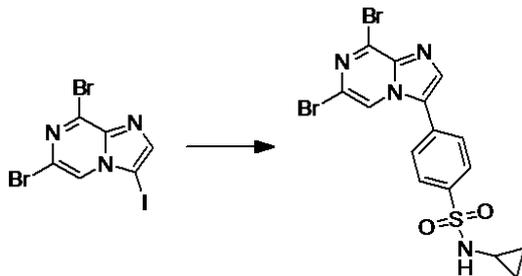
中間例2bに従って調製された、200 mg(424マイクロモル)のN-シクロプロピル-4-(6,8-ジブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミドを、2-メチルプロパン-1-アミンを用いて中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で124 mg(63%)の標記化合物を得た。

【0205】

中間例2b

N-シクロプロピル-4-(6,8-ジブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

【化34】



【0206】

中間例1cに従って調製された、3.0 g(7.45ミリモル)の6,8-ジブromo-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、[4-(シクロプロピルスルファモイル)フェニル]ボロン酸を用いて、中間例1bと同様にして変換し、後処理および精製の後で、1.85 g(52%)の標記化合物を得た。

【0207】

実施例3

10

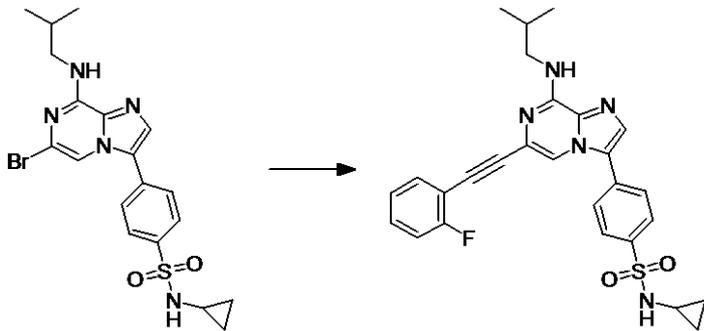
20

30

40

50

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(2 - フルオロフェニル) エチニル] - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンゼンスルホンアミド
【化 3 5】



10

【 0 2 0 8 】

中間例 2 a に従って調製された、30 mg (65 マイクロモル) の 4 - [6 - ブロモ - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - N - シクロプロピルベンゼンスルホンアミドを、ジイソプロピル [(2 - フルオロフェニル) エチニル] ポロネートを用い、実施例 2 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、6.4 mg (18 %) び標記化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : = 0.64 - 0.71 (4 H)、1.06 (6 H)、2.04 (1 H)、2.34 (1 H)、3.52 (2 H)、5.01 (1 H)、6.15 (1 H)、7.09 (1 H)、7.15 (1 H)、7.34 (1 H)、7.58 - (1 H)、7.66 (1 H)、7.74 (2 H)、7.88 (1 H)、8.08 (2 H) ppm

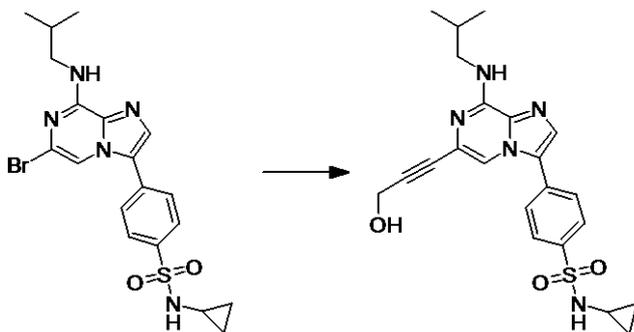
20

【 0 2 0 9 】

実施例 4

N - シクロプロピル - 4 - [6 (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

【化 3 6】



30

【 0 2 1 0 】

中間例 2 a に従って調製された、40 mg (86 マイクロモル) の 4 - [6 - ブロモ - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - N - シクロプロピルベンゼンスルホンアミドを、実施例 1 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、5.7 mg (14 %) の標記化合物を得た。

40

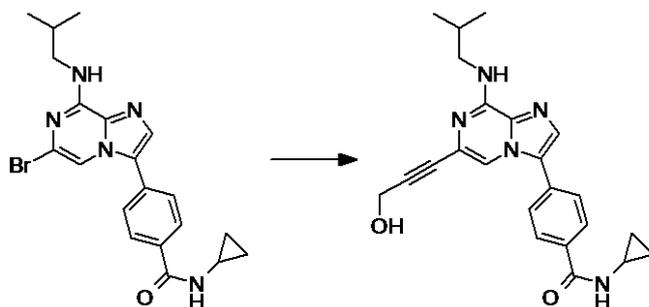
¹H - NMR (CDCl₃) : = 0.60 - 0.73 (4 H)、1.03 (6 H)、2.01 (1 H)、2.38 (1 H)、3.46 (2 H)、4.50 (2 H)、6.18 (1 H)、7.64 (1 H)、7.68 (2 H)、7.76 (1 H)、8.05 (2 H) ppm.

【 0 2 1 1 】

実施例 5

N - シクロプロピル - 4 - [6 (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル] ベンズアミド

【化37】



10

【0212】

中間例 5 a に従って調製された、50 mg (117 マイクロモル) の 4 - [6 - ブロモ - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - N - シクロプロピルベンズアミドを、実施例 1 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、7.1 mg (14%) の標記化合物を得た。

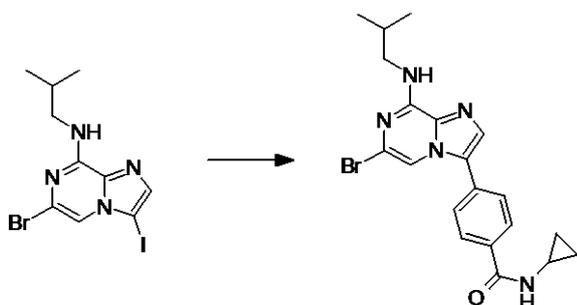
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.68 (2H), 0.91 (2H), 4.04 (6H), 2.01 (1H), 2.58 (1H), 2.96 (1H), 3.46 (2H), 4.49 (2H), 6.13 (1H), 6.47 (1H), 7.53 (2H), 7.58 (1H), 7.68 (1H), 7.87 (2H) ppm

【0213】

中間例 5 a

4 - (6 - ブロモ - 8 - イソブチルアミノ - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) N - シクロプロピル - ベンズアミド

【化38】



30

【0214】

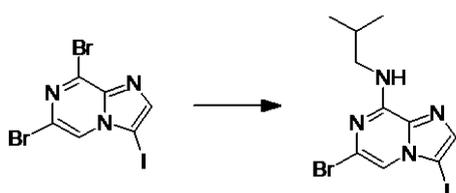
中間例 5 b に従って調製された、74.2 g (188 ミリモル) の (6 - ブロモ - 3 - ヨード - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) イソブチル - アミンを、中間例 1 b と同様にして変換し、後処理および精製の後で、45.2 g (56%) の標記化合物を得た。

【0215】

中間例 5 b

(6 - ブロモ - 3 - ヨード - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 8 - イル) - イソブチル - アミン

【化39】



【0216】

50

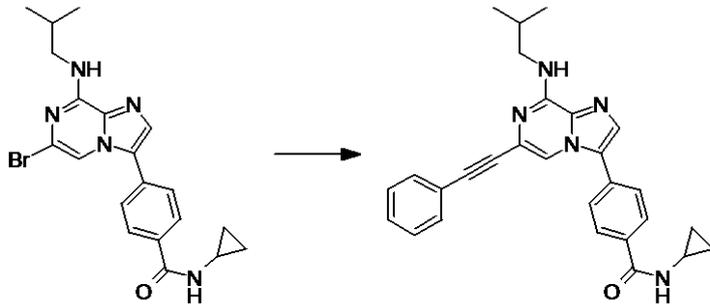
中間例 1 c に従って調製された、5.08 g (12.64 ミリモル) の 6 - ブロモ - 3 - ヨード - 8 - メタンシルホニル - イミダゾ [1, 2 - a] ピラジンの、100 mL の 1 - メチルピロリジン - 2 - オン中攪拌溶液に、3.77 mL のイソブチルアミンを添加した。23 で 2 時間攪拌した後、500 mL の水を加え、該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を濾過し、蒸発させ、残渣をメタノール / 水から再結晶化に付し、3.87 g (78%) の標記化合物を得た。

【0217】

実施例 6

N - シクロプロピル - 4 - [8 - (イソブチルアミノ) - 6 - (フェニルエチニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] ベンズアミド

【化 40】



10

20

【0218】

中間例 5 a に従って調製された、50 mg (117 マイクロモル) の 4 - [6 - ブロモ - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - N - シクロプロピルベンズアミドを、4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (フェニルエチニル) - 1, 3, 2 - ジオキサボロランを用い、実施例 2 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、24.9 mg (45%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.66 (2H), 0.91 (2H), 1.05 (6H), 2.03 (1H), 2.94 (1H), 3.51 (2H), 6.09 (1H), 6.35 (1H), 7.30 - 7.37 (3H), 7.52 - 7.65 (5H), 7.83 (1H), 7.90 (2H) ppm

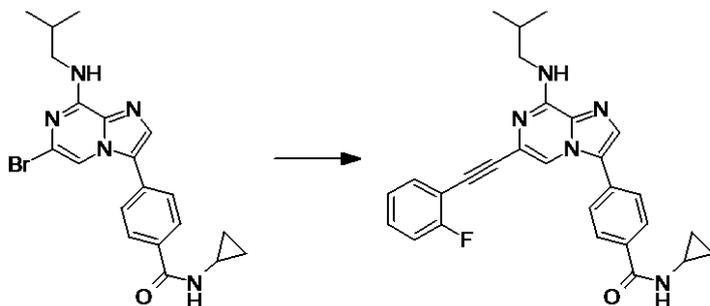
30

【0219】

実施例 7

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - [(2 - フルオロフェニル) エチニル] - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド

【化 41】



40

【0220】

中間例 5 a に従って調製された、50 mg (117 マイクロモル) の 4 - [6 - ブロモ - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - N - シクロプロピルベンズアミドを、ジイソプロピル [(2 - フルオロフェニル) エチニル] ボロネートを用い、実施例 2 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、24.3 mg (42%) の標記化合物を得た。

50

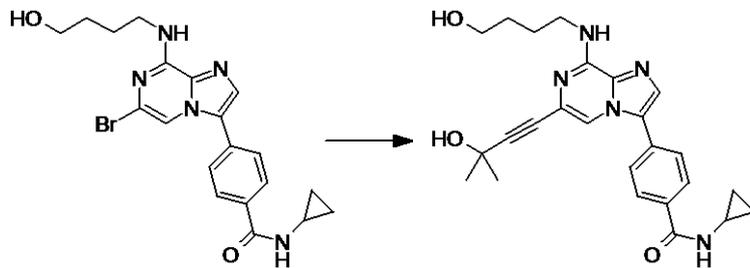
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.66 (2H)、0.91 (2H)、1.05 (6H)、2.03 (1H)、2.95 (1H)、3.51 (2H)、6.10 (1H)、6.33 (1H)、7.08 (1H)、7.14 (1H)、7.33 (1H)、7.53 - 7.65 (4H)、7.86 (1H)、7.91 (2H) ppm

【0221】

実施例 8

N - シクロプロピル - 4 - { 8 [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド

【化 4 2】



10

【0222】

中間例 8 a に従って調製された、90 mg (203 マイクロモル) の 4 - { 6 - ブロモ - 8 - [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミドの、2.0 mL のテトラヒドロフラン中溶液に、68.1 mg の 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール、1.0 mL のテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン中 1 M) および 42.8 mg のビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリドを添加した。該混合物を 130 °C で 2 時間マイクロ波照射に供した。水を添加し、該混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、2.1 mg (2%) の標記化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.67 (2H)、0.92 (2H)、1.60 (6H)、1.70 (2H)、1.86 (2H)、2.95 (1H)、3.67 (2H)、3.82 (2H)、6.31 (2H)、7.57 (2H)、7.59 (1H)、7.66 (1H)、7.89 (2H) ppm

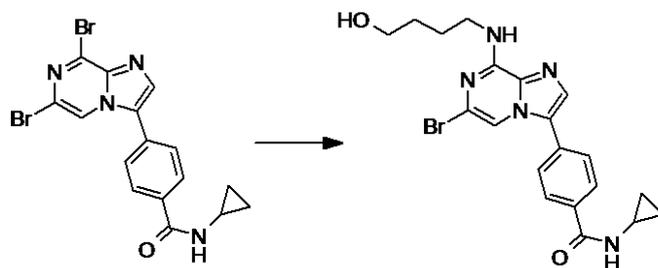
30

【0223】

中間例 8 a

4 - { 6 - ブロモ - 8 - [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド

【化 4 3】



40

【0224】

中間例 1 b に従って調製された、1.0 g (2.29 ミリモル) の N - シクロプロピル - 4 - (6, 8 - ジブロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) ベンズアミドを、4 - アミノブタン - 1 - オールを用い、中間例 1 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、923 mg (91%) の標記化合物を得た。

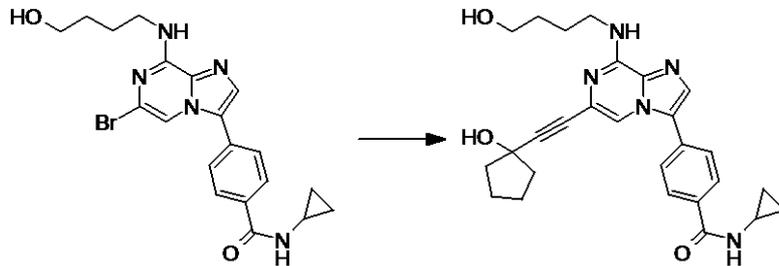
50

【0225】

実施例 9

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] - 6 - [(1 - ヒドロキシシクロペンチル) エチニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド

【化 4 4】



10

【0226】

中間例 8 a に従って調製された、90 mg (203 マイクロモル) の 4 - { 6 - ブロモ - 8 - [(4 - ヒドロキシブチル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミドを、1 - エチニルシクロペンタノールを用い、実施例 8 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、4.9 mg (5%) の標記化合物を得た。

20

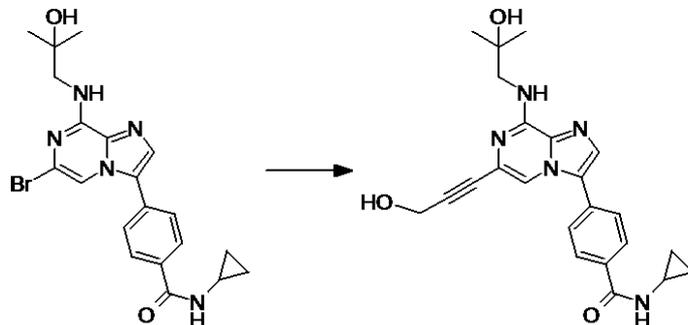
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.67 (2H)、0.91 (2H)、1.62 - 1.94 (10H)、1.99 - 2.07 (4H)、2.95 (1H)、3.66 (2H)、3.80 (2H)、6.36 (1H)、6.45 (1H)、7.54 (2H)、7.56 (1H)、7.62 (1H)、7.88 (2H) ppm

【0227】

実施例 10

N - シクロプロピル - 4 - { 8 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンズアミド

【化 4 5】



30

【0228】

中間例 10 a に従って調製された、100 mg (225 マイクロモル) の 4 - { 6 - ブロモ - 8 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミドを、実施例 1 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、21.4 mg (23%) の標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-*d*₆) : δ = 0.56 (2H)、0.68 (2H)、1.13 (6H)、2.84 (1H)、3.43 (2H)、4.25 (2H)、4.88 (1H)、5.33 (1H)、7.11 (1H)、7.72 (2H)、7.81 (1H)、8.82 (1H)、7.94 (2H)、8.51 (1H) ppm

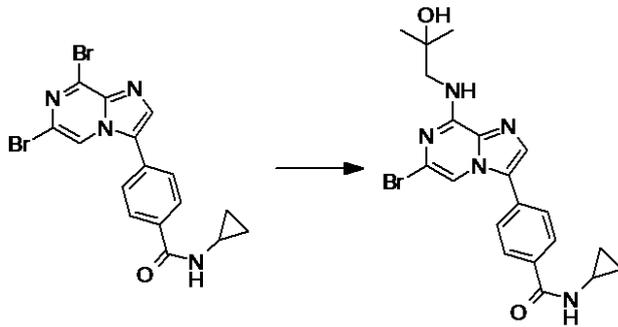
【0229】

中間例 10 a

50

4 - { 6 - ブロモ - 8 - [(2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピルベンズアミド

【化 4 6】



10

【 0 2 3 0 】

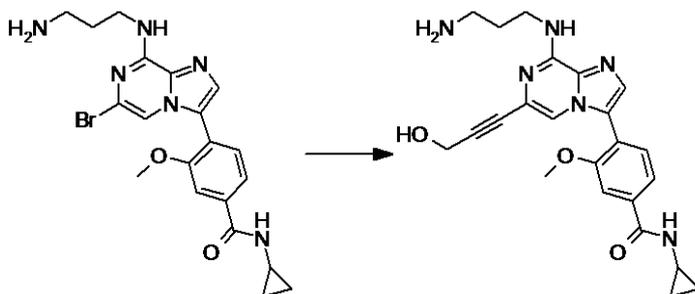
中間例 1 b に従って調製された、700 mg (1.61 ミリモル) の 6, 8 - ジブロモ - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジンを、1 - アミノ - 2 - メチルプロパン - 2 - オールを用い、中間例 1 a と同様にして変換し、後処理および精製の後で、527 mg (74%) の標記化合物を得た。

【 0 2 3 1 】

実施例 11

4 - { 8 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピル - 3 - メトキシベンズアミド

【化 4 7】



30

【 0 2 3 2 】

中間例 1 1 a に従って調製された、72 mg (157 マイクロモル) の 4 - { 8 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 6 - ブロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピル - 3 - メトキシベンズアミドを、実施例 1 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、20.3 mg (28%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) : δ = 0.66 (2H)、0.83 (2H)、2.03 (2H)、2.88 (1H)、3.03 (2H)、3.68 (2H)、3.88 (3H)、4.36 (2H)、7.43 (1H)、7.46 (1H)、7.52 (1H)、7.59 (1H)、7.60 (1H)、8.44 (1H) ppm

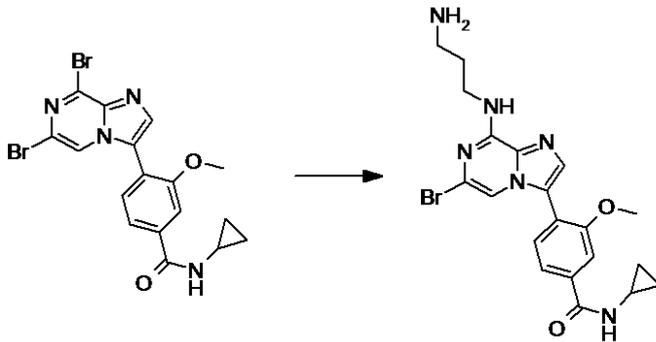
40

【 0 2 3 3 】

中間例 1 1 a

4 - { 8 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 6 - ブロモイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - シクロプロピル - 3 - メトキシベンズアミド

【化48】



10

【0234】

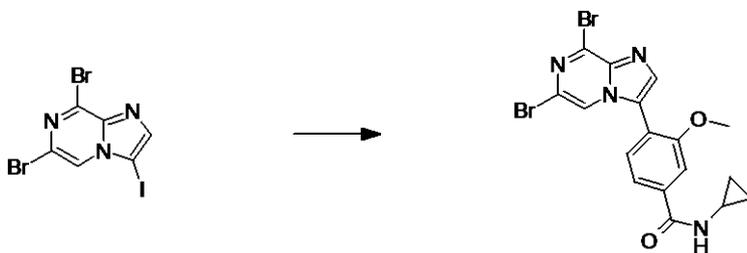
中間例11bに従って調製された、37.5mg(76マイクロモル)のN-シクロプロピル-4-(6,8-ジブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-3-メトキシベンズアミドを、プロパン-1,3-ジアミンを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で、26.6mg(72%)の標記化合物を得た。

【0235】

中間例11b

N-シクロプロピル-4-(6,8-ジブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-3-メトキシベンズアミド

【化49】



20

【0236】

中間例1cに従って調製された、72.7mg(181マイクロモル)の6,8-ジブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、中間例11cに従って調製された、[4-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メトキシフェニル]ボロン酸を用い、中間例1bと同様にして変換し、後処理および精製の後で、37.5mg(42%)の標記化合物を得た。

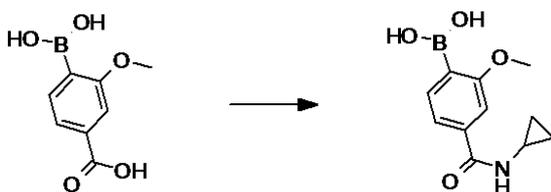
30

【0237】

中間例11c

[4-(シクロプロピルカルバモイル)-2-メトキシフェニル]ボロン酸

【化50】



40

【0238】

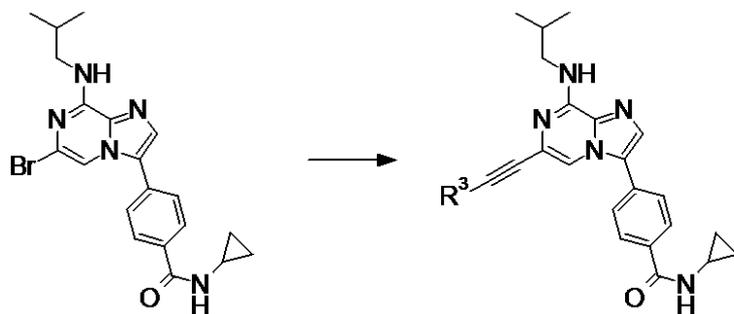
3.0g(15.3ミリモル)の4-(ジヒドロキシボリル)-3-メトキシ安息香酸、874mgのシクロプロパンアミンおよび3.5gのN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミドの、93mLのジクロロメタン中懸濁液を23で一夜攪拌した。水を添加し、該混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、2.60g(72%)の標記化合物を得た。

50

【 0 2 3 9 】

実施例 1 2 ~ 4 8

【 化 5 1 】



10

【 0 2 4 0 】

中間例 5 a に従って調製された、4 - [6 - プロモ - 8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル] - N - シクロプロピルベンズアミドを、適宜置換されたエチンをを用い、実施例 8 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、対応する標記化合物を得た：

【 0 2 4 1 】

【 表 2 】

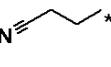
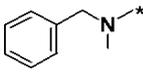
Exp	名称	R ³	収率 (%)	LC/MS RT (分)	LC/MS m/z (M+1)
12	4-[6-(シクロヘキシルエチニル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド		6	1.5	456
13	N-シクロプロピル-4-[6-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		25	1.11	432
14	N-シクロプロピル-4-[6-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		36	1.01	418
15	N-シクロプロピル-4-[6-[(1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		29	1.2	458
16	N-シクロプロピル-4-[6-[3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		31	0.78	431

20

30

40

【表 3】

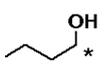
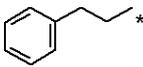
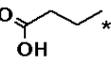
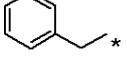
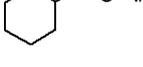
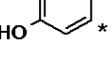
17	N-シクロプロピル-4-[6-(3-メトキシプロパ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		3	1.18	418
18	N-シクロプロピル-4-[6-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		14	1.4	430
19	N-シクロプロピル-4-[6-(3-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		11	1.06	418
20	N-シクロプロピル-4-[6-(4-ヒドロキシペンタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		17	1.06	432
21	4-[6-(5-シアノペンタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド		17	1.17	441
22	N-シクロプロピル-4-[6-(3-ヒドロキシペンタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		18	1.13	432
23	4-[6-[3-[ベンジル(メチル)アミノ]プロパ-1-イン-1-イル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド		23	0.91	507
24	4-[6-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド		6	1.04	403

10

20

30

【表 4】

25	N-シクロプロピル-4-[6-(3-ヒドロキシヘキサ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		8	1.36	446
26	N-シクロプロピル-4-[8-[(2-メチルプロピル)アミノ]-6-(5-フェニルペンタ-1-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		29	1.49	492
27	6-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル]ヘキサ-5-イノン酸		9	1.18	460
28	N-シクロプロピル-4-[8-[(2-メチルプロピル)アミノ]-6-(ピリジン-2-イルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		15	1.2	451
29	N-シクロプロピル-4-[8-[(2-メチルプロピル)アミノ]-6-(4-フェニルブタ-1-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		32	1.43	478
30	4-[6-(5-シクロヘキシルペンタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド		12	1.7	498
31	N-シクロプロピル-4-[6-(4-メチルペンタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		28	1.42	430
32	N-シクロプロピル-4-[6-[(3-ヒドロキシフェニル)エチニル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド		36	1.23	466

10

20

30

【表 5】

33	4-[6-[3-(カルバモイルアミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-8-(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-シクロプロピルベンズアミド		19	0.93	446
34	N-シクロプロピル-4-[8-(2-メチルプロピル)アミノ]-6-(3-フェニルプロパ-1-イン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド		4	1.5	464
35	N-シクロプロピル-4-[6-[(4-フルオロフェニル)-エチニル]-8-(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド		34	1.41	468
36	N-シクロプロピル-4-[6-[(3S)-3-ヒドロキシオクタ-1-イン-1-イル]-8-(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド		7	1.34	474
37	メチル-6-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-8-(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}ヘキサ-5-イノエート		11	1.24	474
38	9-[3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-8-(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}ノン-8-イノン酸		9	1.24	502
39	N-シクロプロピル-4-[6-[3-[(メチルカルバモイル)アミノ]プロパ-1-イン-1-イル]-8-(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド		13	0.96	460

10

20

【表 6】

40	N-シクロプロピル-4-(6-[4-(メチル(メチルカルバモイル)アミノ)ブタ-1-イン-1-イル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンズアミド		16	1.04	488
41	N-シクロプロピル-4-(6-[6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサ-1-イン-1-イル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンズアミド		25	1.04	473
42	N-シクロプロピル-4-(6-[3-(メチル(メチルカルバモイル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンズアミド		54	0.96	474
43	4-(6-[4-(4-カルバモイルフェニル)エチニル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド		33	1.12	493
44	N-シクロプロピル-4-(6-[4-(メチルカルバモイル)アミノ]ブタ-1-イン-1-イル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンズアミド		31	0.99	474
45	N-シクロプロピル-4-(6-[5-(メチルアミノ)-5-オキソペンタ-1-イン-1-イル]-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンズアミド		29	1.0	459
46	N-シクロプロピル-4-(8-[(2-メチルプロピル)アミノ]-6-[(4-スルファモイルフェニル)エチニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンズアミド		15	1.15	529
47	4-(6-(シクロペンチルエチニル)-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-N-シクロプロピルベンズアミド		14	1.42	441
48	N-シクロプロピル-4-(6-エチニル-8-[(2-メチルプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)ベンズアミド	H	49	1.20	374

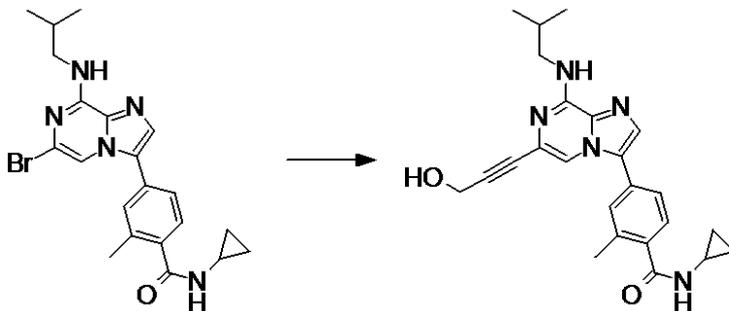
* は該基の分子の残基との結合点を示す。

【 0 2 4 2 】

実施例 4 9

N - シクロプロピル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(2 - メチルプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド

【 化 5 2 】



【 0 2 4 3 】

中間例 4 9 a に従って調製された、32 mg (70 マイクロモル) の 4 - (6 - ブロモ - 8 - イソブチルアミノ - イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - N - シクロプロピル - 2 - メチル - ベンズアミドを、プロパ - 2 - イン - 1 - オールを用い、実施例 8

10

20

30

40

50

と同様にして変換し、後処理および精製の後で、16.9 mg (56%) の標記化合物を得た。

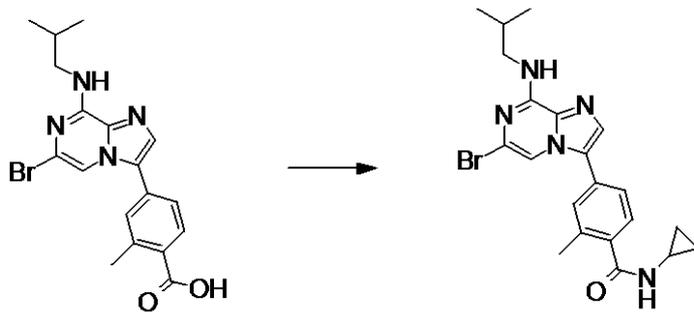
UPLC MS: RT = 1.02 分; m/z (ES+) 418.5 [MH⁺]; 測定分子量 = 417.5

【0244】

中間例 49 a

4 - (6 - ブロモ - 8 - イソブチルアミノ - イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 3 - イル) - N - シクロプロピル - 2 - メチル - ベンズアミド

【化 53】



10

【0245】

中間例 49 b に従って調製された、411 mg (1ミリモル) の 4 - (6 - ブロモ - 8 - イソブチルアミノ - イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 安息香酸の、4 mL の 1 - メチルピロリジン - 2 - オン中溶液に、114.9 mg のシクロプロパンアミン、760 mg のビス(ジメチルアミノ)(3 - オキシド - 1H [1,2,3] トリアゾロ [4,5 - b] ピリジン - 1 - イル) メチリウムヘキサフルオロホスフェートおよび 685 μL の N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミンを添加し、該混合物を 23 で一夜攪拌した。濾過し、溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、65.5 mg (15%) の標記化合物を得た。

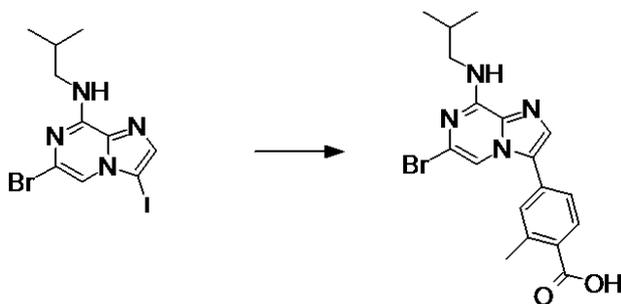
20

【0246】

中間例 49 b

4 - (6 - ブロモ - 8 - イソブチルアミノ - イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - メチル - 安息香酸

【化 54】



40

【0247】

中間例 5 b に従って調製された、395 mg (1ミリモル) の (6 - ブロモ - 3 - ヨード - イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 8 - イル) イソブチル - アミンを、4 - (ジヒドロキシプロピル) - 2 - メチル安息香酸を用い、実施例 1 b と同様にして変換して標記化合物を得、それをさらに精製することなく用いた。

【0248】

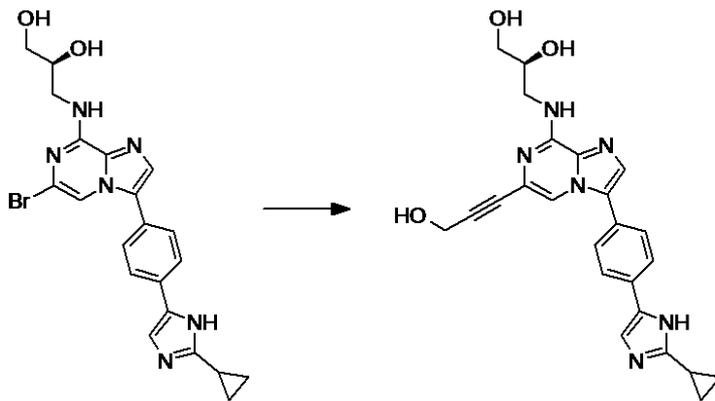
実施例 50

(2S) - 3 - ({ 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1,2 - a

50

]ピラジン - 8 - イル}アミノ)プロパン - 1,2 - ジオール

【化55】



10

【0249】

中間例50aに従って調製された、69mg(147マイクロモル)の(2S)-3-(6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}アミノ)プロパン-1,2-ジオールを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、10.7mg(16%)の標記化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆): = 0.82 - 0.92(4H)、1.94(1H)、3.32 - 3.42(3H)、3.58(1H)、3.71(1H)、4.25(2H)、4.67(1H)、4.99(1H)、5.33(1H)、7.35(1H)、7.49 - 7.87(7H)、11.85 + 12.20(1H)ppm

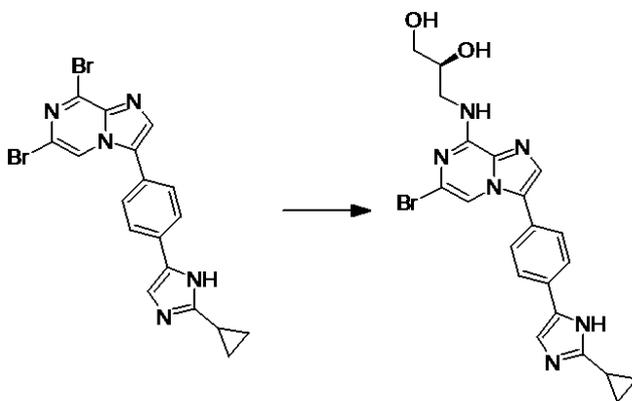
20

【0250】

中間例50a

(2S)-3-(6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}アミノ)プロパン-1,2-ジオール

【化56】



30

【0251】

中間例50bに従って調製された、100mg(218マイクロモル)の6,8-ジブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、(2S)-3-アミノプロパン-1,2-ジオールを用い、中間例1bと同様にして変換し、後処理および精製の後で、69mg(68%)の標記化合物を得た。

【0252】

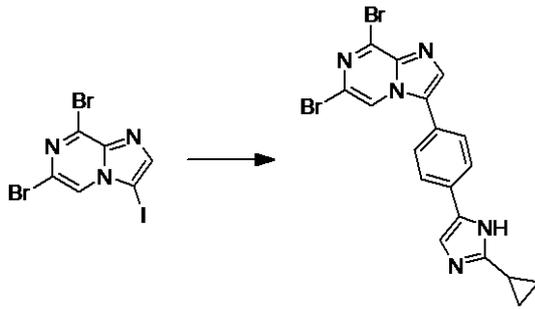
中間例50b

6,8-ジブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-3H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-イミダゾ[1,2-a]ピラジン

40

50

【化57】



10

【0253】

中間例1cに従って調製された、1.0g(2.48ミリモル)の6,8-ジブロモ-3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、中間例50cに従って調製された、2-シクロプロピル-5-[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]-1H-イミダゾールを用い、中間例1bと同様にして変換し、後処理および精製の後で、485mg(43%)の標記化合物を得た。

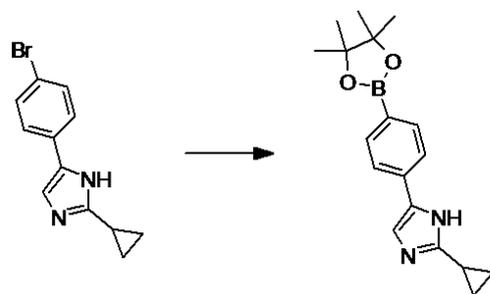
【0254】

中間例50c

2-シクロプロピル-5-[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]-1H-イミダゾール

20

【化58】



【0255】

中間例50dに従って調製された、42.1g(160ミリモル)の5-(4-ブロモフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール、60.9gの4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン、3.05gのジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル)ホスフィン、1.46gのトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、23.5gの酢酸カリウムおよび267mLの1,4-ジオキサンを含む混合物を、110で4時間攪拌した。23に冷却した後、酢酸エチルおよび1M塩酸を添加し、そのpHを5%水酸化ナトリウム溶液を添加することで8.0に調整した。該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣を結晶化により産生し、33.5g(67%)of 標記化合物を得た。

30

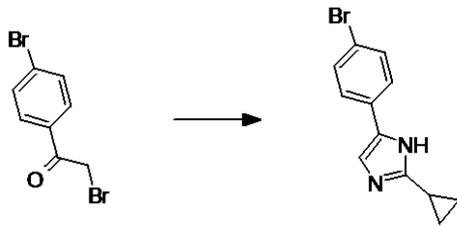
40

【0256】

中間例50d

5-(4-ブロモフェニル)-2-シクロプロピル-1H-イミダゾール

【化59】



【0257】

89.0 g (320ミリモル)の2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノンの2.0 LのN,N-ジメチルホルムアミド中溶液に、シクロプロパンカルボキシイミダミド塩酸塩および132.8 gの炭酸カリウムを添加し、該混合物を23℃で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、水を加え、該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣を結晶化工程により精製し、42.1 g (50%)の標記化合物を得た。

10

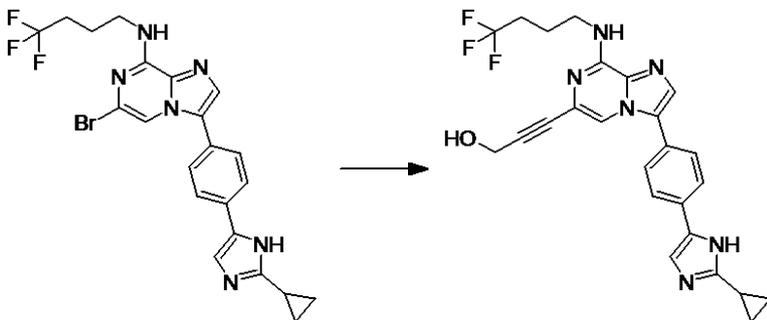
【0258】

実施例51

3-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-[(4,4,4-トリフルオロブチル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール

20

【化60】



30

【0259】

中間例51aに従って調製された、83 mg (140マイクロモル)の6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、7.9 mg (11%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : δ = 0.97 - 1.06 (4H)、1.95 - 2.30 (6H)、3.66 (2H)、4.47 (2H)、6.48 (1H)、7.15 (1H)、7.36 (2H)、7.49 (1H)、7.62 (1H)、7.71 (2H) ppm

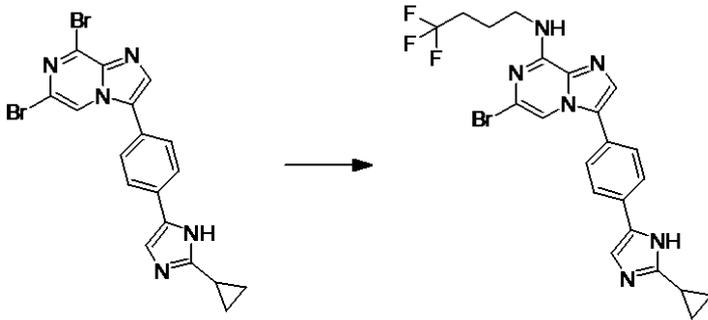
【0260】

中間例51a

6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-N-(4,4,4-トリフルオロブチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

40

【化61】



10

【0261】

中間例50bに従って調製された、100mg(218マイクロモル)の6,8-ジブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、プロパン-4,4,4-トリフルオロブタン-1-アミンを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で、88mg(80%)の標記化合物を得た。

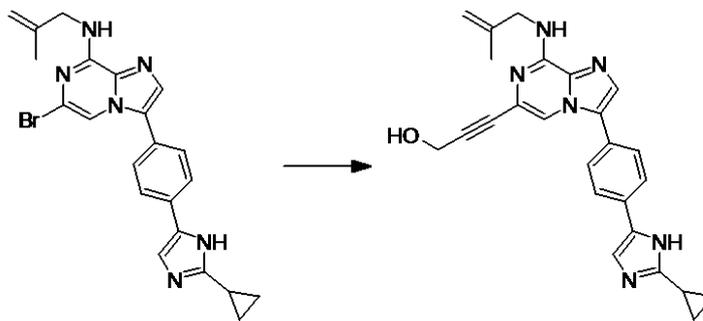
【0262】

実施例52

3-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-[(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール

20

【化62】



30

【0263】

中間例52aに従って調製された、70mg(156マイクロモル)の6-ブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-N-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、12.2mg(18%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.82 - 0.92 (4H)、1.71 (3H)、1.94 (1H)、3.99 (2H)、4.24 (2H)、4.74 (1H)、4.77 (1H)、5.31 (1H)、7.49 - 7.88 (8H)、11.85 + 12.20 (1H) ppm

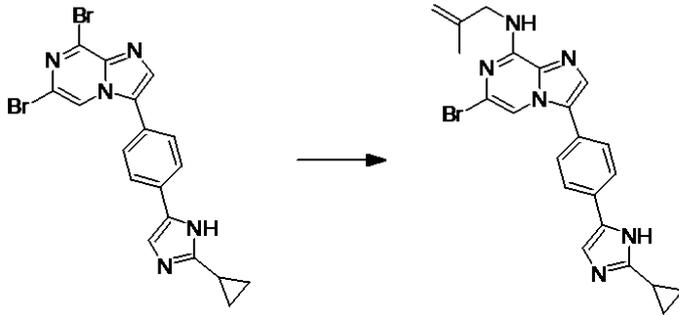
40

【0264】

中間例52a

6-ブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-N-(2-メチルプロパ-2-エン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

【化63】



10

【0265】

中間例50bに従って調製された、100mg(218マイクロモル)の6,8-ジブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、2-メチルプロパ-2-エン-1-アミンを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で、72mg(74%)の標記化合物を得た。

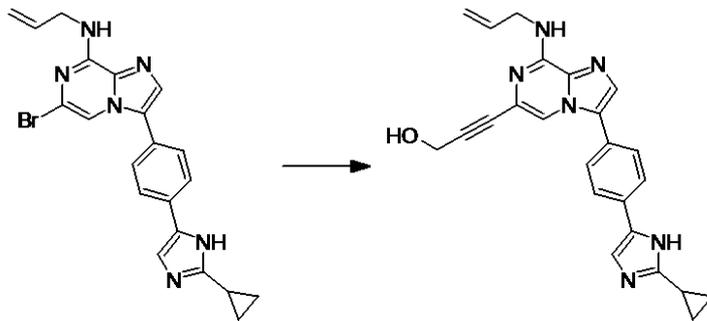
【0266】

実施例53

3-{8-(アリルアミノ)-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール

20

【化64】



30

【0267】

中間例53aに従って調製された、68mg(156マイクロモル)のN-アリル-6-ブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、9.9mg(15%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.82 - 0.92 (4H)、1.94 (1H)、4.06 (2H)、4.24 (2H)、5.04 (1H)、5.14 (1H)、5.32 (1H)、5.95 (1H)、7.24 + 7.48 - 7.90 (8H)、11.85 + 12.20 (1H) ppm

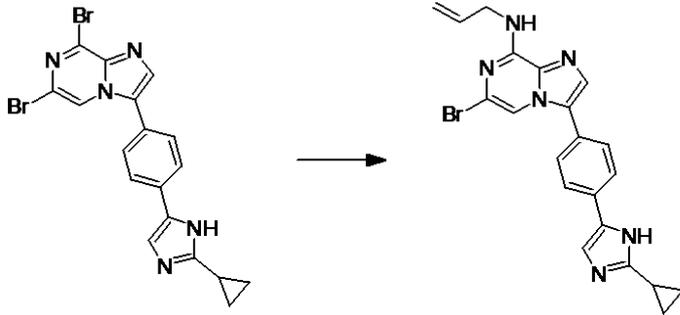
40

【0268】

中間例53a

N-アリル-6-ブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

【化 6 5】



10

【 0 2 6 9】

中間例 5 0 b に従って調製された、100 mg (218 マイクロモル) の 6,8 - ジブ
ロモ - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イ
ミダゾ [1,2 - a] ピラジン を、プロパ - 2 - エン - 1 - アミン を用い、中間例 1 a と
同様にして変換し、後処理および精製の後で、71 mg (75%) の標記化合物を得た。

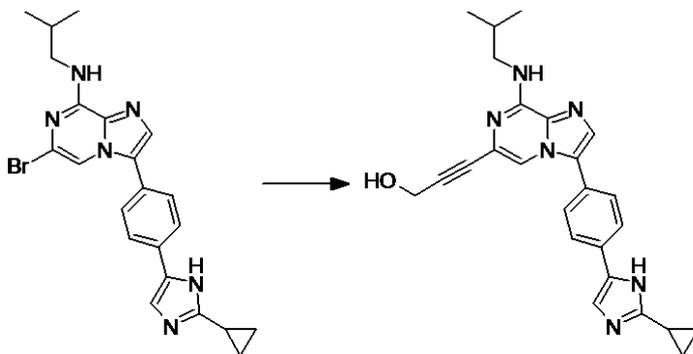
【 0 2 7 0】

実施例 5 4

3 - { 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] -
8 - (イソブチルアミノ) イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 6 - イル } プロパ - 2 - イ
ン - 1 - オール

20

【化 6 6】



30

中間例 5 4 a に従って調製された、140 mg (310 マイクロモル) の 6 - ブロモ -
3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] - N - イ
ソブチルイミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 8 - アミン を、実施例 1 と同様にして変換し
、後処理および精製の後で、29.5 mg (21%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - d_6) : δ = 0.82 - 0.92 (10H)、1.91 - 2.06
(2H)、3.25 (2H)、4.23 - 4.27 (3H)、5.32 (1H)、7.51 (1H)、7.55 (2H)、7.68 (1H)、7.75 (1H)、7.84 (2H)、11
.85 + 12.20 (1H) ppm

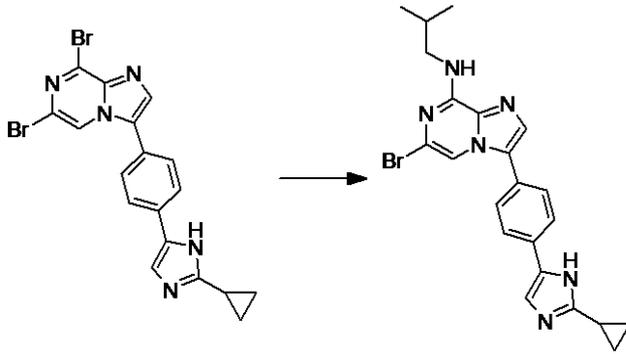
【 0 2 7 1】

中間例 5 4 a

4 - (6 - ブロモ - 8 - メタンシルホニル - イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 3 - イル)
- N - シクロプロピル - ベンズアミド

40

【化67】



10

【0272】

中間例50bに従って調製された、384mg(836マイクロモル)の6,8-ジブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、2-メチルプロパン-1-アミンを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で、298mg(79%)の標記化合物を得た。

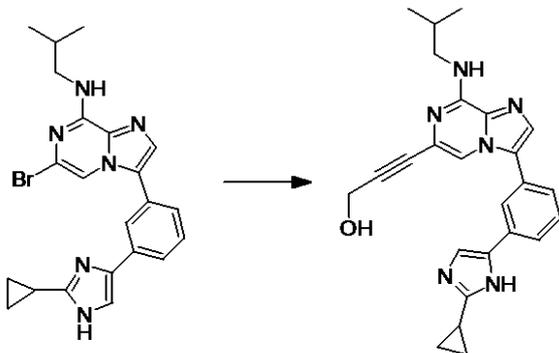
【0273】

実施例55

3-{3-[3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(イソブチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール

20

【化68】



30

【0274】

中間例55aに従って調製された、170mg(377マイクロモル)の6-プロモ-3-[3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-N-イソブチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、15.2mg(9%)の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ = 0.88 - 0.95 (4H)、0.98 (6H)、1.94 (2H)、3.30 (1H)、3.35 (2H)、3.54 - 3.82 (2H)、4.33 (2H)、7.10 (1H)、7.27 (1H)、7.43 (1H)、7.49 (1H)、7.64 (1H)、7.70 (1H)、7.77 (1H) ppm

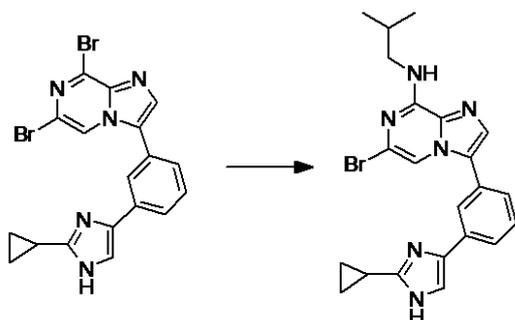
40

【0275】

中間例55a

6-プロモ-3-[3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-N-イソブチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

【化69】



10

【0276】

中間例55bに従って調製された、316mg(688マイクロモル)の6,8-ジブromo-3-[3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、2-メチルプロパン-1-アミンを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で、293mg(94%)の標記化合物を得た。

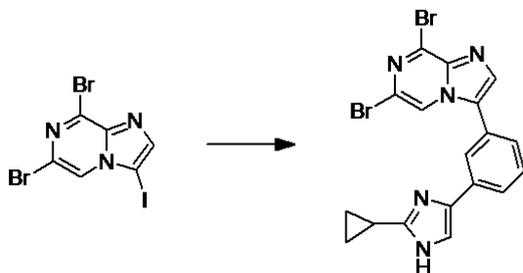
【0277】

中間例55b

6,8-ジブromo-3-[3-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン

20

【化70】



【0278】

中間例1cに従って調製された、689mg(1.71ミリモル)の6,8-ジブromo-3-ヨドイミダゾ[1,2-a]ピラジンを、中間例55cに従って調製された、2-シクロプロピル-4-[3-(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]-1H-イミダゾールを用い、中間例50bと同様にして変換し、後処理および精製の後で、379mg(48%)の標記化合物を得た。

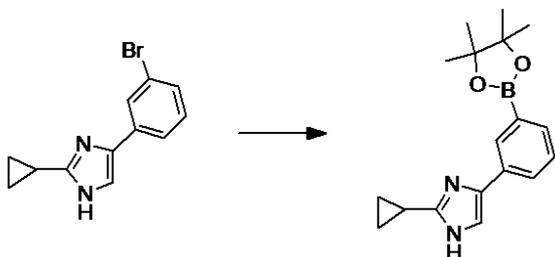
30

【0279】

中間例55c

2-シクロプロピル-4-[3-(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]-1H-イミダゾール

【化71】



40

【0280】

中間例55dに従って調製された、8.41g(32.0ミリモル)の4-(3-ブromo

50

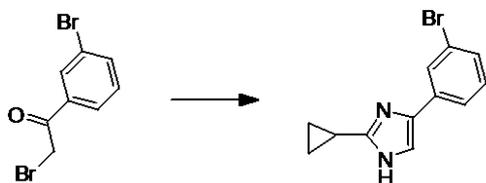
フェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾールを、中間例 5 0 c と同様にして変換し、後処理および精製の後で、6 9 0 m g (7 %) の標記化合物を得た。

【 0 2 8 1 】

中間例 5 5 d

4 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール

【 化 7 2 】



10

【 0 2 8 2 】

2 5 . 6 g (9 2 ミリモル) の 2 - ブロモ - 1 - (3 - ブロモフェニル) エタノンを、中間例 5 0 d と同様にして変換し、後処理および精製の後で、8 . 4 g (3 5 %) の標記化合物を得た。

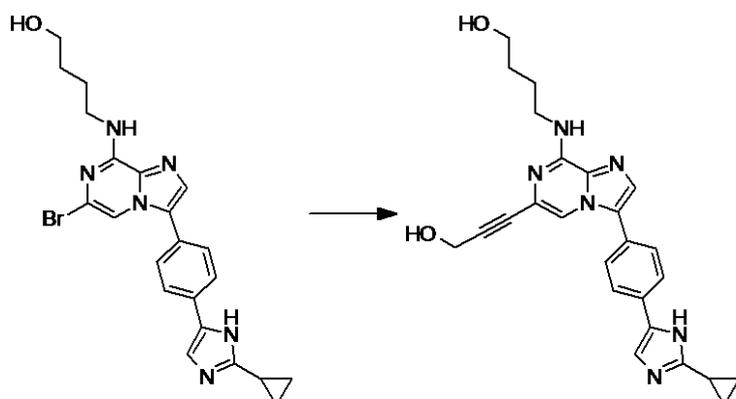
【 0 2 8 3 】

実施例 5 6

4 - ({ 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] - 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 8 - イル } アミノ) ブタン - 1 - オール

20

【 化 7 3 】



30

【 0 2 8 4 】

中間例 5 6 a に従って調製された、1 0 1 m g (2 1 6 マイクロモル) の 4 - ({ 6 - ブロモ - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 8 - イル } アミノ) ブタン - 1 - オールを、実施例 1 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、6 . 5 m g (6 %) の標記化合物を得た。

1 H - NMR (C D 3 O D) : = 0 . 8 6 - 0 . 9 3 (4 H) 、 1 . 5 9 (2 H) 、 1 . 7 1 (2 H) 、 1 . 9 2 (1 H) 、 3 . 5 1 (2 H) 、 3 . 6 3 (2 H) 、 4 . 3 0 (2 H) 、 7 . 0 8 (1 H) 、 7 . 3 2 (2 H) 、 7 . 3 9 (1 H) 、 7 . 6 0 (1 H) 、 7 . 6 4 (2 H) p p m

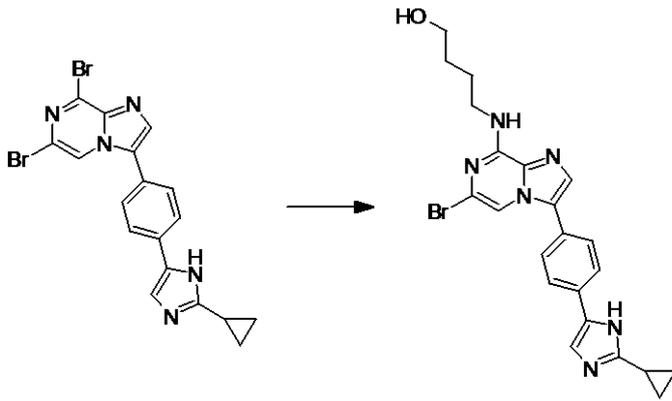
40

【 0 2 8 5 】

中間例 5 6 a

4 - ({ 6 - ブロモ - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 8 - イル } アミノ) ブタン - 1 - オール

【化74】



10

【0286】

中間例50bに従って調製された、200mg(436マイクロモル)の6,8-ジブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、4-アミノブタン-1-オールを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で、166mg(82%)の標記化合物を得た。

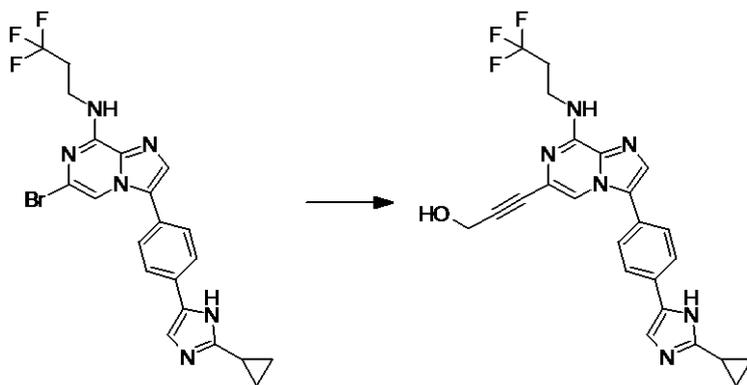
【0287】

実施例57

3-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール

20

【化75】



30

【0288】

中間例57aに従って調製された、166mg(338マイクロモル)の6-ブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、31.2mg(19%)の標記化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.81 0.93 (4H), 1.94 (1H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.26 (2H), 5.32 (1H), 7.24 + 7.51 (1H), 7.55 + 7.62 (2H), 7.70 - 7.92 (5H), 11.85 + 12.20 (1H) ppm

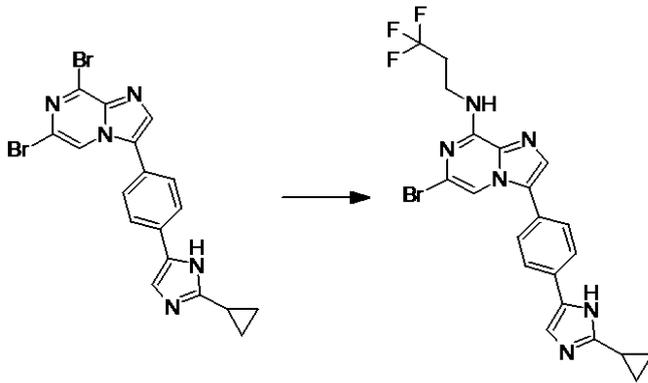
【0289】

中間例57a

6-ブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

50

【化76】



10

【0290】

中間例50bに従って調製された、240mg(523マイクロモル)の6,8-ジブromo-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミンを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理に付した後、340mgの標記化合物を得、それをさらに精製することなく用いた。

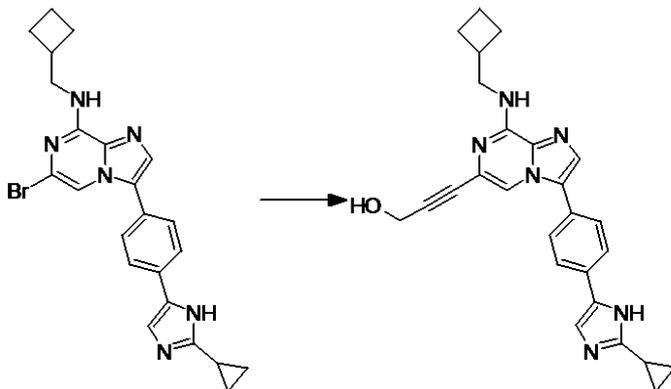
【0291】

実施例58

3-{8-[(シクロブチルメチル)アミノ]-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパン-2-イン-1-オール

20

【化77】



30

【0292】

中間例58aに従って調製された、90mg(194マイクロモル)の6-ブromo-N-(シクロブチルメチル)-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、11.9mg(13%)の標記化合物を得た。

40

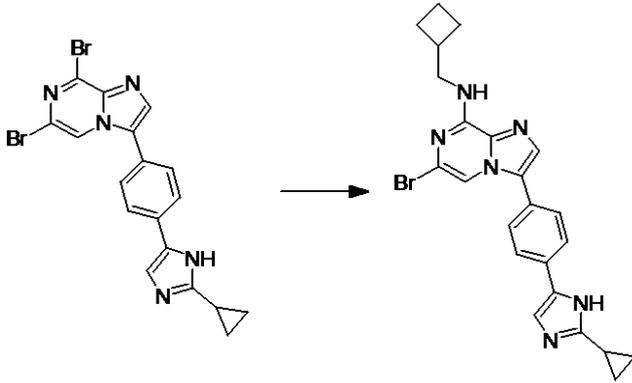
¹H-NMR(CDCI₃): δ = 0.95 - 1.06(4H)、1.73 - 2.17(7H)、2.65(1H)、3.59(2H)、4.48(2H)、6.23(1H)、7.15(1H)、7.32(2H)、7.47(1H)、7.58(1H)、7.67(2H) ppm

【0293】

中間例58a

6-ブromo-N-(シクロブチルメチル)-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

【化78】



10

【0294】

中間例50bに従って調製された、229mg(499マイクロモル)の6,8-ジブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、1-シクロブチルメタナミンを用い、中間例1aと同様にして変換し、後処理および精製の後で、130mg(56%)の標記化合物を得た。

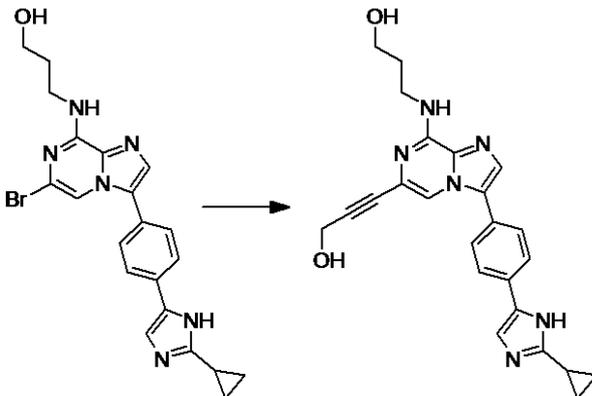
【0295】

実施例59

3-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-[(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール

20

【化79】



30

【0296】

中間例59aに従って調製された、135mg(298マイクロモル)の3-({6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}アミノ)プロパン-1-オールを、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、25.9mg(19%)の標記化合物を得た。

40

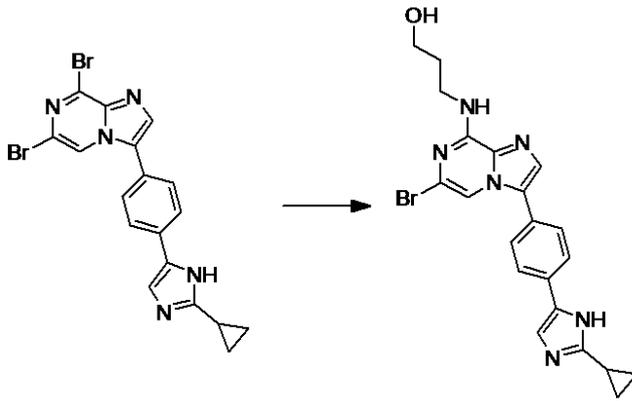
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.81 - 0.93 (4H)、1.74 (2H)、1.94 (1H)、3.43 - 3.53 (4H)、4.25 (2H)、4.56 (1H)、5.32 (1H)、7.48 - 7.87 (8H)、11.85 + 12.21 (1H) ppm

【0297】

中間例59a

3-({6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}アミノ)プロパン-1-オール

【化 8 0】



10

【 0 2 9 8】

中間例 5 0 b に従って調製された、2 0 0 m g (4 3 6 マイクロモル) の 6 , 8 - ジブ
 ロモ - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イ
 ミダゾ [1 , 2 - a] ピラジンを、3 - アミノプロパン - 1 - オールを用い、実施例 1 と
 同様にして変換し、後処理および精製の後で、1 4 1 m g (7 1 %) の標記化合物を得た
 。

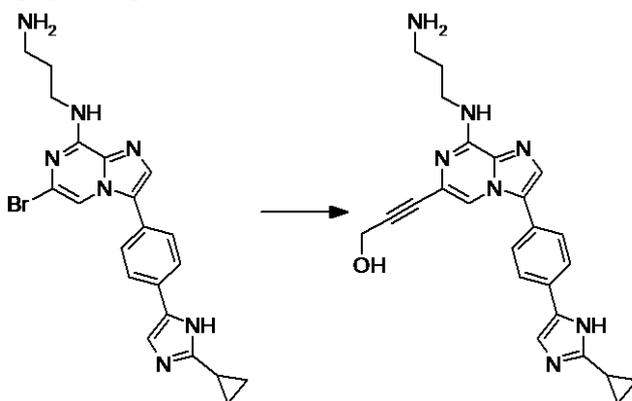
【 0 2 9 9】

実施例 6 0

3 - { 8 - [(3 - アミノプロピル) アミノ] - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H
 - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル} プ
 ロパ - 2 - イン - 1 - オール

20

【化 8 1】



30

【 0 3 0 0】

中間例 6 0 a に従って調製された、1 7 0 m g (3 7 6 マイクロモル) の N - { 6 - ブ
 ロモ - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル] イ
 ミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 8 - イル} プロパン - 1 , 3 - ジアミンを、実施例 1 と同
 様にして変換し、後処理および精製の後で、8 m g (5 %) の標記化合物を得た。

40

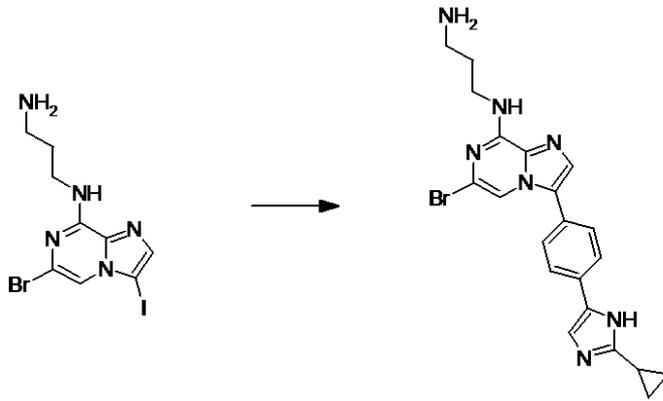
1 H - NMR (DMSO - d 6) : = 0 . 8 1 - 0 . 9 1 (4 H)、1 . 6 4 (2 H)、
 1 . 9 4 (1 H)、2 . 5 8 (2 H)、3 . 4 7 (2 H)、4 . 2 3 (2 H)、7 . 4 4 (1
 H)、7 . 5 5 (2 H)、7 . 6 5 + 7 . 6 8 (1 H)、7 . 7 1 + 7 . 7 4 (1 H)、7 . 8
 1 (2 H) p p m

【 0 3 0 1】

中間例 6 0 a

N - { 6 - ブロモ - 3 - [4 - (2 - シクロプロピル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)
 フェニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 8 - イル} プロパン - 1 , 3 - ジアミン

【化 8 2】



10

【 0 3 0 2】

中間例 60 b に従って調製された 720 mg (1.81 ミリモル) を、[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]ボロン酸を用い、中間例 1 n と同様にして変換し、後処理および精製の後で、420 mg (51%) の標記化合物を得た。

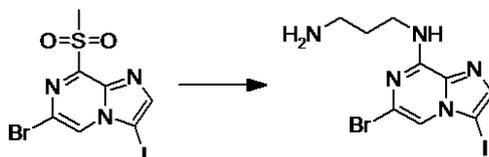
【 0 3 0 3】

中間例 60 b

N-(6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)プロパン-1,3-ジアミン

20

【化 8 3】



【 0 3 0 4】

1.26 mL のプロパン-1,3-ジアミンの 8 mL の 2.0 g の N,N-ジメチルホルムアミド中溶液に、中間例 60 c に従って調製された (4.98 ミリモル) の 6-ブロモ-3-ヨード-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジンの 20 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中溶液を、40 で 1.5 時間にわたって添加した。該混合物を 40 でさらに 1.5 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、1.52 g (77%) の標記化合物を得た。

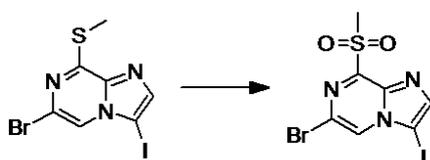
30

【 0 3 0 5】

中間例 60 c

6-ブロモ-3-ヨード-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

【化 8 4】



40

【 0 3 0 6】

中間例 60 d に従って調製された、100 g (270.3 ミリモル) の 6-ブロモ-3-ヨード-8-メチルスルファニル-イミダゾ[1,2-a]ピラジンの、2 L のジクロロメタン中攪拌溶液に、116.6 g の 3-クロロベンゼンカルボペロキシイック酸を 0 で数回に分けて添加した。23 で 1 時間攪拌した後、付加的に 46.6 g の 3-クロロベンゼンカルボペロキシイック酸を添加し、該混合物を一夜攪拌した。懸濁液を濾過し、有機相を水、炭酸水素ナトリウム飽和溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥

50

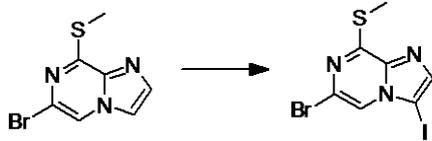
させ、濾過し、蒸発させて197gの橙色固体を得た。該固体をエタノールにて還流し、濾過し、乾燥させ104.5g(96%)の標記化合物を得た。

【0307】

中間例60d

6-プロモ-3-ヨード-8-メチルスルファニル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン

【化85】



10

【0308】

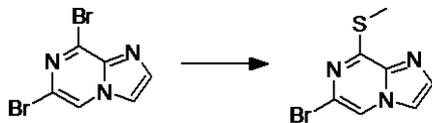
中間例60eに従って調製された、210g(860ミリモル)の6-プロモ-8-メチルスルファニル-イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、中間例1cと同様にして変換し、後処理および精製の後で、255g(80%)の標記化合物を得た。

【0309】

中間例60e

6-プロモ-8-メチルスルファニル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン

【化86】



20

【0310】

Journal of Medicinal Chemistry、1984、vol.27、#2、p.206-212に記載の操作に従って調製された、489g(1766ミリモル)の6,8-ジプロモ-イミダゾ[1,2-a]ピラジンの、2.9Lのメタノール中攪拌懸濁液に、-20℃で、225gのナトリウムメタンチオレート(800mL)の水中溶液を滴下した。一夜攪拌した後、該透明溶液を30Lの水に注ぎ、沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、301g(70%)の標記化合物を得た。

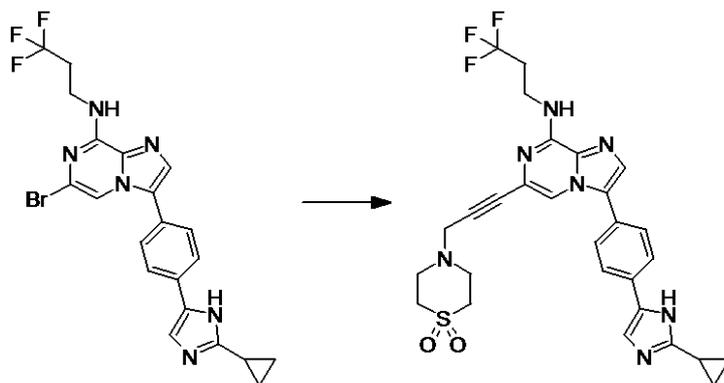
30

【0311】

実施例61

3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-6-[3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

【化87】



40

【0312】

中間例57aに従って調製された、200mg(407マイクロモル)の6-プロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-N-(

50

3,3,3-トリフルオロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミンを、4-(プロパ-2-イン-1-イル)チオモルホリン-1,1-ジオキドを用い、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、48.6 mg (19%)の標記化合物を得た。

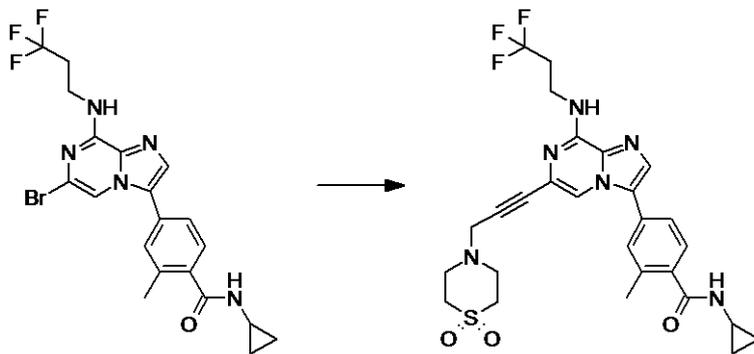
¹H-NMR (CDCl₃): = 0.95 - 1.06 (4H)、2.01 (1H)、2.55 (2H)、3.09 - 3.19 (8H)、3.46 (1H)、3.64 (2H)、3.88 (2H)、6.48 (1H)、7.23 (1H)、7.48 (2H)、7.55 (1H)、7.79 (1H)、7.82 (2H) ppm

【0313】

実施例62

N-シクロプロピル-4-{6-[3-(1,1-ジオキドチオモルホリン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル]-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチルベンズアミド

【化88】



【0314】

中間例62aに従って調製された、150 mg (311マイクロモル)の4-{6-ブロモ-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-シクロプロピル-2-メチルベンズアミドを、4-(プロパ-2-イン-1-イル)チオモルホリン1,1-ジオキドを用い、実施例1と同様にして変換し、後処理および精製の後で、74.7 mg (40%)の標記化合物を得た。

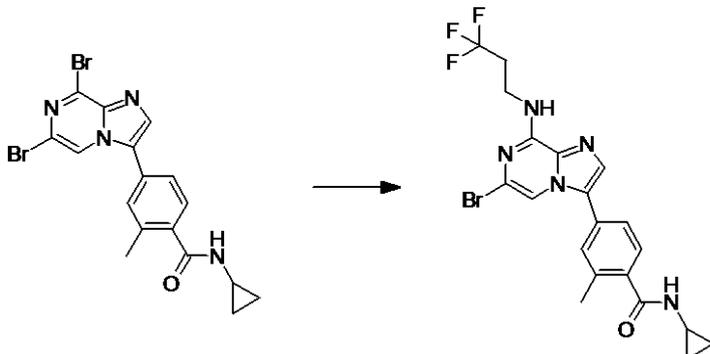
¹H-NMR (CDCl₃): = 0.64 (2H)、0.91 (2H)、2.47 - 2.66 (2H)、2.53 (3H)、2.94 (1H)、3.08 - 3.20 (8H)、3.67 (2H)、3.92 (2H)、5.97 (1H)、6.25 (1H)、7.34 (1H)、7.35 (1H)、7.49 (1H)、7.56 (1H)、7.72 (1H) ppm

【0315】

中間例62a

4-{6-ブロモ-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-シクロプロピル-2-メチルベンズアミド

【化89】



【0316】

10

20

30

40

50

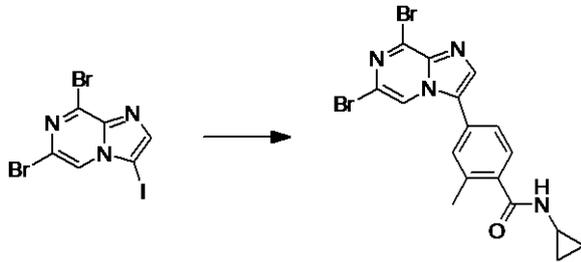
中間例 6 2 b に従って調製された、480 mg (1.07 ミリモル) の N - シクロプロピル - 4 - (6 , 8 - ジブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミドを、3,3,3 - トリフルオロプロパン - 1 - アミンを用い、中間例 1 a と同様にして変換し、後処理および精製の後で、464 mg (90%) の標記化合物を得た。

【0317】

中間例 6 2 b

N - シクロプロピル - 4 - (6 , 8 - ジブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアミド

【化90】



10

【0318】

中間例 1 c に従って調製された、1.8 g (4.47 ミリモル) の 6,8 - ジブromo - 3 - ヨードイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジンを、N - シクロプロピル - 2 - メチル - 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) ベンズアミドを用い、中間例 1 b と同様にして変換し、後処理および精製の後で、968 mg (48%) の標記化合物を得た。

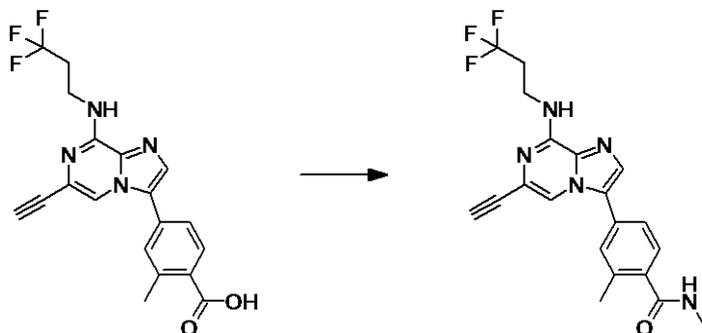
20

【0319】

実施例 6 3

4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N,2 - ジメチルベンズアミド

【化91】



30

【0320】

中間例 6 3 a に従って調製された 13.5 mg (35 マイクロモル) の 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1,2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸、26 μL のメタンアミン (テトラヒドロフラン中 2 M)、19.8 mg の N - [(ジメチルアミノ) (3H - [1,2,3] トリアゾロ [4,5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチレン] - N - メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート、6.37 mg の N,N - ジメチルピリジン - 4 - アミンおよび 0.83 mL の N,N - ジメチルホルムアミドを含む混合物を、23 で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーで精製し、11.8 mg (85%) の標記化合物を得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : = 2.54 (3H)、2.57 (2H)、3.05 (3H)、3.08 (1H)、3.93 (2H)、5.81 (1H)、6.24 (1H)、7.36 (1H)、7.38 (1H)、7.52 (1H)、7.58 (1H)、7.82 (1H) ppm

50

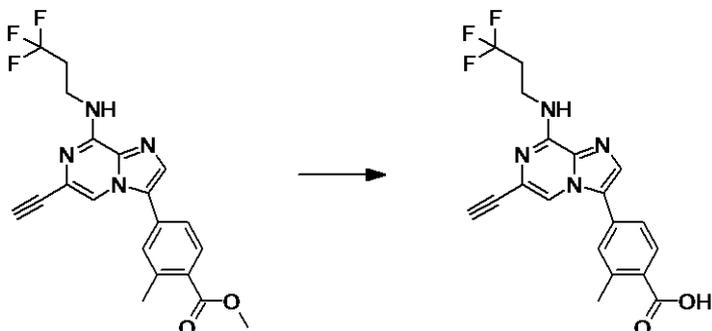
m

【0321】

実施例63a

4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸

【化92】



10

【0322】

中間例63bに従って調製された282mg(700マイクロモル)のメチル4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンゾエート、3.1mLの水性水酸化リチウム(5%)、13.3mLのテトラヒドロフランおよび3.6mLのメタノールを含む混合物を23で5.5時間撹拌した。該混合物を塩酸で酸性にし、酢酸エチルおよびメタノールで抽出した。有機層の溶媒を除去し、残渣をエーテルで洗浄し、272mg(100%)の標記化合物を得た。

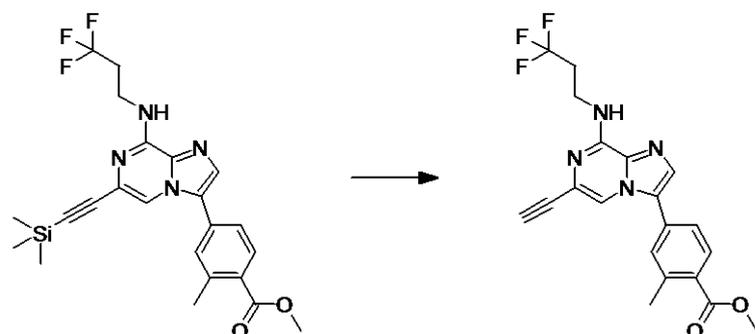
20

【0323】

実施例63b

メチル4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンゾエート

【化93】



30

【0324】

中間例63cに従って調製された410mg(864マイクロモル)のメチル2 - メチル - 4 - { 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] - 6 - [(トリメチルシリル) エチニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンゾエート、842μLのテトラブチルアンモニウムフルオリド(テトラヒドロフラン中1M)および4.0mLのテトラヒドロフランを含む混合物を23で15分間撹拌した。塩化アンモニウム飽和水溶液を加え、該混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過し、溶媒を除去した後、残渣をクロマトグラフィに付して精製し、306mg(90%)の標記化合物を得た。

40

【0325】

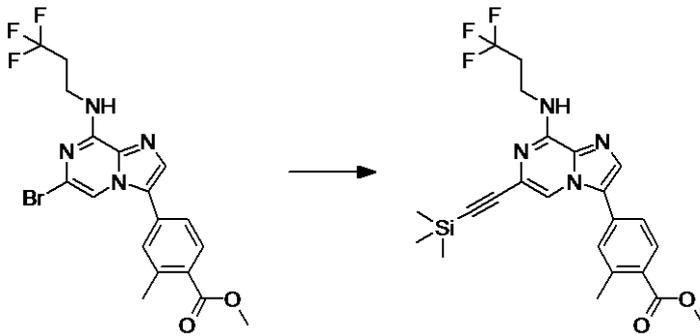
実施例63c

メチル2 - メチル - 4 - { 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] - 6 - [(トリメチルシリル) エチニル] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } ベンゾエー

50

ト

【化94】



10

【0326】

中間例63dに従って調製された396mg(866マイクロモル)のメチル4-{6-プロモ-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチルベンゾエート、60.8mgのジクロロパラジウム-トリフェニルホスフィン(1:2)、16.5mgの銅(1+)ヨーダイド、7.9mLのN-イソプロピルプロパン-2-アミン、7.9mLの1,4-ジオキサンおよび340mgのエチニル(トリメチル)シランを含む混合物をマイクロ波照射の下で70℃に5分間加熱した。溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーに付して精製し、411mg(95%)の標記化合物を得た。

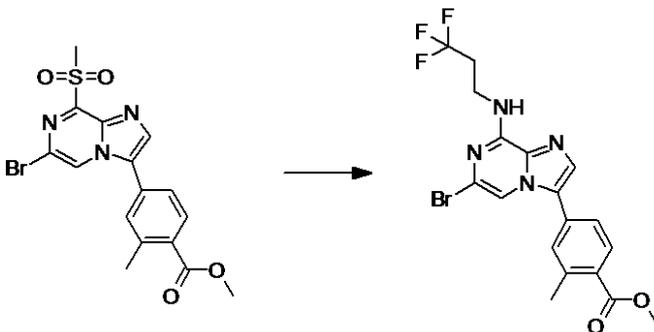
20

【0327】

実施例63d

メチル4-{6-プロモ-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチルベンゾエート

【化95】



30

【0328】

中間例63eに従って調製された、1.06g(2.50ミリモル)のメチル4-[6-プロモ-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-2-メチルベンゾエートを、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミンを用い、中間例60bと同様にして変換し、後処理および精製の後で、894mg(74%)の標記化合物を得た。

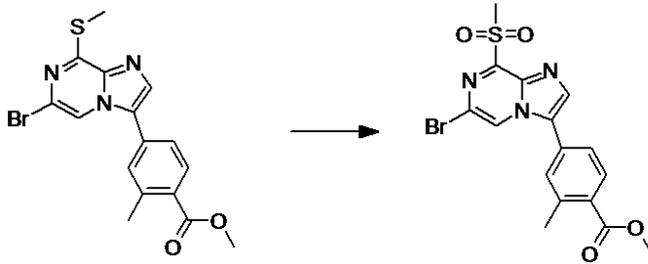
40

【0329】

実施例63e

メチル4-[6-プロモ-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-2-メチルベンゾエート

【化96】



【0330】

10

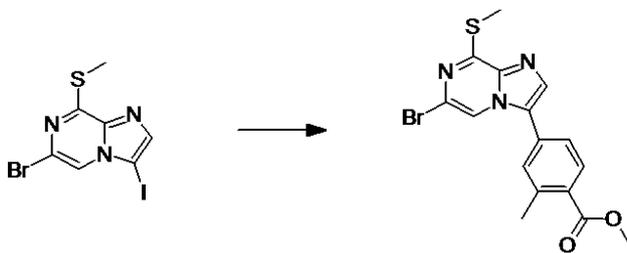
中間例63fに従って調製された、1.34g(3.42ミリモル)のメチル4-[6-プロモ-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-2-メチルベンゾエートを、中間例60cと同様にして変換し、後処理および精製の後で、1.12g(77%)の標記化合物を得た。

【0331】

実施例63f

メチル4-[6-プロモ-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-2-メチルベンゾエート

【化97】



20

【0332】

中間例60dに従って調製された、4.00g(10.8ミリモル)の6-プロモ-3-ヨド-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジンを、[4-(メトキシカルボニル)-3-メチルフェニル]ポロン酸を用い、中間例1bと同様にして変換し、後処理および精製の後で、1.48g(31%)の標記化合物を得た。

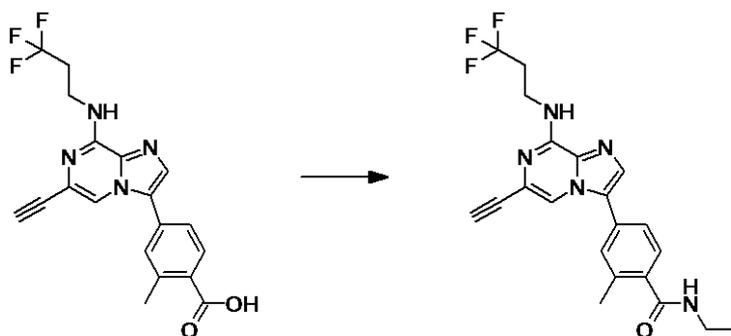
30

【0333】

実施例64

N-エチル-4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチルベンズアミド

【化98】



40

【0334】

中間例63aに従って調製された、13.5mg(35マイクロモル)の4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチル安息香酸を、エタンアミンを用い、実施例63と同様にして変換し、後処理および精製の後で、14mg(100%)の標記化合物を得た。

50

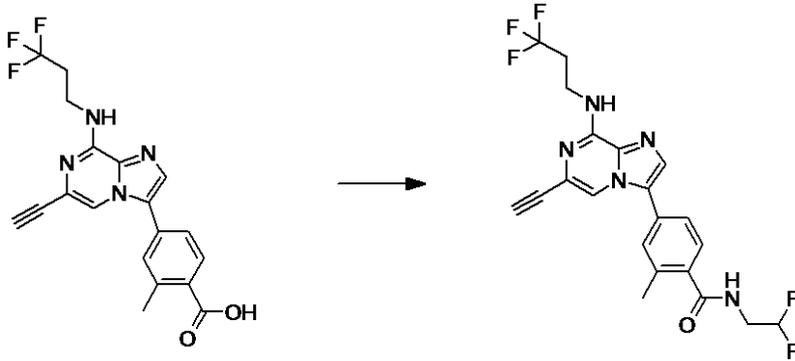
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : = 1.28 (3H)、2.54 (3H)、2.57 (2H)、3.08 (1H)、3.53 (2H)、3.93 (2H)、5.77 (1H)、6.24 (1H)、7.36 (1H)、7.38 (1H)、7.52 (1H)、7.58 (1H)、7.82 (1H) ppm

【0335】

実施例 65

N-(2,2-ジフルオロエチル)-4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチルベンズアミド

【化99】



10

20

【0336】

中間例 63 a に従って調製された、13.5 mg (35 マイクロモル) の 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、2,2-ジフルオロエタンアミンを用い、実施例 63 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、11.4 mg (73%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : = 2.55 (3H)、2.55 (2H)、3.08 (1H)、3.87 (2H)、3.94 (2H)、6.02 (1H)、6.06 (1H)、6.24 (1H)、7.40 (1H)、7.41 (1H)、7.56 (1H)、7.59 (1H)、7.82 (1H) ppm

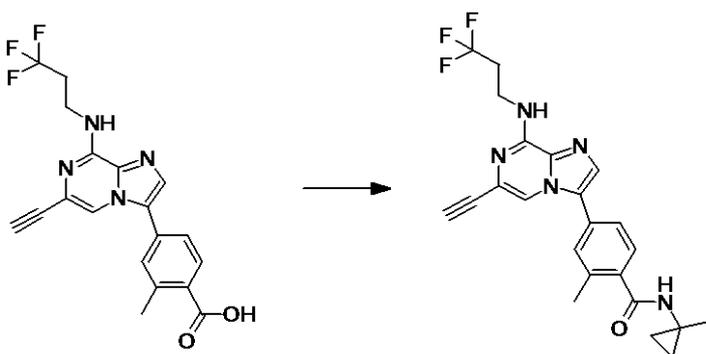
30

【0337】

実施例 66

4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチル-N-(1-メチルシクロプロピル)ベンズアミド

【化100】



40

【0338】

中間例 63 a に従って調製された、13.5 mg (35 マイクロモル) の 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、1-メチルシクロプロパンアミンを用い、実

50

実施例 63 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、13.6 mg (89%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.57 (2H), 0.70 (2H), 1.37 (3H), 2.35 (3H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.10 (1H), 7.36 (1H), 7.42 - 7.50 (2H), 7.74 (1H), 7.85 (1H), 7.91 (1H), 8.45 (1H) ppm

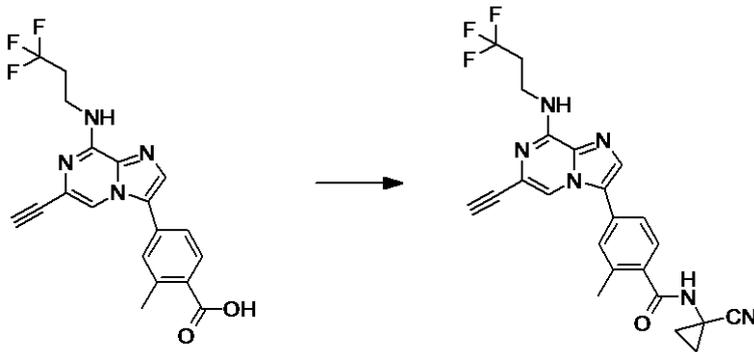
【0339】

実施例 67

N-(1-シアノシクロプロピル)-4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチルベンズアミド

10

【化101】



20

【0340】

中間例 63 a に従って調製された、13.5 mg (35 マイクロモル) の 4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-2-メチル安息香酸を、1-アミノシクロプロパンカルボニトリルを用い、実施例 63 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、9.6 mg (61%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 1.25 (2H), 1.53 (2H), 2.39 (3H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.11 (1H), 7.45 - 7.56 (3H), 7.77 (1H), 7.88 (1H), 7.92 (1H), 9.21 (1H) ppm

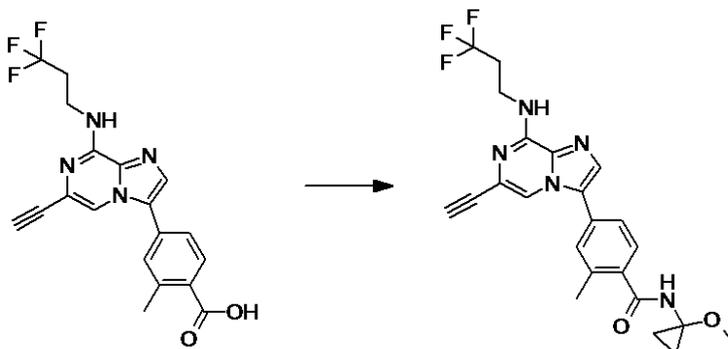
30

【0341】

実施例 68

4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-(1-メトキシシクロプロピル)-2-メチルベンズアミド

【化102】



40

【0342】

中間例 63 a に従って調製された、13.5 mg (35 マイクロモル) の 4-{6-エチニル-8-[(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]イミダゾ[1,2-a]ピラ

50

ジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、1 - メトキシシクロプロパンアミンを用い、実施例 6 3 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、7.7 mg (48%) の標記化合物を得た。

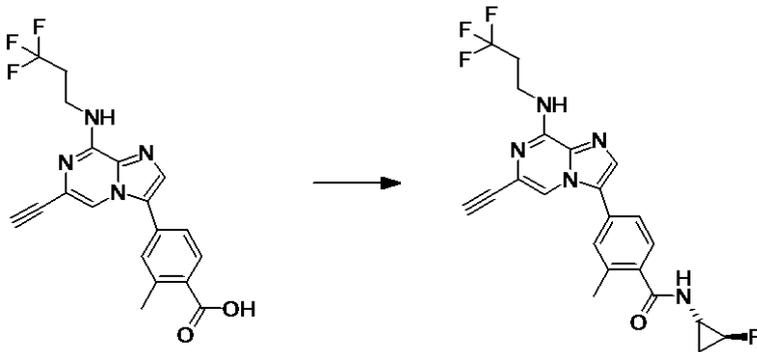
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.87 (2H), 1.00 (2H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 3.27 (3H), 3.68 (2H), 4.11 (1H), 7.42 - 7.53 (3H), 7.76 (1H), 7.87 (1H), 7.91 (1H), 9.15 (1H) ppm

【0343】

実施例 6 9

4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - [rel (1S, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 2 - メチルベンズアミド

【化103】



【0344】

中間例 6 3 a に従って調製された、13.5 mg (35 マイクロモル) の 4 - { 6 - エチニル - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、rel (1S, 2S) - 2 - フルオロシクロプロパンアミンを用い、実施例 6 3 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、12.3 mg (79%) の標記化合物を得た。

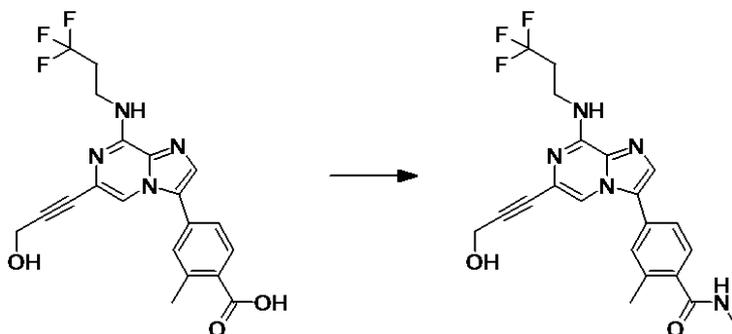
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.96 - 1.19 (2H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 2.81 (1H), 3.68 (2H), 4.10 (1H), 4.72 (1H), 7.41 - 7.53 (3H), 7.76 (1H), 7.87 (1H), 7.91 (1H), 8.46 (1H) ppm

【0345】

実施例 7 0

4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N, 2 - ジメチルベンズアミド

【化104】



【0346】

中間例 7 0 a に従って調製された、12.8 mg (30 マイクロモル) の 4 - { 6 - (

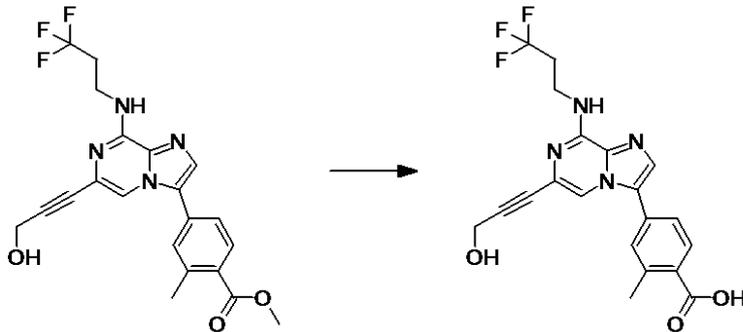
3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ[1,2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 2 - メチル安息香酸を用い、実施例 63 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、6.4 mg (49%) の標記化合物を得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : = 2.38 (3H)、2.64 (2H)、2.74 (3H)、3.67 (2H)、4.25 (2H)、5.33 (1H)、7.42 - 7.52 (3H)、7.75 (1H)、7.80 (1H)、7.91 (1H)、8.22 (1H) ppm
【0347】

実施例 70 a

4 - {6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ[1,2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 2 - メチル安息香酸

【化105】



【0348】

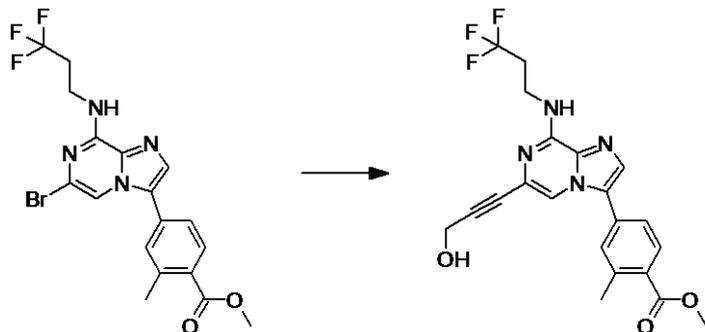
中間例 70 b に従って調製された、115 mg (274 マイクロモル) のメチル 4 - {6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ[1,2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 2 - メチルベンゾエートを用い、中間例 63 a と同様にして変換し、後処理および精製の後で、107 mg (93%) の標記化合物を得た。

【0349】

実施例 70 b

メチル 4 - {6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ[1,2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 2 - メチルベンゾエート

【化106】



【0350】

中間例 63 d に従って調製された、396 mg (866 マイクロモル) のメチル 4 - {6 - プロモ - 8 - [(3,3,3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ[1,2 - a] ピラジン - 3 - イル} - 2 - メチルベンゾエートを実施例 1 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、152 mg (41%) の標記化合物を得た。

【0351】

実施例 71

10

20

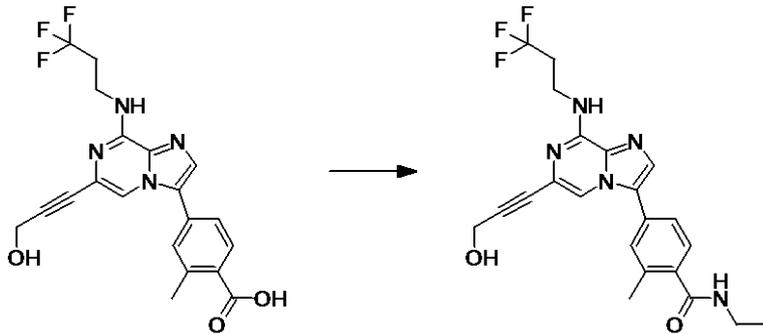
30

40

50

N - エチル - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド

【化 1 0 7】



10

【 0 3 5 2】

中間例 7 0 a に従って調製された、12.8 mg (30 マイクロモル) の 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、エタンアミンを用い、実施例 6 3 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、6.7 mg (49%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 1.09 (3H), 2.38 (3H), 2.64 (2H), 3.24 (2H), 3.67 (2H), 4.26 (2H), 5.33 (1H), 7.41 - 7.52 (3H), 7.75 (1H), 7.79 (1H), 7.91 (1H), 8.28 (1H) ppm

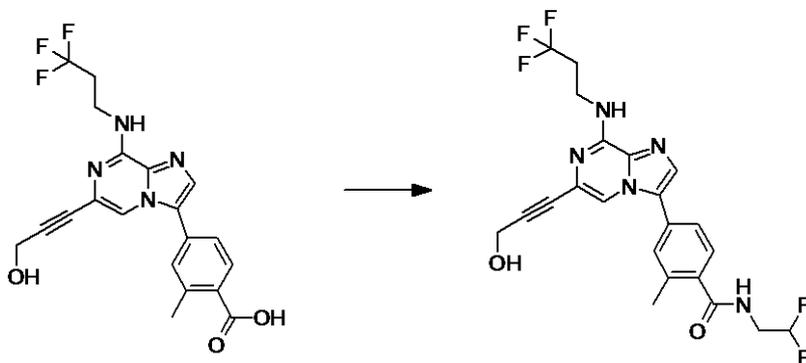
20

【 0 3 5 3】

実施例 7 2

N - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド

【化 1 0 8】



30

【 0 3 5 4】

中間例 7 0 a に従って調製された、12.8 mg (30 マイクロモル) の 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、2,2-ジフルオロエタナミンを用い、実施例 6 3 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、9.3 mg (63%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ = 2.39 (3H), 2.63 (2H), 3.55 - 3.74 (4H), 4.26 (2H), 5.33 (1H), 6.11 (1H), 7.45 - 7.56 (3H), 7.77 (1H), 7.82 (1H), 7.92 (1H), 8.71 (1H) ppm

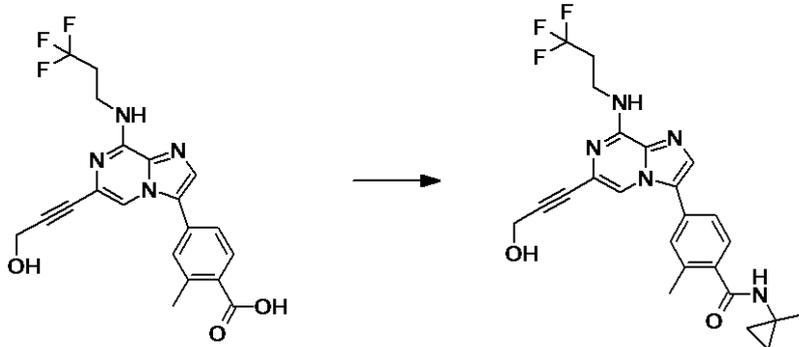
40

【 0 3 5 5】

50

実施例 7 3

4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル - N - (1 - メチルシクロプロピル) ベンズアミド
【化 1 0 9】



10

【 0 3 5 6】

中間例 7 0 a に従って調製された、12.6 mg (30 マイクロモル) の 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、1 - メチルシクロプロパンアミンを用い、実施例 6 3 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、12.7 mg (89%) の標記化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 0.57 (2H), 0.70 (2H), 1.37 (3H), 2.35 (3H), 2.63 (2H), 3.68 (2H), 4.26 (2H), 5.31 (1H), 7.36 (1H), 7.42 - 7.51 (2H), 7.73 (1H), 7.77 (1H), 7.88 (1H), 8.45 (1H) ppm

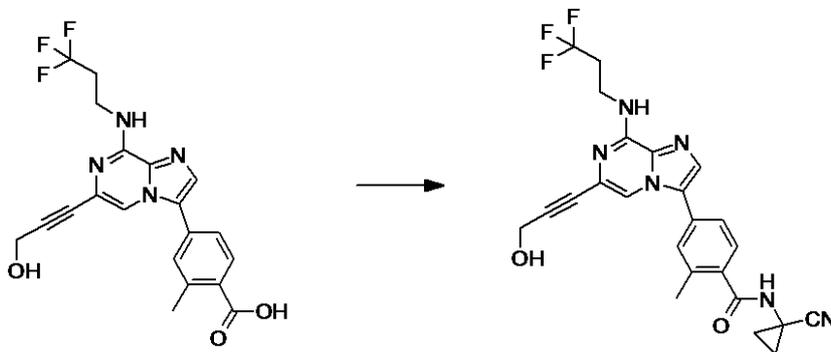
【 0 3 5 7】

実施例 7 4

N - (1 - シアノシクロプロピル) - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド

30

【化 1 1 0】



40

【 0 3 5 8】

中間例 7 0 a に従って調製された、12.6 mg (30 マイクロモル) の 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、1 - アミノシクロプロパンカルボニトリルを用い、実施例 6 3 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、5.3 mg (36%) の標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 1.25 (2H), 1.53 (2H), 2.39 (3H), 2.64 (2H), 3.68 (2H), 4.26 (2H), 5.31 (1H), 7.45 - 7.56 (3H), 7.77 (1H), 7.81 (1H), 7.89 (1H), 9.2

50

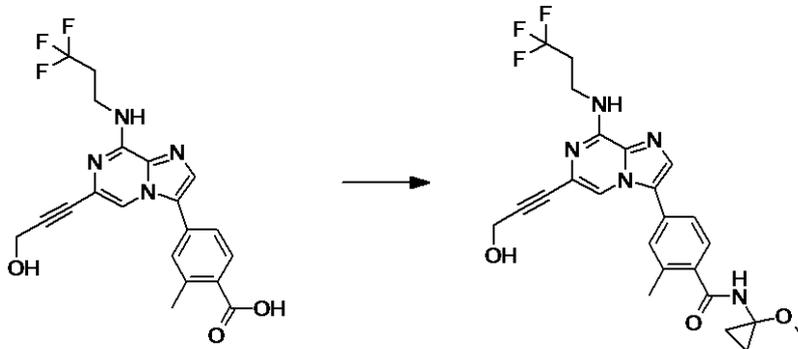
0 (1 H) ppm

【0359】

実施例 75

4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 トリフル
オロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - N - (1 - メト
キシシクロプロピル) - 2 - メチルベンズアミド

【化111】



10

【0360】

中間例 70 a に従って調製された、12.6 mg (30 マイクロモル) の 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、1 - メトキシシクロプロパンアミンを用い、実施例 63 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、7.4 mg (50%) の標記化合物を得た。

20

¹H - NMR (DMSO - d₆) : = 0.87 (2 H)、1.00 (2 H)、2.38 (3 H)、2.64 (2 H)、3.27 (3 H)、3.68 (2 H)、4.25 (2 H)、5.31 (1 H)、7.41 - 7.54 (3 H)、7.75 (1 H)、7.79 (1 H)、7.89 (1 H)、9.14 (1 H) ppm

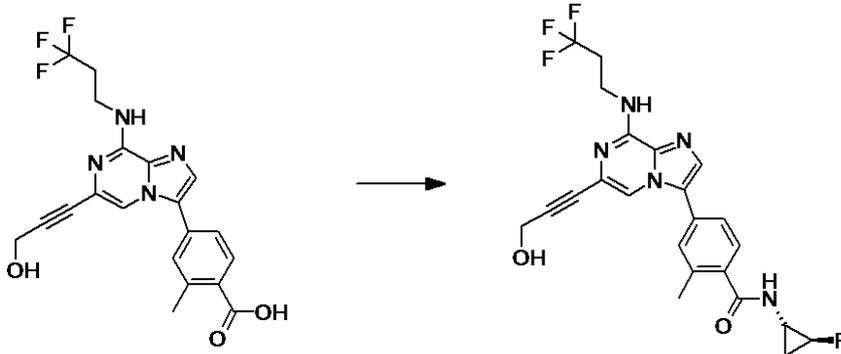
【0361】

実施例 76

N - [rel (1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチルベンズアミド

30

【化112】



40

【0362】

中間例 70 a に従って調製された、12.6 mg (30 マイクロモル) の 4 - { 6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 8 - [(3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) アミノ] イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル } - 2 - メチル安息香酸を、rel (1 S, 2 S) - 2 - フルオロシクロプロパンアミンを用い、実施例 63 と同様にして変換し、後処理および精製の後で、12.1 mg (85%) の標記化合物を得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : = 0.95 - 1.15 (2 H)、2.38 (3 H)、

50

2.63 (2H)、2.81 (1H)、3.68 (2H)、4.25 (2H)、4.73 (1H)、5.30 (1H)、7.41 - 7.53 (3H)、7.75 (1H)、7.79 (1H)、7.89 (1H)、8.46 (1H) ppm

【0363】

さらには、本願発明の式(1)の化合物を、当業者に既知の方法により、本願明細書に記載のいずれの塩にも変換することができる。同様に、本願発明の式(1)の化合物のいずれの塩も、当業者に既知の方法により、遊離した化合物に変換することもできる。

【0364】

本願発明の化合物の医薬組成物

本願発明はまた、一または複数の本願発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。これらの組成物は、それを必要とする患者に投与されることで所望の薬理学的作用を達成するのに利用され得る。本願発明の目的とする患者は、特定の症状または疾患の処置を必要とする、ヒトを含む、哺乳動物である。したがって、本願発明は、医薬上許容される担体、および医薬的に有効な量の本願発明の化合物またはその塩を含む、医薬組成物を包含する。医薬上許容される担体は、好ましくは、該担体に起因する副作用が活性成分の有益な作用を損なわないように、該活性成分の効果的な活性と調和する濃度で、患者に対して相対的に非毒性で、無害である担体である。化合物の医薬的に有効な量は、好ましくは、処置される特定の症状に対して結果をもたらすか、または影響を与える量である。本願発明の化合物は、即時、遅延および持続放出製剤を含む、効果的な従来の単位剤形を用い、当該分野にて周知の医薬上許容される担体と一緒に、経口的、非経口的、局所的、経鼻的、経眼的、光学的、舌下的、経直腸的、経膈的等にて投与され得る。

【0365】

経口投与の場合、該化合物は、カプセル、ピル、錠剤、トローチ、ロゼンジ、メルト、散剤、液剤、懸濁剤またはエマルジョンなどの固体または液体製剤に処方され得、医薬組成物の製造の分野に公知の方法にしたがって調製されてもよい。固体単位剤形は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、およびラクトース、シュークロース、リン酸カルシウムおよびコーン澱粉などの不活性充填剤を含有する、通常のハードまたはソフト殻ゼラチン型とすることができるカプセルでありうる。

【0366】

もう一つ別の実施態様にて、本願発明の化合物は、ラクトース、シュークロースおよびコーン澱粉などの通常の錠剤基剤と、アカシア、コーン澱粉またはゼラチンなどの結合剤、イモ澱粉、アルギン酸、コーン澱粉およびグアーガム、トラガカントガム、アカシアなどの投与後に錠剤の崩壊および溶解を助けることを意図とする崩壊剤、錠剤の造粒化の流れを改善し、錠剤の原料が錠剤のダイおよびパンチの表面に吸着することを妨げることを意図とする滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸あるいはステアリン酸マグネシウム、カルシウムまたは亜鉛、錠剤の審美的強化を意図とする、染料、着色剤、およびペパーミント、ウインターグリーン油またはチェリーフレーバーなどのフレーバー剤とを組み合わせることで造粒され、患者に対してより許容されるようにしてもよい。経口用液体剤形に使用される適当な賦形剤として、リン酸二カルシウムおよび水およびアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールなどの希釈剤が挙げられ、医薬上許容される界面活性剤、沈殿防止剤または乳化剤を添加しても、しなくてもいずれであってもよい。コーティング剤として、あるいは単位剤型の物理的形態を修飾するのに、種々の他の材料が配合されてもよい。例えば、錠剤、ピルまたはカプセルは、シェラック、糖またはその両方でコーティングされていてもよい。

【0367】

分散性散剤および顆粒は、水性懸濁液の調製に適する。それらは、活性成分を分散剤または湿潤剤、沈殿防止剤および一または複数の防腐剤と混合して提供される。適当な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤は上記した剤が例示となる。付加的な賦形剤、例えば上記した甘味剤、フレーバー剤および着色剤が配合されていてもよい。

【0368】

10

20

30

40

50

本願発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、流動パラフィンなどの植物油または植物油の混合液であってもよい。適当な乳化剤は、(1) アカシアガムおよびトラガカントガムなどの天然に存するガム、(2) 大豆およびシチンなどの天然に存するリン脂質、(3) 脂肪酸および無水ヘキシトールより誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレエート、(4) 該部分エステルと、エチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートとすることができる。該エマルジョンはまた甘味剤およびフレーバー剤を含有してもよい。

【0369】

油性懸濁液は、活性成分を、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油、ココヤシ油などの植物油に、または流動パラフィンのあとの鉱油に、活性成分を懸濁させることにより処方されてもよい。油性懸濁液は、例えば、蜜ロウ、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有してもよい。懸濁液はまた、一または複数の保存剤、例えばエチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート；一または複数の着色剤；一または複数のフレーバー剤；および一または複数のシュークロースまたはサッカリンなどの甘味剤を含有してもよい。

10

【0370】

シロップおよびエリキシルは、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはシュークロースなどの甘味剤を用いて処方されてもよい。かかる処方は、鎮痛剤および保存剤、例えばメチルおよびプロピルパラベン、ならびにフレーバーおよび着色剤を含有してもよい。

20

【0371】

本願発明の化合物はまた、好ましくは水、セイライン、水性デキストロースおよび関連する糖溶液などの滅菌液体または液体の混合液、エタノール、イソプロパノールまたはヘキサデシルアルコールなどのアルコール、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール、2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールなどのグリセロールケタール、ポリ(エチレングリコール)400などのエーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリドまたはアセチル化脂肪酸グリセリドであり得る医薬担体を含む、生理学的に許容される希釈液中に、ソープまたはデタージェントなどの医薬上許容される界面活性剤、ペクチン、カーボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースなどの沈殿防止剤、または乳化剤および他の補助薬を添加または添加することなく、非経口的に、すなわち、皮下的、静脈内的、眼内的、滑液嚢内的、筋肉内的または腹腔内的に、該化合物の注射可能な用量として投与されてもよい。

30

【0372】

本願発明の非経口用製剤に用いることのできる油の例として、石油、動物、植物または合成起源の油を挙げることができ、例えば、落花生油、大豆油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ペトロラタムおよび鉱油である。適当な脂肪酸は、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸を包含する。適当な脂肪酸エステルは、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。適当なソープは、脂肪酸のアルカリ金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩であり、適当なデタージェントはカチオン酸デタージェント、例えばジメチルジアルキルアンモニウムハライド、アルキルピリジニウムハライドおよびアルキルアミンアセテート；アニオン性デタージェント、例えばアルキル、アリールおよびオレフィンスルホネート、アルキル、オレフィン、エーテル、およびモノグリセリドサルフェートおよびスルホスクシネート；非イオン性デタージェント、例えば脂肪族アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリ(オキシエチレンオキシドプロピレン)またはエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドコポリマー；および両性デタージェント、例えばアルキル-ベータ-アミノプロピオネートおよび2-アルキルイミダゾリン第四級アンモニウム塩、ならびにその混合物を包含する。

40

50

【0373】

本願発明の非経口用組成物は、典型的には、約0.5重量%ないし約2.5重量%の活性成分を溶液中に含有する。保存剤および緩衝剤の使用が有利であるかもしれない。注射部位での刺激を最小限に、または除外するのに、かかる組成物は、好ましくは約1.2ないし約1.7の親水性-親油性バランス(HLB)を有する非イオン性界面活性剤を含有してもよい。界面活性剤のかかる製剤中の配合量は、好ましくは、約5重量%ないし約15重量%の範囲にある。界面活性剤は上記したHLBを有する単一成分とすることができ、または所望のHLBを有する2種またはそれ以上の成分とすることができる。

【0374】

非経口用製剤に使用される界面活性剤の例として、一連のポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ソルビタンモノオレートおよびプロピレンオキシドとプロピレングリコールとの縮合により形成される、エチレンオキシドと疎水性基剤との高分子量アダクトが挙げられる。

10

【0375】

医薬組成物は滅菌注射用水性懸濁液の形態であってもよい。かかる懸濁液は、適当な分散または湿潤剤、および沈殿防止剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムアルギナート、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガム等；天然に存するリン脂質であってもよい分散または湿潤剤、レシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカ-エチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシルより誘導される部分エステルとの縮合生成物、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレート、またはエチレンオキシドと脂肪酸および無水ヘキシルより誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートをを用いる既知の方法に従って処方されてもよい。

20

【0376】

滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈体または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。使用してもよい希釈体および溶媒は、例えば、水、リンゲル溶液、塩化ナトリウム等張液およびグルコース等張液である。加えて、滅菌固定油が、一般に、溶媒または懸濁化媒体として使用される。この目的のために、合成モノ-またはジ-グリセリドを含む、いずれの無菌性の固定油を用いてもよい。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射製剤の調製に使用され得る。

30

【0377】

本願発明の組成物はまた、薬物の経直腸投与用坐剤の形態にて投与されてもよい。これらの組成物は、薬物を、常温で固体であるが、直腸温度で液体である、適当な非刺激賦形剤と混合することにより調製され、かくして直腸内で溶解して薬物を放出するであろう。かかる材料は、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0378】

本願発明の方法にて使用されるもう一つ別の製剤は、経皮デリバリー装置(「パッチ」)を利用する。かかる経皮パッチは、本願発明の化合物の持続的または非持続的注入を制御された量で提供するのに使用されてもよい。医薬剤をデリバリーするための経皮用パッチの構成および使用は当該分野にて周知である(例えば、1991年6月11日付け発行の、出典明示により本願明細書の一部とする、米国特許第5,023,252号を参照のこと)。かかるパッチは、持続的、パルスの、または求めに応じて、薬剤をデリバリーするために構築されてもよい。

40

【0379】

非経口投与用制御放出製剤は、当該分野にて公知の、リポソームのポリマーマイクロスフェアおよびポリマーゲル製剤を包含する。

【0380】

医薬組成物を機械デリバリー装置を介して患者に導入することが望ましいまたは必要で

50

あるかもしれない。薬剤をデリバリーするための機械デリバリー装置の構成および使用は当該分野で周知である。例えば、薬剤を脳に直接投与するための直接的技法は、通常、薬物デリバリー用カテーテルを患者の心室系に配置し、血液脳関門を迂回することを含む。薬物の体内の特異的解剖領域への輸送に使用される、一のかかる移植可能なデリバリーシステムが、1991年4月30日付け発行の米国特許第5,011,472号に記載されている。

【0381】

本願発明の組成物はまた、必要に応じてまたは所望により、担体または希釈体と一般に称される、他の従来の医薬上許容される化合物の成分を含有しうる。かかる組成物を適当な剤形にて調製するための従来の技法が利用され得る。

10

【0382】

かかる成分および操作は、以下の文献に記載されるものを包含し、その各々を出典明示により本願明細書の一部とする：Powell, M.F.ら、「Compendium of Excipients for Parenteral Formulations」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998、52(5)、238-311；Strickley, R.G 「Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) Part 1」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999、53(6)、324-349；およびNema, S.ら、「Excipients and Their Use in Injectable Products」 PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997、51(4)、166-171。

【0383】

20

組成物を意図する投与経路用に処方するのに適宜使用され得る一般に使用される医薬成分は次のものを包含する：

酸性化剤（例示として、限定されないが、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が挙げられる）；

アルキル化剤（例示として、限定されないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロールアミンが挙げられる）；

吸着剤（例示として、限定されないが、粉末セルロースおよび活性化チャコールが挙げられる）；

エアロゾル噴射剤（例示として、限定されないが、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $F_2ClC-CClF_2$ および $CClF_3$ が挙げられる）；

30

空気置換剤（例示として、限定されないが、窒素およびアルゴンが挙げられる）；

抗真菌性保存剤（例示として、限定されないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、ナトリウムベンゾエートが挙げられる）；

抗菌性保存剤（例示として、限定されないが、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、ベンジルアルコール、セチルピリジニウムクロリド、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、フェニル水銀ニトレートおよびチメロサルが挙げられる）；

抗酸化剤（例示として、限定されないが、アスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ジ亜リン酸、モノチオグリセロール、プロピルガレート、ナトリウムアスコルベート、ナトリウムビスルファイト、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、ナトリウムメタビスルファイトが挙げられる）；

40

結合材料（例示として、限定されないが、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコーン、ポリシロキサンおよびスチレンブタジエンコポリマーが挙げられる）；

緩衝剤（例示として、限定されないが、カリウムメタホスフェート、ジカリウムホスフェート、ナトリウムアセテート、無水ナトリウムシトレートおよびナトリウムシトレートジ水和物が挙げられる）；

担体（例示として、限定されないが、アカシアシロップ、芳香族シロップ、芳香族エリキ

50

- シル、チェリーシロップ、カカオシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーンシロップ、鉱油、落花生油、ゴマ油、静菌性塩化ナトリウム注射液および静菌性注射用水が挙げられる)；
- キレート化剤(例示として、限定されないが、エデレートジナトリウムおよびエデト酸が挙げられる)；
- 着色剤(例示として、限定されないが、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No.6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよびフェリックオキシドレッドが挙げられる)；
- 清澄剤(例示として、限定されないが、ベントナイトが挙げられる)；
- 乳化剤(例示として、限定されないが、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、グリセリルモノステアレート、レシチン、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン50・モノステアレートが挙げられる)；
- カプセル化剤(例示として、限定されないが、ゼラインおよびセルロースアセテートフタレートが挙げられる)；
- フレーバー剤(例示として、限定されないが、アニス油、シナモン油、カカオ、メンソール、オレンジ油、ペパーミント油およびバニリンが挙げられる)；
- 保湿剤(例示として、限定されないが、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールが挙げられる)；
- ゲル化剤(例示として、限定されないが、鉱油およびグリセリン)；
- 油(例示として、限定されないが、アラキス油、鉱油、オリーブ油、落花生油、ゴマ油および植物油が挙げられる)；
- 軟膏基剤(例示として、限定されないが、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、親水性ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏およびローズ水軟膏が挙げられる)；
- 浸透促進剤(経皮デリバリー)(例示として、限定されないが、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、単または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪アルコール、飽和または不飽和脂肪酸エステル、飽和または不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エ-テル、ケトンおよびウレアが挙げられる)；
- 可塑剤(例示として、限定されないが、ジエチルフタレートおよびグリセロールが挙げられる)；
- 溶媒(例示として、限定されないが、エタノール、コーン油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱油、オレイン酸、落花生油、精製水、注射用水、注射用滅菌水および灌注用滅菌水が挙げられる)；
- 硬化剤(例示として、限定されないが、セチルアルコール、セチルエステルワックス、微結晶性ワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白色ワックスおよび黄色ワックスが挙げられる)；
- 座薬用基剤(例示として、限定されないが、カカオ脂およびポリエチレングリコール(混合物)が挙げられる)；
- 界面活性剤(例示として、限定されないが、ベンザルコニウムクロリド、ノンオキシノール10、オキトオキシノール9、ポリソルベート80、ナトリウムラウリルサルフェートおよびソルビタンモノパルミテート)；
- 沈殿防止剤(例示として、限定されないが、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびビーガム(veegum)が挙げられる)；
- 甘味剤(例示として、限定されないが、アスパルテム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびシユークロースが挙げられる)；
- 錠剤用抗粘着剤(例示として、限定されないが、ステアリン酸マグネシウムおよびタルク

10

20

30

40

50

が挙げられる) ;

錠剤用結合剤 (例示として、限定されないが、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮性糖、エチルセルロース、ゼラチン、液体グルコース、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよび 化澱粉が挙げられる) ;

錠剤およびカプセル用希釈剤 (例示として、限定されないが、二塩基性カルシウムホスフェート、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよび澱粉が挙げられる) ;

錠剤用コーティング剤 (例示として、限定されないが、液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、セルロースアセテートフタレートおよびシェラックが挙げられる) ;

錠剤用直接圧縮賦形剤 (例示として、限定されないが、二塩基性カルシウムホスフェートが挙げられる) ;

錠剤用崩壊剤 (例示として、限定されないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶セルロース、ポラクリリン (polacrillin) カリウム、架橋ポリビニルピロリドン、ナトリウムアルギネート、澱粉グリコール酸ナトリウムおよび澱粉が挙げられる) ;

錠剤用流動促進剤 (例示として、限定されないが、コロイド状シリカ、コーン澱粉およびタルクが挙げられる) ;

錠剤用滑沢剤 (例示として、限定されないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛が挙げられる) ;

錠剤 / カプセル用不透明化剤 (opaquant) (例示として、限定されないが、二酸化チタン) ;

錠剤用研磨剤 (例示として、限定されないが、カルナバロウおよび白色ワックスが挙げられる) ;

増粘剤 (例示として、限定されないが、蜜ロウ、セチルアルコールおよびパラフィンが挙げられる) ;

等張化剤 (例示として、限定されないが、デキストロースおよび塩化ナトリウムが挙げられる) ;

粘度増加剤 (例示として、限定されないが、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカント) ; および

湿潤剤 (例示として、限定されないが、ヘプタデカエチレン・オキシセタノール、レシチン、ソルビトール・モノオレエート、ポリオキシエチレン・ソルビトール・モノオレエートおよびポリオキシエチレンステアレートが挙げられる)。

【0384】

本願発明の医薬組成物は以下のように説明され得る：

【0385】

滅菌IV液剤：本願発明の所望の化合物の5 mg / mL溶液を、滅菌注射用水を用いて製造し、要すれば、pHを調節する。該溶液を投与のために滅菌5%デキストロースで1 - 2 mg / mLに希釈し、約60分間にわたってIV注入として投与する。

【0386】

IV投与用凍結乾燥粉末：滅菌製剤は、(i)凍結乾燥粉末としての100 - 1000 mgの本願発明の所望の化合物、(ii)32 - 327 mg / mLのクエン酸ナトリウム、および(iii)300 - 3000 mgのデキストラン40を用いて調製され得る。該製剤は、滅菌注射用セイラインまたは5%デキストロースを用いて10 - 20 mg / mLの濃度に還元され、さらにセイラインまたは5%デキストロースを用いて0.2 - 0.4 mg / mLに希釈され、IVボラスまたはIV注入により15 - 60分間にわたって投与される。

【0387】

10

20

30

40

50

筋肉内懸濁液：筋肉内注射用に、以下の液剤または懸濁液が調製され得る：

50 mg / mL の所望の水不溶性の本願発明の化合物

5 mg / mL のナトリウムカルボキシメチルセルロース

4 mg / mL の T W E E N 8 0

9 mg / mL の塩化ナトリウム

9 mg / mL のベンジルアルコール

【0388】

ハード殻カプセル：2ピースの標準的ハードゼラチンカプセルの各々に100 mgの粉末化活性成分、150 mgのラクトース、50 mgのセルロースおよび6 mgのステアリン酸マグネシウムを充填することで多数の単位カプセルを調製する。

10

【0389】

ソフトゼラチンカプセル：活性成分の、大豆油、綿実油またはオリーブ油などの消化性油中混合物を調製し、それを容量型ポンプを用いて溶融ゼラチンに注入して100 mgの活性成分を含有するソフトゼラチンカプセルを形成させる。該カプセルを洗浄して乾燥させる。活性成分はポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合液に溶かされ、水混和性薬物混合体を調製する。

【0390】

錠剤：多数の錠剤が、剤形が100 mgの活性成分、0.2 mgのコロイド状二酸化ケイ素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶セルロース、11 mgの澱粉および98.8 mgのラクトースからなるように、通常操作により調製される。適当な水性または非水性コーティング剤を塗布して、風味をよくし、外観および安定性を改善するか、または吸収を遅らせてもよい。

20

【0391】

即時放出用錠剤 / カプセル：これらは、従来の、または新規な方法により製造される固体経口用剤形である。これらの単位は、即時溶解用の、薬物のデリバリー用の水なしで服用される。活性成分を糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤などの成分を含有する液体中で混合する。これらの液体を、凍結乾燥および固相抽出技法により固体の錠剤またはカプレットに固化する。薬物の化合物は粘弾性で熱可塑性の糖およびポリマーと、または起沸性成分と一緒に圧縮され、水を必要とすることなく、即時放出を意図とする多孔性マトリックスを生成する。

30

【0392】

併用療法

本願発明の化合物は、単一の治療剤として、または一または複数の他の治療剤と組み合わせ投与することができ、ここで該組み合わせは許容できない副作用を惹起しない。本願発明はまた、かかる組み合わせにも関する。例えば、本願発明の化合物は、既知の抗過増殖性剤または他の適用剤等と、ならびにその混合物および組み合わせと併用することができる。他の適用剤は、限定されるものではないが、血管新生阻害剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、抗代謝産物、DNA挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物反応修飾剤または抗ホルモン剤を包含する。

【0393】

40

付加的な治療剤は、アフィニトール、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンツメット、アラネスプ、アルグラビン、アルセニック・トリオキシド、アロマシン、5-アザシチジン、アザチオプリン、BCGまたはタイスBCG、ベンスタチン、ベタメタゾン・アセテート、ベタメタゾン・ナトリウムホスフェート、ベキサロテン、ブレオマイシン・サルフェート、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、プスルファン、カルシトニン、カンパス、カペシタピン、カルボプラチン、カソデックス、セフェゾン、セルモロイキン、セルビジン、クロランブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキソーム、デカド

50

ロン、デカドロン・ホスフェート、デレストロゲン、デニロイキン・ジフチトックス、デ
 ポ-メドロール、デスロレリン、デキセラゾキサソ、ジエチルスチルベストロール、ジフ
 ルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドロナビノール、DW16
 6HC、エリガード、エリテック、エレンス、エメンド、エピルピシン、エピエチンアル
 ファ、エボゲン、エプタブラチン、エルガミソール、エストラス、エストラジオール、
 エストラムスチン・ホスフェート・ナトリウム、エチニル・エストラジオール、エチオー
 ル、エチドロネ酸、エトボホス、エトボシド、ファドロゾール、ファルストン、フィルグ
 ラスチム、フィナステリド、フリグラスチム、フロキシウリジン、フルコナゾール、フル
 ダラビン、5-フルオロデオキシウリジン・モノホスフェート、5-フルオロウラシル(10
 5-FU)、フルオキシメステロン、フルタミド、ホルメスタン、ホステアピン、ホテム
 スチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、グリーベック
 、グリアデル、ゴセレリン、グラニセトロン・HCl、ヒストレリン、ハイカムチン、ヒ
 ドロコルトン、エリスロヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシウレア、イブリツモマブ
 ・チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、インターフェロンアルファ、インター
 フェロンアルファ-2、インターフェロンアルファ-2A、インターフェロンアルファ-2
 B、インターフェロンアルファ-n1、インターフェロンアルファ-n3、インターフェロ
 ンベータ、インターフェロンガンマ-1a、インターロイキン-2、イントロンA、イレッ
 サ、イリノテカン、カイトリル、レンチナン・サルフェート、レトロゾール、ロイコポリ
 ン、ロイプロリド、ロイプロリド・アセテート、レバミゾール、レボフォリン酸カルシウ
 ム塩、レボトロイド、レボキシル、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミ
 ン、メコバラミン、メドロキシプロゲステロン・アセテート、メゲストロール・アセテ
 ート、メルファラン、メネスト、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、メト
 ビックス、ミルテホシン、ミノシクリン、ミトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン
 、モドレナール、ミオセツト、ネダブラチン、ニューラスタ、ニューメガ、ニューボジェ
 ン、ニルタミド、ノルパデックス、NSC-631570、OCT-43、オクトレオチ
 ド、オンダンセトロン・HCl、オラブレッド、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペ
 ジアブレッド、ペガスパルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニル、ピロカプリ
 ン・HCl、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィマー・ナトリウム、プレドニムス
 チン、プレドニソロン、プレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラ
 ルチトレキセド、RDEA119、レピフ、レニウム-186エチドロネート、リツキシ
 マブ、ロフェロン-A、ロムルチド、サラガン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セ
 ムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサソ、ソル-メドロール、スパルホス酸、幹細胞療法
 、ストレプトゾシン、ストロンチウム-89クロリド、シントロイド、タモキシフェン、
 タムスロシン、タソネルミン、タストラクトン、タキソテレ、テセロイキン、テモゾロミ
 ド、テニボシド、テストステロン・プロピオネート、テストレッド、チオグアニン、チオ
 テパ、チロトロピン、チルドロン酸、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラ
 スツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トレキサール、トリメチルメラミン、トリ
 メトトレキセート、トリプトレリン・アセテート、トリプトレリン・パモエート、UFT、ウ
 リジン、バルルピシン、ベスナリノン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、
 ピノレルピン、ピルリジン、ジネカード、ジノスタチン・スチマラマー、ゾフラン、AB
 I-007、アコルピフェン、アクティミューン、アフィニタック、アミノプテリン、アル
 ゴキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、ソラフェニブ(BA
 Y43-9006)、アバスチン、CCI-779、CDC-501、セレブレックス
 、セツキシマブ、クリスナトール、シプロテロン・アセテート、デシタピン、DN-10
 1、ドキシソルピシン-MTC、dSLIM、デュタステライド、エドテカリン、エフロル
 ニチン、エキサテカン、フェンレチニド、ヒスタミン・二塩酸塩、ヒストレリン・ヒドロ
 ゲル・インプラント、ホルミウム-166DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロ
 ン・ガンマ、イントロン-PEG、イキサベピロン、キーホール・リンペット・ヘモシア
 ニン、L-651582、ランレオチド、ロソフォキシフェン、リブラ、ロナファルニブ
 、ミプロキシフェン、ミノドロネート、MS-209、リボソーマルMTP-PE、MX

10

20

30

40

50

- 6、ナファレリン、ネモルピシン、ネオバスタット、ノラトレキシド、オブリメルセン、オンコ-TCS、オシデム、パクリタキセル・ポリグルタメート、パミドロネート・ジナトリウム、PN-401、QS-21、クアゼパム、R-1549、ラロキシフェン、ランピルナーゼ、13-シスレチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシトール、T-138067、タルセバ、タキソプレキシン、チモシン・アルファ1、チアゾフリン、チピファルニブ、チラパザミン、TLK-286、トレミフェン、トランスMID-107R、バルスポダール、バプレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ピンフルニン、Z-100、ゾレドロン酸またはそれらの組み合わせであり得る。

【0394】

組成物に添加することのできる任意の抗過増殖性剤は、限定されるものではないが、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン(アドリアマイシン)、エピルピシン、エポチロン、エポチロン誘導体、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシウレア、イフォスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、ミトマイシンC、ミトキサントロン、プレドニソロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ピンブラスチン、ピンクリスチンおよびピンデシンなどの、出典明示により本願明細書の一部とする、メルクインデックス、第11版(1996)における癌化学薬物療法に列挙されている化合物を包含する。

【0395】

本願発明の組成物の使用に適する他の抗過増殖性剤は、限定されるものではないが、アミノグルテチイミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン・クラドリピン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリストヒドロキシノニル・アデニン、エチニル・エストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン・モノホスフェート、フルダラピン・ホスフェート、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシプロゲステロン・カプロエート、イダルピシン、インターフェロン、メドロキシプロゲステロン・アセテート、メゲストロール・アセテート、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパルテート(PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、テストステロン・プロピオネート、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびビノレルピンなどの、出典明示により本願明細書の一部とする、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition)、編集者 Molinoffら、McGraw Hill出版、1225-1287頁(1996)における腫瘍性疾患の治療に用いられ得ると認識されているそれらの化合物を包含する。

【0396】

本願発明の組成物での使用に適する他の抗過増殖性剤は、限定されるものではないが、エポチロンおよびその誘導体、イリノテカン、ラロキシフェンおよびトポテカンを含む。

【0397】

本願発明の化合物はまた、蛋白治療薬と併用して投与されてもよい。癌または他の血管形成障害の治療に適するかかる蛋白治療薬は、限定されるものではないが、インターフェロン(例、インターフェロン-アルファ、-ベータまたは-ガンマ)、超作動性モノクローナル抗体、ツエビンゲン、TR-1蛋白ワクチン、コロストリニン、抗-FAP抗体、YH-16、ゲムツズマブ、インフリキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、デニロイキン・ジフチトックス、リツキシマブ、チモシン・アルファ1、ベバシズマブ、メカセルミン、メカセルミン・リンファベート、オブレルベキン、ナタリズマブ、rhMBL、MFE-CP1+ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2特異的イムノトキシ

10

20

30

40

50

ン、SGN-35、MT-103、リンファベート、AS-1402、B43-ゲニステイン、L-19ベースの放射性免疫療法、AC-9301、NY-ESO-1ワクチン、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、アビスクミン、MDX-1307、Her-2ワクチン、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、エンドスタチン、ボロシキシマブ、PRO-1762、レキサツムマブ、SGN-40、ペルツズマブ、EMD-273063、L19-IL-2融合蛋白、PRX-321、CNTO-328、MDX-214、チガボチド、CAT-3888、ラベツズマブ、アルファ粒子放出放射性同位元素連結リンツズマブ、EM-1421、超急性ワクチン、ツコツズマブ・セルモロイキン、ガリキシマブ、HPV-16-E7、ジャベリン-前立腺癌、ジャベリン-メラノーマ、NY-ESO-1ワクチン、EGFワクチン、CYT-004-Me1QbG10、WT1ペプチド、オレゴボマブ、オフアツムマブ、ザルツムマブ、シントレデキン・ベストクス、WX-G250、アルプフェロン、アフリベルセプト、デノスマブ、ワクチン、CTP-37、エフングマブまたは131I-chTNT-1/Bを包含する。蛋白治療薬として有用なモノクローナル抗体は、限定されるものではないが、ムロモナブ-CD3、アブシキシマブ、エドレコロマブ、ダクリズマブ、ゲンツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、セツキシマブ、ベビシズマブ、エファリズマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、ムロモマブ-CD3、リツキシマブ、ダクリズマブ、トラスツズマブ、パリビズマブ、バシリキシマブおよびインフリキシマブを包含する。

10

【0398】

20

本願発明の化合物はまた、抗体（例、アバスチン、リツキサン、エルピタックス、ヘルセプチン）または組換え蛋白などの生物治療薬と併用されてもよい。

【0399】

本願発明の化合物はまた、例えばアバスチン、アキシチニブ、DAST、レセンチン、ソラフェニブまたはスニチニブなどの抗血管形成剤と併用されてもよい。プロテアソームの阻害剤またはmTOR阻害剤、あるいは抗ホルモン剤またはステロイド代謝酵素阻害剤との併用も可能である。

【0400】

一般に、細胞傷害剤および/または細胞増殖抑制剤の、本願発明の化合物または組成物との併用における使用は：

30

(1) いずれかの薬剤単独での投与と比べて、腫瘍の増殖を軽減するのに、あるいは腫瘍を排除するのにさえ、より優れた効能を惹起すること、

(2) 投与される化学治療剤の量をより少なくする投与を提供すること、

(3) 単剤化学療法および特定の他の併用療法で観察されるよりも有害な薬理学的合併症が少なく、患者が十分に耐えうる化学療法的処置を提供すること、

(4) 哺乳動物、特にヒトにて、広域の異なる癌型を治療する方法を提供すること、

(5) 処置される患者の間でより高い応答率を提供すること、

(6) 標準的な化学療法的処置と比べて、処置される患者の間でより長期の生存期間を提供すること、

(7) より長期にわたる腫瘍の進行を提供すること、および/または

40

(8) 他の癌治療剤の併用が拮抗作用をもたらす既知の場合と比べて、単独で使用した薬剤の効能および耐性と少なくとも同等の効能および耐性をもたらすことに役立つであろう。

【0401】

放射線に対して細胞を感受性とする方法

本願発明の別の実施態様にて、本願発明の化合物は放射線療法に対して細胞を敏感とするのに使用されてもよい。すなわち、細胞を放射線処置に付す前に、細胞を本願発明の化合物で処理し、該細胞が本願発明の化合物での処理がない場合よりも、該細胞をDNA損傷および細胞死に対してより敏感にする。一の態様にて、細胞を本願発明の少なくとも一の化合物で処理する。

50

【0402】

かくして、本願発明は、細胞を殺す方法であって、一または複数の本願発明の化合物を通常の放射線療法と組み合わせて細胞に投与される、方法を提供する。

【0403】

本願発明はまた、細胞を細胞死に対して感受性とする方法であって、細胞を処理する前に、本願発明の一または複数の化合物で細胞を処理し、細胞死を惹起または誘発する方法を提供する。一の態様にて、細胞を一または複数の本願発明の化合物で処理した後、正常な細胞の機能を阻害する、または該細胞を殺すことを目的として、DNA損傷を惹起するために、細胞を少なくとも一の化合物、または少なくとも一の方法、あるいはその併用で処理する。

10

【0404】

一の実施態様にて、少なくとも一のDNA傷害剤で細胞を処理することで細胞は殺される。すなわち、一または複数の本願発明の化合物で処置し、該細胞を細胞死に対して感受性とした後に、該細胞を少なくとも一のDNA傷害剤で処理し、該細胞を殺す。本願発明にて有用なDNA傷害剤は、限定されるものではないが、化学療法剤（例、シスプラチン）、イオン化照射（X線、紫外線照射）、発がん性物質および変異誘発性物質を包含する。

【0405】

もう一つ別の実施態様にて、少なくとも一の方法で細胞を処理し、DNA損傷を惹起または誘発することで細胞を殺す。かかる方法は、限定されるものではないが、シグナル伝達経路が活性化されると、DNA損傷がもたらされる細胞の該経路の活性化、シグナル伝達経路が阻害されると、DNA損傷がもたらされる細胞の該経路の阻害化、および生化学的变化がDNA損傷をもたらす、細胞での該変化の誘発を包含する。限定されるものではないが、一例として、細胞におけるDNA修復経路が阻害され、それによりDNA損傷の修復が妨げられ、細胞にてDNA損傷の異常な蓄積がもたらされる。

20

【0406】

本願発明の一の実施態様にて、本願発明の化合物は、細胞における照射またはDNA損傷の他の誘発の前に、細胞に投与される。本願発明のもう一つ別の態様にて、本願発明の化合物は、細胞における照射またはDNA損傷の他の誘発と同時に、細胞に投与される。本願発明のさらにもう一つ別の態様にて、本願発明の化合物は、細胞における照射またはDNA損傷の他の誘発の直後に、細胞に投与される。

30

【0407】

もう一つ別の態様にて、細胞はインピトロにある。もう一つ別の態様にて、細胞はインピボにある。

【0408】

上記されるように、本願発明の化合物は、意外にも、Mps-1を効果的に阻害することが見いだされ、したがって、細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応の疾患、あるいは細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応に付随する疾患の処置または予防にて、特にここでは、細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応は、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移腫瘍、例、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移腫瘍を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移腫瘍などのMps-1によって介在される疾患の処置または予防に使用されてもよい。

40

【0409】

したがって、もう一つ別の態様によれば、本願発明は、本願明細書にて記載かつ定義される、上記した疾患の処置または予防に使用される、一般式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特にその医薬上許

50

容される塩、あるいはその混合物に及ぶ。

【0410】

従って、もう一つ別の本願発明の特定の態様は、上記した一般式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩の、特にその医薬上許容される塩またはその混合物の、疾患の予防または処置のための使用である。

【0411】

従って、もう一つ別の特定の態様は、疾患の予防または処置のための医薬組成物の製造における、上記した一般式(I)の化合物の使用である。

【0412】

上記した段落に言及されている疾患は、細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応の疾患、あるいは細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応に付随する疾患、特にここでは、細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応が、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍およびまたはその転移腫瘍、例、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移腫瘍を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移腫瘍などのMps-1によって介在される疾患である。

10

【0413】

本願発明の脈路の中で、特に本願明細書にて使用される「不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応」の脈路の中での「不適切な」なる語は、好ましくは、正常状態よりも小さな、または大きな反応であって、該疾患の病理に付随する、関与する、または該病理をもたらす、反応を意味するものと解釈されるべきである。

20

【0414】

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

【0415】

過増殖性障害の治療方法

本願発明は、本願発明の化合物およびその組成物を用いて、哺乳動物の過増殖性障害を処置する方法に関する。化合物は、細胞増殖および/または細胞分裂を阻害、遮断、減少、軽減等し、および/またはアポトーシスを生成するために利用され得る。この方法は、その必要とするヒトを含む哺乳動物に、該障害を処置するのに効果的である、一定量の本願発明の化合物またはその医薬上許容される塩、異性体、多形態、代謝産物、水和物、溶媒和物またはエステルを投与することを含む。過増殖性障害は、限定されるものではないが、例えば、乾癬、ケロイドおよび皮膚に感染する他の過形成、良性前立腺過形成(BPH)、乳房、気道、脳、生殖器官、消化管、尿道、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびその遠隔にある転移腫瘍などの固形腫瘍を包含する。これらの障害はまた、リンパ腫、肉腫および白血病を包含する。

30

【0416】

乳房癌の例は、限定されるものではないが、侵襲性腺管癌、侵襲性小葉癌、腺管内癌および小葉内癌を包含する。

40

【0417】

気道の癌の例は、限定されるものではないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を包含する。

【0418】

脳癌の例は、限定されるものではないが、脳幹および視床下部膠腫、小脳および大脳星細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍を包含する。

【0419】

男性生殖器官の腫瘍は、限定されるものではないが、前立腺および精巣癌を包含する。

50

女性生殖器官の腫瘍は、限定されるものではないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰癌、ならびに子宮の肉腫を包含する。

【0420】

消化管の腫瘍は、限定されるものではないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺癌を包含する。

【0421】

尿道の腫瘍は、限定されるものではないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭腎臓癌を包含する。

【0422】

眼癌は、限定されるものではないが、眼内黒色腫および網膜芽腫を包含する。

10

【0423】

肝臓癌の例は、限定されるものではないが、肝細胞癌（線維層板変種を伴うまたは伴わない肝臓細胞癌）、胆管腺癌（肝内胆管癌）および混合型肝細胞胆管腺癌を包含する。

【0424】

皮膚癌は、限定されるものではないが、鱗状細胞癌、カポシ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫性皮膚癌を包含する。

【0425】

頭頸部癌は、限定されるものではないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭癌、口唇および口腔癌および鱗状細胞を包含する。リンパ腫は、限定されるものではないが、AIDS-関連のリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫を包含する。

20

【0426】

肉腫は、限定されるものではないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を包含する。

【0427】

白血病は、限定されるものではないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病および有毛細胞性白血病を包含する。

【0428】

これらの障害はヒトにて十分に特徴付けられているが、他の哺乳動物でも同様の病因のものが存在し、本願発明の医薬組成物を投与することが処置され得る。

30

【0429】

本願明細書を通して用いられる「処置する」または「処置」なる語は、通常、例えば、癌などの疾患または障害の症状を根絶、緩和、軽減、和らげること、改善等することの目的のために、対象を管理または治療するのに使用される。

【0430】

キナーゼ障害の処置方法

本願発明はまた、限定されるものではないが、発作、心不全、肝腫張、心肥大、糖尿病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、異種移植拒絶反応の徴候、敗血性ショックまたは喘息を包含する、異常なミトジェン細胞外キナーゼ活性に伴う障害の治療方法を提供する。

40

【0431】

効果的な量の本願発明の化合物を用いて、上記した背景技術のセクションに記載される疾患（例、癌）を含め、かかる障害を処置することができる。該キナーゼと該障害の間の作用機序および/または結びつきに関係なく、それにもかかわらず、かかる癌および他の疾患は本願発明の化合物で処置され得る。

【0432】

「異常なキナーゼ活性」または「異常なチロシンキナーゼ活性」なる語は、該キナーゼをコードする遺伝子、または該遺伝子がコードするポリペプチドの異常発現または活性を包含する。かかる異常活性の例として、限定されるものではないが、遺伝子またはポリペプチドの過剰発現；遺伝子増幅；構造的に活動的または過剰に活動的なキナーゼ活性を引

50

き起こす変異；遺伝子変異、欠失、置換、付加等が挙げられる。

【0433】

本発明はまた、特にマイトジェン細胞外キナーゼのキナーゼ活性を阻害する方法であって、効果的な量の本願発明の化合物を、その塩、多形体、代謝産物、水和物、プロドラッグ（例、エステル）およびそのジアステレオマー形態を含めて、投与することからなる。キナーゼ活性は細胞にて（例、インビトロにて）または処置を必要とする哺乳動物の対象、特にヒト患者にて阻害され得る。

【0434】

血管形成障害の処置方法

本願発明はまた、過剰なおよび／または異常な血管形成に付随する障害および疾患の処置方法を提供する。

【0435】

血管形成の不適切かつ異所性の発現は生物に有害であり得る。多数の病的状態は外来の血管の成長と関連つけられる。これらは、例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞および未熟児網膜症 [Aielloら、New Engl. J. Med. 1994、331、1480；Peerら、Lab. Invest. 1995、72、638]、加齢性黄斑変性症 [AMD；Lopezら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996、37、855]、血管新生緑内障、乾癬、水晶体後部線維増殖症、血管線維腫、炎症、関節リウマチ（RA）、再狭窄、ステント内再狭窄、血管移植片再狭窄等を包含する。加えて、癌性および腫瘍性組織と関連する血液供給量の増加は成長を助成し、腫瘍の迅速な拡張および転移をもたらす。その上、腫瘍における新たな血管およびリンパ管の増殖は、反乱細胞の逃げ道を提供し、転移し、その結果、癌の拡散を促進する。かくして、本願発明の化合物は、例えば、血管形成を阻害および／または軽減することにより；内皮細胞または血管形成に関与する他の型の細胞の増殖を阻害し、遮断し、軽減し、弱めることにより；ならびにかかる細胞型の細胞死またはアポトーシスを惹起することにより、上記した血管形成の障害を処置および／または防止するのに使用され得る。

【0436】

用量および用法

過増殖性障害および血管形成障害の処置に有用な化合物を評価するのに公知の標準的な実験技法に基づいて、標準的な毒性試験を行い、哺乳動物の上記した症状の処置を測定するための標準的な薬理試験を行い、そしてこれらの結果を、これらの症状を処置するのに用いられる既知の医薬の結果と比較することにより、本願発明の化合物の効果的な投与量は、所望の各適応症の処置について容易に決定され得る。これらの症状の一の症状を処置するのに投与される活性成分の量は、利用される特定の化合物および投与単位、投与方法、処置期間、処置される患者の年齢および性別、および処置される症状の特性および重篤度を考慮して大きく変動しうる。

【0437】

投与される活性成分の全体量は、一般に、約0.001mg/kgないし約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kgないし約20mg/kg体重/日の範囲であろう。臨床的に有用な投与計画は、一日に1ないし3回の投与から、四週間に1回の投与までの範囲であろう。加えて、患者が特定の期間に薬物を服用しないという「休薬期間」は、薬理作用と認容性の間の全体バランスに有益であるかもしれない。単位剤形は約0.5mgないし約1500mgの活性成分を含有してもよく、一日当たり1回または複数回あるいは一日に1回未満投与され得る。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射、および点滴技法の使用を含む、注射による投与の一日の平均の投与量は、好ましくは、0.01ないし200mg/kg体重であろう。一日の平均の直腸用投薬用量は、好ましくは、0.01~200mg/kg体重であろう。一日の平均の腔用投薬用量は、好ましくは、0.01~200mg/kg体重であろう。一日の平均の局所投薬用量は、好ましくは、0.1~200mgであり、一日に1ないし4回投与されるであろう。経皮濃度は、好ましくは、0.01~200mg/kgの一日の用量を維持するのに必要とされる濃度であろう。一日の平均の吸入用投薬用量は、好ましくは、0.01~100mg/kg体

10

20

30

40

50

重であろう。

【0438】

もちろん、患者各々の具体的な初期および連続的な投薬量は、顧問診断医によって決定される症状の特性および重篤度、使用される特定の化合物の活量、患者の年齢および全身状態、投与期間、投与経路、薬物の排泄率、薬物の併用等に従って変動するであろう。本願発明の化合物あるいはその医薬上許容される塩もしくはエステルまたは組成物の所望の処置方法および投与回数は、通常の処置試験法を用いて当業者により解明され得る。

【0439】

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

【0440】

本願発明の化合物は、特に、治療および予防にて、すなわち腫瘍の増殖および転移、特に腫瘍の増殖を前治療した、またはしていない、あらゆる徴候および段階の固形腫瘍の予防に使用され得る。

【0441】

特定の薬理的または薬剤学的特性の試験方法は当業者に周知である。

【0442】

本願明細書に記載の試験する実験例を用いて本願発明を説明する。該発明は所定の実験例に限定されるものではない。

【0443】

生物学的アッセイ：増殖アッセイ

培養された腫瘍細胞（MCF7、ホルモン依存性ヒト乳癌細胞、ATCC HTB 22；NCI-H460、ヒト非小細胞肺癌細胞、ATCC HTB-177；DU 145、ホルモン非依存性ヒト前立腺癌細胞、ATCC HTB-81；HeLa MaTu、ヒト頸部癌細胞、EPO GmbH, Berlin；HeLa MaTu-ADR、多薬剤耐性ヒト頸部癌細胞、EPO GmbH, Berlin；HeLaヒト頸部腫瘍細胞、ATCC CCL-2；B16F10マウスメラノーマ細胞、ATCC CRL6475）を、96-ウェルのマルチタイタープレートの、10%ウシ胎仔血清を補足したその個々の200 μ Lの成長培地中、5000細胞/ウェル（MCF7、DU145、HeLa MaTu-ADR）、3000細胞/ウェル（NCI-H460、HeLa MaTu、HeLa）または1000細胞/ウェル（B16F10）の密度でプレートした。24時間後、一のプレート（ゼロポイントプレート）の細胞をクリスタルバイオレット（下記参照）で染色し、その一方で他のプレートの培地を新たな培地（200 μ l）と置き換え、それに試験物質を種々の濃度（0 μ M、ならびに0.01 - 30 μ Mの範囲；ジメチルスルホキシド溶媒の最終濃度は0.5%であった）で添加した。細胞を試験物質の存在下で4日間インキュベートした。細胞増殖を該細胞をクリスタルバイオレットで染色することで測定し：測定ポイントで20 μ lの11%グルタルアルデヒドを室温で15分間添加することで細胞を固定した。該固定細胞を水で3回の洗浄循環に付した後、該プレートを室温で乾燥させた。測定ポイントで100 μ lの0.1%クリスタルバイオレット溶液（pH3.0）を添加することにより細胞を染色した。該染色した細胞を水での3回の洗浄循環に供した後、該プレートを室温で乾燥させた。測定ポイントで100 μ lの10%酢酸溶液を添加することで染料を溶かした。595nmの波長で測光することで消光を測定した。細胞数のパーセントでの変化を、該測定値をゼロポイントの消光値（=0%）および未処理（0 μ m）細胞の消光値（=100%）に対して正規化することで、算定した。自社のソフトウェアを用いる、4パラメーターフィットにより、IC50値を測定した。

【0444】

Mps-1キナーゼアッセイ

ヒトキナーゼのMps-1は、ピオチニル化された基質のペプチドをリン酸化する。リン酸化産物の検出は、ドナーとしてユウロピウム標識の抗-ホスホ-セリン/トレオニン抗体からの、アクセプターとして架橋アロフィコシアニンで標識されたストレプトアビジン（SA-XLent）への、時間分解蛍光共鳴エネルギー

10

20

30

40

50

移動 (TR - FRET) により達成される。化合物をキナーゼ活性のその阻害について試験する。

【0445】

N - 末端に GST をタグしたヒト全長組換え Mps - 1 キナーゼ (Invitrogen, Karlsruhe, Germany より購入、カタログ番号 PV 4071) を用いた。キナーゼ反応の基質として、アミノ酸配列 : PWD PDDADITEILG のビオチニル化されたペプチド (アミド形の C - 末端、Biosynthan GmbH, Berlin より購入) を用いた。

【0446】

アッセイについて、50 nL の試験化合物の DMSO 中 100 倍濃度溶液を、黒色低容量の 384 ウェルのマイクロタイタープレート (Greiner Bio One, Frickenhausen, Germany) にピペットで取り、2 μ l の Mps - 1 のアッセイバッファー中溶液 [0.1 mM ナトリウムオルトバナデート、10 mM MgCl₂、2 mM DTT、25 mM Hepes pH 7.7、0.05% BSA、0.001% プルロニック F127] を加え、該混合物を 22 で 15 分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を Mps - 1 に予め結合させた。ついで、3 μ l の 16.7 アデノシン - トリ - ホスフェート (ATP、16.7 μ M => 5 μ l のアッセイ容量の最終濃度は 10 μ M である) およびペプチド基質 (1.67 μ M => 5 μ l のアッセイ容量の最終濃度は 1 μ M である) のアッセイバッファー中溶液を添加することでキナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を 22 で 60 分間の反応時間の間インキュベートした。Mps - 1 の該アッセイにおける濃度を酵素ロットの活性に調整し、該アッセイが直線の範囲にあるように適宜選択した。典型的な酵素濃度は約 1 nM (5 μ l のアッセイ容量における最終濃度) の範囲にあった。3 μ l の HTRF 検出試薬 (100 mM Hepes pH 7.4、0.1% BSA、40 mM EDTA、140 nM ストレプトアビジン X Lent [# 61 GST XLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France]、1.5 nM 抗 - ホスホ (Ser/Thr) - ユウロピウム - 抗体 [# AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau Jugesheim, Germany]) の溶液を添加して反応を停止させた。

【0447】

得られた混合物を 22 で 1 時間インキュベートし、リン酸化ペプチドを抗 - ホスホ (Ser/Thr) - ユウロピウム - 抗体と結合させた。その後で、ユウロピウム標識の抗 - ホスホ (Ser/Thr) 抗体からの、ストレプトアビジン - X Lent への、共鳴エネルギー移動を測定することでリン酸化基質の量を評価した。したがって、350 nm で励起した後の、620 nm および 665 nm での蛍光発光を Viewlux TR - FRET 読取り装置 (PerkinElmer LAS, Rodgau Jugesheim, Germany) にて測定した。リン酸化基質の量を基準として、「ブランク訂正正規化割合」(665 nm および 622 nm での発光の伝統的割合に類似する、Viewlux 特異的リードアウト、ここでは、該割合を計算する前に、665 nm のシグナルからブランクおよび Eu - ドナーのクロストークを減算する) を用いる。データを正規化する (阻害剤を含まない酵素反応を 0% 阻害とし、酵素を含まないが、他のすべてのアッセイ成分を含む反応を 100% 阻害とする)。試験化合物を同じマイクロタイタープレート上で 20 μ M から 1 nM の範囲にある 10 種の異なる濃度 (20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nM および 1 nM、希釈シリーズは、アッセイの前に、100 倍濃度のレベルのストック溶液で連続的に 1 : 3 で希釈して調製された) で、各濃度について重複して試験し、自社のソフトウェアを用いる、4 パラメーターフィットにより、IC₅₀ 値を計算した。

【0448】

10

20

30

40

【表 7】

実施例	Mps-1 IC50 [nM]
1	31
2	20000
3	20000
4	1840
5	4.8
6	26
7	36
8	22
9	10
10	38
11	993
12	9.9
13	2.5
14	7.6
15	4.1
16	15
17	17
18	3.1
19	9.6

実施例	Mps-1 IC50 [nM]
39	11
40	60
41	4.0
42	17
43	2.4
44	5.5
45	1.8
46	2.5
47	17
48	10
49	14
50	130
51	15
52	13
53	18
54	8.4
55	520
56	23
57	7.1

10

20

【表 8】

20	4.8
21	1.0
22	5.6
23	3.7
24	6.7
25	4.8
26	13
27	119
28	6.1
29	1.7
30	64
31	3.4
32	6.7
33	7.2
34	106
35	14
36	3.9
37	1.2
38	63

58	5.3
59	53
60	230
61	6.8
62	4.2
63	135
64	120
65	215
66	155
67	165
68	305
69	36
70	69
71	150
72	130
73	120
74	98
75	310
76	43

30

40

【0449】

紡錘体アセンブリーチェックポイントアッセイ

紡錘体アセンブリーチェックポイントは、有糸分裂の間の染色体の適切な分別を保証する。有糸分裂に入ると、染色体は凝縮を始め、それはセリン10におけるヒストンH3のリン酸化に付随して起こる。セリン10におけるヒストンH3の脱リン酸化は有糸分裂の

50

後期に始まり、終期の最初に終わる。従って、セリン10におけるヒストンH3のリン酸化は有糸分裂中の細胞のマーカーとして利用され得る。ノコダゾールは微小管の不安定化物質である。かくして、ノコダゾールは微小管のダイナミクスに干渉して、紡錘体アセンブリーチェックポイントを動員する。細胞はG2/M移行で有糸分裂を停止させ、セリン10におけるヒストンH3のリン酸化を示す。紡錘体アセンブリーチェックポイントのMps-1阻害剤による阻害は、ノコダゾールの存在下での有糸分裂遮断に優先し、細胞は未熟に有糸分裂を終える。この変化はセリン10においてヒストンH3がリン酸化されている細胞の減少により検出される。この減少は、本願発明の化合物の有糸分裂のブレイクスルーの誘発能を決定するためのマーカーとして使用される。

【0450】

ヒト小脳腫瘍細胞株HeLa(ATCC CCL-2)の培養細胞を2500細胞/ウェルの密度で、384ウェルのマイクロタイタープレート中、1%(v/v)グルタミン、1%(v/v)ペニシリン、1%(v/v)ストレプトマイシンおよび10%(v/v)ウシ胎仔血清を補足した、20 μ lのダルベコ培地(w/oフェノールレッド、w/oピリピン酸ナトリウム、w 1000mg/ml グルコース、w ピリドキシン)にプレートした。37 $^{\circ}$ Cで一夜インキュベートした後、10 μ l/ウェルのノコダゾールを0.1 μ g/mlの最終濃度で細胞に加えた。24時間インキュベートした後、細胞周期の進行のG2/M期で細胞を停止させた。ジメチルスルホキシド(DMSO)に可溶化された試験化合物を種々の濃度(0 μ M、ならびに0.005 μ M - 10 μ Mの範囲; DMSO溶媒の最終濃度は0.5%(v/v)であった)で添加した。試験化合物の存在下、37 $^{\circ}$ Cで4時間、細胞をインキュベートした。その後で、細胞をリン酸緩衝セイライン(PBS)中4%(v/v)パラホルムアルデヒドにて4 $^{\circ}$ Cで一夜固定し、ついでPBS中0.1%(v/v)トリトンX(登録商標)100に室温で20分間透過させ、PBS中0.5%(v/v)ウシ血清アルブミン(BSA)に室温で15分間遮断させた。PBSで洗浄した後、20 μ l/ウェルの抗体溶液(抗-ホスホ-ヒストンH3クローン3H10、FITC; アップステート、カタログ番号16-222; 1:200希釈)を細胞に添加し、それを室温で2時間インキュベートした。その後で、細胞をPBSで洗浄し、20 μ l/ウェルのHOECHST 33342染料溶液(5 μ g/ml)を細胞に加え、細胞を暗所にて室温で12分間インキュベートした。PBSで2回洗浄し、ついでPBSでカバーし、分析するまで4 $^{\circ}$ Cで貯蔵した。Perkin Elmer OPERA(登録商標)High Content Analysisリーダーで画像を獲得した。セル・サイクル・アプリケーション・モジュールを利用するMolecular装置からの画像分析ソフトウェアMetaXpress(登録商標)を用いて画像を分析した。このアッセイにて、両方の標識であるHOECHST 33342およびセリン10上のヒストンH3のリン酸化を測定した。HOECHST 33342標識DNAを用いて細胞数を係数する。セリン10上のリン酸化されたヒストンH3の染色は有糸分裂細胞の数を決定する。Mps-1の阻害は、ノコダゾールの存在下での有糸分裂細胞の数を減少させ、不適切な有糸分裂の進行を示す。アッセイ原データを4パラメータロジスティック回帰分析により解析し、各試験化合物のIC₅₀値を測定した。

【0451】

他のMPSキナーゼについてのアッセイが適切な試薬を用いて同様に実施され得ることは当業者に明らかであろう。

【0452】

かくして、本願発明の化合物は、効果的に、一または複数のMps-1キナーゼを阻害し、したがって、細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応の疾患の処置または予防に適しており、特にここでは、細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応はMps-1により介在され、さらに具体的にはここでは、細胞の制御できない成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫反応、または不適切な細胞炎症反応の疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍およびまたはその転移腫瘍、例、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移腫瘍を含む頭頸部腫瘍、非小細胞お

10

20

30

40

50

よび小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器系腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移腫瘍である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 0 5
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
		A 6 1 K	31/4985
		A 6 1 K	31/541

- (72)発明者 ウルリッヒ・クラ
ドイツ13503ベルリン、イゼーグリムシュタイク8アー番
- (72)発明者 マルクス・コピッツ
ドイツ10115ベルリン、シャルンホルストシュトラッセ28番
- (72)発明者 ロルフ・ヤウテラ
ドイツ42781ハーン、ツア・プンプスタツィオン35番
- (72)発明者 デルク・コーゼムント
ドイツ12587ベルリン、クルートシュトラッセ14番
- (72)発明者 ロルフ・ポールマン
ドイツ14055ベルリン、クーラー・ヴェーク6アー番
- (72)発明者 ベンヤミン・パーダー
ドイツ13467ベルリン、ヒルマンシュトラッセ14番
- (72)発明者 フィリップ・リーナウ
ドイツ10967ベルリン、ヤーンシュトラッセ13番
- (72)発明者 ゲルハルト・ジーマイスター
ドイツ13503ベルリン、ライメルスヴァルダー・シュタイク26番
- (72)発明者 ウィリアム・スコット
アメリカ合衆国06437コネチカット州ギルフォード、サドル・ヒル・ドライブ210番

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2011/013729(WO, A1)
特表2009-539840(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D487/00 - 491/22
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)