

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-503809

(P2017-503809A)

(43) 公表日 平成29年2月2日(2017.2.2)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 144	4B050
A61K 31/5025 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C050
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5025	4C072
C07D 519/00 (2006.01)	A61K 31/5377	4C084
A61P 43/00 (2006.01)	C07D 519/00 301	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 134 頁) 最終頁に続く		

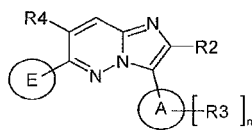
(21) 出願番号	特願2016-545905 (P2016-545905)	(71) 出願人	514298139 バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼル シャフト ドイツ・13353・ベルリン・ミュラー シュトラッセ・178
(86) (22) 出願日	平成27年1月6日 (2015.1.6)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月26日 (2016.8.26)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/050087	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 国際公開番号	W02015/104254		
(87) 国際公開日	平成27年7月16日 (2015.7.16)		
(31) 優先権主張番号	14150554.5		
(32) 優先日	平成26年1月9日 (2014.1.9)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
(31) 優先権主張番号	14150555.2		
(32) 優先日	平成26年1月9日 (2014.1.9)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

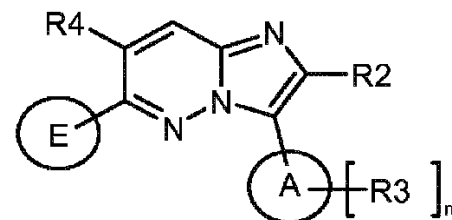
(54) 【発明の名称】 アミド置換イミダゾピリダジン

(57) 【要約】

本発明は、一般式 (I) :



(I),



(II)

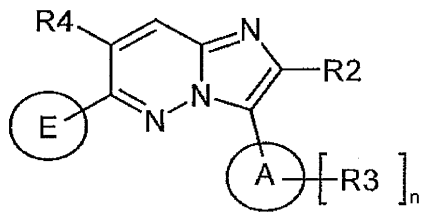
(式中、A、E、R2、R3、R4およびnは、請求項において定義される通りである。)のアミド置換イミダゾピリダジンの化合物、上記化合物を調製する方法、上記化合物の調製に有用な中間化合物、上記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに疾患、特に、過剰増殖および/または血管新生障害の治療または予防法のための医薬組成物を製造するための、唯一の薬剤として、または他の活性成分と組み合わせての上記化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) :

【化 1】



(I)

10

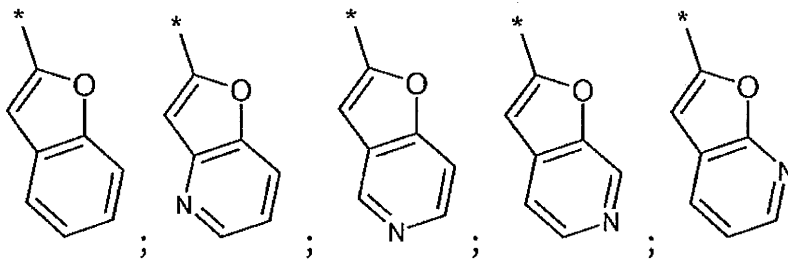
(式中、

【化 2】



は :

【化 3】



20

基 ;

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。) から選択される基を表し ; および

30

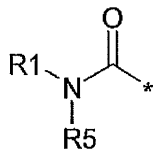
【化 4】



は :

R1 - C - C - *、R1 - CH = CH - *、R1 - CH₂ - CH₂ - * または

【化 5】



40

基 ;

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。) から選択される基を表し ; および

R1 は :

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール- ; -C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R

50

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

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル -、分岐鎖C₃-C₆-アルキル -、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-C₆-アルケニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 -C(=O)R'、 -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、 -C(=O)N(R')R'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R'、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N(H)C(=O)NHR'、 -N(H)C(=O)N(R')R'、 -N(R')C(=O)NH₂、 -N(R')C(=O)NHR'、 -N(R')C(=O)N(R')R'、 -N(H)C(=O)OR'、 -N(R')C(=O)OR'、 -NO₂、 -N(H)S(=O)R'、 -N(R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)(R')R'、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₃-C₆-シクロアルキル -C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'、 -SH、 C₁-C₆-アルキル -S-、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -S(=O)₂N(R')R'、 -S(=O)(=NR')R' 基；または、C₁-C₆-アルキル -基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、前記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および前記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-C₆-アルケニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 C₃-C₁₀-シクロアルキル -、 4員環~10員環ヘテロシクロアルキル -、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール -；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -； -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、 -C(=O)N(R')R'、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R'、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N(H)C(=O)NHR'、 -N(H)C(=O)N(R')R'、 -N(R')C(=O)NH₂、 -N(R')C(=O)NHR'、 -N(R')C(=O)N(R')R'、 -N(H)C(=O)OR'、 -N(R')C(=O)OR'、 -NO₂、 -N(H)S(=O)R'、 -N(R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)(R')R'、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R'、 -SH、 C₁-C₆-アルキル -S-、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -S(=O)₂N(R')R'、 -S(=O)(=NR')R' 基

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル -から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-C₆-アルケニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 C₃-C₁₀-シクロアルキル -、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール -；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -； -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、

10

20

30

40

50

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

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

10

Rは：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'', -C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'', -N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'', -OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'', -SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R''基

20

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に：

C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₁-C₃-アルコキシ-C₂-C₆-アルキル-基

から選択される置換基を表し；

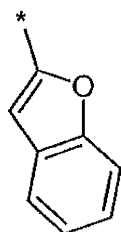
30

【化6】



が：

【化7】



40

基

を表すとき、nは0、1、2、3、4または5の整数を表し；

または

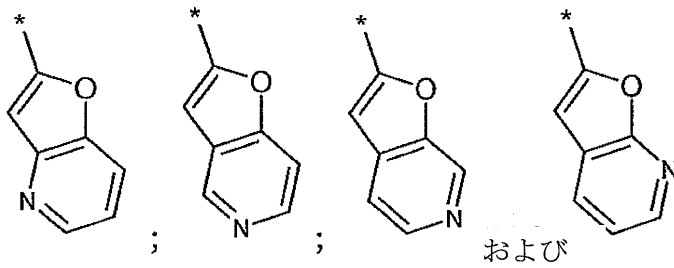
【化8】



50

が：

【化 9】



10

基

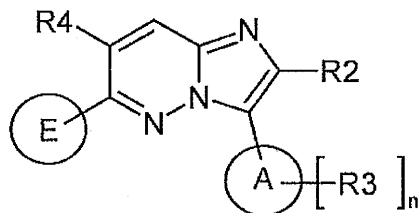
から選択される基を表すとき、 n は0、1、2、3または4の整数を表す。)の化合物、
あるいは、

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、あるいはそれらの混合物。

【請求項 2】

一般式 (I)：

【化 10】



20

(I)

(式中、

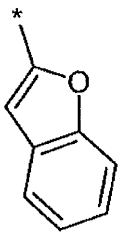
【化 11】



30

は：

【化 12】



40

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

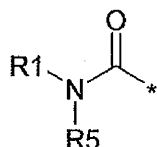
【化 13】



は：

$R_1 - C - C - *$ 、 $R_1 - CH = CH - *$ 、 $R_1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化14】



基；

(式中、*は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R1は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

10

20

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基

30

から選択される置換基を表し；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -ア

40

50

ルキル - S - 、 - S (= O) R ' 、 - S (= O)₂R ' 、 - S (= O)₂NH₂、 - S (= O)₂NHR ' 、 - S (= O)₂N (R ') R ' ' 、 - S (= O) (= NR ') R ' ' 基

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - から選択される置換基を表し；

または；

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に；

ハロゲン原子、 - CN、C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール - ； - C (= O) NH₂、 - C (= O) N (H) R ' 、 - C (= O) N (R ') R ' ' 、 - C (= O) OH、 - C (= O) OR ' 、 - NH₂、 - NHR ' 、 - N (R ') R ' ' 、 - N (H) C (= O) R ' 、 - N (R ') C (= O) R ' 、 - N (H) S (= O) R ' 、 - N (R ') S (= O) R ' 、 - N (H) S (= O)₂R ' 、 - N (R ') S (= O)₂R ' 、 - N = S (= O) (R ') R ' ' 、 - OH、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 - OC (= O) R ' 、 - OC (= O) NH₂、 - OC (= O) NHR ' 、 - OC (= O) N (R ') R ' ' 、 - SH、C₁ - C₆ - アルキル - S - 、 - S (= O) R ' 、 - S (= O)₂R ' 、 - S (= O)₂NH₂、 - S (= O)₂NHR ' 、 - S (= O)₂N (R ') R ' ' 基

10

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

20

Rは；

ハロゲン原子、 - CN、C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、4員環 ~ 10員環ヘテロシクロアルキル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、 - C (= O) R ' 、 - C (= O) NH₂、 - C (= O) N (H) R ' 、 - C (= O) N (R ') R ' ' 、 - C (= O) OR ' 、 - NH₂、 - NHR ' 、 - N (R ') R ' ' 、 - N (H) C (= O) R ' 、 - N (R ') C (= O) R ' 、 - N (H) C (= O) NH₂、 - N (H) C (= O) NHR ' 、 - N (H) C (= O) N (R ') R ' ' 、 - N (R ') C (= O) NH₂、 - N (R ') C (= O) NHR ' 、 - N (R ') C (= O) N (R ') R ' ' 、 - N (H) C (= O) OR ' 、 - N (R ') C (= O) OR ' 、 - NO₂、 - N (H) S (= O) R ' 、 - N (R ') S (= O) R ' 、 - N (H) S (= O)₂R ' 、 - N (R ') S (= O)₂R ' 、 - N = S (= O) (R ') R ' ' 、 - OH、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 - OC (= O) R ' 、 - OC (= O) NH₂、 - OC (= O) NHR ' 、 - OC (= O) N (R ') R ' ' 、 - SH、C₁ - C₆ - アルキル - S - 、 - S (= O) R ' 、 - S (= O)₂R ' 、 - S (= O)₂NH₂、 - S (= O)₂NHR ' 、 - S (= O)₂N (R ') R ' ' 、 - S (= O) (= NR ') R ' ' 基

30

から選択される置換基を表し；

R' およびR'' は、互いに無関係に：C₁ - C₆ - アルキル - 、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、C₁ - C₆ - ハロアルキル基

から選択される置換基を表し；

nは0、1、2、3、4または5の整数を表す。) の請求項1に記載の化合物；

40

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、あるいはそれらの混合物。

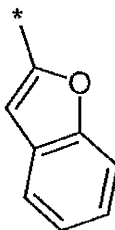
【請求項3】

【化15】



は；

【化 1 6】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。) を表し；および

10

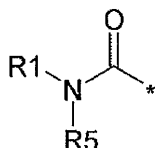
【化 1 7】



は；

R1 - C - C - *、R1 - CH = CH - *、R1 - CH₂ - CH₂ - * または

【化 1 8】



20

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。) から選択される基を表し；および

R1は；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル-、分岐鎖C₃-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；

40

R2は水素原子を表し；

R3は；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₃-C₆-シクロアルキ

50

ル - C₁ - C₆ - アルコキシ - 、 C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 - OC(=O)R'、 - SH、 C₁ - C₆ - アルキル - S - 、 - S(=O)R'、 - S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR'、 - S(=O)₂N(R')R''、 - S(=O)(=NR')R'' 基から選択される置換基を表し；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、 - CN、 C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ； R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または C₁ - C₆ - アルキル - から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、 - CN、 C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - 、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ； R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール - ； - C(=O)NH₂、 - C(=O)N(H)R'、 - C(=O)N(R')R''、 - C(=O)OH、 - C(=O)OR'、 - NH₂、 - NHR'、 - N(R')R''、 - N(H)C(=O)R'、 - N(R')C(=O)R'、 - N(H)S(=O)R'、 - N(R')S(=O)R'、 - N(H)S(=O)₂R'、 - N(R')S(=O)₂R'、 - N=S(=O)(R')R''、 - OH、 C₁ - C₆ - アルコキシ - 、 C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 - OC(=O)R'、 - OC(=O)NH₂、 - OC(=O)NHR'、 - OC(=O)N(R')R''、 - SH、 C₁ - C₆ - アルキル - S - 、 - S(=O)R'、 - S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR'、 - S(=O)₂N(R')R'' 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、 - CN、 C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、 C₂ - C₆ - アルケニル - 、 C₂ - C₆ - アルキニル - 、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、 4員環 ~ 10員環ヘテロシクロアルキル - 、 アリール - 、 ヘテロアリール - 、 - C(=O)R'、 - C(=O)NH₂、 - C(=O)N(H)R'、 - C(=O)N(R')R''、 - C(=O)OR'、 - NH₂、 - NHR'、 - N(R')R''、 - N(H)C(=O)R'、 - N(R')C(=O)R'、 - N(H)C(=O)NH₂、 - N(H)C(=O)NHR'、 - N(H)C(=O)N(R')R''、 - N(R')C(=O)NH₂、 - N(R')C(=O)NHR'、 - N(R')C(=O)N(R')R''、 - N(H)C(=O)OR'、 - N(R')C(=O)OR'、 - NO₂、 - N(H)S(=O)R'、 - N(R')S(=O)R'、 - N(H)S(=O)₂R'、 - N(R')S(=O)₂R'、 - N=S(=O)(R')R''、 - OH、 C₁ - C₆ - アルコキシ - 、 C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 - OC(=O)R'、 - OC(=O)NH₂、 - OC(=O)NHR'、 - OC(=O)N(R')R''、 - SH、 C₁ - C₆ - アルキル - S - 、 - S(=O)R'、 - S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR'、 - S(=O)₂N(R')R''、 - S(=O)(=NR')R'' 基

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に：

C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、 C₁ - C₆ - ハロアルキル基

から選択される置換基を表し；

nは0、1、2、3、4または5の整数を表す請求項1または2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、あるいはそれらの混合物。

【請求項4】

10

20

30

40

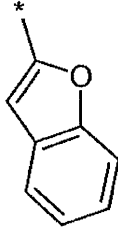
50

【化 1 9】

A

は：

【化 2 0】



10

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

【化 2 1】

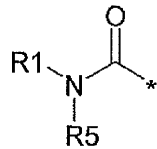
E

20

は：

R1 - CH₂ - CH₂ - * または

【化 2 2】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

30

R1は：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

40

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル-、分岐鎖C₃-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、-NHR'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ基

50

から選択される置換基を表し；

R4は；

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-から選択される置換基を表し；

または；

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に；

10

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

20

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは；

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基

30

から選択される置換基を表し；

40

R'およびR''は、互いに無関係に： $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル基

から選択される置換基を表し；

nは0または1の整数を表す請求項1、2または3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、あるいはそれらの混合物。

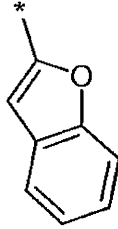
【請求項5】

【化 2 3】

A

は：

【化 2 4】



10

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

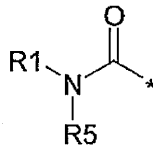
【化 2 5】

E

20

は：

【化 2 6】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

R1は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-基

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

40

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、-NHR'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ基

から選択される置換基を表し；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 -$

50

C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R₅は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；

または；

R₁およびR₅は、これらが結合している窒素原子と共に；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；
-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基

10

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは；

20

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基

30

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に：C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基

から選択される置換基を表し；

nは0または1の整数を表す請求項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、あるいはそれらの混合物。

40

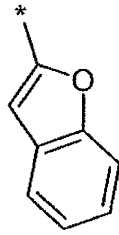
【請求項6】

【化27】



は；

【化 2 8】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

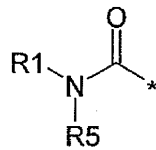
10

【化 2 9】



は；

【化 3 0】



20

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

R1は；

フェニル基、-N(R')R''、-OHまたはC₁-C₆-アルコキシ-基から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル-、または分岐鎖C₃-C₆-アルキル-基を表し；

R2は水素原子を表し；

R4は水素原子を表し；

30

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；R'およびR''は、互いに無関係にC₁-C₆-アルキル-基

から選択される置換基を表し；

nは0を表す請求項1から5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、あるいはそれらの混合物。

【請求項 7】

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]イミダゾ
[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]
イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

40

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,2-b]
ピリダジン-6-カルボキサミド；3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-
2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-ベンジルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-
カルボキサミド；3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,2-b]ピ
リダジン-6-カルボキサミド；

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-ベンジル-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリ

50

ダジン - 6 - カルボキサミド ;

3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ; および

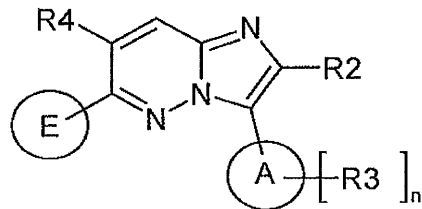
3 - (1 - ベンゾフラン - 2 - イル) - N - [(2S) - 1 - ヒドロキシ - 3 - メチルブタン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

からなる群から選択される請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

一般式 (I) :

【化 3 1】



(I)

10

(式中、

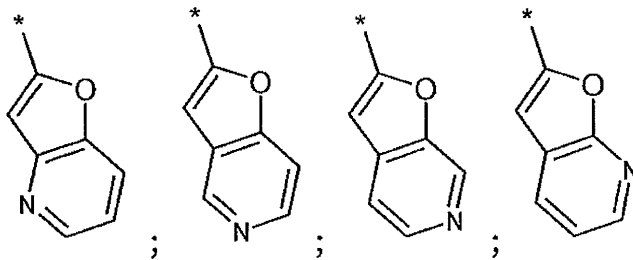
【化 3 2】



20

は :

【化 3 3】



30

基 ;

(式中、 * は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。) から選択される基を表し ; および

【化 3 4】

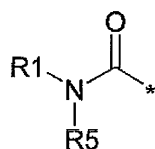


40

は :

R1 - C(=O) - C - *、R1 - CH = CH - *、R1 - CH2 - CH2 - * または

【化 3 5】



50

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R1は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'基

10

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基；または、 $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、前記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および前記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

20

30

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基

40

50

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；

または；

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは；

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に：C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₁-C₃-アルコキシ-C₂-C₆-アルキル-基

から選択される置換基を表し；

nは0、1、2、3または4の整数を表す。)の請求項1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、あるいはそれらの混合物。

【請求項9】

【化36】

A

は；

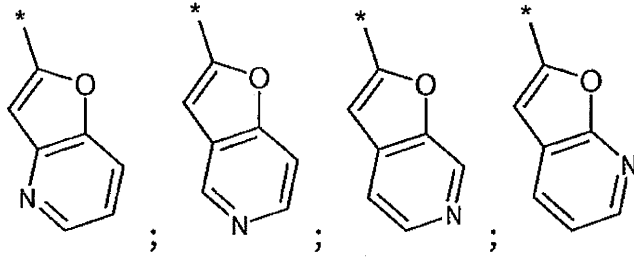
10

20

30

40

【化37】



基；

10

(式中、*は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

【化38】

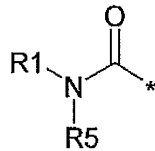


は；

$R1 - C - C - *$ 、 $R1 - CH = CH - *$ 、 $R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化39】

20



基；

(式中、*は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R1は；

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

40

R2は水素原子を表し；

R3は；

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N($

50

H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基；または、C₁-C₆-アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、前記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および前記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

10

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'基

20

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基

40

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に：C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル

50

-、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_2 - C_6$ - アルキル - 基
から選択される置換基を表し；

nは0、1、2、3または4の整数を表す請求項1または8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、
あるいはそれらの混合物。

【請求項10】

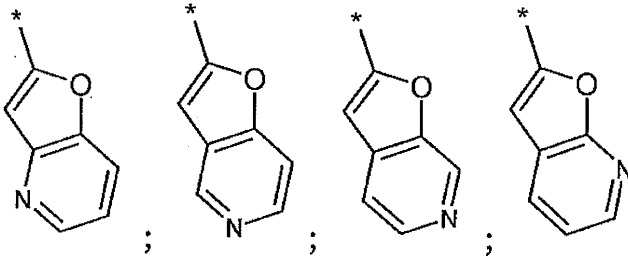
【化40】

(A)

10

は：

【化41】



20

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

【化42】

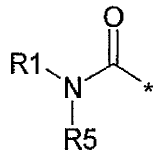
(E)

は：

$R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化43】

30



基；

(式中、*は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R1は：

40

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール -； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基

50

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-基；または $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、前記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および前記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

10

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-から選択される置換基を表し；

20

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=

40

50

O) (=NR') R' ' 基

から選択される置換基を表し；

R' および R' ' は、互いに無関係に：C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、 C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、 C₁ - C₃ - アルコキシ - C₂ - C₆ - アルキル - 基

から選択される置換基を表し；

nは0または1の整数を表す請求項 1、8または9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、あるいはそれらの混合物。

【請求項 1 1】

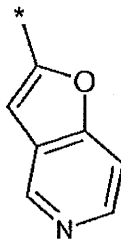
【化 4 4】

10



は：

【化 4 5】



20

基；

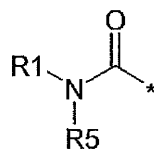
(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

【化 4 6】



は：

【化 4 7】



30

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

R1は：

40

ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ； -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、 -C(=O)N(R')R' '、C(=O)OH、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R' '、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -OH、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、 C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 -OC(=O)R'、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R' '、 -SH、C₁ - C₆ - アルキル - S - 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁ - C₆ - アルキル - 、分岐鎖C₃ - C₆ - アルキル - 、またはC₃ - C₆ - シクロアルキル基を表し；

50

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、-NH₂、-NHR'、
-N(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -
アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-基；または $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、前記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および前記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

10

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；
-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-基

20

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

30

Rは：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基

40

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に： $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_1 - C_3$ -アルコキシ- $C_2 - C_6$ -アルキル-基

から選択される置換基を表し；

nは0または1の整数を表す請求項1、8、9または10のいずれか一項に記載の化合物；

50

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、あるいはそれらの混合物。

【請求項 12】

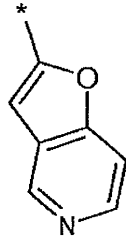
【化 48】

(A)

は：

【化 49】

10



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

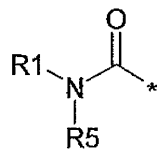
【化 50】

20

(E)

は：

【化 51】



30

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との前記基の結合点を示す。)を表し；および

R1は：

フェニル - 基、-N(R')R''、-OHまたはC₁-C₆-アルコキシ - 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル - または分岐鎖C₃-C₆-アルキル - 基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

C₁-C₆-アルキル - 基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有6員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、前記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および前記6員環環状アミン基は、0からなる群

40

から選択される1つの別のヘテロ原子を含み；

R4は：

水素原子

から選択される置換基を表し、

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル - から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に、C₁-C₆-アルキル - 基で任意選

50

択で置換される6員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

前記6員環ヘテロシクロアルキル基は、Nからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R' およびR'' は、互いに無関係に：C₁ - C₆ - アルキル - 基から選択される置換基を表し；

nは1の整数を表す請求項 1、8から11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、あるいはそれらの混合物。

【請求項 1 3】

N - ベンジル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド；

N - (3 - メトキシプロピル) - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド；

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド；

(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) { 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル } メタノン；

N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド；

N - (2 - メトキシエチル) - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド；

N - [(2R) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド；

N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド；および

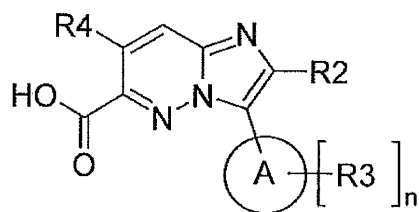
N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

からなる群から選択される請求項 1、8から12のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

一般式 (G) ；

【化 5 2】



(G) ，

(式中、A、R₂、R₃、R₄およびnは、請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式 (I) の化合物のために定義した通りである。) の中間化合物を、

一般式 (J) ；

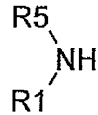
10

20

30

40

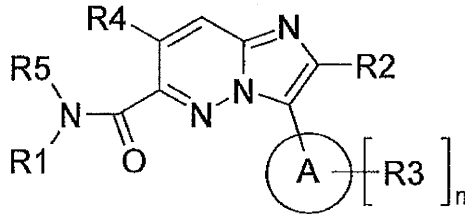
【化53】



(式中、R1およびR5は、請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物のために定義した通りである。)の化合物と反応させ、

それによって、一般式(1a)：

【化54】



(1a),

(式中、A、R1、R2、R3、R4、R5およびnは、請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物のために定義した通りである。)の化合物を与えるステップを含む、一般式(1a)の化合物を調製する方法。

【請求項15】

疾患の治療または予防法における使用のための請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)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、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物。

【請求項16】

請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)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、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物、および医薬として許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物。

【請求項17】

請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物から選択される1つまたは複数の第1の活性成分と、

化学療法抗癌剤および標的特異性抗癌剤から選択される1つまたは複数の第2の活性成分と

を含む医薬組み合わせ。

【請求項18】

疾患の予防法または治療のための請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)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、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の使用。

【請求項19】

疾患の予防法または治療のための医薬の調製のための請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)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、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の使用。

【請求項20】

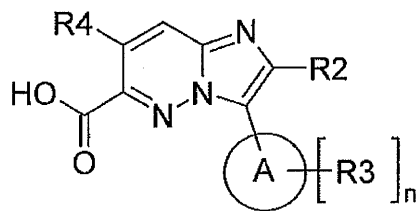
前記疾患が、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免

疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患であり、特に、ここで、前記制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応は、前記MKNK-1経路によって媒介され、とりわけ、ここで、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の前記疾患が、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、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、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移である請求項15、18または19に記載の使用。

【請求項21】

一般式(G)：

【化55】



(G),

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、請求項1から13のいずれか一項に記載の一般式(1)の化合物のために定義した通りである。)の化合物。

【請求項22】

一般式(1a)の化合物の調製のための、請求項21に記載の一般式(G)の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書において記述および定義される一般式(1)のアミド置換イミダゾピリダジン化合物、上記化合物を調製する方法、上記化合物の調製に有用な中間化合物、上記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに疾患、特に、過剰増殖および/または血管新生障害の治療または予防法のための医薬組成物を製造するための、唯一の薬剤として、または他の活性成分と組み合わせるの上記化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、MKNK1キナーゼ(MAPキナーゼ相互作用キナーゼ、Mnk1としても知られる。)およびMKNK2キナーゼ(MAPキナーゼ相互作用キナーゼ、Mnk2としても知られる)を阻害する化合物に関する。ヒトMKNKは、選択的スプライシングによって、2つの遺伝子(遺伝子記号:MKNK1およびMKNK2)によりコードされる4つのタンパク質の群を含む。b型は、C末端に位置するMAPキナーゼ結合ドメインを欠いている。MKNK1とMKNK2の触媒ドメインは非常に類似しており、サブドメインVIIに独特のDFD(Asp-Phe-Asp)モチーフを含むが、これは、他のプロテインキナーゼでは通常DFG(Asp-Phe-Gly)であり、ATP結合を変化させることが示唆された[Jauchら、Structure 13, 1559-1568, 2005およびJauchら、EMBO J25, 4020-4032, 2006]。MKNK1aは、JNK1によって活性化されるのではなく、ERKおよびp38 MAPキナーゼに結合して、これらによって活性化される。MKNK2aは、ERKに結合して、これのみによって活性化される。MKNK1bは、あらゆる条件下で活性が低く、MKNK2bは、ERKまたはp38 MAPキナーゼとは無関係の基礎活性を有する[Buxade Mら、Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008]。

MKNKは、真核生物翻訳開始因子4E(eIF4E)、ヘテロ核RNA結合タンパク質A1(hnRNP A1

10

20

30

40

50

)、ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連スプライシング因子 (PSF)、細胞質ホスホリパーゼA2 (cPLA2) およびSprouty 2 (hSPRY2) をリン酸化することが示されている [Buxade Mら、Frontiers in Bioscience 5359 - 5374, May 1, 2008]。

【 0 0 0 3 】

eIF4Eは、KOマウスの研究によって示される通り、多くの癌において増幅され、もっぱらMKNKタンパク質によってリン酸化される癌遺伝子である [Konicekら、Cell Cycle 7 : 16, 2466 - 2471, 2008 ; Uedaら、Mol Cell Biol 24, 6539 - 6549, 2004]。eIF4Eは、細胞mRNAの翻訳を可能にする中心的役割を持っている。eIF4Eは、細胞mRNAの5'末端の7-メチルグアノシンキャップに結合し、eIF4GおよびeIF4Aを同様に含むeIF4F複合体の一部として、それらをリボソームに運ぶ。キャッピングされたすべてのmRNAが、翻訳のためにeIF4Eを必要とするが、mRNAのプールは、翻訳に関するeIF4Eの高活性に例外的に依存する。これらのいわゆる「弱いmRNA」は、その長くて複雑な5' UTR領域のために、通常はあまり効率的に翻訳されず、これらは、VEGF、FGF-2、c-Myc、サイクリンD1、サバイピン、BCL-2、MCL-1、MMP-9、ヘパラナーゼなどを含む悪性腫瘍のあらゆる局面で重要な役割を果たすタンパク質をコードするeIF4Eの発現および機能は、ヒトの多重癌において高められ、疾患の進行に直接関係している [Konicekら、Cell Cycle 7 : 16, 2466 - 2471, 2008]。

10

【 0 0 0 4 】

MKNK1およびMKNK2は、eIF4EをSer209でリン酸化することが知られている唯一のキナーゼである。全体的な翻訳速度は、eIF4Eリン酸化に影響されないが、eIF4Eリン酸化が、最終的には、より効率的な「弱いmRNA」の翻訳を可能にするポリソーム (すなわち、単一のmRNA上の複数のリボソーム) の形成に寄与することが示唆されている [Buxade Mら、Frontiers in Bioscience 5359 - 5374, May 1, 2008]。あるいは、MKNKタンパク質によるeIF4Eのリン酸化によって、開始コドンの位置を特定するために、48S複合体が「弱いmRNA」に沿って移動できるように、5'キャップからのeIF4Eの放出が容易になる可能性がある [Blagden SP and Willis AE, Nat Rev Clin Oncol . 8 (5) : 280 - 91, 2011]。したがって、eIF4Eリン酸化の増大によって、非小細胞肺癌患者の予後不良が予測される [Yoshizawaら、Clin Cancer Res . 16 (1) : 240 - 8, 2010]。別のデータは発癌におけるMKNK1の機能的役割を示唆しており、それは、マウス胚線維芽細胞において、キナーゼ活性欠失型 (kinase - dead) MKNK1ではなく、恒常的活性型MKNK1の過剰発現が腫瘍形成を促進するためである [Chrestensen C. A. ら、Genes Cells 12, 1133 - 1140, 2007]。さらに、MKNKタンパク質のリン酸化の増大および活性亢進は、乳癌においてHER2の過剰発現と相関する [Chrestensen, C. A. ら、J. Biol. Chem. 282, 4243 - 4252, 2007]。また、キナーゼ活性欠失型ではなく、恒常的活性型MKNK1が、マウスで腫瘍を生じさせるEμ - Myc遺伝子導入造血幹細胞を用いたモデルにおいて腫瘍成長を促進した。S209D変異を保有するeIF4Eを分析したときに、同等の結果が得られた。S209D変異は、MKNK1リン酸化部位でのリン酸化を模倣する。一方、リン酸化が不可能なeIF4Eの形態は、腫瘍成長を遅らせた [Wendel HG, ら、Genes Dev . 21 (24) : 3232 - 7, 2007]。eIF4Eリン酸化をブロックする選択的MKNK阻害剤は、アポトーシスを誘発し、インビトロでの癌細胞の増殖および軟寒天増殖を抑制する。また、この阻害剤は、体重に影響を与えることなく、実験的B16黒色腫肺転移の増殖および皮下HCT116結腸癌異種移植片腫瘍の成長も抑制する [Konicekら、Cancer Res . 71 (5) : 1849 - 57, 2011]。要約すると、MKNKタンパク質活性によるeIF4Eリン酸化は、細胞増殖および生存を促進することができて、悪性形質転換にとって極めて重要である。MKNK活性の阻害によって、扱いやすい癌治療手段が提供されてもよい。

20

30

40

【 0 0 0 5 】

国際公開第2007 / 025540 (A2) 号パンフレット (Bayer Schering Pharma AG) は、キナーゼ阻害剤、特にPKC (プロテインキナーゼC) 阻害剤、特にPKC 阻害剤としての置換イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類に関する。

【 0 0 0 6 】

国際公開第2007 / 025090 (A2) 号パンフレット (Kalypsis, Inc.) は、マイトジェン

50

活性化プロテインキナーゼ (MAPK) / 細胞外シグナル調節プロテインキナーゼ (Erk) キナーゼ (「MEK」と略記) の阻害剤として有用な複素環状化合物に関する。特に、国際公開第2007/025090 (A2) 号パンフレットは、とりわけ、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類に関する。

【 0 0 0 7 】

国際公開第2007/013673 (A1) 号パンフレット (Astellas Pharma Inc.) は、リンパ球タンパク質チロシンキナーゼ (「LCK」と略記) の阻害剤としての縮合複素環に関する。特に、国際公開第2007/013673 (A1) 号パンフレットは、とりわけ、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類に関する。

【 0 0 0 8 】

国際公開第2007/147646 (A1) 号パンフレット (Bayer Schering Pharma AG) は、キナーゼ阻害剤、特にPKC (プロテインキナーゼC) 阻害剤、特にPKC 阻害剤としてのオキソ置換イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類に関する。

【 0 0 0 9 】

国際公開第2008/025822 (A1) 号パンフレット (Cellzome (UK) Ltd.) は、キナーゼ阻害剤としてのジアゾロジアジン誘導体に関する。特に、国際公開第2008/025822 (A1) 号パンフレットは、とりわけ、キナーゼ阻害剤、特に誘導性T細胞キナーゼ (「Itk」と略記) 阻害剤としてのイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類に関する。

【 0 0 1 0 】

国際公開第2008/030579 (A2) 号パンフレット (Biogen Idec MA Inc.) は、インターロイキン - 1 (IL - 1) 受容体関連キナーゼ (「IRAK」と略記) の調節物質に関する。特に、国際公開第2008/030579 (A2) 号パンフレットは、とりわけ、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類に関する。

【 0 0 1 1 】

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

【 0 0 1 2 】

国際公開第2009/060197 (A1) 号パンフレット (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (CNIO)) は、PIMファミリーキナーゼなどのプロテインキナーゼ阻害剤としてのイミダゾピリダジン類に関する。

【 0 0 1 3 】

米国特許第4408047号明細書 (Merck & Co., Inc.,) は、とりわけ、 アドレナリン遮断作用を有する3 - アミノ - 2 - OR - プロポキシ置換基を有するイミダゾピリダジン類に関する。

【 0 0 1 4 】

国際公開第03/018020 (A1) 号パンフレット (Takeda Chemical Industries, Ltd.) は、とりわけイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類である化合物を含む、c - JunN末端キナーゼに対する阻害剤に関する。

【 0 0 1 5 】

国際公開第2008/052734 (A1) 号パンフレット (Novartis AG) は、抗炎症剤としての複素環状化合物に関する。特に上記化合物は、とりわけ、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン類である。化合物は、ALK - 5および / またはALK - 4受容体によって媒介される疾患の治療に有用であり、また、PI3K受容体、JAK - 2受容体およびTRK受容体によって媒介される疾患の治療にも有用である。

【 0 0 1 6 】

国際公開第2008/072682 (A1) 号パンフレット (Daiichi Sankyo Company, Limited) は、TNF - 産生を阻害する作用を有し、炎症性疾患および / または自己免疫疾患の病態モデルにおいて効果を発揮するイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン誘導体に関する。

【 0 0 1 7 】

10

20

30

40

50

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

【0018】

国際公開第2009/091374(A2)号パンフレット(Amgen Inc.)は、縮合複素環式の誘導体(derivatives)に関する。選択された化合物は、肝細胞増殖因子(「HGF」)の疾患などの疾患の予防法および治療に効果的である。

【0019】

国際公開第2013/013188(A1)号パンフレット(Tolero Pharmaceuticals, Inc.)は、癌状態、自己免疫性状態、炎症性状態および他のPimキナーゼ関連状態の治療のための複素環式の誘導体(derivatives)に関する。

10

【0020】

J. Med. Chem., 2005, 48, 7604 - 7614には、「Structural Basis of Inhibitor Specificity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (PIM-1) Kinase」と題する論文があり、とりわけ、この論文に記述されている研究に用いられる阻害剤構造体として、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン類が開示されている。

【0021】

J. Med. Chem., 2010, 53, 6618 - 6628には、「Discovery of Mitogen - Activated Protein Kinase - Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment - Oriented Virtual Screening Approach」と題する論文があり、とりわけ、表1でMKNK-1阻害剤として認識される化合物として、いくつかの特定のイミダゾ[1,2-b]ピリダジン類が開示されている。

20

【0022】

Cancer Res March 1, 2011, 71, 1849 - 1857には、「Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases」と題する論文があり、とりわけ、既知の抗真菌剤(antifungal agent)セルコスボラミドがMKNK1の阻害剤であることが開示されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0023】

【特許文献1】国際公開第2007/025540(A2)号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2007/025090(A2)号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2007/013673(A1)号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2007/147646(A1)号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2008/025822(A1)号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2008/030579(A2)号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2008/058126(A2)号パンフレット

【特許文献8】国際公開第2009/060197(A1)号パンフレット

40

【特許文献9】米国特許第4408047号明細書

【特許文献10】国際公開第03/018020(A1)号パンフレット

【特許文献11】国際公開第2008/052734(A1)号パンフレット

【特許文献12】国際公開第2008/072682(A1)号パンフレット

【特許文献13】国際公開第2008/079880(A1)号パンフレット

【特許文献14】国際公開第2009/091374(A2)号パンフレット

【非特許文献】

【0024】

【非特許文献1】Jauchら、Structure 13, 1559 - 1568, 2005

【非特許文献2】Jauchら、EMBO J25, 4020 - 4032, 2006

50

- 【非特許文献 3】Buxade Mら、Frontiers in Bioscience 5359 - 5374 , May 1 , 2008
 【非特許文献 4】Konicekら、Cell Cycle 7 : 16 , 2466 - 2471 , 2008
 【非特許文献 5】Uedaら、Mol Cell Biol 24 , 6539 - 6549 , 2004
 【非特許文献 6】Blagden SP and Willis AE , Nat Rev Clin Oncol . 8 (5) : 280 - 91 , 2011
 【非特許文献 7】Yoshizawaら、Clin Cancer Res . 16 (1) : 240 - 8 , 2010
 【非特許文献 8】Chrestensen C . A . ら、Genes Cells 12 , 1133 - 1140 , 2007
 【非特許文献 9】Chrestensen , C . A . ら、J . Biol . Chem . 282 , 4243 - 4252 , 2007
 【非特許文献 10】Wendel HG , ら、Genes Dev . 21 (24) : 3232 - 7 , 2007
 【非特許文献 11】Konicekら、Cancer Res . 71 (5) : 1849 - 57 , 2011
 【非特許文献 12】J . Med . Chem . , 2005 , 48 , 7604 - 7614
 【非特許文献 13】J . Med . Chem . , 2010 , 53 , 6618 - 6628
 【非特許文献 14】Cancer Res March 1 , 2011 , 71 , 1849 - 1857

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

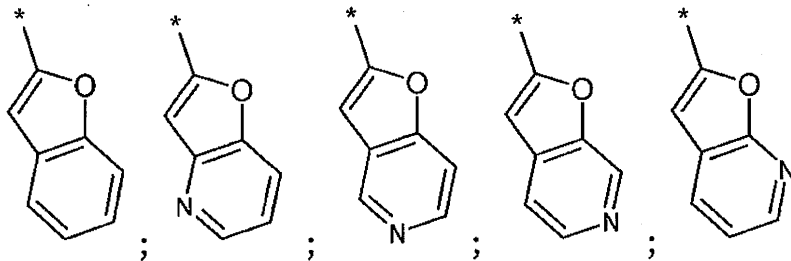
【0025】

しかし、上述の最先端技術には、本明細書において定義される本発明の一般式(1)の特定の amid 置換イミダゾピリダジン化合物、すなわち：

- その3位に：

【化1】

20



基；

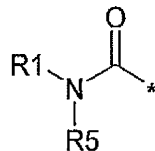
(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)、および

30

- その6位に、

R1 - C - C - *、R1 - CH = CH - *、R1 - CH₂ - CH₂ - *、または

【化2】



基；

(式中：

40

- * は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示し、および

- R1およびR5は、請求項において定義される通りである。)

を持つイミダゾ[1,2-b]ピリダジニル部分、あるいは、本明細書において記述および定義され、以下で「本発明の化合物」と呼ぶその立体異性体、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、あるいはそれらの薬理活性は記述されていない。

【0026】

今回、本発明の上記化合物は、驚くべき有利な特性を有することが明らかになり、これは本発明の根源をなす。

【0027】

50

特に、本発明の上記化合物は、驚いたことに、MKNK - 1キナーゼを効果的に阻害することが明らかになっており、したがって、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応を伴う疾患、特に制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応が、MKNK - 1キナーゼによって媒介される疾患、例えば、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移など、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、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、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移の治療または予防法のために使用されてもよい。

10

【0028】

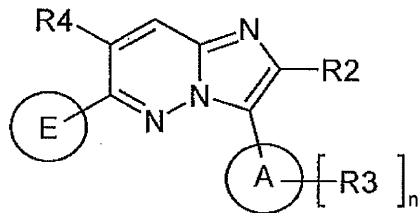
上述の最先端技術は、本明細書において定義される本発明の一般式(1)の特定のアミド置換イミダゾピリダジン化合物が、MKNK - 1キナーゼの阻害剤としてそれほど活性があるであろうことを示唆していない。

【発明を実施するための形態】

【0029】

第1の態様によれば、本発明は、一般式(1)：

【化3】



(I)

20

(式中、

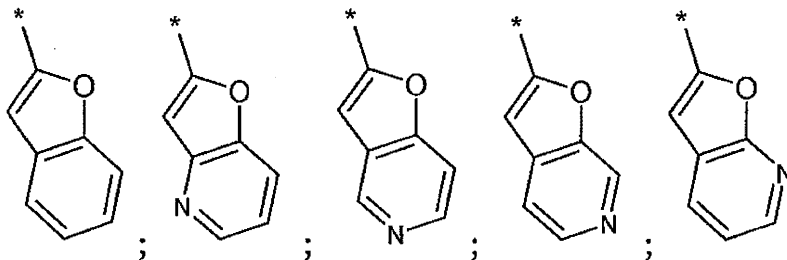
【化4】



30

は：

【化5】



40

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。) から選択される基を表し；および

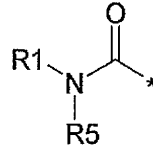
【化6】



は：

R1 - C - C - *、R1 - CH = CH - *、R1 - CH₂ - CH₂ - * または

【化7】



10

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R1は：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'基

20

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル-、分岐鎖C₃-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；

30

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基；または、C₁-C₆-アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

40

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-

50

C_6 - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、4員環 ~ 10員環ヘテロシクロアルキル -、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール -；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル - から選択される置換基を表し；

または；

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に；

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール -；R置換基で互いに無関係に複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは；

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、4員環 ~ 10員環ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に： $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_2 - C_6$ - アルキル - 基

から選択される置換基を表し；

10

20

30

40

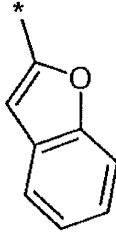
50

【化 8】

A

が：

【化 9】



10

基

を表すとき、 n は0、1、2、3、4または5の整数を表し；
または

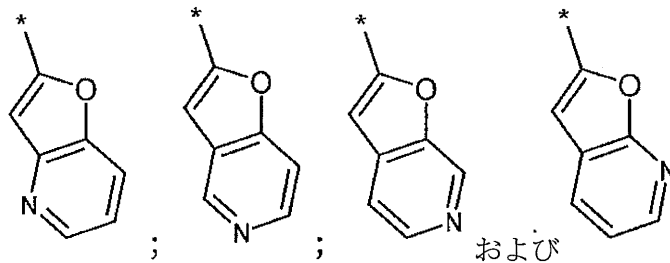
【化 10】

A

20

が：

【化 11】



30

基

から選択される基を表すとき、 n は0、1、2、3または4の整数を表す。)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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【0030】

定義

任意選択で置換される本明細書に記載の構成要素は、特に記載のない限り、可能な任意の位置で互いに無関係に1回または複数回置換されてもよい。任意の構成要素において、任意の変化(variable)が1回を超えて起きるとき、各定義は独立している。例えば、式(1)の任意の化合物において、R、R'および/またはR''が1回を超えて存在する場合は常に、R、R'およびR''の各定義は独立している。

40

【0031】

構成要素が、1つを超える部分、例えば、C1-C6-アルコキシ-C2-C6-アルキル-から構成される場合、可能性のある置換基の位置は、任意の適した位置にあるこれらの部分のいずれにあってもよい。構成要素の始めまたは終わりにあるハイフンは、分子の残りの部分との結合点を示す。環が置換される場合、置換基(substituent)は、環の任意の適した位置にあってもよく、適している場合は、環の窒素原子上にあってもよい。

50

【0032】

本明細書で述べられる用語は、好ましくは以下の意味を有する。

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

【0033】

用語「 $C_1 - C_6$ - アルキル」は、好ましくは、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の一価の飽和炭化水素基、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、あるいはその異性体を意味すると理解されるべきである。特に、上記基は、1個、2個、3個または4個の炭素原子（「 $C_1 - C_4$ - アルキル」）（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec - ブチル、tert - ブチル基）を有し、とりわけ、1個、2個または3個の炭素原子（「 $C_1 - C_3$ - アルキル」）（例えば、メチル、エチル、n - プロピル - またはイソプロピル基）を有する。

【0034】

用語「 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル」は、好ましくは、用語「 $C_1 - C_6$ - アルキル」が上で定義され、1個または複数個の水素原子が、ハロゲン原子によって同一に、または異なるように、すなわち、1個のハロゲン原子が他から独立して置き換えられる、直鎖または分岐鎖の一価の飽和炭化水素基を意味すると理解されるべきである。特に、上記ハロゲン原子はFである。上記 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル基は、例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ または $-CH_2CF_3$ である。

【0035】

用語「 $C_1 - C_6$ - アルコキシ」は、好ましくは、用語「アルキル」が上で定義された、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、あるいはその異性体である、式 - O - アルキルの直鎖または分岐鎖の一価の飽和炭化水素基を意味すると理解されるべきである。特に、上記「 $C_1 - C_6$ - アルコキシ」は、1個、2個、3個、4個または5個の炭素原子を含むことができる（「 $C_1 - C_5$ - アルコキシ」）。

【0036】

用語「 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ」は、好ましくは、1個または複数個の水素原子が、ハロゲン原子によって同一に、または異なるように置き換えられる、上で定義された、直鎖または分岐鎖の一価の飽和 $C_1 - C_6$ - アルコキシ基を意味すると理解されるべきである。特に、上記ハロゲン原子はFである。上記 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ基は、例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ または $-OCH_2CF_3$ である。

【0037】

用語「 $C_1 - C_6$ - アルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル」は、好ましくは、1個または複数個の水素原子が、上で定義された通り、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ基、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によって同一に、または異なるように置き換えられ、用語「 $C_1 - C_6$ - アルキル」が上で定義されている、上で定義された直鎖または分岐鎖の一価の飽和アルキル基あるいはその異性体を意味すると理解されるべきである。

【0038】

用語「 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ - $C_1 - C_6$ - アルキル」は、好ましくは、1個または複数

個の水素原子が、ハロゲン原子によって同一に、または異なるように置き換えられる、上で定義された、直鎖または分岐鎖の一価の飽和 $C_1 - C_6$ -アルコキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル基を意味すると理解されるべきである。特に、上記ハロゲン原子はFである。上記 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ- $C_1 - C_6$ -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。

【0039】

用語「 $C_2 - C_6$ -アルケニル」は、好ましくは、1つまたは複数の二重結合を含み、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子、特に、2個または3個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の一価の炭化水素基（「 $C_2 - C_3$ -アルケニル」）を意味すると理解されるべきであり、上記アルケニル基が、1つを超える二重結合を含む場合は、上記二重結合は、互いに隔てられていても、共役していてもよいと理解される。上記アルケニル基は、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、

10

20

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、(E)-2-メチルペンタ-1-エニル、

30

(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

40

50

ビルプロパ - 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、上記基はビニルまたはアリルである。

【0040】

用語「 $C_2 - C_6$ - アルキニル」は、好ましくは、1つまたは複数の三重結合を含み、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子、特に、2個または3個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖の一価の炭化水素基（「 $C_2 - C_3$ - アルキニル」）を意味すると理解されるべきである。上記 $C_2 - C_6$ - 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、上記アルキニル基は、エチニル、プロパ - 1 - イニルまたはプロパ - 2 - イニルである。

10

20

【0041】

用語「 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル」は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子を含む一価の単環式または二環式飽和炭化水素環（「 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル」）を意味すると理解されるべきである。上記 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルまたはシクロデシル、あるいは二環式炭化水素環、例えば、ペルヒドロペンタレニレンまたはデカリン環である。特に、上記環は、3個、4個、5個または6個の炭素原子を含む（「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル」）。

30

【0042】

用語「 $C_3 - C_6$ - シクロアルコキシ」は、好ましくは、式 - O - シクロアルキルの3個、4個、5個または6個の炭素原子を含み、用語「シクロアルキル」が上で定義された、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシまたはシクロヘキシルオキシである一価の飽和炭化水素環を意味すると理解されるべきである。

【0043】

用語「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル」は、好ましくは、水素原子のうちの1つが、上で定義された通り、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基、例えば、シクロプロピルアルキル、シクロブチルアルキル、シクロペンチルアルキル、シクロヘキシルアルキル基によって置き換えられ、用語「アルキル」が上で定義されている、上で定義された一価の飽和アルキル基あるいはその異性体を意味すると理解されるべきである。

40

【0044】

用語「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルコキシ」は、好ましくは、水素原子のうちの1つが、上で定義された通り、 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル基、例えば、シクロプロピルアルコキシ、シクロブチルアルコキシ、シクロペンチルアルコキシ、シクロヘキシルアルコキシ基によって置き換えられ、用語「アルコキシ」が上で定義されている、上で定義された一価の飽和アルコキシ基あるいはその異性体を意味すると理解されるべきである。

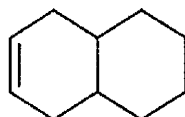
【0045】

用語「 $C_4 - C_{10}$ - シクロアルケニル」は、好ましくは、4個、5個、6個、7個、8個、9個

50

または10個の炭素原子、および上記シクロアルケニル環のサイズによって可能になる共役または非共役の1つ、2つ、3つまたは4つの二重結合を含む一価の単環式または二環式炭化水素環を意味すると理解されるべきである。上記 $C_4 - C_{10}$ -シクロアルケニル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えば、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニル、あるいは二環式炭化水素、例えば、

【化12】



10

である。

【0046】

用語「4員環～10員環ヘテロシクロアルキル」は、3個、4個、5個、6個、7個、8個または9個の炭素原子、および $C(=O)$ 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^a （式中、 R^a は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-または $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-基を表す。）から選択される1つまたは複数のヘテロ原子含有基を含む一価の単環式または二環式飽和炭化水素環を意味すると理解されるべきであり；上記ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子、または存在する場合は窒素原子のいずれか1つを介して分子の残りの部分に結合することが可能である。

20

【0047】

特に、上記4員環～10員環ヘテロシクロアルキルは、3個、4個または5個の炭素原子、および1つまたは複数の前述のヘテロ原子含有基（「4員環～6員環ヘテロシクロアルキル」）を含むことができ、とりわけ、上記ヘテロシクロアルキルは、4個または5個の炭素原子、および1つまたは複数の前述のヘテロ原子含有基（「5員環～6員環ヘテロシクロアルキル」）を含むことができる。

【0048】

特に、これらに限定されることなく、上記ヘテロシクロアルキルは、例えば、アゼチニル、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、ジオキサソリニル、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、またはテトラヒドロピラニル、ペペリジニル、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、またはジアゼパニル環などの7員環にすることができる。任意選択で、上記ヘテロシクロアルキルは、ベンゾ縮合することができる。

30

【0049】

上記ヘテロシクロリルは、これらに限定されることなく、5、5員環、例えば、ヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール-2(1H)-イル環、または二環式の5、6員環、例えば、ヘキサヒドロピロロ[1,2-*a*]ピラジン-2(1H)-イル環などの二環式にすることができる。

【0050】

上述の通り、上記窒素原子含有環は部分的に不飽和にすることができて、すなわち、これらに限定されることなく、例えば、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、4H-[1,3,4]チアジアジニル、4,5-ジヒドロオキサゾリルまたは4H-[1,4]チアジアジニル環など、1つまたは複数の二重結合を含むことができ、または、これらに限定されることなく、例えば、ジヒドロイソキノリニル環など、ベンゾ縮合されてもよい。

40

【0051】

用語「4員環～10員環ヘテロシクロアルケニル」は、3個、4個、5個、6個、7個、8個または9個の炭素原子、および $C(=O)$ 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^a （式中、 R^a は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-または $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-基を表す。）から選択される1つまたは複数のヘテロ原子含有基を含む一価の単環式または二環式不飽和炭化水素環を意味すると理解されるべきであり；上記ヘテロシクロアルケニル基は、炭素原子、

50

または存在する場合は窒素原子のいずれか1つを介して分子の残りの部分に結合することが可能である。上記ヘテロシクロアルケニルの例は、1つまたは複数の二重結合、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] ジオキサソリル、4H - [1,3,4] チアジアジニル、2,5 - ジヒドロフラニル、2,3 - ジヒドロフラニル、2,5 - ジヒドロチオフエニル、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] チアジニル基を含んでもよく、または、ベンゾ縮合されてもよい。

【0052】

用語「アリール」は、好ましくは、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の炭素原子を有する一価の芳香族または部分的に芳香族の単環式または二環式または三環式炭化水素環（「C₆ - C₁₄ - アリール」基）、特に、6個の炭素原子を有する環（「C₆ - アリール」基）、例えば、フェニル基；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 - 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。

【0053】

用語「アリール - C₁ - C₆ - アルキル」は、好ましくは、上で定義された、水素原子のうちの1つがアリール基によって置き換えられる、上で定義された一価の飽和アルキル基を意味すると理解されるべきである。

【0054】

用語「ヘテロアリール」は、好ましくは、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の環原子、特に、5個または6個または9個または10個の原子を有し、同一でも異なってもよい少なくとも1つのヘテロ原子を含む一価の単環式、二環式または三環式の芳香族環構造（「5員環 ~ 14員環ヘテロアリール」基）を意味すると理解され、上記ヘテロ原子は、酸素、窒素または硫黄などであり、加えて、それぞれの場合において、ベンゾ縮合することができる。特に、ヘテロアリールは、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア - 4H - ピラゾリルなど、およびそのベンゾ誘導体、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドゾリル、インドリル、イソインドリルなど；または、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど、およびそのベンゾ誘導体、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニルなど；または、アゾシニル、インドリジニル、プリニルなど、およびそのベンゾ誘導体；または、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフトピリジニル、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などから選択される。

【0055】

通常、特に述べられていない限り、ヘテロアリール基またはヘテロアリーレン基には、すべての可能なその異性体の形態、例えば、その位置異性体が含まれる。したがって、いくつかの非制限的で例示的な例について、用語ピリジニルまたはピリジニレンには、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 - イレンが含まれ；あるいは、用語チエニルまたはチエニレンには、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 - イレンが含まれる。

【0056】

本明細書全体にわたって用いられる用語「C₁ - C₆」は、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

10

20

30

40

50

」の定義の文脈において、1個～6個の有限数の炭素原子、すなわち、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらに、上記用語「 $C_1 - C_6$ 」は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_1 - C_6$ 、 $C_2 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ ；特に、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ 、 $C_1 - C_6$ ；とりわけ、 $C_1 - C_4$ ；「 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル」または「 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ」の場合は、さらにとりわけ、 $C_1 - C_2$ と解釈されるべきであると理解されるべきである。

【0057】

同様に、本明細書において用いられるとき、本明細書全体にわたって用いられる用語「 $C_2 - C_6$ 」は、例えば、「 $C_2 - C_6$ - アルケニル」および「 $C_2 - C_6$ - アルキニル」の定義の文脈において、2個～6個の有限数の炭素原子、すなわち、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するアルケニル基またはアルキニル基を意味すると理解されるべきである。さらに、上記用語「 $C_2 - C_6$ 」は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_2 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_2 - C_3$ 、 $C_2 - C_4$ 、 $C_2 - C_5$ ；特に、 $C_2 - C_3$ と解釈されるべきであると理解されるべきである。

10

【0058】

さらに、本明細書において用いられるとき、本明細書全体にわたって用いられる用語「 $C_3 - C_6$ 」は、例えば、「 $C_3 - C_6$ - シクロアルキル」の定義の文脈において、3個～6個の有限数の炭素原子、すなわち3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらに、上記用語「 $C_3 - C_6$ 」は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_3 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_5 - C_6$ ；特に、 $C_3 - C_6$ と解釈されるべきであると理解されるべきである。

20

【0059】

用語「置換される (substituted)」は、指定された原子上の1個または複数個の水素が、示した群から選択されたもので置き換えられることを意味する。ただし、現状での指定された原子の通常の見積りを超えず、置換によって安定な化合物になるものとする。置換基および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせによって安定な化合物になる場合にのみ許容される。

【0060】

用語「任意選択で置換される (optionally substituted)」は、指定された基 (group、radical) または部分 (moiety) での任意選択の置換を意味する。

30

【0061】

環構造置換基は、例えば、環構造上の利用可能な水素を置換する、芳香族または非芳香族の環構造に結合した置換基を意味する。

【0062】

本明細書において用いられるとき、用語「1つまたは複数 (one or more)」は、例えば、本発明の一般式の化合物の置換基の定義において、「1つ、2つ、3つ、4つまたは5つ、特に、1つ、2つ、3つまたは4つ、とりわけ、1つ、2つまたは3つ、さらにとりわけ、1つまたは2つ」を意味すると理解される。

【0063】

本発明はまた、本発明の化合物のすべての適当な同位体変種も含む。本発明の化合物の同位体変種は、少なくとも1個の原子が同じ原子番号を有するが、自然状態で通常または主に見られる原子質量とは異なる原子質量を有する原子によって置き換えられているものとして定義される。本発明の化合物に取り込むことができる同位体の例には、 2H (ドューテリウム)、 3H (トリチウム)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I など、それぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体が含まれる。本発明の化合物の特定の同位体変種、例えば、 3H または ^{14}C などの1つまたは複数の放射性同位体が組み込まれたものは、薬剤および/または基質組織の分布調査において有用である。トリチウム標識した同位体および炭素14、すなわち、 ^{14}C の同位体は、それらの調製および検出性を容易にするために特に好ましい。さらに、ドューテリウムなどの同位体での置

40

50

換によって、より大きな代謝安定性の結果生じる特定の治療上の利点、例えば、インピボでの半減期の増大、または必要用量の低減がもたらされることがあり、したがって、場合によっては好ましいこともある。本発明の化合物の同位体変種は一般的に、例示的方法などによって当業者により知られている従来手順によって、または適当な試薬の適当な同位体変種を使用して以下の実施例に記載される調製によって調製することができる。

【0064】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの語の複数形が本明細書で使用される場合、これは、単一の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するとみなされる。

【0065】

「安定な化合物」または「安定な構造」により、有用な程度の純度までの反応混合物からの単離、および効果的な治療薬への処方に耐える十分に堅牢な化合物を意味する。

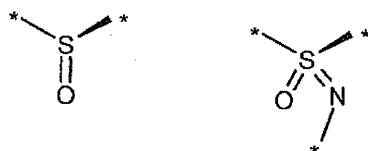
【0066】

本発明の化合物は、所望の各種置換基の位置および特性に応じて、1つまたは複数の不斉中心を含んでもよい。不斉炭素原子は、(R)または(S)配置で存在してもよく、不斉中心が単一の場合はラセミ混合物、不斉中心が複数の場合はジアステレオマー混合物を生じる。特定の例では、所与の結合、例えば、特定の化合物の2つの置換芳香族環を結合する中心結合まわりの回転が制限されることにより、非対称性が存在してもよい。

【0067】

本発明の化合物は、例えば、*が、分子の残りの部分が結合することができる原子を示す構造

【化13】



の不斉スルホキシドまたはスルホキシミン基などの不斉硫黄原子を含んでもよい。

【0068】

また、環上の置換基は、シス形またはトランス形のいずれかで存在してもよい。すべてのこのような配置(エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む。)が本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0069】

好ましい化合物は、望ましい生物活性をもたらす化合物である。本発明の化合物の分離された純粋な、または部分的に精製された異性体および立体異性体あるいはラセミ混合物またはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。このような物質の精製および分離は、当技術分野において既知の標準的な技術によって実現することができる。

【0070】

光学異性体は、従来によるラセミ混合物の分割、例えば、光学活性な酸または塩基を用いるジアステレオ異性体塩の形成、あるいは共有結合性ジアステレオマーの形成によって得ることができる。適切な酸の例は、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ァースルホン酸である。ジアステレオ異性体の混合物は、それらの物理的および/または化学的な違いに基づいて、当技術分野において既知の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別再結晶により、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。次いで、光学活性な塩基または酸は、分離されたジアステレオマー塩から遊離される。光学異性体を分離するための異なる工程は、従来誘導体化あり、またはなしで、エナンチオマーを最大限に分離するために最も適切に選ばれたキラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)を使用するものである。適したキラルHPLCカラムは

10

20

30

40

50

ダイセルにより製造されており、例えば、数ある中で、Chiracel ODおよびChiracel OJがすべて日常的に選択可能である。酵素分離もまた、誘導體化あり、またはなしで有用である。本発明の光学活性な化合物も同じく、光学活性な出発材料を利用してキラル合成により得ることができる。

【0071】

異なるタイプの異性体を互いに特定するために、IUPAC規則セクションEを参照する（Pure Appl Chem 45, 11 - 30, 1976）。

【0072】

本発明には、単一の立体異性体として、または上記立体異性体、例えば、任意の比のR - またはS - 異性体、あるいはE - またはZ - 異性体の任意の混合物として、本発明の化合物のすべての可能な立体異性体が含まれる。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、任意の適当な先行技術の方法、例えば、クロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーによって達成することができる。

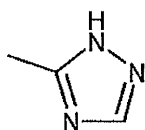
10

【0073】

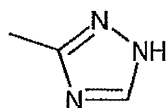
さらに、本発明の化合物は、互変異性体として存在してもよい。例えば、ヘテロアール基としてピラゾール部分を含む本発明の任意の化合物は、例えば、1H互変異性体もしくは2H互変異性体、または任意の量の2つの互変異性体の混合物としても存在することができて、あるいは、トリアゾール部分は、例えば、1H互変異性体、2H互変異性体もしくは4H互変異性体、または任意の量の上記1H、2Hおよび4H互変異性体、すなわち、

20

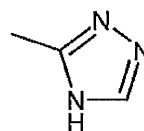
【化14】



1H-互変異性体



2H-互変異性体



4H-互変異性体

の混合物としても存在することができる。

【0074】

30

本発明には、単一の互変異性体として、または任意の比の上記互変異性体の任意の混合物として、本発明の化合物のすべての可能な互変異性体が含まれる。

【0075】

さらに、本発明の化合物はN - オキシドとして存在することができて、これは、本発明の化合物の少なくとも1つの窒素が酸化されていると定義される。本発明には、このようなすべての可能なN - オキシドが含まれる。

【0076】

本発明はまた、本明細書に開示される化合物の有用な形態、例えば、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に薬学的に許容される塩、および共沈物に関する。

【0077】

40

本発明の化合物は、水和物または溶媒和物として存在することができて、ここで、本発明の化合物は、極性溶媒、特に、水、メタノールまたはエタノールを、例えば、化合物の結晶格子の構成要素として含む。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在してもよい。化学量論的な溶媒和物の場合、例えば、水和物、ヘミ -、（セミ -）、モノ -、セスキ -、ジ -、トリ -、テトラ -、ペンタ - などの溶媒和物または水和物がそれぞれ可能である。本発明には、すべてのこのような水和物または溶媒和物が含まれる。

【0078】

さらに、本発明の化合物は、遊離型で、例えば、遊離塩基として、または遊離酸として、または双性イオンとして存在することができて、あるいは、塩の形態で存在することが

50

できる。上記塩は、有機または無機付加塩の任意の塩、特に、通例薬学で使用される、医薬として許容される任意の有機または無機付加塩でもよい。

【0079】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機または有機酸付加塩を指す。例えば、S. M. Bergeら「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci. 1977, 66, p. 1 - 19を参照されたい。

【0080】

本発明の化合物の医薬として許容される適した塩は、例えば、鎖内または環内に窒素原子を有する本発明の化合物の酸付加塩でもよく、例えば、これは、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、二硫酸、リン酸または硝酸など）との酸付加塩、または有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルピン酸、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、ケイ皮酸、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、パモ酸

10

、ペクチン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2-ヒドロキシエタンスルホナート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-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、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、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）との酸付加塩など、十分に塩基性である。

20

【0081】

さらに、十分に酸性である、本発明の化合物の医薬として適切に許容される別の塩はアルカリ金属塩であり、例えば、ナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩、あるいは生理学的に許容される陽イオンを与える有機塩基との塩、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、リシン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、ソヴァーク塩基（sovak-base）、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールとの塩である。さらに、塩基性の窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（メチル、エチル、プロピルおよびブチルのクロリド、プロミドおよびヨージドなど）、ジアルキルスルファート（ジメチル、ジエチルおよびジブチルのスルファートおよびジアミルスルファートなど）、長鎖ハロゲン化物（デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルのクロリド、プロミドおよびヨージドなど）、アラルキルハロゲン化物（ベンジルおよびフェネチルのプロミドなど）ならびにその他のような薬剤で四級化されてもよい。

30

【0082】

さらに、記載された化合物の酸付加塩は、適切な無機酸または有機酸を用いて、いくつかの既知の方法のいずれかを経て化合物を反応させることにより調製されてもよいことを当業者は理解されよう。あるいは、本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、適切な塩基を用いて、様々な既知の方法を経て本発明の化合物を反応させることにより調製される。

40

【0083】

本発明は、単一の塩として、または任意の比の前記塩の任意の混合物として本発明の化合物のすべての可能な塩を含む。

【0084】

本明細書において、特に実験の部においては、中間体および本発明の実施例の合成について、化合物が対応する塩基または酸との塩の形態で述べられるとき、それぞれの調製お

50

よび/または精製工程によって得られたままの上記塩の形態の厳密な化学量論的組成は、ほとんどの場合、未知である。

【0085】

別段の指定がない限り、化学名または構造式、例えば、「塩酸」、「トリフルオロアセタート」、「ナトリウム塩」または「x HCl」、「x CF₃COOH」、「x Na⁺」などへの添字は、化学量論的な明細としてではなく、単に塩の形態として理解されるべきである。

【0086】

このことは、記載されている調製および/または精製工程によって、(定義されている場合)化学量論的組成が既知でない溶媒和物(水和物など)として合成中間体および実施例の化合物またはその塩が得られた場合にも同様に適用される。

【0087】

本明細書において用いられるとき、用語「インビボで加水分解性のエステル」は、カルボキシまたはヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解性のエステル、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解され、元の酸またはアルコールを生成する医薬として許容されるエステルを意味すると理解される。カルボキシに適した医薬として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、任意選択で置換フェニルアルキル、特に、ベンジルエステル、C₁-C₆アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル、C₁-C₆アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、C₃-C₈シクロアルコキシカルボニルオキシ-C₁-C₆アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチル；および、C₁-C₆-アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチルを含み、本発明の化合物中の任意のカルボキシ基で形成されてもよい。

【0088】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解性のエステルには、リン酸エステルなどの無機エステル、および -アシルオキシアルキルエーテル、およびエステルのインビボでの加水分解の結果、分解して元のヒドロキシ基を与える関連化合物が含まれる。 -アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシが含まれる。ヒドロキシに関するインビボで加水分解性のエステル生成基の選択肢には、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置換フェニルアセチル、アルコキシカルボニル(炭酸アルキルエステルを与える。)、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(カルバメートを与える。)、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが含まれる。本発明は、このようなエステルすべてを対象を含む。

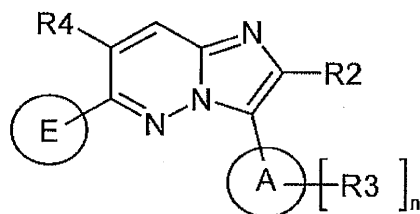
【0089】

さらに、本発明には、本発明の化合物のすべての可能な結晶形または多形が、単一の多形として、または任意の比の1つを超える多形の混合物として含まれる。

【0090】

第1の態様の第2の実施形態によれば、本発明は、一般式(1)：

【化15】



(I)

(式中、

10

20

30

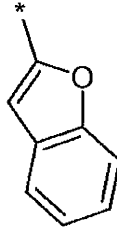
40

【化 1 6】

A

は：

【化 1 7】



10

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

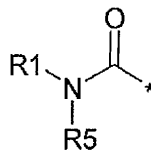
【化 1 8】

E

は：

R1 - C - C - *、R1 - CH = CH - *、R1 - CH₂ - CH₂ - * または

【化 1 9】



20

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R1は：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

30

40

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル-、分岐鎖C₃-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'

50

、 -C(=O)N(R')R''、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R''、 -N(H)C(=O)R'
 、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N(H)C(=O)NHR'、 -N(H)C(=O)N(R')R''、
 -N(R')C(=O)NH₂、 -N(R')C(=O)NHR'、 -N(R')C(=O)N(R')R''、 -N(H)C(=O)OR'、
 -N(R')C(=O)OR'、 -NO₂、 -N(H)S(=O)R'、 -N(R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'
 R'、 -N=S(=O)(R')R''、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₃-C₆-シクロアルキ
 ル - C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'、 -SH、 C₁-C₆
 -アルキル - S -、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'
 、 -S(=O)₂N(R')R''、 -S(=O)(=NR')R''基

から選択される置換基を表し；

10

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-
 C₆-アルケニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 C₃-C₁₀-シクロアルキル -、 4員環~10員環
 ヘテロシクロアルキル -、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換され
 るアリール -； R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロア
 リール -； -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、 -C(=O)N(R')R''、 -C(=O)
)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R''、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)
 R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N(H)C(=O)NHR'、 -N(H)C(=O)N(R')R''、
 -N(R')C(=O)NH₂、 -N(R')C(=O)NHR'、 -N(R')C(=O)N(R')R''
 、 -N(H)C(=O)OR'、 -N(R')C(=O)OR'、 -NO₂、 -N(H)S(=O)R'、 -N
 (R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)
 (R')R''、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'
 '、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R''、 -SH、 C₁-C₆-アル
 キル - S -、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -
 S(=O)₂N(R')R''、 -S(=O)(=NR')R''基

20

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル - から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-C₆-アルケ
 ニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 C₃-C₁₀-シクロアルキル -、 R置換基で互いに無関係に
 1回または複数回任意選択で置換されるアリール -； R置換基で互いに無関係に1回または
 複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -； -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、
 -C(=O)N(R')R''、 -C(=O)OH、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')
)R''、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)S(=O)R'、 -N(R'
 ')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)(R'
 ')R''、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'
 '、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R''、 -SH、 C₁-C₆-アル
 キル - S -、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -S
 (=O)₂N(R')R''基

30

40

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、
 5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択さ
 れる1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-C₆-アルケ
 ニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 C₃-C₁₀-シクロアルキル -、 4員環~10員環ヘテロシク
 ロアルキル -、 アリール -、 ヘテロアリール -、 -C(=O)R'、 -C(=O)NH₂、 -C(=O)
)N(H)R'、 -C(=O)N(R')R''、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R'
 ')R''、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N

50

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

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に：C₁-C₆-アルキル-, C₃-C₁₀-シクロアルキル-, C₁-C₆-ハロアルキル基

から選択される置換基を表し；

nは0、1、2、3、4または5の整数を表す。)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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【0091】

第1の態様の第3の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)(式中、

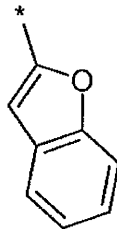
【化20】



20

は：

【化21】



30

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

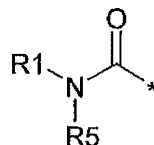
【化22】



は：

R₁-C-C-*, R₁-CH=CH-*, R₁-CH₂-CH₂-*または

【化23】



40

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R₁は：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-, C₁-C₆-ハロアルキル-, C₂-C₆-アルケニル-, C₂-C₆-アルキニル-, C₃-C₁₀-シクロアルキル-, R置換基で互いに無関係に

50

1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ; -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'
 '、 -C(=O)N(R')R''、 C(=O)OH、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R'
 ')R''、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)S(=O)R'、 -N
 (R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)
 (R')R''、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'
 '、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R''、 -SH、 C₁-C₆-ア
 ルキル-S -、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -
 S(=O)₂N(R')R''基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁
 -C₆-アルキル -、 分岐鎖C₃-C₆-アルキル -、 またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し

10

R2は水素原子を表し ;

R3は :

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-C₆-アルケ
 ニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 -C(=O)R'、 -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'
 '、 -C(=O)N(R')R''、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R''、 -N(H)C(=O)R'
 '、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N(H)C(=O)NHR'、 -N(H)C(
 =O)N(R')R''、 -N(R')C(=O)NH₂、 -N(R')C(=O)NHR'、 -N(R')C
 (=O)N(R')R''、 -N(H)C(=O)OR'、 -N(R')C(=O)OR'、 -NO₂、 -N(
 H)S(=O)R'、 -N(R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂
 R'、 -N=S(=O)(R')R''、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₃-C₆-シクロアルキ
 ル - C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'、 -SH、 C₁-C₆
 -アルキル-S -、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'
 '、 -S(=O)₂N(R')R''、 -S(=O)(=NR')R''基

20

から選択される置換基を表し ;

R4は :

水素原子、 ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₃-
 C₁₀-シクロアルキル -、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換され
 るアリール - ; R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロア
 リール -

30

から選択される置換基を表し ;

R5は、 水素原子またはC₁-C₆-アルキル - から選択される置換基を表し ;

または :

R1およびR5は、 これらが結合している窒素原子と共に :

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル -、 C₁-C₆-ハロアルキル -、 C₂-C₆-アルケ
 ニル -、 C₂-C₆-アルキニル -、 C₃-C₁₀-シクロアルキル -、 R置換基で互いに無関係に
 1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ; R置換基で互いに無関係に1回または
 複数回任意選択で置換されるヘテロアリール - ; -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'
 '、 -C(=O)N(R')R''、 -C(=O)OH、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R'
 ')R''、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)S(=O)R'、 -N(R'
 ')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)(R'
 ')R''、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ -、 C₁-C₆-ハロアルコキシ -、 -OC(=O)R'
 '、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R''、 -SH、 C₁-C₆-アル
 キル-S -、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -S
 (=O)₂N(R')R''基

40

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、
 5員環、 6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し ;

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、 O、 NおよびSからなる群から選択さ
 れる1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み ;

Rは :

50

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R''$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基

10

から選択される置換基を表し；

R' および R'' は、互いに無関係に： $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル基

から選択される置換基を表し；

n は0、1、2、3、4または5の整数を表す。)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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

20

【0092】

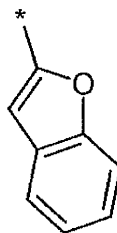
第1の態様の第4の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)(式中、

【化24】



は；

【化25】



30

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

【化26】

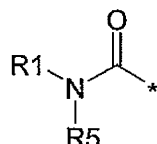


40

は；

$R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化27】



基；

50

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。) から選択される基を表し; および

R1は:

ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-; -C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 C_1-C_6 -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 C_1-C_6 -アルキル-、分岐鎖 C_3-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表し;

R2は水素原子を表し;

R3は:

ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、-NHR'、-OH、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_3-C_6 -シクロアルキル- C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ基

から選択される置換基を表し;

R4は:

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-; R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し;

R5は、水素原子または C_1-C_6 -アルキル-から選択される置換基を表し;

または:

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に:

ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-; R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-; -C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 C_1-C_6 -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し;

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み;

Rは:

ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(

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

10

から選択される置換基を表し；

R' および R'' は、互いに無関係に： $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル
 -、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル基

から選択される置換基を表し；

n は0または1の整数を表す。)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、
 あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【0093】

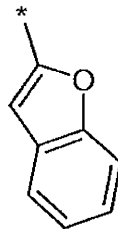
第1の態様の第5の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)(式中、
 【化28】

20



は：

【化29】



30

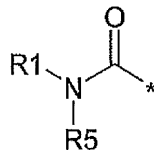
基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および
 【化30】



は：

【化31】



40

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および
 $R1$ は：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シク
 ロアルキル-、 R 置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール

50

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

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁-C₆-アルキル-、分岐鎖C₃-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル-、 C₁-C₆-ハロアルキル-、 -NHR'、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ-、 C₃-C₆-シクロアルキル-C₁-C₆-アルコキシ-、 C₁-C₆-ハロアルコキシ基

から選択される置換基を表し；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル-、 C₁-C₆-ハロアルキル-、 C₃-C₁₀-シクロアルキル-、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル-、 C₁-C₆-ハロアルキル-、 C₃-C₁₀-シクロアルキル-、 R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-； -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、 -C(=O)N(R')R''、 -C(=O)OH、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R''、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ-、 C₁-C₆-ハロアルコキシ-、 -OC(=O)R'、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R''、 -SH、 C₁-C₆-アルキル-S-基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、 -CN、 C₁-C₆-アルキル-、 C₁-C₆-ハロアルキル-、 C₂-C₆-アルケニル-、 C₂-C₆-アルキニル-、 C₃-C₁₀-シクロアルキル-、 4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、 アリール-、 ヘテロアリール-、 -C(=O)R'、 -C(=O)NH₂、 -C(=O)N(H)R'、 -C(=O)N(R')R''、 -C(=O)OR'、 -NH₂、 -NHR'、 -N(R')R''、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N(H)C(=O)NHR'、 -N(H)C(=O)N(R')R''、 -N(R')C(=O)NH₂、 -N(R')C(=O)NHR'、 -N(R')C(=O)N(R')R''、 -N(H)C(=O)OR'、 -N(R')C(=O)OR'、 -NO₂、 -N(H)S(=O)R'、 -N(R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)(R')R''、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ-、 C₁-C₆-ハロアルコキシ-、 -OC(=O)R'、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R''、 -SH、 C₁-C₆-アルキル-S-、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -S(=O)₂N(R')R''、 -S(=O)(=NR')R''基

から選択される置換基を表し；

10

20

30

40

50

R' および R'' は、互いに無関係に：

C₁ - C₆ - アルキル - 、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、 C₁ - C₆ - ハロアルキル基
から選択される置換基を表し；

nは0または1の整数を表す。)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、
あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【0094】

第1の態様の第6の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)(式中、

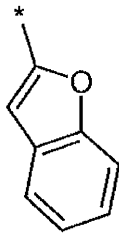
【化32】



10

は：

【化33】



20

基；

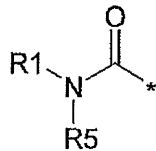
(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

【化34】



は：

【化35】



30

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

R1は：

フェニル基、-N(R')R''、-OHまたはC₁ - C₆ - アルコキシ - 基

40

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁
- C₆ - アルキル - 、または分岐鎖C₃ - C₆ - アルキル - 基を表し；

R2は水素原子を表し；

R4は水素原子を表し；

R5は、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - から選択される置換基を表し；

R' および R'' は、互いに無関係に：C₁ - C₆ - アルキル - 基

から選択される置換基を表し；

nは0を表す。)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、
あるいはそれらの混合物を対象を含む。

50

【 0 0 9 5 】

第1の態様の第7の実施形態によれば、本発明は、以下からなる群から選択される上述の一般式(1)の化合物を対象を含む：

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド； 10

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-ベンジルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-ベンジル-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；および

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド。 20

【 0 0 9 6 】

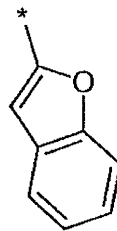
前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

【化36】



は：

【化37】



基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に関する。

【 0 0 9 7 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

【化38】



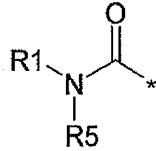
は：

$R1 - C \quad C - *$ 、 $R1 - CH = CH - *$ 、 $R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

30

40

【化 3 9】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。) から選択される基を表す。) の化合物に関する。

【0098】

10

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

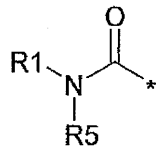
【化 4 0】



は：

$R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化 4 1】



20

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。) を表す。) の化合物に関する。

【0099】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

【化 4 2】



30

は：

$R1 - CH_2 - CH_2 - *$ 基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。) を表す。) の化合物に関する。

【0100】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

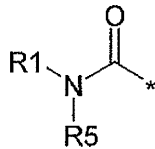
【化 4 3】



40

は：

【化 4 4】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に関する。

10

【0101】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1は：

ハロゲン原子、-CN、 C_1 - C_6 -アルキル-、 C_1 - C_6 -ハロアルキル-、 C_2 - C_6 -アルケニル-、 C_2 - C_6 -アルキニル-、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 C_1 - C_6 -アルコキシ-、 C_1 - C_6 -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 C_1 - C_6 -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

20

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 C_1 - C_6 -アルキル-、分岐鎖 C_3 - C_6 -アルキル-、または C_3 - C_6 -シクロアルキル基を表す。)の化合物に関する。

【0102】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1は、ハロゲン原子、-CN、 C_1 - C_6 -アルキル-、 C_1 - C_6 -ハロアルキル-、 C_3 - C_{10} -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、 C_1 - C_6 -アルコキシ-、 C_1 - C_6 -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 C_1 - C_6 -アルキル-S-基

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 C_1 - C_6 -アルキル-、分岐鎖 C_3 - C_6 -アルキル-、または C_3 - C_6 -シクロアルキル基を表す。)の化合物に関する。

【0103】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1は：

フェニル基、-N(R')R''、-OHまたは C_1 - C_6 -アルコキシ-基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 C_1 - C_6 -アルキル-、または分岐鎖 C_3 - C_6 -アルキル-基を表す。)の化合物に関する。

40

【0104】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R2は水素原子を表す。)の化合物に関する。

【0105】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R3は：

50

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル- $S-$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0106】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $-NHR'$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0107】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル- $S-$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0108】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0109】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R4は水素原子を表す。)の化合物に関する。

【0110】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

10

20

30

40

50

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【0111】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0112】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【0113】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル

- S - 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【0114】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【0115】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

Rは：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0116】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R'およびR''は、互いに無関係に：C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0117】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R'およびR''は、互いに無関係に：C₁-C₆-アルキル-基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0118】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは0、1、2、3、4または5の整数を表す。)の化合物に関する。

【0119】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは0の整数を表す。)の化合物に関する。

【0120】

10

20

30

40

50

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
nは1の整数を表す。)の化合物に関する。

【0121】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
nは2の整数を表す。)の化合物に関する。

【0122】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
nは3の整数を表す。)の化合物に関する。

【0123】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
nは4の整数を表す。)の化合物に関する。

10

【0124】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
nは5の整数を表す。)の化合物に関する。

【0125】

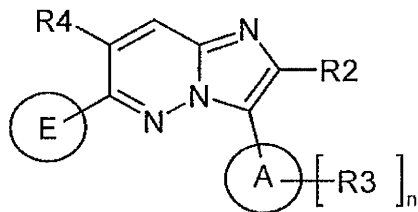
前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
nは0または1の整数を表す。)の化合物に関する

【0126】

第1の態様の第8の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)：

【化45】

20



(I)

(式中、

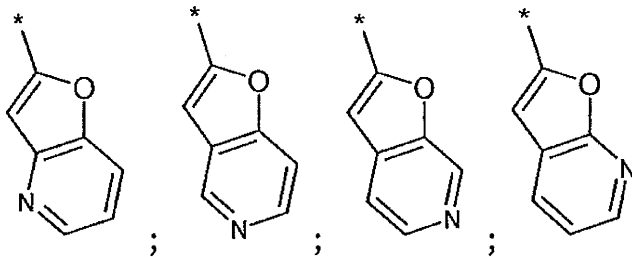
【化46】

30



は：

【化47】



40

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

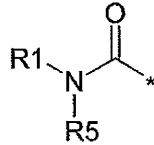
【化48】

(E)

は：

 $R1 - C - C - *$ 、 $R1 - CH = CH - *$ 、 $R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化49】



10

基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。) から選択される基を表し；および

R1は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

20

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

30

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基；または、 $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基

40

から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 -$

50

C_6 - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、4員環 ~ 10員環ヘテロシクロアルキル -、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール -；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル - から選択される置換基を表し；

または；

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に；

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール -；R置換基で互いに無関係に複数回任意選択で置換されるヘテロアリール -； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは；

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、4員環 ~ 10員環ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基

から選択される置換基を表し；

R'およびR''は、互いに無関係に；

$C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_2 - C_6$ - アルキル - 基

から選択される置換基を表し；

nは0、1、2、3または4の整数を表す。)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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【0127】

第1の態様の第9の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)(式中、

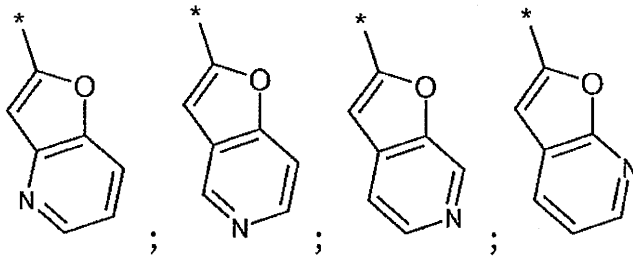
【化50】

(A)

10

は：

【化51】



20

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

【化52】

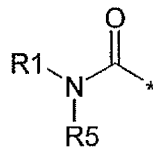
(E)

は：

$R1 - C - C - *$ 、 $R1 - CH = CH - *$ 、 $R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化53】

30



基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

R1は：

40

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

50

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R'、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R'、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'、-S(=O)(=NR')R'基；または、 $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基

から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に；

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R'基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R)

')R' '、 -N(H)C(=O)R'、 -N(R')C(=O)R'、 -N(H)C(=O)NH₂、 -N(H)C(=O)NHR'、 -N(H)C(=O)N(R')R' '、 -N(R')C(=O)NH₂、 -N(R')C(=O)NHR'、 -N(R')C(=O)N(R')R' '、 -N(H)C(=O)OR'、 -N(R')C(=O)OR'、 -NO₂、 -N(H)S(=O)R'、 -N(R')S(=O)R'、 -N(H)S(=O)₂R'、 -N(R')S(=O)₂R'、 -N=S(=O)(R')R' '、 -OH、 C₁-C₆-アルコキシ-、 C₁-C₆-ハロアルコキシ-、 -OC(=O)R'、 -OC(=O)NH₂、 -OC(=O)NHR'、 -OC(=O)N(R')R' '、 -SH、 C₁-C₆-アルキル-S-、 -S(=O)R'、 -S(=O)₂R'、 -S(=O)₂NH₂、 -S(=O)₂NHR'、 -S(=O)₂N(R')R' '、 -S(=O)(=NR')R' ' 基から選択される置換基を表し；

R' およびR' ' は、互いに無関係に；

10

C₁-C₆-アルキル-、 C₃-C₁₀-シクロアルキル-、 C₁-C₆-ハロアルキル-、 C₁-C₃-アルコキシ-C₂-C₆-アルキル-基から選択される置換基を表し；

nは0、1、2、3または4の整数を表す。)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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【0128】

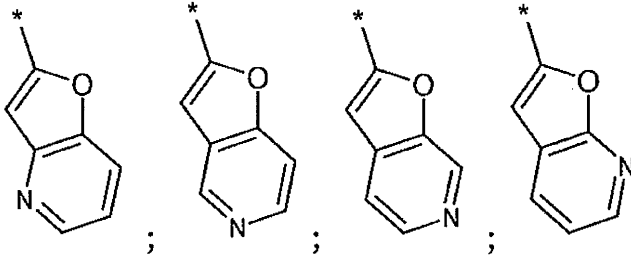
第1の態様の第10の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)(式中、【化54】



20

は；

【化55】



30

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

【化56】

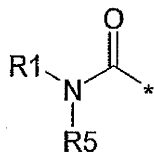


は；

40

R1-CH₂-CH₂-* または

【化57】



基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表し；および

50

R1は：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-基；または $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケ

ニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、4員環 ~ 10員環ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基

から選択される置換基を表し；

R' および R'' は、互いに無関係に；

$C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_1 - C_3$ - アルコキシ - $C_2 - C_6$ - アルキル - 基

から選択される置換基を表し；

n は 0 または 1 の整数を表す。) 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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【 0 1 2 9 】

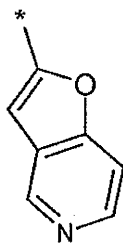
第1の態様の第11の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式 (I) (式中：

【 化 5 8 】



は：

【 化 5 9 】



基；

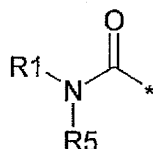
(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。) を表し；および

【 化 6 0 】



は：

【 化 6 1 】



10

20

30

40

50

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

R1は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-基

10

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分岐鎖 $C_3 - C_6$ -アルキル-、または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し；

R2は水素原子を表し；

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-基；または $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

20

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-

から選択される置換基を表し；

R5は、水素原子または $C_1 - C_6$ -アルキル-から選択される置換基を表し；

30

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-基

40

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み；

Rは：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N

50

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

から選択される置換基を表し；

R' および R'' は、互いに無関係に；

10

C₁-C₆-アルキル-, C₃-C₁₀-シクロアルキル-, C₁-C₆-ハロアルキル-, C₁-C₃-アルコキシ-C₂-C₆-アルキル-基

から選択される置換基を表し；

nは0または1の整数を表す。)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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【0130】

第1の態様の第12の実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(1)(式中、

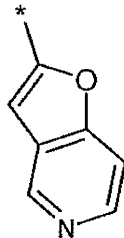
【化62】

20



は；

【化63】



30

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

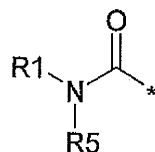
【化64】



は；

【化65】

40



基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表し；および

R1は；

フェニル-基、-N(R')R'', -OHまたはC₁-C₆-アルコキシ-基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖C₁

50

- C₆ - アルキル - または分岐鎖 C₃ - C₆ - アルキル - 基を表し ;

R₂は水素原子を表し ;

R₃は :

C₁ - C₆ - アルキル - 基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有6員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し ; および上記6員環環状アミン基は、0からなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を含み ;

R₄は :

水素原子

から選択される置換基を表し、

R₅は、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - から選択される置換基を表し ;

または :

R₁およびR₅は、これらが結合している窒素原子と共に、C₁ - C₆ - アルキル - 基で任意選択で置換される6員環ヘテロシクロアルキル基を形成し ;

上記6員環ヘテロシクロアルキル基は、Nからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含み ;

R' およびR'' は、互いに無関係に :

C₁ - C₆ - アルキル - 基

から選択される置換基を表し ;

nは1の整数を表す。)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、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

【 0 1 3 1 】

第1の態様の第13の実施形態によれば、本発明は、以下からなる群から選択される上述の一般式(1)の化合物を対象を含む :

N - ベンジル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ;

N - (3 - メトキシプロピル) - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ;

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ;

(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) { 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル } メタノン ;

N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ;

N - (2 - メトキシエチル) - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ;

N - [(2R) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ;

N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド ; および

N - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

【 0 1 3 2 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中 :

10

20

30

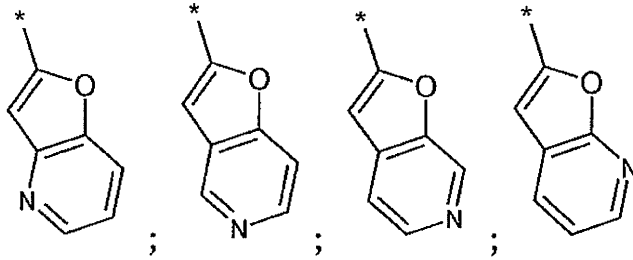
40

【化66】

A

は：

【化67】



10

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0133】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

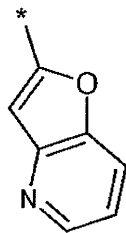
【化68】

20

A

は：

【化69】



30

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に関する。

【0134】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

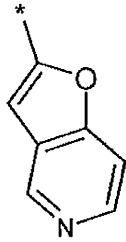
【化70】

A

40

は：

【化 7 1】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に 10
関する。

【0 1 3 5】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

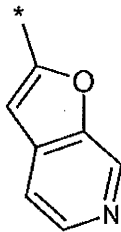
【化 7 2】

(A)

は；

【化 7 3】

20



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に 30
関する。

【0 1 3 6】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

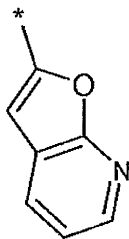
【化 7 4】

(A)

は；

【化 7 5】

40



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に
関する。

【0 1 3 7】

50

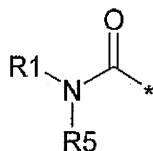
前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
【化76】

(E)

は：

$R1 - C - C - *$ 、 $R1 - CH = CH - *$ 、 $R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化77】



10

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0138】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
【化78】

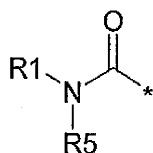
20

(E)

は：

$R1 - CH_2 - CH_2 - *$ または

【化79】



30

基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)から選択される基を表す。)の化合物に関する。

【0139】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
【化80】

(E)

40

は：

$R1 - CH_2 - CH_2 - *$ 基；

(式中、*は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に関する。

【0140】

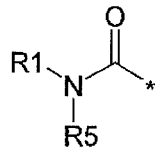
前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：
【化81】

(E)

50

は：

【化 8 2】



基；

(式中、* は、分子の残りの部分との上記基の結合点を示す。)を表す。)の化合物に関する。

10

【0141】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1は：

ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 C_1-C_6 -アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''基

20

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 C_1-C_6 -アルキル-、分岐鎖 C_3-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す。)の化合物に関する。

【0142】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1は、ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、 C_1-C_6 -アルキル-S-基

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 C_1-C_6 -アルキル-、分岐鎖 C_3-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す。)の化合物に関する。

【0143】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

40

R1は：

フェニル-基、-N(R')R''、-OHまたは C_1-C_6 -アルコキシ-基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される直鎖 C_1-C_6 -アルキル-または分岐鎖 C_3-C_6 -アルキル-基を表す。)の化合物に関する。

【0144】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R2は水素原子を表す。)の化合物に関する。

【0145】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R3は：

50

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル- $S-$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基；または $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【0146】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R3は：

ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-基；または $C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有4員環~7員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環~10員環環状アミン基は、O、NおよびSからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【0147】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R3は：

$C_1 - C_6$ -アルキル-基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される窒素原子含有6員環ヘテロシクロアルキル基から選択される置換基を表し、上記ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロシクロアルキル基の窒素環原子を介して分子の残りの部分に結合し；および上記6員環環状アミン基は、Oからなる群

から選択される1つの別のヘテロ原子を含む。)の化合物に関する。

【0148】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R4は：

水素原子、ハロゲン原子、-CN、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -ア

ルキル - S - 、 - S (= O) R ' 、 - S (= O) ₂R ' 、 - S (= O) ₂NH₂、 - S (= O) ₂NHR ' 、 - S (= O) ₂N (R ') R ' ' 、 - S (= O) (= NR ') R ' ' 基から選択される置換基を表す。
) の化合物に関する。

【 0 1 4 9 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式 (1) (式中 :

R4は :

水素原子、ハロゲン原子、 - CN、C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ; R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール - から選択される置換基を表す。) の化合物に関する。

10

【 0 1 5 0 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式 (1) (式中 :

R4は :

水素原子から選択される置換基を表す。) の化合物に関する。

【 0 1 5 1 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式 (1) (式中 :

R5は、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - から選択される置換基を表し ;

または :

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に :

ハロゲン原子、 - CN、C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ; R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール - ; - C (= O) NH₂、 - C (= O) N (H) R ' 、 - C (= O) N (R ') R ' ' 、 - C (= O) OH、 - C (= O) OR ' 、 - NH₂、 - NHR ' 、 - N (R ') R ' ' 、 - N (H) C (= O) R ' 、 - N (R ') C (= O) R ' 、 - N (H) S (= O) R ' 、 - N (R ') S (= O) R ' 、 - N (H) S (= O) ₂R ' 、 - N (R ') S (= O) ₂R ' 、 - N = S (= O) (R ') R ' ' 、 - OH、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 - OC (= O) R ' 、 - OC (= O) NH₂、 - OC (= O) NHR ' 、 - OC (= O) N (R ') R ' ' 、 - SH、C₁ - C₆ - アルキル - S - 、 - S (= O) R ' 、 - S (= O) ₂R ' 、 - S (= O) ₂NH₂、 - S (= O) ₂NHR ' 、 - S (= O) ₂N (R ') R ' ' 基

20

30

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し ;

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。) の化合物に関する。

【 0 1 5 2 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式 (1) (式中 :

R5は、水素原子またはC₁ - C₆ - アルキル - から選択される置換基を表す。) の化合物に関する。

【 0 1 5 3 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式 (1) (式中 :

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に :

ハロゲン原子、 - CN、C₁ - C₆ - アルキル - 、C₁ - C₆ - ハロアルキル - 、C₂ - C₆ - アルケニル - 、C₂ - C₆ - アルキニル - 、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール - ; R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール - ; - C (= O) NH₂、 - C (= O) N (H) R ' 、 - C (= O) N (R ') R ' ' 、 - C (= O) OH、 - C (= O) OR ' 、 - NH₂、 - NHR ' 、 - N (R ') R ' ' 、 - N (H) C (= O) R ' 、 - N (R ') C (= O) R ' 、 - N (H) S (= O) R ' 、 - N (R ') S (= O) R ' 、 - N (H) S (= O) ₂R ' 、 - N (R ') S (= O) ₂R ' 、 - N = S (= O) (R ') R ' ' 、 - OH、C₁ - C₆ - アルコキシ - 、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 、 - OC (= O) R ' 、 - OC (= O) NH₂、 - OC (= O) NHR ' 、 - OC (= O) N (R ') R ' ' 、 - SH、C₁ - C₆ - アル

40

50

キル - S - 、 - S (= O) R ' 、 - S (= O) ₂ R ' 、 - S (= O) ₂ NH₂ 、 - S (= O) ₂ NHR ' 、 - S (= O) ₂ N (R ') R ' ' 基

から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【 0 1 5 4 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：

ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【 0 1 5 5 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に：ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるアリール-；R置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換されるヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R'、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R'、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される置換基で互いに無関係に1回または複数回任意選択で置換される4員環、5員環、6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環または7員環ヘテロシクロアルキル基は、O、NおよびSからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【 0 1 5 6 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R5は、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-から選択される置換基を表し；

または：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に、C₁-C₆-アルキル-基で任意選択で置換される6員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環ヘテロシクロアルキル基は、Nからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

【 0 1 5 7 】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R1およびR5は、これらが結合している窒素原子と共に、C₁-C₆-アルキル-基で任意選択で置換される6員環ヘテロシクロアルキル基を形成し；

上記6員環ヘテロシクロアルキル基は、Nからなる群から選択される1つの別のヘテロ原子を任意選択で含む。)の化合物に関する。

10

20

30

40

50

【0158】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

Rは：

ハロゲン原子、-CN、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_2-C_6 -アルケ
ニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、4員環~10員環ヘテロシク
ロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')$
 R'' 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')$
 $C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')$
 $C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R''$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 -アル
コキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)N$
 HR' 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 C_1-C_6 -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基

から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0159】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R' および R'' は、互いに無関係に：

C_1-C_6 -アルキル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_1-C_3 -アルコキシ- C_2-C_6 -アルキル-基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0160】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

R' および R'' は、互いに無関係に： C_1-C_6 -アルキル-基から選択される置換基を表す。)の化合物に関する。

【0161】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは0、1、2、3または4の整数を表す。)の化合物に関する。

【0162】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは0の整数を表す。)の化合物に関する。

【0163】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは1の整数を表す。)の化合物に関する。

【0164】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは2の整数を表す。)の化合物に関する。

【0165】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは3の整数を表す。)の化合物に関する。

【0166】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは4の整数を表す。)の化合物に関する。

【0167】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、式(1)(式中：

nは0または1の整数を表す。)の化合物に関する

【0168】

前述の態様の別の実施形態において、本発明は、前述の実施形態のいずれかによる式(

1) の化合物の立体異性体、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化合物に関する。

【0169】

本発明は、上述の一般式(1)の本発明の化合物の任意の実施形態または態様における任意のサブコンビネーションに関する理解されるべきである。

【0170】

さらにとりわけ、本発明は、本明細書の以下の実施例の部に開示されている一般式(1)の化合物を対象を含む。

【0171】

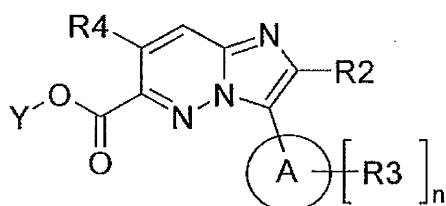
別の態様によれば、本発明は、本発明の化合物を調製する方法を対象を含み、上記方法は、本明細書の実験の部に記載のステップを含む。

10

【0172】

別の態様によれば、本発明は、一般式(1)の本発明の化合物の調製において、特に、本明細書に記述される方法において有用な中間化合物を対象を含む。特に、本発明は、一般式(F)：

【化83】



20

(F),

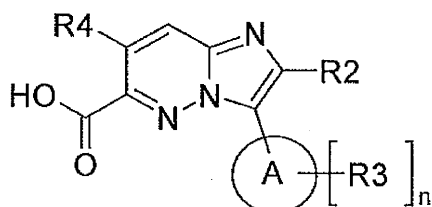
(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りであり、Yは、C₁-C₆-アルキル基を表す。)の化合物を対象を含む。

【0173】

別の態様によれば、本発明は、一般式(1)の本発明の化合物の調製において、特に、本明細書に記述される方法において有用な中間化合物を対象を含む。特に、本発明は、一般式(G)：

30

【化84】



40

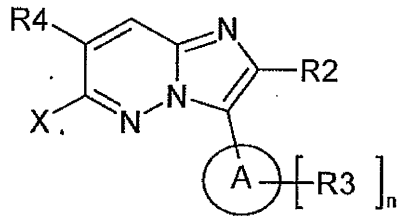
(G),

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである。)の化合物を対象を含む。

【0174】

さらに別の態様によれば、本発明は、一般式(E)：

【化 8 5】



(E),

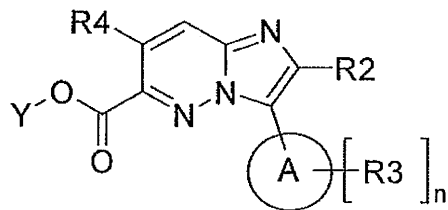
10

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りであり、式中、Xは、ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素またはヨウ素原子)、またはパーフルオロアルキルスルホナート基(例えば、トリフルオロメチルスルホナート基またはノナフルオロブチルスルホナート基など)などの、例えば、上で定義された一般式(1)の化合物の調製のための脱離基を表す。)の中間化合物の使用を対象を含む。

【0175】

さらに別の態様によれば、本発明は、一般式(F)：

【化 8 6】



(F),

20

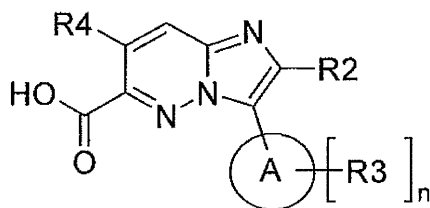
(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りであり、Yは、上で定義された一般式(1)の化合物の調製のためのC₁-C₆-アルキル基を表す。)の中間化合物の使用を対象を含む。

30

【0176】

さらに別の態様によれば、本発明は、上で定義された一般式(1)の化合物の調製のための一般式(G)：

【化 8 7】



(G),

40

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである。)の中間化合物の使用を対象を含む。

【0177】

本明細書に記載の式(1)の化合物の合成のために用いられる中間体、ならびに式(1)

50

の化合物の合成のためのその使用が本発明の1つの別の態様である。好ましい中間体は、以下で開示する中間体実施例である。

【0178】

実験の部

以下の表は、この段落および実施例の部で用いられる略記を一覧にしたものである。

【0179】

【表1】

略記	説明
DMSO	ジメチルスルホキシド
THF	テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran)
TBAF	N, N, N-トリブチルブタン-1-アミニウムフルオリド
NMR	核磁気共鳴
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド (dimethylformamide)
TFA	トリフルオロ酢酸
MS	質量分析
R _t	保持時間
HPLC, LC	高速液体クロマトグラフィー
H	時間
Min	分
HATU	N- [(ジメチルアミノ) -1H-1, 2, 3-トリアゾロー [4, 5-b] ピリジン-1-イルメチレン] -N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファートN-オキシド

10

20

【0180】

化合物の合成 (概要) :

本発明の化合物は、以下の部に記載の通り (as described) 調製することができる。以下で説明するスキーム1および手順は、本発明の一般式(1)の化合物への一般的な合成経路を示しており、限定するためのものではない。スキーム1に例示した変換の順序を様々に変更できることは当業者には明らかである。したがって、スキーム1に例示した変換の順序は、限定するためのものではない。さらに、いずれかの置換基、R1、R2、R3、R4、AおよびYの相互変換は、例示した変換の前および/または後に実現することができる。これらの変更は、保護基の導入、保護基の切断、官能基の交換、還元または酸化、ハロゲン化、メタル化反応、置換あるいは当業者に既知のその他の反応などにすることができる。これらの変換には、置換基の別の相互変換を可能にする官能基を導入する変換が含まれる。適切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、P. G. M. Wuts and T. W. Greene in "Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition, Wiley 2006を参照)。具体例を以下の段落で説明する。さらに、2つ以上の連続するステップが、当業者に周知の通り、上記ステップの間に実施されるワークアップを行わずに、例えば、「ワンポット」反応で実施されてもよい可能性がある。

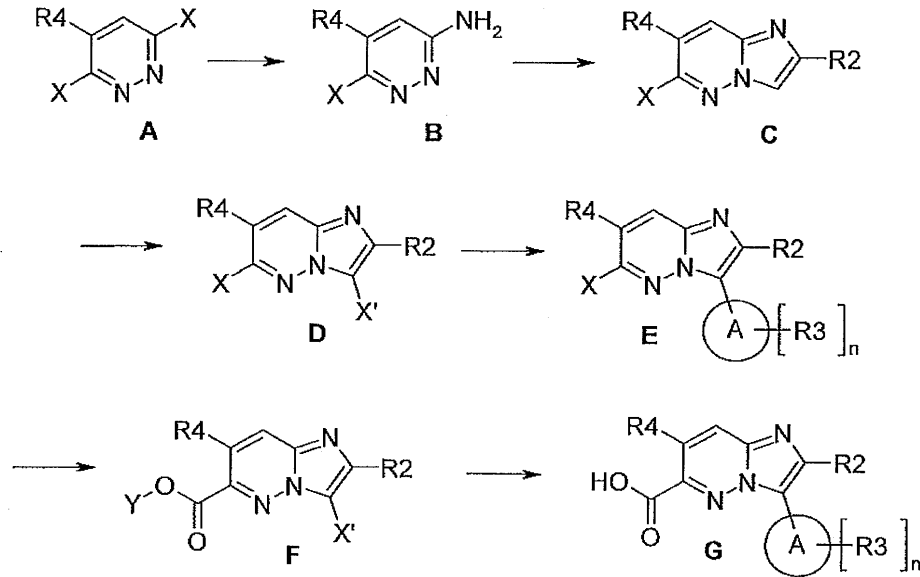
30

40

【0181】

スキーム1:

【化 8 8】



10

式中、A、R₁、R₂、R₃、R₄およびnは上で定義された通りであり、XおよびX'は、ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素またはヨウ素原子）、または、例えば、パーフルオロアルキルスルホナート基（例えば、トリフルオロメチルスルホナート基、ノナフルオロブチルスルホナート基など）などの脱離基を表し、Yは、C₁-C₆-アルキル基（例えば、メチルまたはエチルなど）を表す。

20

【0182】

第1のステップでは、式Aの化合物、すなわち、適したX置換基を持つジクロロピリダジンを高温および高圧でアンモニアと反応させて、一般式Bの化合物を得ることができる〔国際公開第200733080号パンフレット（その全体が参照により本明細書に組み込まれる。）と同様〕。

第2のステップでは、一般式Bの化合物（a compound fo general formula B）が、例えば、クロロアセトアルデヒドまたはブromoアセトアルデヒドジアセタールと反応して、二環系のCを与える〔DE102006029447（その全体が参照により本明細書に組み込まれる。）と同様〕。

30

【0183】

一般式Dの化合物を与える二環系の3位の活性化は、例えば、N-プロモスクシンイミドまたはN-ヨードスクシンイミドをそれぞれ用いた一般式Cの化合物の臭素化またはヨウ素化によって行うことができる。

【0184】

第4のステップでは、残基A-[R₃]_nの導入を、例えばボロン酸またはスタンナンを用いる、適切に触媒したクロスカップリング反応を利用して行うことができ、この結果、一般式Eの化合物が得られる。

【0185】

第5のステップでは、エステル部分Y-O-C(=O)の導入を、一酸化炭素およびアルコール（例えばメタノール）を用い、適した触媒（例えば1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）ジクロリド）を用いて行うことができ、この結果、一般式Fの化合物が得られる。

40

【0186】

第6のステップでは、一般式Fの化合物が、例えば、適した塩基（例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム）を用いる水中での反応によりけん化され、この結果、一般式Gの化合物が得られる。

【0187】

一般式EおよびGの化合物からの本発明の実施例の調製は、様々な方法で、例えば以下で

50

説明する方法により行うことができる。

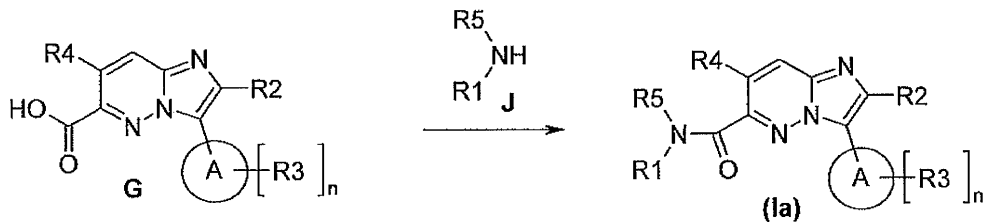
【0188】

例えば、一般式Gの化合物から出発する実施例の合成は、スキーム2で概説の通り行うことができる。

【0189】

スキーム2：

【化89】



10

一般式Gの化合物は、様々なアミド側鎖を導入するための中心的な中間体として役目を果たし、この結果、一般式(1a)のイミダゾピリダジニル-アミドが得られる。側鎖の導入は、例えば、一般式Jのアミンを用い、標準的なアミドカップリングの方法を適用して、例えば、適したカップリング試薬(例えば、HATUまたは2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシドなど)および適した塩基(例えばヒューニツヒ塩基など)の使用などにより行うことができる。側鎖の特性に応じて、これらの反応を高温で行う必要があることがある。所望の反応を妨げる恐れのある官能基を適した保護基で修飾した側鎖を導入する必要があることもある。

20

【0190】

あるいは、酸塩化物または無水物は、塩基の存在下で標準的な方法を用いて式Gの化合物から得られるが、これらを一般式(1a)の化合物の生成に用いることもできる。

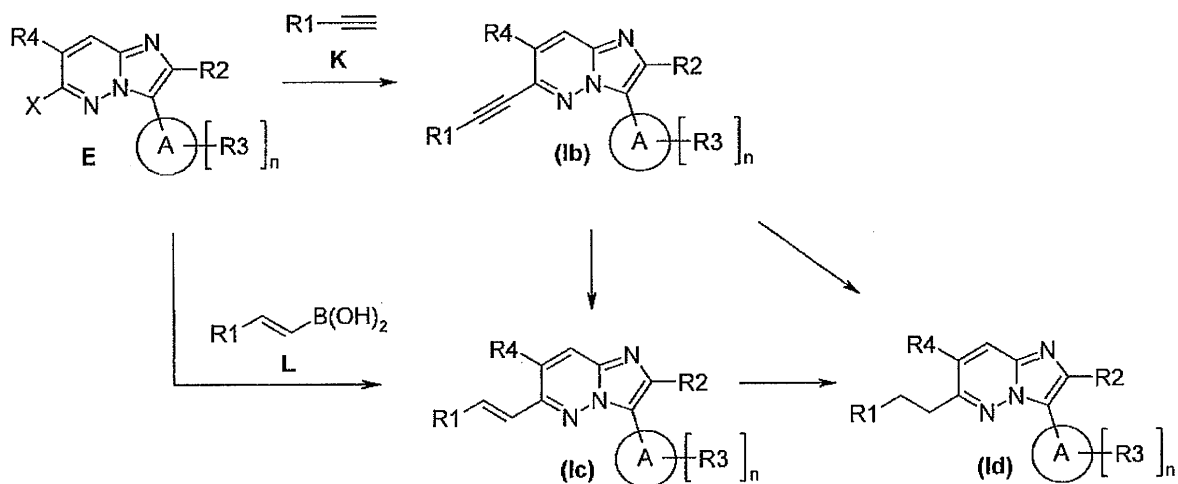
【0191】

例えば、一般式Eの化合物から出発する実施例の合成は、スキーム3で概説の通り行うことができる。

【0192】

スキーム3：

【化90】



40

一般式Eの化合物は、 C_2 -アルキニレン部分(C≡C)、 C_2 -アルケニレン部分(HC=CH)または C_2 -アルキレン部分(H₂C-CH₂)を含む様々な側鎖を導入するための中心的な中間体として役目を果たし、この結果、一般式(1b)、(1c)および(1d)のそれぞれのイミダゾピリダジニル化合物が得られる。

50

【0193】

側鎖の導入は、例えば、カップリングの方法を適用して、例えば、ヨウ化銅(I)の存在下で高温を用いて、適したカップリング試薬（例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドなど）および適した塩基（例えばトリエチルアミンなど）を使用するなどにより、一般式Eの化合物と一般式Kのアセチレンをカップリングすることによって行うことができ、一般式(lb)の化合物を与える。所望の反応を妨げる恐れのある官能基に適した保護基で修飾した側鎖を導入する必要があることがある。

【0194】

あるいは、側鎖の導入は、例えば、カップリングの方法を適用して、例えば高温を用いて、適したカップリング試薬（例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドおよびトリフェニルホスフィンなど）および適した塩基（例えば炭酸カリウムなど）を使用するなどにより、一般式Eの化合物と一般式Lのボロン酸をカップリングすることによって行うことができ、一般式(lc)の化合物を与える。所望の反応を妨げる恐れのある官能基に適した保護基で修飾した側鎖を導入する必要があることがある。

10

【0195】

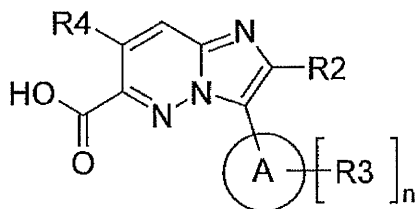
一般式(lb)の化合物(compounds)は、当業者に周知の水素化(hydrogenation)触媒および反応条件を用いて、部分的な水素化により、一般式(lc)の化合物に転換することができ、または完全な水素化により一般式(ld)の化合物に転換することができる。一般式(lc)の化合物(compounds)は、当業者に周知の水素化(hydrogenation)触媒および反応条件を用いて、水素化により一般式(ld)の化合物に転換することができる。

20

【0196】

本発明のある実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(la)の化合物を調製する方法にも関し、上記方法は、一般式(G)：

【化91】

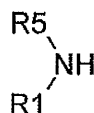


30

(G),

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(l)の化合物のために定義した通りである。)の中間化合物を、一般式(J)：

【化92】

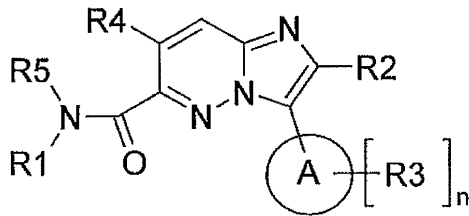


40

(J),

(式中、R1およびR5は、上述の一般式(l)の化合物のために定義した通りである。)の化合物と反応させ、それによって、一般式(la)：

【化93】



(Ia),

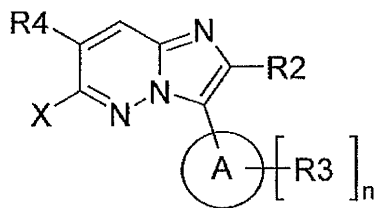
10

(式中、A、R1、R2、R3、R4、R5およびnは、上述の一般式(I)の化合物のために定義した通りである。)の化合物を与えるステップを含む。

【0197】

本発明のある実施形態によれば、本発明は、上述の一般式(Ib)の化合物を調製する方法にも関し、上記方法は、一般式(E)：

【化94】



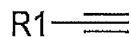
20

(E),

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(I)の化合物のために定義した通りであり、Xは、ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素またはヨウ素原子)、または、例えば、パーフルオロアルキルスルホナート基(例えば、トリフルオロメチルスルホナート基、ノナフルオロブチルスルホナート基など)などの脱離基を表す。)の中間化合物を、一般式(K)：

30

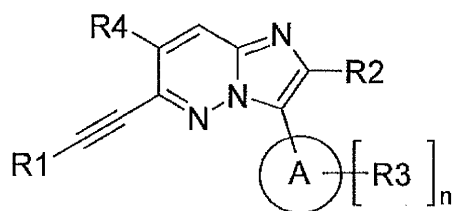
【化95】



(K),

(式中、R1は、上述の一般式(I)の化合物のために定義した通りである。)の化合物と反応させ、それによって、一般式(Ib)：

【化96】



40

(Ib),

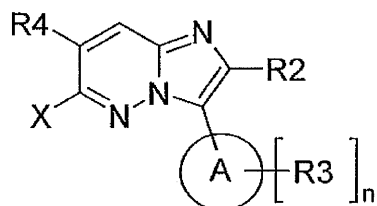
(式中、A、R1、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(I)の化合物のために定義した通りである。)の化合物を与えるステップを含む。

50

【 0 1 9 8 】

本発明のある実施形態によれば、本発明は、上述の一般式 (1c) の化合物を調製する方法にも関し、上記方法は、一般式 (E) :

【化 9 7 】



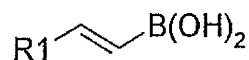
10

(E),

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式 (1) の化合物のために定義した通りであり、Xは、ハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素またはヨウ素原子)、または、例えば、パーフルオロアルキルスルホナート基 (例えば、トリフルオロメチルスルホナート基、ノナフルオロブチルスルホナート基など) などの脱離基を表す。) の中間化合物を、一般式 (L) :

【化 9 8 】

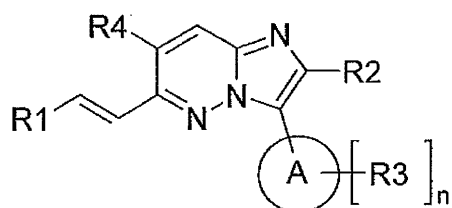
20



(L),

(式中、R1は、上述の一般式 (1) の化合物のために定義した通りである。) の化合物と反応させ、それによって、一般式 (1c) :

【化 9 9 】



30

(1c),

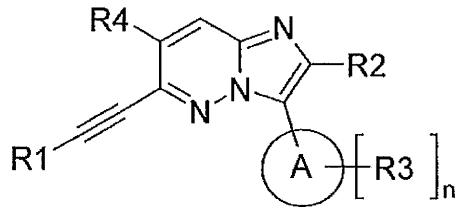
(式中、A、R1、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式 (1) の化合物のために定義した通りである。) の化合物を与えるステップを含む。

【 0 1 9 9 】

40

本発明のある実施形態によれば、本発明は、上述の一般式 (1d) の化合物を調製する方法にも関し、上記方法は、一般式 (1b) :

【化100】

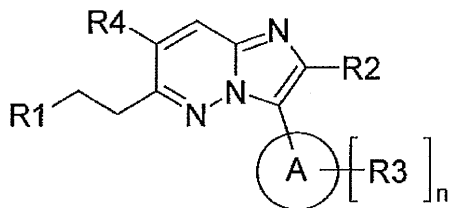


(1b),

10

(式中、A、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである。)の中間化合物を、水素化触媒の存在下で水素と反応させ、それによって、一般式(1d)：

【化101】



(1d),

20

(式中、A、R1、R2、R3、R4およびnは、上述の一般式(1)の化合物のために定義した通りである。)の化合物を与えるステップを含む。

【0200】

一般の部

化学名は、ACD/Name Batch Version 12.01を用いて生成した。

【0201】

実験の部に合成が記載されていない試薬はすべて、市販されているか、または文献に記載の通り合成される。

30

【0202】

HPLC方法：

方法1：

装置：Waters Acquity UPLCMS ZQ4000；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.05vol%ギ酸、溶離液B：アセトニトリル + 0.05vol%ギ酸、勾配：0~1.6min 1~99%B、1.6~2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μL；DADスキャン：210~400nm；ELSD

【0203】

方法2：

装置：Waters Acquity UPLCMS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.1vol%ギ酸(95%)、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0~1.6min 1~99%B、1.6~2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μL；DADスキャン：210~400nm；ELSD

40

【0204】

方法3：

装置：Waters Acquity UPLCMS SQD；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm、50 × 2.1mm；溶離液A：水 + 0.05vol%ギ酸(95%)、溶離液B：アセトニトリル + 0.05vol%ギ酸(95%)、勾配：0~1.6min 1~99%B、1.6~2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温

50

度：60；注入：2 μ L；DADスキャン：210～400nm；ELSD

【0205】

方法4

装置：Waters Acquity UPLC - MS SQD；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 \times 2.1mm；溶離液A：水+0.1vol%ギ酸（99%）、溶離液B：アセトニトリル；勾配：0～1.6min 1～99%B、1.6～2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μ L；DADスキャン：210～400nm；ELSD。

【0206】

方法4'

MS装置：Waters ZQ；HPLC装置：Waters UPLC Acquity；カラム：Acquity BEH C18（Waters）、50mm \times 2.1mm、1.7 μ m；溶離液A：水+0.1vol%ギ酸、溶離液B：アセトニトリル（Lichrosolv Merck）；勾配：0.0min 99vol%A～1.6min 1vol%A～1.8min 1vol%A～1.81min 99vol%A～2.0min 99vol%A；温度：60；流量：0.8mL/min；UV検出PDA210～400nm

10

【0207】

方法5

装置：Waters Acquity UPLCMS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、50 \times 2.1mm；溶離液A：水+0.2vol.%アンモニア（32%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0～1.6min 1～99%B、1.6～2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μ L；DADスキャン：210～400nm；ELSD。

20

【0208】

方法6

装置：Waters Acquity UPLC - MS SQD；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 \times 2.1mm；溶離液A：水+0.2vol.%アンモニア（32%）、溶離液B：アセトニトリル、勾配：0～1.6min 1～99%B、1.6～2.0min 99%B；流量0.8mL/min；温度：60；注入：2 μ L；DADスキャン：210～400nm；ELSD。

【0209】

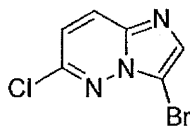
中間体

中間体1

3-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

30

【化102】



3-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、例えば、国際公開第2007/147646号パンフレットまたはDE10 2006 029447に記載の通り、例えば、以下の通り合成した：

ステップ1：6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの調製：

【化103】

40



5.0g（38.6mmol）の3-アミノ-6-クロロピリダジンを4.7mL（40mmol）のクロロアセトアルデヒド（水中で55%強度）と共に15mLのn-ブタノール中、120 $^{\circ}$ で5日間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出した。次いで、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を真空中で除去した。シリカゲルでのクロマトグラフィーによる最後の精製において、4.17g（70%）の所望の生成物を非晶質の白色固体の形態で単離した。

50

^1H -NMR (クロロホルム-d) : [ppm] = 7.06 (d, 1H) ; 7.79 (d, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 7.96 (d, 1H)。

ステップ2: 3-ブロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの調製
【化104】



478mg (3.11mmol) の6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンをアルゴン下、10mLのクロロホルムに導入し、氷中で冷却しながら、664mg (3.73mmol) のN-ブロモスクシンイミドを加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水および酢酸エチルと混合し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた後、相を分離した。水性相を酢酸エチルでさらに3回抽出した。次いで、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥した。真空中での溶媒の最後の除去において、所望の生成物を非晶質の白色固体の形態で定量的収率で単離し、この生成物をクロマトグラフィーでさらに精製することなく、その後の反応で使用した。

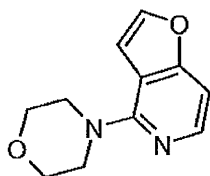
^1H -NMR (クロロホルム-d) : [ppm] = 7.12 (d, 1H) ; 7.79 (s, 1H) ; 7.90 (d, 1H)。

【0210】

中間体2

4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン

【化105】



4-クロロフロ[3,2-c]ピリジン (12.0g) とモルホリン (34g) の混合物を電子レンジ内で180℃まで2時間加熱した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を半飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。アミノ相シリカゲル (slicagel) クロマトグラフィーにより、13.4gの表題化合物を得た。

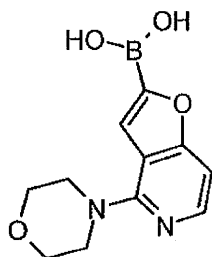
LCMS (方法5) : $R_t = 0.88\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 205 [M+H]^+$ 。

【0211】

中間体3

[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]ボロン酸

【化106】



無水THF (190mL) 中の4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン (15.8g) の攪拌溶液に、ヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液 (46.5mL ; c=2.5M) を-78℃で加えた。溶液を-78℃で1.5時間攪拌した。トリイソプロピルポラート (23.8g) を-

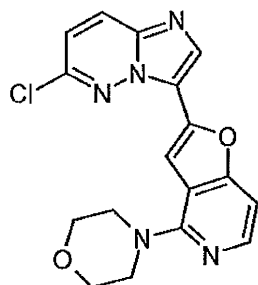
78 で加え、混合物を -78 で0.5時間攪拌し、16時間以内に室温まで昇温した。水を加え、反応混合物を15分間攪拌して溶媒を真空中で除去した。再び水を加え、混合物を凍結乾燥し、24.3gの表題化合物を未精製の生成物として得た（計算純度：78%）。この化合物は、さらに精製することなく使用した。

【0212】

中間体4

6-クロロ-3-[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化107】



10

1-プロパノール（170mL）中の3-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン（5.52g）の攪拌溶液に、炭酸カリウム溶液（36mL；c=2M）、未精製の[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]ボロン酸（72%w/w；9.0g）、トリフェニルホスフィン（623mg）およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド（1.70g）を加えた。混合物を1時間加熱還流した。温かい混合物をCeliteに通して濾過し、溶媒を真空中で除去した。重炭酸ナトリウムの半飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンとメタノールの混合物で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥（硫酸ナトリウム）して溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、4.28gの表題化合物を得た。

20

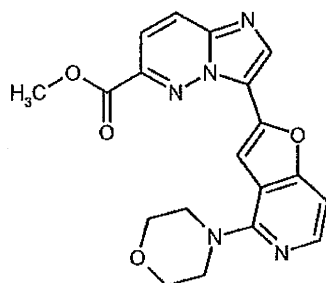
LCMS（方法5）： $R_t = 1.11\text{min}$ ；MS（ESIpos） $m/z = 356 [M+H]^+$ 。

【0213】

中間体5

メチル3-[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

【化108】



40

90mLオートクレーブ容器内で、メタノール（50mL）とTHF（5mL）の混合物中の6-クロロ-3-[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジンの懸濁液に、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド（1.9g）およびトリエチルアミン（1.8mL）を加えた。混合物を一酸化炭素ガスで3回フラッシングし、圧力11.88バールに達するまで一酸化炭素ガスを加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。（8.87バールまで圧力低下）。過剰圧を解放して混合物を排出し、圧力12.11バールに達するまで一酸化炭素ガスで再び満たした。混合物を80 まで一晩加熱し、冷却して室温まで戻した（6.67バールまで圧力低下）

50

。過剰圧を解放して混合物を排出し、アルゴンで再び満たした。溶液を濾過し、固体を回収して2.3gの表題化合物を得た。この化合物は、さらに精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、クロロホルム-d)、 [ppm] = 3.83 (4H)、3.93 - 4.00 (4H)、4.10 (3H)、7.04 (1H)、7.88 (1H)、7.96 (1H)、8.11 (1H)、8.18 (1H)、8.44 (1H)。

LC-MS (方法5) : $R_t = 1.06\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 380$ [M+H] $^+$ 。

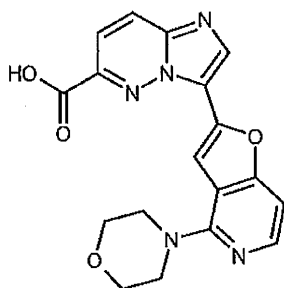
【0214】

中間体6

3-[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸

10

【化109】



20

テトラヒドロフラン (26mL) 中のメチル3-[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート (2.2g)、メタノール (7mL) および水 (7mL) の攪拌溶液に、水 (17mL) に溶解した水酸化リチウム (0.42g) の溶液を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。水を加え、酸性のpHに達するまで塩酸の水溶液 (c=4N) を加えると、黄色固体が沈殿した。固体を濾過により回収し、水およびエタノールで洗い、真空オープン内で60 で乾燥して1.8gの表題化合物を得た。この化合物は、さらに精製することなく次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO-d₆、検出信号)、 [ppm] = 3.66 (4H)、3.76 (4H)、7.14 (1H)、7.82 (1H)、7.95 (1H)、8.03 (1H)、8.38 (1H)、8.44 (1H)。

30

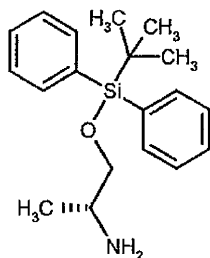
LC-MS (方法5) : $R_t = 0.53\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 366$ [M+H] $^+$ 。

【0215】

中間体7

(2R)-1-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}プロパン-2-アミン

【化110】



40

DMF (30mL) 中のtert-ブチル(クロロ)ジフェニルシラン (1.25mL) の攪拌溶液に、イミダゾール (680mg) および (2R)-2-アミノプロパン-1-オール (300mg) を室温でゆっくりと加えた。混合物を室温で24時間攪拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、690mgの表題化合物を得た。

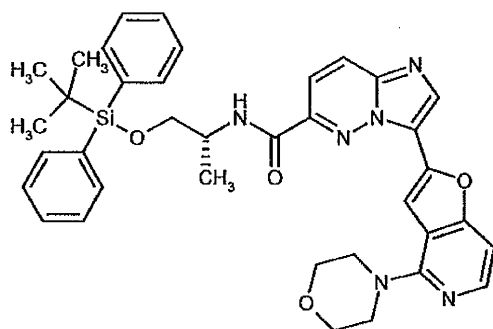
LC-MS (方法5) : $R_t = 1.56\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 314$ [M+H] $^+$ 。

【0216】

50

中間体8

N - [(2R) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド
【化 1 1 1】



10

酢酸エチル (2.5mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (80mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (114 μL)、(2R) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - アミン (91mg) および 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2, 4, 6 - トリオキシド (234 μL; 酢酸エチル中 50% w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 まで 15 分間加熱した。重炭酸ナトリウムの半飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。アミノ相シリカゲルクロマトグラフィーにより、64mg の表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) , [ppm] = 0.88 - 1.01 (9H) , 1.28 (3H) , 3.58 - 3.79 (10H) , 4.29 (1H) , 7.11 (1H) , 7.26 - 7.43 (6H) , 7.53 - 7.63 (4H) , 7.75 (1H) , 7.99 (1H) , 8.02 (1H) , 8.38 (1H) , 8.42 (1H) , 8.80 (1H)

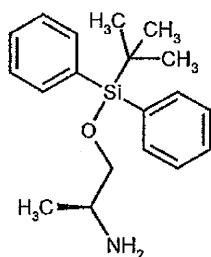
LC - MS (方法 5) : $R_t = 1.68\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 661 [M+H]^+$ 。

30

【 0 2 1 7 】

中間体9

(2S) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - アミン
【化 1 1 2】



40

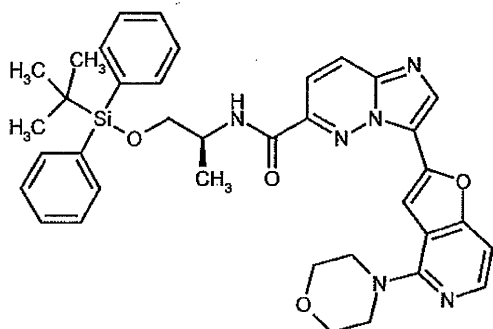
(2S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールで出発して、(2R) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - アミンの調製手順と同様に (2S) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - アミンを調製した。

【 0 2 1 8 】

中間体10

N - [(2S) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

【化 1 1 3】



10

酢酸エチル (3.7mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (120mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニッヒ塩基 (172 μ L)、(2S) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - アミン (330mg) および 2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2, 4, 6 - トリオキシド (351 μ L; 酢酸エチル中 50% w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 まで 15 分間加熱した。重炭酸ナトリウムの半飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィにより、130mg の表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) , [ppm] = 0.94 (9H) , 1.28 (3H) , 3.57 - 3.79 (10H) , 4.19 - 4.37 (1H) , 7.11 (1H) , 7.29 - 7.43 (6H) , 7.55 - 7.63 (4H) , 7.74 (1H) , 7.99 (1H) , 8.02 (1H) , 8.38 (1H) , 8.42 (1H) , 8.84 (1H) .

LC - MS (方法 5) : $R_t = 1.68\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 661 [M+H]^+$.

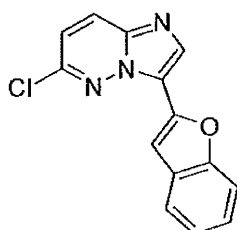
【 0 2 1 9 】

中間体 11

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

【化 1 1 4】

30



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

40

400mL の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発させた後、得られた固形物を 40mL のジクロロメタンとメタノールの混合物 (8:2) 中でほぐし、濾過して取り出し、真空中で乾燥して、5.42g (44%) の表題化合物を固形物として得た。

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

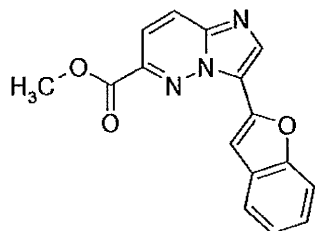
LCMS (方法 1) : $R_t = 1.35\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 270 [M+H]^+$.

【 0 2 2 0 】

50

中間体12

メチル3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート
【化115】



10

1. 2Lオートクレーブ容器内で、メタノール(210mL)とTHF(21mL)の混合物中の3-(1-ベンゾフラン(Benzofur)-2-イル)-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンの懸濁液に、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド(6.5g)およびトリエチルアミン(6.0mL)を加えた。混合物を一酸化炭素ガスで3回フラッシングし、圧力11.08バールに達するまで一酸化炭素ガスを加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。(10.15バールまで圧力低下)。過剰圧を解放して混合物を排出し、圧力11.66バールに達するまで一酸化炭素ガスで再び満たした。混合物を80℃まで一晩加熱し、冷却して室温まで戻した(10.73バールまで圧力低下)。過剰圧を解放して混合物を排出し、アルゴンで再び満たした。溶液をメンブランフィルター(0.45μm)に通して濾過し、固体を回収してジクロロメタンに溶解し、アミノ相シリカゲルカラムに通して濾過し、溶媒を真空中で除去して黄色固体を得た。固体を温エタノールと共に粉碎して、4.0gの表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz、クロロホルム-d)、[ppm] = 4.13 (3H)、7.24 - 7.31 (1H)、7.31 - 7.38 (1H)、7.56 (1H)、7.66 - 7.72 (1H)、7.81 (1H)、7.84 (1H)、8.14 (1H)、8.46 (1H)。

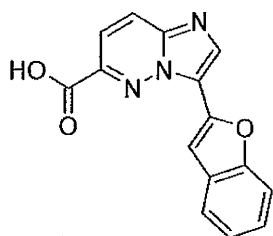
LC-MS (方法2) : $R_t = 1.20\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 294 [M+H]^+$ 。

【0221】

中間体13

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸
【化116】

30



テトラヒドロフラン(63mL)中のメチル3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(4.0g)、メタノール(16mL)および水(16mL)の攪拌溶液に、水(40mL)に溶解した水酸化リチウム(0.98g)の溶液を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。有機溶媒を真空中で除去した。水を加え、酸性のpHに達するまで塩酸の水溶液(c=4N)を加えると、黄色固体が沈殿した。固体を濾過により回収して水で洗い、真空オーブン内で60℃で乾燥して3.7gの表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Pyr), [ppm] = 7.26 - 7.32 (1H), 7.37 (1H), 7.61 - 7.65 (1H), 7.68 (1H), 8.11 (1H), 8.29 (1H), 8.33 (1H), 8.66 (1H)。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.94\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 280 [M+H]^+$ 。

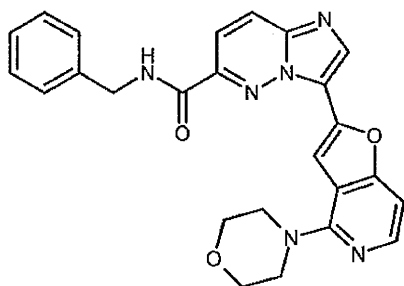
【実施例】

【0222】

実施例1

50

N - ベンジル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル]
イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド
【化 1 1 7】



10

酢酸エチル (2 . 5mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン
- 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (80mg) の 攪拌懸濁液に、
ヒューニツヒ塩基 (114 μ L)、ベンジルアミン (31 μ L) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル -
1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド (234 μ L ; 酢
酸エチル中 50% w / w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 まで 15 分間加熱した。黄
色固体を濾過により回収してエタノールおよびヘキサンで洗い、37mg の表題化合物を得た
。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) , [ppm] = 3 . 54 - 3 . 67 (8H) , 4 . 60 (2H) , 7 . 1
5 (1H) , 7 . 24 - 7 . 30 (1H) , 7 . 32 - 7 . 42 (4H) , 7 . 84 (1H) , 8 . 05 (1H) , 8 . 07
(1H) , 8 . 44 (1H) , 8 . 46 (1H) , 9 . 69 (1H) .

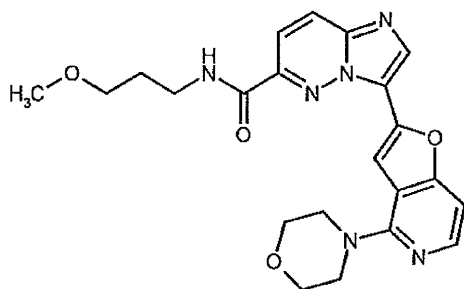
20

LC - MS (方法 5) : R_t = 1 . 17min ; MS (ESIpos) m/z = 455 [M + H] $^+$.

【 0 2 2 3 】

実施例 2

N - (3 - メトキシプロピル) - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン
- 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド
【化 1 1 8】



30

酢酸エチル (3 . 1mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン
- 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (100mg) の 攪拌懸濁液に、
ヒューニツヒ塩基 (143 μ L)、3 - メトキシプロパン - 1 - アミン (37 μ L) および 2 , 4 , 6
- トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2 , 4 , 6 - トリオキ
シド (314 μ L ; 酢酸エチル中 50% w / w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 まで 15
分間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。塩化アンモニウムの半飽和溶液を加え、混合
物をジクロロメタンで抽出した。溶液をアミノ相シリカゲルカラムに通して濾過した。溶
液を真空中で濃縮し、残留物をジクロロメタンとヘキサンの混合物と共に粉碎して、60mg
の表題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO - d_6) , [ppm] = 1 . 84 (2H) , 3 . 22 (3H) , 3 . 35 - 3 . 4
5 (4H) , 3 . 67 - 3 . 73 (4H) , 3 . 74 - 3 . 81 (4H) , 7 . 13 (1H) , 7 . 77 (1H) , 7 . 99
(1H) , 8 . 03 (1H) , 8 . 34 - 8 . 44 (2H) , 9 . 03 (1H) .

LC - MS (方法 2) : R_t = 0 . 74min ; MS (ESIpos) m/z = 437 [M + H] $^+$.

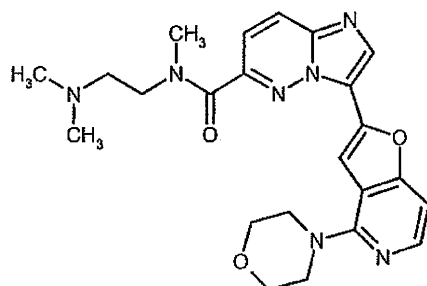
【 0 2 2 4 】

50

実施例3

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - メチル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

【化 1 1 9】



10

酢酸エチル (2 . 5mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (80mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (114 μ L)、N, N, N' - トリメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン (30mg) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド (234 μ L ; 酢酸エチル中 50% w / w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 $^{\circ}$ C まで 15 分間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。塩化アンモニウムの半飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。溶液をアミノ相シリカゲルカラムに通して濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、35mg の表題化合物を得た。

20

1 H - NMR (300MHz、クロロホルム - d)、 [ppm] = 1 . 88 - 2 . 45 (6H)、2 . 47 - 2 . 76 (2H)、3 . 16 - 3 . 38 (3H)、3 . 58 (1H)、3 . 70 - 3 . 83 (5H)、3 . 86 - 3 . 98 (4H)、7 . 04 (1H)、7 . 37 - 7 . 55 (1H)、7 . 60 (1H)、8 . 07 - 8 . 21 (2H)、8 . 36 (1H)。

LC - MS (方法 6) : R_t = 0 . 93min ; MS (ES|pos) m / z = 450 [M + H] $^{+}$ 。

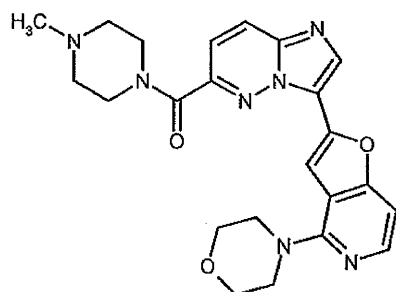
【 0 2 2 5】

実施例4

(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) { 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ - [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - イル } メタノン

30

【化 1 2 0】



40

酢酸エチル (2 . 5mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (80mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (114 μ L)、1 - メチルピペラジン (23 μ L) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド (234 μ L ; 酢酸エチル中 50% w / w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 $^{\circ}$ C まで 15 分間加熱した。黄色固体を濾過により回収してエタノールおよびヘキサンで洗い、39mg の表題化合物を得た。

1 H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆)、 [ppm] = 2 . 22 (3H)、2 . 33 (2H)、2 . 41 - 2 . 45 (2H)、3 . 59 - 3 . 63 (2H)、3 . 64 - 3 . 68 (4H)、3 . 69 - 3 . 73 (2H)、3 . 76 - 3 . 8

50

1 (4H) , 7 . 15 (1H) , 7 . 50 (1H) , 7 . 64 (1H) , 8 . 04 (1H) , 8 . 33 - 8 . 42 (2H)

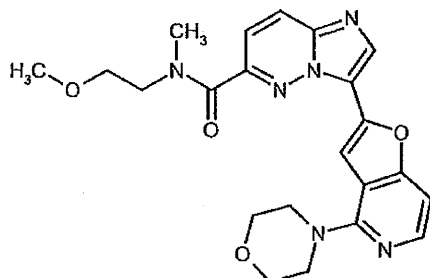
LC - MS (方法6) : $R_t = 0 . 90\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 448 [M+H]^+$.

【 0 2 2 6 】

実施例5

N - (2 - メトキシエチル) - N - メチル - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

【 化 1 2 1 】



10

酢酸エチル (2 . 5mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (80mg) の 攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (114 μL)、2 - メトキシ - N - メチルエタンアミン (26mg) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド (234 μL ; 酢酸エチル中 50% w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 まで 15 分間加熱した。重炭酸ナトリウムの半飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。アミノ相シリカゲルクロマトグラフィーと、その後のシリカゲルクロマトグラフィーおよび分取逆相 HPLC により、46mg の表題化合物を得た。

20

^1H - NMR (400 MHz , DMSO - d_6) , [ppm] = 3 . 08 (3H) , 3 . 21 - 3 . 33 (3H) , 3 . 47 (1H) , 3 . 59 - 3 . 74 (7H) , 3 . 77 (4H) , 7 . 14 (1H) , 7 . 40 - 7 . 56 (1H) , 7 . 63 (1H) , 8 . 03 (1H) , 8 . 32 - 8 . 40 (2H) .

LC - MS (方法5) : $R_t = 0 . 96\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 437 [M+H]^+$.

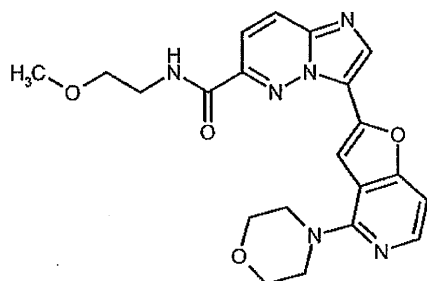
【 0 2 2 7 】

30

実施例6

N - (2 - メトキシエチル) - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

【 化 1 2 2 】



40

酢酸エチル (2 . 5mL) 中の 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸 (80mg) の 攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (114 μL)、2 - メトキシエタンアミン (22mg) および 2 , 4 , 6 - トリプロピル - 1 , 3 , 5 , 2 , 4 , 6 - トリオキサトリホスフィナン - 2 , 4 , 6 - トリオキシド (234 μL ; 酢酸エチル中 50% w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で 100 まで 15 分間加熱した。黄色固体を濾過により回収してエタノールおよびヘキサンで洗い、固体を得た。この固体を分取逆相 HPLC により精製して、42mg の表題化合物を得た。

^1H - NMR (400 MHz , DMSO - d_6) , [ppm] = 3 . 28 (3H) , 3 . 49 - 3 . 55 (4H) , 3 . 6

50

7 - 3.73 (4H) , 3.76 - 3.82 (4H) , 7.13 (1H) , 7.78 (1H) , 7.97 - 8.12 (2H) , 8.31 - 8.49 (2H) , 9.08 (1H) .

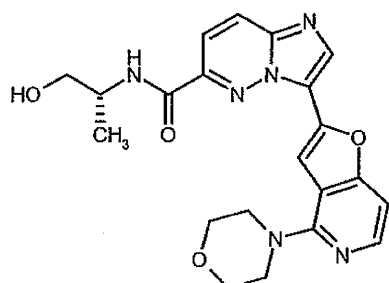
LC - MS (方法5) : $R_t = 0.97\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 423 [M+H]^+$.

【0228】

実施例7

N - [(2R) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

【化123】



10

THF (4.7mL) 中の N - [(2R) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド (60mg) の攪拌溶液に、THF 中の TBAF の溶液 (0.18mL ; $c = 1.0M$) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。重炭酸ナトリウムの半飽和溶液を加え、混合物を酢酸エチルおよびメタノール (100 : 1) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより固体を得た。この固体をジクロロメタンとヘキサンの混合物と共に粉砕して、34mg の表題化合物を得た。

20

1H - NMR (300 MHz , DMSO - d_6) , [ppm] = 1.20 (3H) , 3.38 - 3.56 (2H) , 3.66 - 3.81 (8H) , 3.96 - 4.17 (1H) , 4.85 (1H) , 7.12 (1H) , 7.77 (1H) , 8.00 (1H) , 8.03 (1H) , 8.39 (1H) , 8.43 (1H) , 8.74 (1H) .

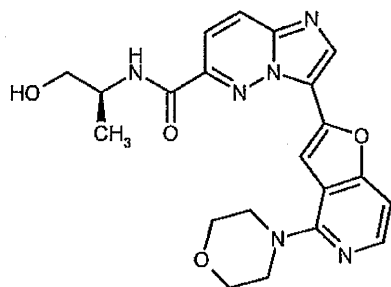
LC - MS (方法5) : $R_t = 0.90\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 423 [M+H]^+$.

【0229】

実施例8

N - [(2S) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

【化124】



40

THF (9.5mL) 中の N - [(2S) - 1 - { [tert - ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ } プロパン - 2 - イル] - 3 - [4 - (モルホリン - 4 - イル) フロ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル] イミダゾ [1 , 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド (120mg) の攪拌溶液に、THF 中の TBAF の溶液 (0.36mL ; $c = 1.0M$) を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。重炭酸ナトリウムの半飽和溶液を加え、混合物を酢酸エチルおよびメタノール (100 : 1) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより固体を得た。この固体をジクロロメ

50

タンとヘキサンの混合物と共に粉碎して、46mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), [ppm] = 1.20 (3H), 3.40 - 3.57 (2H), 3.67 - 3.82 (8H), 3.97 - 4.15 (1H), 4.83 (1H), 7.12 (1H), 7.77 (1H), 7.99 (1H), 8.03 (1H), 8.38 (1H), 8.42 (1H), 8.71 (1H).

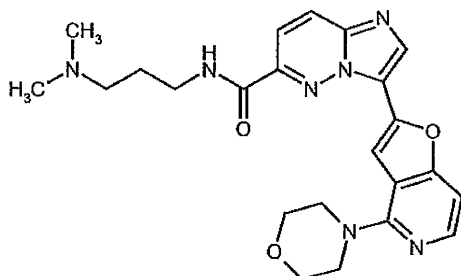
LC-MS (方法5) : $R_t = 0.89\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 423 [M+H]^+$.

【0230】

実施例9

N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化125】



10

酢酸エチル (3.4mL) 中の3-[4-(モルホリン-4-イル)フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (110mg) の攪拌懸濁液に、
 ヒューニツヒ塩基 (157 μL)、N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン (41mg) および
 2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリ
 オキシド (322 μL ; 酢酸エチル中50%w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で100
 まで15分間加熱した。混合物を真空中で濃縮した。重炭酸ナトリウムの半飽和溶液を加え
 、混合物をジクロロメタンで抽出した。溶液をアミノ相シリカゲルカラムに通して濾過し
 、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、72mgの表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm] = 1.71 (2H), 2.11 (6H), 2.22 - 2.32 (2H), 3.32 - 3.41 (2H), 3.65 - 3.83 (8H), 7.13 (1H), 7.77 (1H), 7.99 - 8.06 (2H), 8.39 (1H), 8.42 (1H), 9.09 (1H).

LC-MS (方法5) : $R_t = 0.98\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 450 [M+H]^+$.

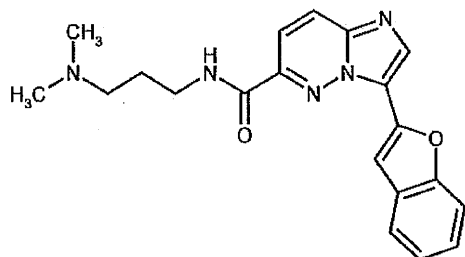
30

【0231】

実施例10

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化126】



40

酢酸エチル (15mL) 中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダ
 ジン-6-カルボン酸 (650mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (1.2mL)、N,N-ジ
 メチルプロパン-1,3-ジアミン (480mg) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,
 4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (2.5mL; 酢酸エチル中50
 %w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で110 まで30分間加熱した。別の3つの同等の
 反応混合物を電子レンジ内で同じよう加熱した。4つの反応混合物を合わせた。重炭酸
 ナトリウムの半飽和溶液を加え、混合物を酢酸エチルおよびメタノール (100:1) で抽出

50

した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥（硫酸ナトリウム）して溶媒を真空中で除去した。アミノ相シリカゲルクロマトグラフィーにより固体を得た。この固体を2-プロパノールから再結晶させて、2.6gの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), [ppm] = 1.74 (2H), 2.14 (6H), 2.32 (2H), 3.43 (2H), 7.28 - 7.33 (1H), 7.33 - 7.39 (1H), 7.63 - 7.68 (1H), 7.69 - 7.75 (1H), 7.82 (1H), 7.97 (1H), 8.39 (1H), 8.45 (1H), 8.95 (1H).
LC-MS (方法6): $R_t = 1.16\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 364$ [M+H] $^+$.

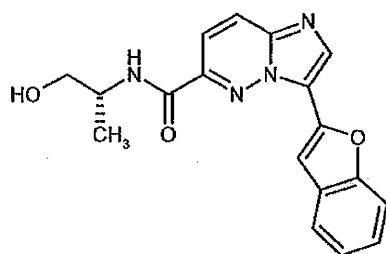
【0232】

実施例11

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

10

【化127】



20

酢酸エチル (2mL) 中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (50mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (94 μL)、(2R)-2-アミノプロパン-1-オール (29 μL) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.19mL; 酢酸エチル中50%w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で110 まで30分間加熱した。さらに(2R)-2-アミノプロパン-1-オール (29 μL) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.19mL; 酢酸エチル中50%w/w) を加え、混合物を電子レンジ内で110 までさらに15分間加熱した。溶媒を真空中で除去した。分取逆相HPLCにより、20mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm] = 1.24 (3H), 3.45 - 3.63 (2H), 3.99 - 4.15 (1H), 4.97 (1H), 7.25 - 7.41 (2H), 7.66 (1H), 7.70 - 7.76 (1H), 7.80 (1H), 7.88 (1H), 8.40 (1H), 8.46 (1H), 8.51 (1H).

30

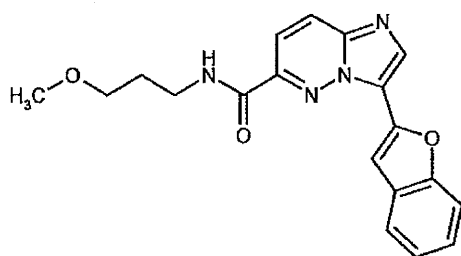
LC-MS (方法6): $R_t = 1.01\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 337$ [M+H] $^+$.

【0233】

実施例12

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(3-メトキシプロピル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化128】



40

酢酸エチル (2.8mL) 中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (70mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (130 μL)、3-メトキシプロピルアミン (34 μL) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.27mL; 酢酸エチル中50%w/w) を加

50

えた。混合物を電子レンジ内で100℃まで15分間加熱した。溶媒を真空中で除去した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥（硫酸ナトリウム）して溶媒を真空中で除去した。アミノ相シリカゲルクロマトグラフィーにより固体を得た。この固体を2-プロパノールから再結晶させて、75mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm] = 1.76 - 1.92 (2H), 3.26 (3H), 3.40 - 3.51 (4H), 7.24 - 7.41 (2H), 7.60 - 7.69 (1H), 7.70 - 7.76 (1H), 7.81 (1H), 8.00 (1H), 8.39 (1H), 8.45 (1H), 8.86 (1H).

LC-MS (方法2): R_t = 1.17min; MS (ESIpos) m/z = 351 [M+H] $^+$.

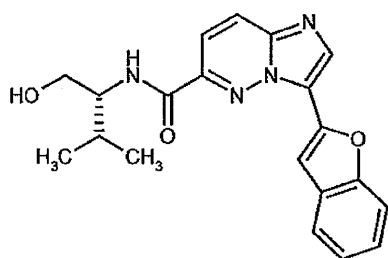
【0234】

10

実施例13

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2R)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化129】



20

酢酸エチル (2mL) 中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (50mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニッヒ塩基 (94 μL)、(2R)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール (40 μL) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.19mL; 酢酸エチル中50%w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で100℃まで30分間加熱した。さらに(2R)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール (40 μL) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.19mL; 酢酸エチル中50%w/w) を加え、混合物を電子レンジ内で100℃までさらに15分間加熱した。溶媒を真空中で除去した。分取逆相HPLCにより、20mgの表題化合物を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm] = 0.97 (6H), 1.94 - 2.14 (1H), 3.48 - 3.72 (2H), 3.76 - 3.93 (1H), 4.83 (1H), 7.26 - 7.40 (2H), 7.62 - 7.70 (2H), 7.78 (1H), 7.84 (1H), 8.41 (2H), 8.47 (1H).

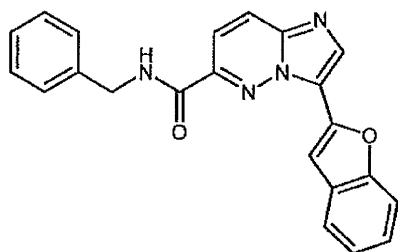
LC-MS (方法6): R_t = 1.15min; MS (ESIpos) m/z = 365 [M+H] $^+$.

【0235】

実施例14

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-ベンジルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化130】



40

酢酸エチル (4mL) 中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (47mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニッヒ塩基 (90 μL)、1-フェニ

50

ルメタンアミン (37 μ L) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.18mL; 酢酸エチル中50%w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で100 $^{\circ}$ Cまで15分間加熱した。黄色固体を濾過により回収して2-プロパノールと共に粉碎して、50mgの表題化合物を得た。

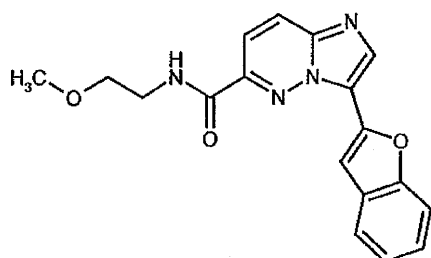
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 4.63 (2H), 7.19 - 7.43 (7H), 7.61 - 7.74 (2H), 7.85 (1H), 8.08 (1H), 8.41 (1H), 8.46 (1H), 9.46 (1H).
LC-MS (方法2): R_t = 1.33min; MS (ESIpos) m/z = 369 [M+H] $^+$.

【0236】

実施例15

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-(2-メトキシエチル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化131】



20

酢酸エチル (4.0mL) 中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (100mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (187 μ L)、2-メトキシエタンアミン (41 μ L) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.38mL; 酢酸エチル中50%w/w) を加えた。混合物を電子レンジ内で100 $^{\circ}$ Cまで15分間加熱した。溶媒を真空中で除去した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗い、乾燥 (硫酸ナトリウム) して溶媒を真空中で除去した。アミノ相シリカゲルクロマトグラフィーにより固体を得た。この固体をエタノールから再結晶させて、100mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ [ppm] = 3.31 (3H), 3.48 - 3.64 (4H), 7.25 - 7.40 (2H), 7.65 (1H), 7.69 - 7.75 (1H), 7.82 (1H), 8.00 (1H), 8.39 (1H), 8.45 (1H), 8.85 (1H).

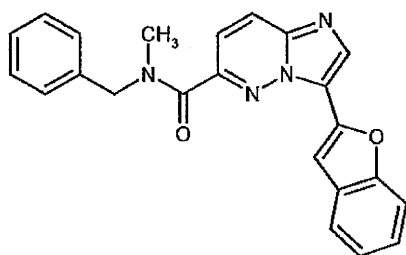
LC-MS (方法6): R_t = 1.12min; MS (ESIpos) m/z = 337 [M+H] $^+$.

【0237】

実施例16

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-ベンジル-N-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化132】



40

酢酸エチル (2.0mL) 中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (50mg) の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基 (94 μ L)、N-メチル-1-フェニルメタンアミン (48 μ L) および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド (0.19mL; 酢酸エチル中50%w/w)

50

/w)を加えた。混合物を電子レンジ内で100℃まで15分間加熱した。溶媒を真空中で除去した。残留物を2-プロパノールとヘキサンの混合物と共に粉碎して、55mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz、クロロホルム-d)、 $[\text{ppm}] = 3.18 (3\text{H})、4.89 (2\text{H})、7.15 - 7.65 (11\text{H})、8.15 (1\text{H})、8.40 (1\text{H})$ 。

LC-MS (方法2) : $R_t = 1.31\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 383 [M+H]^+$ 。

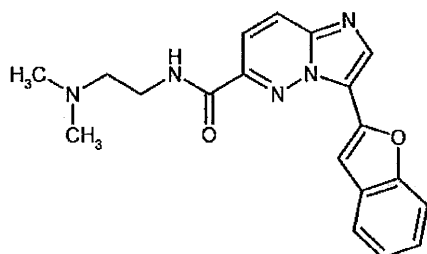
【0238】

実施例17

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

10

【化133】



酢酸エチル(2.0mL)中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸(50mg)の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基(93 μL)、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(40 μL)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド(0.19mL;酢酸エチル中50%w/w)を加えた。混合物を電子レンジ内で100℃まで15分間加熱した。未精製の反応混合物をアミノ相シリカゲルカラムに通して濾過し、溶媒を真空中で除去して黄色固体を得た。固体を2-プロパノールから結晶化して、50mgの表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), $[\text{ppm}] = 2.26 (6\text{H}), 2.49 - 2.55 (2\text{H}), 3.40 - 3.54 (2\text{H}), 7.24 - 7.43 (2\text{H}), 7.68 (2\text{H}), 7.82 (1\text{H}), 7.89 (1\text{H}), 8.34 - 8.51 (2\text{H}), 8.71 (1\text{H})$ 。

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.81\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 350 [M+H]^+$ 。

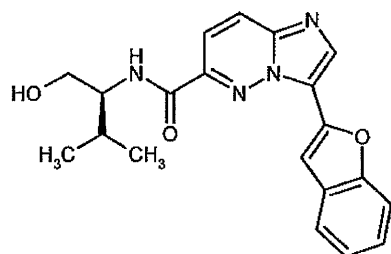
30

【0239】

実施例18

3-(1-ベンゾフラン-2-イル)-N-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化134】



40

酢酸エチル(2.0mL)中の3-(1-ベンゾフラン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸(50mg)の攪拌懸濁液に、ヒューニツヒ塩基(94 μL)、(2S)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(41 μL)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド(0.19mL;酢酸エチル中50%w/w)を加えた。混合物を電子レンジ内で100℃まで15分間加熱した。さらに(2S)-2-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(41 μL)および2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン-2,4,6-トリオキシド(0.19mL

50

；酢酸エチル中50%w/w)を加え、混合物を電子レンジ内で100℃までさらに15分間加熱した。溶媒を真空中で除去した。分取逆相HPLCにより、25mgの表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) , [ppm] = 0.91 - 1.03 (6H) , 2.03 (1H) , 3.53 - 3.70 (2H) , 3.78 - 3.91 (1H) , 4.82 (1H) , 7.33 (2H) , 7.62 - 7.71 (2H) , 7.78 (1H) , 7.84 (1H) , 8.41 (2H) , 8.47 (1H) .

LC - MS (方法6) : $R_t = 1.15\text{min}$; MS (ESIpos) $m/z = 365$ [M + H]⁺ .

【0240】

さらに、本発明の式(1)の化合物は、当業者に既知の任意の方法によって、本明細書に記載の任意の塩に転換することができる。同様に、本発明の式(1)の化合物の任意の塩は、当業者に既知の任意の方法によって、遊離化合物に転換することができる。

10

【0241】

本発明の化合物の医薬組成物

また、本発明は、本発明の1つまたは複数の化合物を含む医薬組成物に関する。これらの組成物を利用して、それを必要とする患者に投与することにより、所望の薬理効果を得ることができる。本発明において、患者は、特定の状態または疾患のための治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物である。したがって、本発明は、医薬として許容される担体および医薬として有効な量の本発明の化合物、またはその塩からなる医薬組成物を含む。医薬として許容される担体は、好ましくは、担体に起因し得るどのような副作用も活性成分の有益な効果を損なわないように、活性成分の有効活性と調和する濃度で患者に対して比較的毒性がなく、無害な担体である。医薬として有効な量の化合物は、好ましくは、治療される特定の状態に対して結果を生じる、または影響を及ぼす量である。本発明の化合物は、当技術分野において周知の医薬として許容される担体と共に、即時、遅延および時限放出製剤を含む任意の効果的な従来の投与単位形態を用いて、経口的に、非経口的に、局所的に、経鼻的に、点眼で、経耳的に、舌下に、直腸に、腔内でなど、投与することができる。

20

【0242】

経口投与については、化合物は、カプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ、ロゼンジ、溶解物、粉末、溶液、懸濁液または乳剤などの固体または液体製剤に処方することができて、医薬組成物の製造のための当技術分野で既知の方法にしたがって調製してもよい。固体の単位投与形態は、例えば、界面活性剤、滑沢剤、ならびに、ラクトース、スクロース、リン酸カルシウムおよびコーンスターチなどの不活性充填剤を含む、通常のハードシェルまたはソフトシェルゼラチンタイプであることができるカプセル剤にすることができる。

30

【0243】

別の実施形態では、本発明の化合物は、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤と組み合わせた、ラクトース、スクロースおよびコーンスターチなどの従来の錠剤基剤、パレイショデンプン、アルギン酸、コーンスターチおよびグアーガム、トラガカントゴム、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ための崩壊剤、錠剤の造粒の流動を改善し、錠剤の型および抜き型の表面に錠剤物質が付着しないようにするための滑沢剤、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、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸亜鉛、錠剤の美的質を高め、患者により受け入れられやすくするためのペパーミント、冬緑油またはサクラボ香料などの色素、着色剤および香料を用いて錠剤にしてもよい。経口液体剤形での使用に適した賦形剤には、二リン酸カルシウム、ならびに、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、医薬として許容される界面活性剤、懸濁剤または乳化剤の添加あり、またはなしで含まれる。その他の種々の物質が、コーティングとして、または、そうでなければ、投与単位の物理的な形態を変更するために存在してもよい。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、セラック、砂糖またはその両方でコーティングしてもよい。

40

【0244】

分散性粉末および顆粒は、水性懸濁液の調製に適している。これらは、活性成分を、分

50

散剤または湿潤剤、懸濁剤および1つまたは複数の保存料との混合物で提供する。適した分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、既に前述のものによって例示されている。別の賦形剤、例えば、上述の甘味剤、香料および着色剤が存在してもよい。

【0245】

また、本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油性相は、液体パラフィンなどの植物油、または植物油の混合物でもよい。適した乳化剤は、(1) アラビアゴムおよびトラガcantゴムなどの天然に存在するゴム、(2) 大豆およびレシチンなどの天然に存在するリン脂質、(3) 脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレート、(4) 上記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ートでもよい。また、乳剤は、甘味剤および香料を含んでもよい。

10

【0246】

油性懸濁液は、活性成分を、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油またはヤシ油などの植物油に、あるいは液体パラフィンなどの鉱油に懸濁させることによって処方されてもよい。油性懸濁液は、例えば、蜜ろう、硬パラフィンまたはセチルアルコールなどの粘稠化剤を含んでもよい。また、懸濁液は、1つまたは複数の保存料、例えば、エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾアート、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の香料、および、スクロースまたはサッカリンなどの1つまたは複数の甘味剤を含んでもよい。

【0247】

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スクロースなどの甘味剤と共に処方されてもよい。また、このような配合物は、粘滑剤、ならびにメチルおよびプロピルパラベンなどの保存料、ならびに香料および着色剤を含んでもよい。

20

【0248】

また、本発明の化合物は、石けんまたは洗剤などの医薬として許容される界面活性剤、ペクチン、カルボマー、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懸濁剤、あるいは、乳化剤および他の医薬アジュバントの添加あり、またはなしで、滅菌液、あるいは、水、食塩水、水性デキストロースおよび関連する糖液、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などの液体の混合物にすることができる医薬担体を伴う、好ましくは、生理学的に許容される希釈剤中の注射可能な化合物の調剤として、非経口的に、すなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、滑膜内に、筋肉内に、または腹腔内に投与されてもよい。

30

【0249】

本発明の非経口製剤中に用いることができる油の実例は、石油、動物、野菜または合成起源の油、例えば、ピーナツ油、大豆油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ペトロラタムおよび鉱油である。適した脂肪酸には、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が含まれる。適した脂肪酸エステルは、例えば、エチルオレートおよびイソプロピルミリストートである。適した石けんには、脂肪酸のアルカリ金属塩、アンモニウム塩およびトリエタノールアミン塩が含まれ、適した洗剤には、カチオン性洗剤、例えば、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウムおよびアルキルアミンアセタート、アニオン性洗剤、例えば、アルキル、アリアルおよびオレフィンスルホナート、アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリドスルファートならびにスルホサクシネート、非イオン性洗剤、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、両性洗剤

40

50

剤、例えば、アルキル - - アミノプロピオナートおよび2 - アルキルイミダゾリンの四級アンモニウム塩、ならびに混合物が含まれる。

【0250】

本発明の非経口組成物は、通常、溶液中に重量で約0.5%から約25%の活性成分を含むことになる。また、保存料および緩衝液は、有利に用いられてもよい。注入部位での刺激を最小限に抑えるため、または除くために、このような組成物は、好ましくは約12から約17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んでもよい。このような配合物中の界面活性剤の量は、好ましくは、重量で約5%から約15%の範囲である。界面活性剤は、上述のHLBを有する単一の構成成分にすることも、または、所望のHLBを有する2つ以上の構成成分の混合物にすることもできる。

10

【0251】

非経口製剤中で用いられる界面活性剤の実例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルのクラス、例えば、ソルビタンモノオレアート、および、プロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合によって生成される、エチレンオキシドと疎水性塩基の高分子量付加物である。

【0252】

医薬組成物は、注射可能な滅菌水性懸濁液の形態であってもよい。このような懸濁液は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム；レシチンなどの天然に存在するリン脂質、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物でもよい分散剤または湿潤剤、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、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどのエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、またはエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなど、適した分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、既知の方法によって処方されてもよい。

20

【0253】

また、注射可能な滅菌製剤は、毒性のない非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の、注射可能な滅菌溶液または懸濁液でもよい。用いられる希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液および等張性グルコース溶液でもよい。さらに、滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油が用いられてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製において用いることができる。

30

【0254】

また、本発明の組成物は、薬剤の直腸投与のための坐剤の形態で投与されてもよい。これらの組成物は、薬剤を、常温では固体だが、直腸温では液体であり、したがって、直腸内で溶けて薬剤を放出する適した非刺激性の賦形剤と混合することによって調製することができる。このような物質は、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。

40

【0255】

本発明の方法において用いられる別の配合物では、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。このような経皮パッチを用いて、本発明の化合物を制御された量で連続的または非連続的に注入してもよい。医薬品を送達するための経皮パッチの構成および使用は、当技術分野において周知である（例えば、米国特許第5023252号明細書（1991年6月11日発行）（参照により本明細書に組み込まれる。）を参照）。このようなパッチは、医薬品の連続的送達、パルス状送達またはオンデマンド送達のために構成されてもよい。

【0256】

非経口投与のための制御放出配合物には、当技術分野において既知のリポソーム、ポリマー微小球およびポリマーゲル配合物が含まれる。

50

【 0 2 5 7 】

機械的な送達デバイスを介して医薬組成物を患者に導入することが望ましいか、または必要なことがある。医薬品を送達するための機械的な送達デバイスの構成および使用は、当技術分野において周知である。例えば、薬剤を脳に直接投与する直接法は、通常、血液脳関門を迂回するために患者の脳室系に薬剤送達カテーテルを留置するものである。身体の特定の解剖学的領域への薬剤の輸送に用いられるこのような埋め込み型送達システムの1つが、米国特許第5011472号明細書（1991年4月30日発行）に記載されている。

【 0 2 5 8 】

また、本発明の組成物は、必要に応じて、または所望の通り、一般に担体または希釈剤と呼ばれる医薬として許容されるその他の従来の配合成分を含むことができる。適切な剤形中のこのような組成物を調製するための従来の手順を利用することができる。

10

【 0 2 5 9 】

このような成分および手順には、以下の参考文献に記載されているものが含まれる：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 (これらの開示はそれぞれ参照により本明細書に組み込まれる)。

20

【 0 2 6 0 】

組成物をその所期の投与経路のために処方する目的で適宜用いることができる一般に用いられる医薬成分には、以下が含まれる。

酸性化剤（例には、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が含まれるが、これらに限定されない。）；

アルカリ化剤（例には、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、トトラミンが含まれるが、これらに限定されない。）；

吸着剤（例には、粉末セルロースおよび活性炭が含まれるが、これらに限定されない。）；

30

エアロゾル噴霧剤（例には、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{CIC} - \text{CClF}_2$ および CClF_3 が含まれるが、これらに限定されない。）

空気置換剤（例には、窒素およびアルゴンが含まれるが、これらに限定されない。）；

抗真菌保存料（例には、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。）；

抗菌保存料（例には、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルが含まれるが、これらに限定されない。）；

酸化防止剤（例には、アスコルビン酸、アスコルビルパルミタート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、プロピルガラート、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシド酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。）；

40

結合物質（例には、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含まれるが、これらに限定されない。）；

緩衝剤（例には、メタリン酸カリウム、リン酸ジカリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物が含まれるが、これらに限定されない。）

運搬剤（例には、アカシアシロップ、芳香性シロップ、芳香性エリキシル、チェリーシ

50

ロップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、トウモロコシ油、鉱油、ピーナツ油、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含まれるが、これらに限定されない。)

キレート剤(例には、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸が含まれるが、これらに限定されない。)

着色料(例には、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、カラメルおよび弁柄が含まれるが、これらに限定されない。);

清澄剤(例には、ベントナイトが含まれるが、これに限定されない。);

乳化剤(例には、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ート、ポリオキシエチレン50モノステアレートが含まれるが、これらに限定されない。);

封入剤(例には、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。)

香味料(例には、アニス油、桂皮油、ココア、メントール、オレンジ油、ハッカ油およびバニリンが含まれるが、これらに限定されない。);

湿潤剤(例には、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含まれるが、これらに限定されない。);

研和剤(例には、鉱油およびグリセリンが含まれるが、これらに限定されない。);

油(例には、落花生油、鉱油、オリーブ油、ピーナツ油、ゴマ油および植物油が含まれるが、これらに限定されない。);

軟膏基剤(例には、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、黄色軟膏およびパラ香水軟膏が含まれるが、これらに限定されない。);

浸透促進剤(経皮送達)(例には、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪族アルコール、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、エーテル、ケトンおよび尿素が含まれるが、これらに限定されない。)

可塑剤(例には、ジエチルフタレートおよびグリセロールが含まれるが、これらに限定されない。);

溶媒(例には、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱油、オレイン酸、ピーナツ油、精製水、注射用水、滅菌注射用水および滅菌灌注用水が含まれるが、これらに限定されない。);

硬化剤(例には、セチルアルコール、セチルエステルワックス、ミクロクリスタリンワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白ろうおよび黄ろうが含まれるが、これらに限定されない。);

坐剤基剤(例には、カカオバターおよびポリエチレングリコール(混合物)が含まれるが、これらに限定されない。);

界面活性剤(例には、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オクトキシノール9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウムおよびソルビタンモノパルミタートが含まれるが、これらに限定されない。);

懸濁剤(例には、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、トラガントおよびveegumが含まれるが、これらに限定されない。);

甘味剤(例には、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スクロースが含まれるが、これらに限定されない。);

錠剤抗付着剤(例には、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが含まれるが、これら

10

20

30

40

50

に限定されない。) ;

錠剤結合剤 (例には、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アルファ化でんぷんが含まれるが、これらに限定されない。)

錠剤およびカプセル剤希釈剤 (例には、第二リン酸カルシウム、カオリン、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよびデンプンが含まれるが、これらに限定されない。)

錠剤コーティング剤 (例には、液体グルコース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびセラックが含まれるが、これらに限定されない。)

錠剤直接圧縮賦形剤 (例には、第二リン酸カルシウムが含まれるが、これに限定されない。)

錠剤崩壊剤 (例には、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、ポラクリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムおよびデンプンが含まれるが、これらに限定されない。)

錠剤滑剤 (例には、コロイド状シリカ、コーンスターチおよびタルクが含まれるが、これらに限定されない。)

錠剤滑沢剤 (例には、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含まれるが、これらに限定されない。)

錠剤 / カプセル剤不透明化剤 (例には、二酸化チタンが含まれるが、これに限定されない。)

錠剤艶出し剤 (例には、カルナウバろうおよび白ろうが含まれるが、これらに限定されない。)

粘稠化剤 (例には、蜜ろう、セチルアルコールおよびパラフィンが含まれるが、これらに限定されない。)

等張化剤 (例には、デキストロースおよび塩化ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。)

粘度増加剤 (例には、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ントが含まれるが、これらに限定されない。); および

湿潤剤 (例には、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アート、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアート、およびポリオキシエチレンステアレートが含まれるが、これらに限定されない)。

【0261】

本発明による医薬組成物は、以下の通り説明することができる。

滅菌静脈注射用溶液 : 所望の本発明の化合物の5mg/mL溶液は、注射可能な滅菌水を用いて作ることができて、必要であればpHを調整する。溶液を、投与のために、滅菌5%デキストロースで1~2mg/mLに希釈し、静脈内注入で約60分にわたって投与する。

【0262】

静脈内投与用凍結乾燥粉末 : 滅菌製剤は、(i)凍結乾燥粉末として100~1000mgの所望の本発明の化合物、(ii)32~327mg/mLのクエン酸ナトリウム、および(iii)300~3000mgのデキストラン40を用いて調製することができる。配合物は、注射可能な滅菌食塩水または5%デキストロースを用いて10~20mg/mLの濃度に再構成し、これを、食塩水または5%デキストロースを用いて0.2~0.4mg/mLまでさらに希釈して、急速静注により、または静脈内注入により15~60分にわたって投与する。

【0263】

10

20

30

40

50

筋肉内懸濁液：以下の溶液または懸濁液を、筋肉内注射用に調製することができる。

50mg / mLの所望の本発明の非水溶性化合物

5mg / mLのナトリウムカルボキシメチルセルロース

4mg / mLのTWEEN 80

9mg / mLの塩化ナトリウム

9mg / mLのベンジルアルコール

ハードシェルカプセル剤：多数の単位カプセルを、標準的なツーピースハードゼラチンカプセルそれぞれに、100mgの粉末活性成分、150mgのラクトース、50mgのセルロースおよび6mgのステアリン酸マグネシウムを充填することにより調製する。

【0264】

ソフトゼラチンカプセル剤：大豆油、綿実油またはオリーブ油などの可消化油中の活性成分の混合物を調製し、容積式ポンプにより溶解したゼラチンに注入して、100mgの活性成分を含むソフトゼラチンカプセル剤を形成する。カプセルを洗浄して乾燥する。活性成分をポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解して、水混和性医薬混合物を調製することができる。

【0265】

錠剤：多数の錠剤を、従来の手順によって、投与単位が100mgの活性成分、0.2mgのコロイド状二酸化ケイ素、5mgのステアリン酸マグネシウム、275mgの微結晶セルロース、11mgのデンプンおよび98.8mgのラクトースとなるように調製する。適切な水性および非水性コーティングを適用して、嗜好性を高め、見栄え (elegance) および安定性を改善し、または吸収を遅延させてもよい。

【0266】

即時放出錠剤 / カプセル剤：これらは、従来および新規の工程によって作られる固体経口剤形である。これらの単位は、薬剤の即時溶解および送達のために、経口的に水なしで服用される。活性成分は、砂糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味料などの成分を含む液体中で混合される。これらの液体は、凍結乾燥および固体抽出技術によって、固体錠剤またはカプレットに固化される。薬剤化合物を、粘弾性および熱弾性の糖およびポリマー、または発泡性成分と共に圧縮して、水を必要としない即時放出のための多孔性マトリックスを製造してもよい。

【0267】

組み合わせ治療法

本発明の化合物は、唯一の医薬品として、または、組み合わせによって容認できない副作用が引き起こされない場合は1つまたは複数の他の医薬品と組み合わせで投与することができる。本発明は、また、このような組み合わせに関する。例えば、本発明の化合物は、既知の抗過剰増殖剤または他の適応症の薬剤など、ならびにこれらの混合物および組み合わせと組み合わせることができる。他の適応症の薬剤には、抗血管新生剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、DNA挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的反応修飾剤、または抗ホルモン剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0268】

本発明のある実施形態によれば、本発明は：

- 上で定義された一般式(1)の化合物から選択される1つまたは複数の第1の活性成分と、
- 化学療法抗癌剤から選択される1つまたは複数の第2の活性成分とを含む医薬組み合わせに関する。

【0269】

用語「化学療法抗癌剤」には以下が含まれるが、これらに限定されない：

131I - chTNT、アパレリックス、アピラテロン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスバラギナーゼ、

10

20

30

40

50

アザシチジン、バシリキシマブ、ベロテカン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ピカルタミド、ピサントレン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カバジタキセル、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カペシタビン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、カツマキシマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロファラビン、コパンリシブ (BAY 80 - 69 46)、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、

ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタピン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、塩化ジブロスピジウム、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン + エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、エリブチニウムアセタート、エルトロンボバグ、エンドスタチン、エノシタピン、エンザルタミド、エピルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタブラチン、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、ホルメスタン、ホテムスチン、フルベストラント、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、glutoxim、ゴセレリン、

ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I - 125シード、イバンドロン酸、イブリツモマブチウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インブrosulfan、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリムマブ、イリノテカン、イキサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リュープロレリン、レバミソール、リスリド、ロバブラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレブリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリブラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダブラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、

オフアツムマブ、オメブラゾール、オブレルベキン、オキサリブラチン、p53遺伝子治療、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム103シード、バミドロロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガスパルガーゼ、PEG - エポエチンベータ (メトキシPEG - エポエチンベータ)、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ - 2b、ペメトレキサド、ペントゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピシバニール、ピラルピシン、プレリキサフォル、プリカマイシン、ポリグルサム、リン酸ポリエストラジオール、ポリサッカライドK、ポルフィマーナトリウム、ブララトレキサート、ブドニムスチン、プロカルバジン、キナゴリド、塩化ラジウム - 223、ラロキシフェン、

ラルチトレキサド、ラニムスチン、ラゾキサン、refametinib BAY 86 - 9766 (RDEA 119)、レゴラフェニブ、リセドロロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、ロニシクリブ (BAY 1000394)、サルグラモスチム、シプロイセルT、シゾフィラン、ソブゾキサン、グリシジダゾールナトリウム、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タミパロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフルール、テガフルール + ギメラシル + オテラシル、テモボルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、

チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルピシン、パンダタニブ、パブレオチド、ベムラフェニブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ポロゾール、イットリウム - 90ガラスマイクロスフェア類、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロロン酸

10

20

30

40

50

、ゾルピシンまたはこれらの組み合わせ。

【 0 2 7 0 】

追加の医薬品は、アフィニトール、アルデスロイキン、アレンドロン酸、alfaferone、アリトレチノイン、アロプリノール、aloprim、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンゼメット、アラネスプ、アルグラビン、三酸化ヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、BAY 80 - 6946、BCGまたはタイスBCG、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸プレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、キャンパス、カペシタビン、カルボプラチン、カゾデックス、セフェゾン、セルモロイキン、セルピジン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、シクロホスファミド、

シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、DaunoXome、デカドロン、デカドロンホスファート、デルエストロゲン、デニロイキンジフチトクス、デボ・メドロール、デスロレリン、デクスラゾキサソ、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、DW - 166HC、エリガード、エリテック、エレンス、イメンド、エピルピシン、エポエチンアルファ、エポゲン、エプタプラチン、ergamisol、エストラース、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール、エチドロン酸、エトボホス、エトボシド、ファドロゾール、フェアストン (farston)、フィルグラスチム、フィナスチリド、フィルグラスチム (fligrastrim)、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5 - フルオロデオキシウリジンリン酸、5 - フルオロウラシル (5 - FU)、フルオキシメステロン、

フルタミド、ホルメスタン、フォステアピン、ホテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グリベック、ギリアデル、ゴセレリン、グラニセトロン塩酸塩、ヒストレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エリスロ、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 - 2B、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、ラパチニブ、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロリド、酢酸リュープロリド、レバミソール、

レボホリン酸カルシウム塩、levothroid、levoxyl、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、メトトレキサート、metvix、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、Modrenal、Myocet、ネダプラチン、ニューラスタ (neulasta)、neumega、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、オンダンセトロン塩酸塩、orapred、オキサリプラチン、バクリタキセル、pediapred、ペガスパルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピン塩酸塩、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、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、RDEA 119、レピフ、レニウム - 186エチドロンネート、リツキシマブ、ロフェロン - A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン、サルグラモスチム、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、幹細胞治療法、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム - 89、スニチニブ、シンスロイド、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、テストラクトン (tastolactone)、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テニボシド、プロピオン酸テストステロン、testred、チオグアニン、チオテバ、サイロトロピン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、trexall、

10

20

30

40

50

トリメチルメラミン、トリメトレキサート、トリプトレリンアセタート、トリプトレリンパモ酸塩、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、virulizin、zinecard、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン、ABI - 007、アコルピフェン、アクティミューン、affinitak、アミノプテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル、アタメスタン、アトラセンタン、ソラフェニブ (BAY 43 - 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、酢酸シプロテロン、デシタビン、DN - 101、ドキシソルピシン - MTC、dSLIM、デュタステリド、エドテカリン、エフロルニチン、エクサテカン、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 - 166 DOTMP、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、ラソフォキシフェン、libra、ロナファーニブ、ミプロキシフェン、ミノドロン酸、MS - 209、リボソームMTP - PE、MX - 6、ナファレリン、ネモルピシン、ネオバスタット、ノラトレキセド、オブリメルセン、onco - TCS、osidem、ポリグルタミン酸パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、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 - cis - 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、タクサオブレキシシン、チモシンアルファ1、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、TLK - 286、トレミフェン、Trans MID - 107R、バルスポダール、パブレオチド、パタラニブ、ベルテボルフィン、ピンフルニン、Z - 100、ゾレドロン酸またはこれらの組み合わせにすることができる。

10

20

【0271】

組成物に加えることができる任意選択の抗過剰増殖剤には、Merck Index (11th Edition, 1996) の癌の化学療法投薬計画に記載されている化合物 (参照により本明細書に組み込まれる。)、アスパラギナーゼ、プレオマイシン、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、エトボシド、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、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラ

30

40

【0272】

本発明の組成物との使用に適した他の抗過剰増殖剤には、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoffら、publ. by McGraw - Hill, p. 1225 - 1287 (1996) (参照により本明細書に組み込まれる。) 中の腫瘍性疾患の治療において使用されることが認められている化合物、アミノグルテチミド、L - アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5 - アザシチジクシラドリピン、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、エリスロヒドロキシニルアデニン、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リン酸、リン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルピシン、インターフェロン、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 - アスパラギン酸 (PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニボシド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびピノレルピンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0273】

本発明の組成物との使用に適した他の抗過剰増殖剤には、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ボテカンなど、他の抗癌剤が含まれるが、これ

50

らに限定されない。

【0274】

本発明の化合物は、タンパク質療法と組み合わせて投与されてもよい。癌または他の血管新生障害の治療および本発明の組成物との使用に適したこのようなタンパク質療法剤には、インターフェロン（例えば、インターフェロンアルファ、ベータまたはガンマ）超アゴニスト（supraagonistic）モノクローナル抗体、Tuebingen、TRP - 1タンパク質ワクチン、Colostrinin、抗FAP抗体、YH - 16、ゲムツズマブ、インフリキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、リツキシマブ、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パート、オブレレルベキン、ナタリズマブ、rhMBL、MFE - CP1 + ZD - 2767 - P、ABT - 828、ErbB2特異的イムノトキシン、SGN - 35、MT - 103、リンファパート、AS - 1402、B43 - ゲニステイン、L - 19ベースの放射免疫療法剤、AC - 9301、NY - ESO - 1ワクチン、IMC - 1C11、CT - 322、rhCC10、

10

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、レクサツムマブ、SGN - 40、ペルツズマブ、EMD - 273063、L19 - IL - 2融合タンパク質、PRX - 321、CNTO - 328、MDX - 214、チガポチド、CAT - 3888、ラベツズマブ、アルファ粒子放出放射性同位体結合リンツズマブ、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 - 黒色腫、NY - ESO - 1ワクチン、EGFワクチン、CYT - 004 - MeIQbG10、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、efungumabまたは131I - chTNT - 1 / Bが含まれるが、これらに限定されない。タンパク質療法剤として有用なモノクローナル抗体には、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、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、エファリズマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、ムロモナブ - CD3、リツキシマブ、ダクリズマブ、トラスツズマブ、パリビズマブ、バシリキシマブおよびインフリキシマブが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0275】

本発明の化合物は、抗体（例えば、アバスチン、リツキサニ、アービタックス、ハーセプトン）または組換えタンパク質など、生物学的治療薬と組み合わせてもよい。

30

【0276】

本発明のある実施形態によれば、本発明は：

- 上述の一般式(1)の1つまたは複数の化合物、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、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物；ならびに

- ドセタキセル、パクリタキセル、ラパチニブ、スニチニブまたはタキソールなどのタキサン；イキサベピロン、パツピロンまたはサゴピロンなどのエポチロン；ミトキサントロン；プレドニゾロン；デキサメタゾン；エストラムスチン；ピンブラスチン；ピンクリスチン；ドキシソルピシン；アドリアマイシン；イダルビシン；ダウノルビシン；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；カペシタビン；フルダラビン；シタラビン；Ara - C；2 - クロロ - 2' - デオキシアデノシン；チオグアニン；フルタミド、酢酸シプロテロンまたはピカルタミドなどの抗アンドロゲン剤；ボルテゾミブ；シスプラチンまたはカルボプラチンなどの白金誘導体；クロラムブシル；メトトレキサート；およびリツキシマブから選択される1つまたは複数の薬剤を含む医薬組み合わせに関する。

40

【0277】

本発明の化合物は、抗血管新生剤、例えば、アバスチン、アキシチニブ、DAST、recent in、ソラフェニブまたはスニチニブなどと組み合わせてもよい。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薬またはステロイド系の代謝酵素阻害剤との組み合わせも可能である。

50

【0278】

一般に、本発明の化合物または組成物と組み合わせた細胞傷害性薬物および/または細胞分裂阻害剤の使用は、次の働きをする：

(1) いずれかの薬剤単独での投与と比較して、腫瘍の増殖の抑制において、より良い効果をもたらす、または、さらには腫瘍を消失させる、

(2) 投与される化学療法剤の量がより少ない投与を可能にする、

(3) 単一薬剤の化学療法および特定の他の組み合わせ治療法で観察されるよりも有害な薬理的合併症が少なく、患者が良好な耐容性を示す化学療法治療を可能にする、

(4) 哺乳動物、特にヒトにおいてより広範囲の様々な癌のタイプの治療を可能にする、

(5) 治療した患者の中でより高い奏効率を可能にする、

(6) 標準的な化学療法治療と比較して、治療した患者の中でより長い生存期間を可能にする、

(7) 腫瘍進行の時間がより長くなる、および/または

(8) 他の癌薬剤と組み合わせると拮抗作用を生じる既知の例と比較して、単独で使用される薬剤と少なくとも同様の効果および認容性の結果が得られる。

【0279】

放射線に対して細胞を感作する方法

本発明の異なる実施形態において、本発明の化合物を用いて、放射線に対して細胞を感作してもよい。すなわち、細胞の放射線処理前に本発明の化合物を用いて細胞を処理することにより、本発明の化合物を用いた処理を何も行わなかった細胞よりも、細胞がDNA損傷を受けやすくなったり、細胞死に至りやすくなる。1つの態様において、細胞は、少なくとも1つの本発明の化合物を用いて処理される。

【0280】

したがって、本発明は、細胞を死滅させる方法も提供し、ここで、細胞には、1つまたは複数の本発明の化合物が、従来の放射線療法と組み合わせて投与される。

【0281】

また、本発明は、細胞がより細胞死に至りやすくなる方法も提供し、ここで、細胞は、細胞死を引き起こすか、または誘発するための細胞の処理の前に、1つまたは複数の本発明の化合物を用いて処理される。1つの態様において、細胞が1つまたは複数の本発明の化合物を用いて処理された後、正常細胞の機能を阻害する目的で、または細胞を死滅させる目的でDNA損傷を引き起こすために、細胞は、少なくとも1つの化合物、または少なくとも1つの方法、またはその組み合わせを用いて処理される。

【0282】

1つの実施形態では、細胞は、少なくとも1つのDNA損傷剤を用いて細胞を処理することによって死滅させる。すなわち、細胞死に対して細胞を感作する1つまたは複数の本発明の化合物を用いて細胞を処理した後、細胞は、細胞を死滅させる少なくとも1つのDNA損傷剤を用いて処理される。本発明において有用なDNA損傷剤には、化学療法剤（例えば、シスプラチン）、電離放射線（X線、紫外線放射）、発癌剤および突然変異誘発剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0283】

別の実施形態では、細胞は、DNA損傷を引き起こすか、または誘発する少なくとも1つの方法を用いて細胞を処理することによって死滅させる。このような方法には、経路が活性化されたときにDNA損傷につながる細胞シグナル伝達経路の活性化、経路が阻害されたときにDNA損傷につながる細胞シグナル伝達経路の阻害、および細胞における生化学的変化の誘発であって、その変化がDNA損傷につながる誘発が含まれるが、これらに限定されない。非限定的な例として、細胞におけるDNA修復経路を阻害できて、それによって、DNA損傷の修復を妨げ、細胞におけるDNA損傷の異常蓄積をもたらす。

【0284】

本発明の1つの態様において、本発明の化合物は、放射、または細胞におけるDNA損傷の

10

20

30

40

50

他の誘発の前に細胞に投与される。本発明の別の態様において、本発明の化合物は、放射、または細胞におけるDNA損傷の他の誘発と同時に細胞に投与される。本発明のさらに別の態様において、本発明の化合物は、放射、または細胞におけるDNA損傷の他の誘発の開始直後に細胞に投与される。

【0285】

別の態様において、細胞はインピトロである。別の実施形態では、細胞はインピボである。

【0286】

上述の通り、本発明の化合物は、驚いたことに、MKNK-1を効果的に阻害することが明らかになっており、したがって、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応を伴う疾患、特に制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応が、MKNK-1によって媒介される疾患、例えば、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移など、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、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、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移の治療または予防法のために使用されてもよい。

10

【0287】

したがって、別の態様によれば、本発明は、上述の通り、疾患の治療または予防法における使用のための、本明細書において記述および定義される一般式(1)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、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物を対象を含む。

20

【0288】

したがって、本発明の別の特定の態様は、上述の一般式(1)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、特に、その医薬として許容される塩、あるいはそれらの混合物の、疾患の予防法または治療のための使用である。

【0289】

したがって、本発明の別の特定の態様は、疾患の治療または予防法のための医薬組成物の製造のための、上述の一般式(1)の化合物の使用である。

30

【0290】

本発明の別の態様は、疾患の予防法または治療のための医薬の製造における上述の式(1)の化合物の使用である。

【0291】

前の3つの段落において言及した疾患は、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応を伴う疾患、特に制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応が、MKNK-1によって媒介される疾患、例えば、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移など、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、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、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および/またはその転移である。

40

【0292】

用語「不適切な」は、本発明の文脈の範囲内において、特に「不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応」の文脈において、本明細書において用いられるとき、好ましくは、正常よりも低く、または高く、かつ、上記疾患の病態に関連するか、上記疾

50

患の病態の原因となるか、または上記疾患の病態につながる応答を意味すると理解されるべきである。

【0293】

好ましくは、使用は、疾患の治療または予防法におけるものであり、ここで、疾患は、血液腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である。

【0294】

過剰増殖障害の治療方法

本発明は、哺乳類の過剰増殖障害を治療する目的で本発明の化合物およびその組成物を使用するための方法に関する。化合物は、細胞増殖および/または細胞分裂の阻害、ブロック、減少、低下などに、かつ/またはアポトーシスを生じるのに利用することができる。この方法は、これらを必要とするヒトを含む哺乳動物に、障害の治療に効果的である量の本発明の化合物、あるいは、その医薬として許容される塩、異性体、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物またはエステルなどを投与するステップを含む。過剰増殖障害には、例えば、乾癬、ケロイド、および皮膚に影響する他の過形成、良性前立腺肥大(BPH)、固形腫瘍、乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびこれらの遠隔転移などが含まれるが、これらに限定されない。また、それらの障害には、リンパ腫、肉腫および白血病が含まれる。

10

【0295】

乳癌の例には、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0296】

気道の癌の例には、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が含まれるが、これらに限定されない。

【0297】

脳癌の例には、脳幹および視床下部神経膠腫、小脳および脳星細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉性および松果体腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【0298】

男性生殖器の腫瘍には、前立腺および精巣癌が含まれるが、これらに限定されない。女性生殖器の腫瘍には、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰部の癌、ならびに子宮の肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0299】

消化管の腫瘍には、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺の癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0300】

尿路の腫瘍には、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎の癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0301】

眼癌には、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0302】

肝臓癌の例には、肝細胞癌(線維層板型変異を伴う、または伴わない肝細胞癌)、胆管細胞癌(肝内胆管癌)および混合型肝細胞・胆管細胞癌が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0303】

皮膚癌には、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0304】

頭頸部癌には、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭の癌、口唇および口腔の癌ならびに扁平細胞が含まれるが、これらに限定されない。リンパ腫には、エイズ関連リンパ腫、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が含まれるが、これらに限定されない。

50

【0305】

肉腫には、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が含まれるが、これらに限定されない。

【0306】

白血病には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリー細胞白血病が含まれるが、これらに限定されない。

【0307】

これらの障害は、ヒトにおいてははっきりと特徴づけられているが、他の哺乳動物においても同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって治療することができる。

10

【0308】

この文書全体にわたって記載の用語「を治療する」または「治療」は、慣習的に用いられ、例えば、癌などの疾患または障害の状態の抑制、緩和、縮小、軽減、改善などを目的とする対象の管理または看護である。

【0309】

キナーゼ障害を治療する方法

本発明は、また、脳卒中、心不全、肝腫大、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症状、敗血症性ショックまたは喘息を含むが、これらに限定されない異常なミトジェン細胞外キナーゼ活性に関連する障害の治療のための方法も提供する。

20

【0310】

上の背景技術のセクションで述べた疾患（例えば、癌）を含め、本発明の化合物の有効量をこのような障害の治療に適用することができる。とはいえ、作用機序、および/またはキナーゼと障害との関係に関わらず、本発明の化合物を用いて、このような癌および他の疾患を治療することができる。

【0311】

語句「異常なキナーゼ活性」または「異常なチロシンキナーゼ活性」は、キナーゼをコードする遺伝子、またはそれがコードするポリペプチドのあらゆる異常な発現または活性を含む。このような異常な活性の例には、遺伝子またはポリペプチドの過剰発現；遺伝子増幅；構成的に活性な、または亢進したキナーゼ活性を生じる変異；遺伝子変異、欠失、置換、付加などが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0312】

本発明は、また、有効量の本発明の化合物（その塩、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ（例えば、エステル）、およびこれらのジアステレオ異性体の形態を含む。）を投与するステップを含む、キナーゼ活性、特に、ミトジェン細胞外キナーゼを阻害する方法も提供する。キナーゼ活性は、細胞（例えば、インビトロ）において、または、哺乳類の対象、特に治療を必要とするヒト患者の細胞において阻害することができる。

【0313】

血管新生障害を治療する方法

本発明はまた、過剰および/または異常な血管新生に関連する障害および疾患を治療する方法を提供する。

40

【0314】

不適切かつ異所的な血管新生の発現は生物にとって有害であり得る。いくつかの病態は、外来性の血管の増殖に関連する。これらには、例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症および未熟児網膜症 [Aielloら、New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peerら、Lab. Invest. 1995, 72, 638]、加齢黄斑変性症 [AMD; Lopezら、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855参照。]、血管新生緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、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、移植血管の再狭窄などが含まれる。さらに、癌組織および腫瘍性組織に関連する血液供給の増加は、増殖を助

50

長し、急速な腫瘍拡大および転移につながる。さらに、腫瘍における新しい血管およびリンパ管の増殖は、反逆細胞に逃避経路を提供し、転移および結果として癌の拡大を助長する。したがって、本発明の化合物は、例えば、血管形成を阻害および/または低減することによって、内皮細胞増殖または血管新生に關与する他のタイプを阻害、ブロック、減少、低下などすることによって、ならびに、このような細胞型の細胞死またはアポトーシスを引き起こすことによって上述の血管新生障害のいずれかの治療または予防に利用することができる。

【0315】

用量および投与

過剰増殖障害および血管新生障害の治療に有用な化合物を評価する既知の標準的な実験技術に基づき、標準的な毒性試験によって、および、哺乳動物における上で明らかにした状態の治療を決定するための標準的な薬理学的アッセイによって、および、これらの結果と、これらの状態を治療するのに用いられる既知の医薬の結果との比較によって、本発明の化合物の効果的な投与量を、所望の適応症それぞれの治療のために容易に決定することができる。これらの状態のうちの1つの治療において投与される活性成分の量は、用いられる特定の化合物および投与単位、投与方法、治療期間、治療される患者の年齢および性別、ならびに治療される状態の性質および程度などを考慮して、大幅に変わり得る。

10

【0316】

投与される活性成分の総量は、概して、約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約200mg/kg体重/日の範囲になる。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日に1～3回の投与から、4週間毎に1回の投与の範囲になる。さらに、患者にある一定の期間薬剤を投与しない「休薬期間」が、薬理効果と認容性の全体的なバランスのために有益なことがある。単位投与は、約0.5mg～約1500mgの活性成分を含んでもよく、1日に1回または複数回、または1日に1回未満投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口の注射を含む注射および点滴法の使用による投与の平均1日投与量は、好ましくは、全体重の0.01～200mg/kgになる。直腸の平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01～200mg/kgになる。膣の平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01～200mg/kgになる。局所の平均1日投与計画は、好ましくは、1日に1～4回の間で0.1～200mg投与されることになる。経皮濃度は、好ましくは、0.01～200mg/kgの一日量を維持するのに必要なものになる。吸入による平均1日投与計画は、好ましくは、全体重の0.01～100mg/kgになる。

20

30

【0317】

もちろん、各患者についての初期および継続的な特定の投与計画は、担当診断医によって決定される状態の性質および重症度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬剤の排泄速度、薬剤の組み合わせなどによって変わるようになる。所望の治療法、および本発明の化合物、または医薬として許容される塩またはエステルまたはその組成物の投与回数は、当業者によって従来の治療試験を用いて確認することができる。

【0318】

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

40

【0319】

本発明の化合物は、腫瘍の増殖および転移、特に、すべての適応症および段階の固形腫瘍において、腫瘍の増殖の前治療あり、またはなしで、治療法および予防、すなわち予防法において特に用いることができる。

【0320】

特定の薬理学的性質または医薬としての特性の試験方法は当業者に周知である。

【0321】

本明細書に記述される実験を行う実施例は、本発明を説明するためのものであり、本発明は記載の実施例に限定されない。

50

【0322】

生物学的アッセイ：

実施例は、選択した生物学的アッセイにおいて1回または複数回試験した。1回を超えて試験するとき、データは、平均値または中央値のいずれかで報告し、ここで、

- ・平均値は算術平均値とも呼ばれ、得られた値の合計を試験回数で割った値であり、
- ・中央値は、昇順または降順で並べたときの値の群の中位の数値である。データセットの値の数が奇数の場合は、中央値は中位の値である。データセットの値の数が偶数の場合は、中央値は中位の2つの値の算術平均である。

【0323】

実施例は1回または複数回合成した。1回を超えて合成するとき、生物学的アッセイからのデータは、1回または複数回の合成バッチの試験から得られるデータセットを利用して計算される平均値または中央値である。

10

【0324】

MKNK1キナーゼアッセイ

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

【0325】

バキュロウイルス遺伝子発現系を用いて昆虫細胞内で発現させ、グルタチオンセファロースアフィニティークロマトグラフィーによって精製された、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST、N末端) およびヒト全長MKNK1 (アミノ酸1~424およびT344D、受入番号BAA 19885.1) の組換え融合タンパク質を、Carna Biosciencesから購入 (製品番号02-145) し、酵素として使用した。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチドビオチン - Ahx - IKKRKLTRRSLKG (配列ID番号1) (アミド型のC末端) を用いた。これは、例えば、Biosyntan社 (ベルリン - ブーフ、ドイツ) から購入することができる。

20

【0326】

アッセイのために、50nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、2 μ Lの水性アッセイ緩衝液 [50mM HEPES pH7.5、5mM塩化マグネシウム、1.0mMジチオトレイトール、0.005% (v/v) ノニデット - P40 (Sigma)] 中のMKNK1の溶液を加え、混合物を22 $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に事前に結合させた。次いで、3 μ Lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M) 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は10 μ M) および基質 (0.1 μ M) 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は0.06 μ M) の溶液を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで反応時間45分でインキュベートした。MKNK1の濃度を、酵素ロットの活性に応じて調整し、アッセイが直線範囲内になるように適切に選んだ。典型的な濃度は、0.05 μ g/mlの範囲内であった。5 μ LのEDTA水溶液 (50mM HEPES (pH7.5) 中の100mM EDTA、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のTR - FRET検出試薬 (5nMストレプトアビジン - XL665 [Cisbio Bioassays、コドレ、フランス] および1nM抗リボソームタンパク質S6 (pSer236) 抗体 (Invitrogen製 [#44921G]) および1nM LANCE EU - W1024標識タンパク質G [Perkin Elmer、製品番号AD0071]) の溶液を添加することによって、反応を停止した。

30

40

【0327】

生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートし、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬の間で複合体を形成させた。続いて、Euキレートからストレプトアビジン - XLへの共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。したがって、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRETリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmでの発光と622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の測定値とした。データを規格化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0%阻害、酵素以外のすべてのアッセイ成分 = 100%阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μ M~0.1nM

50

の範囲の11種類の異なる濃度（20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nMおよび0.1nM、DMSO中の100倍濃縮溶液のレベルで1:3.4系列希釈によりアッセイ前に別々に調製される希釈系列）で、各濃度につき二つ組の値で試験し、 IC_{50} 値を4パラメータフィットにより計算した。

【0328】

【表2】

表1: MKNK1 IC_{50} s

実施例	MKNK1 IC_{50} [nM]
1	4.4
2	3.8
3	88
4	110
5	2.6
6	4.6
7	2.8
8	7.3
9	1.5
10	3.3
11	4.1
12	4.9
13	6.8
14	5.2
15	8.0
16	8.8
17	1.7
18	1.3

10

20

30

40

50

【 0 3 2 9 】

MKNK1キナーゼ高ATPアッセイ

MKNK1と共にプレインキュベーションした後の高ATPでの本発明の化合物のMKNK1阻害活性を、以下の段落に記載のTR - FRETベースのMKNK1高ATPアッセイを用いて定量化した。

【 0 3 3 0 】

バキュロウイルス遺伝子発現系を用いて昆虫細胞内で発現させ、グルタチオンセファロースアフィニティークロマトグラフィーによって精製された、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST、N末端) およびヒト全長MKNK1 (アミノ酸1~424およびT344D、受入番号BAA 19885.1) の組換え融合タンパク質を、Carna Biosciencesから購入 (製品番号02-145) し、酵素として使用した。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチドビオチン - Ahx - IKKRKLTRRKSLKG (配列ID番号2) (アミド型のC末端) を用いた。これは、例えば、Biosyntan社 (ベルリン - ブーフ、ドイツ) から購入することができる。

10

【 0 3 3 1 】

アッセイのために、50nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、2 μ Lの水性アッセイ緩衝液 [50mM HEPES pH7.5、5mM塩化マグネシウム、1.0mMジチオトレイトール、0.005% (v/v) ノニデット - P40 (Sigma)] 中のMKNK1の溶液を加え、混合物を22 $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に事前に結合させた。次いで、3 μ Lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、3.3mM 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は2mM) および基質 (0.1 μ M 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は0.06 μ M) の溶液を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで反応時間30分でインキュベートした。MKNK1の濃度を、酵素ロットの活性に応じて調整し、アッセイが直線範囲内になるように適切に選んだ。典型的な濃度は、0.003 μ g/mLの範囲内であった。5 μ LのEDTA水溶液 (50mM HEPES (pH7.5) 中の100mM EDTA、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のTR - FRET検出試薬 (5nMストレプトアビジン - XL665 [Cisbio Bioassays、コドレ、フランス] および1nM抗リボソームタンパク質S6 (pSer236) 抗体 (Invitrogen製 [# 44921G]) および1nM LANCE EU - W1024標識タンパク質G [Perkin Elmer、製品番号AD0071]) の溶液を添加することによって、反応を停止した。

20

【 0 3 3 2 】

生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートし、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬の間で複合体を形成させた。続いて、Euキレートからストレプトアビジン - XLへの共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。したがって、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRETリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmでの発光と622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の測定値とした。データを規格化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素以外のすべてのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μ M ~ 0.1nMの範囲の11種類の異なる濃度 (例えば、20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nMおよび0.1nM、DMSO中の100倍濃縮溶液のレベルで系列希釈によりアッセイ前に別々に調製される希釈系列。厳密な濃度は、使用されるピペッターに応じて変更してもよい。) で、各濃度につき二つ組の値で試験し、IC₅₀値を4パラメータフィットにより計算した。

30

40

【 0 3 3 3 】

【表 3】

表2 : MKNK1高ATP IC₅₀s

実施例	MKNK1高ATP IC ₅₀ [nM]
1	5.6
2	7.0
3	140
4	280
5	8.7
6	12
7	5.8
8	21
9	4.5
10	7.9
11	8.8
12	9.5
13	12
14	12
15	15
16	23
17	34
18	42

10

20

30

40

【0334】

CDK2 / CycEキナーゼアッセイ

本発明の化合物のCDK2 / CycE阻害活性は、以下の段落に記載のCDK2 / CycE TR - FRETア

50

ッセイを用いて定量化した。

【0335】

昆虫細胞 (Sf9) 内で発現させ、グルタチオン - セファロースアフィニティークロマトグラフィーによって精製された、GSTおよびヒトCDK2ならびにGSTおよびヒトCycEの組換え融合タンパク質は、ProQinase GmbH (フライブルク、ドイツ) から購入した。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチドビオチン - Ttds - YISPLKSPYKISEG (配列ID番号3) (アミド型のC末端) を用いた。これは、例えば、JERINI peptide technologies社 (ベルリン、ドイツ) から購入することができる。

【0336】

アッセイのために、50nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、2 μ Lの水性アッセイ緩衝液 [50mMトリス / HCl pH8.0、10mM塩化マグネシウム、1.0mMジチオトレイトール、0.1mMオルトパナジン酸ナトリウム、0.01% (v/v) ノニドット - P40 (Sigma)] 中のCDK2 / CycEの溶液を加え、混合物を22 $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に事前に結合させた。次いで、3 μ Lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は10 μ M) および基質 (1.25 μ M 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は0.75 μ M) の溶液を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで反応時間25分でインキュベートした。CDK2 / CycEの濃度を、酵素ロットの活性に応じて調整し、アッセイが直線範囲内になるように適切に選んだ。典型的な濃度は、130ng / mlの範囲内であった。5 μ LのEDTA水溶液 (100mM HEPES / NaOH (pH7.0) 中の100mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のTR - FRET検出試薬 (0.2 μ Mストレプトアビジン - XL665 [Cisbio Bioassays、コドレ、フランス] および1nM抗RB (pSer807 / pSer811) 抗体 (BD Pharmingen製 [#558389]) および1.2nM LANCE EU - W1024標識抗マウスIgG抗体 [Perkin Elmer、製品番号AD0077。代替として、テルビウムクリプタート標識抗マウスIgG抗体 (Cisbio Bioassays製) を使用することができる。]) の溶液を添加することによって、反応を停止した。

【0337】

生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートし、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬の間で複合体を形成させた。続いて、Euキレートからストレプトアビジン - XLへの共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。したがって、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRETリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmでの発光と622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の測定値とした。データを規格化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素以外のすべてのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μ M ~ 0.1nMの範囲の11種類の異なる濃度 (20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nMおよび0.1nM、DMSO中の100倍濃縮溶液のレベルで1:3.4系列希釈によりアッセイ前に別々に調製される希釈系列) で、各濃度につき二つ組の値で試験し、IC₅₀ 値を4パラメータフィットにより計算した。

【0338】

PDGFR キナーゼアッセイ

本発明の化合物のPDGFR 阻害活性は、以下の段落に記載のPDGFR HTRFアッセイを用いて定量化した。

【0339】

キナーゼとして、ヒトPDGFR のC末端断片を含むGST - His融合タンパク質 (アミノ酸561~1106、昆虫細胞 [SF9] 内で発現させ、アフィニティークロマトグラフィーによって精製。ProQinase [Freiburg i . Brsg .、ドイツ] から購入。) を用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ポリ - Glu , Tyr (4 : 1) コポリマー (#61GT0BLA) (Cis Biointernational (マルクール、フランス) 製) を用いた。

【0340】

アッセイのために、50nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、2 μ Lの水性アッセイ緩衝液 [50mM HEPES / NaOH pH7.5、10mM塩化マグネシウム、2.5mMジチオトレイトール、0.01% (v/v) Triton-X100 (Sigma)] 中のPDGFRの溶液を加え、混合物を22 $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に事前に結合させた。次いで、3 μ Lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は10 μ M) および基質 (2.27 μ g/mL 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は1.36 μ g/mL [~30nM]) の溶液を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで反応時間25分でインキュベートした。アッセイ中のPDGFRの濃度を、酵素ロットの活性に応じて調整し、アッセイが直線範囲内になるように適切に選んだ。典型的な酵素濃度は約125pg/ μ Lの範囲であった (5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度)。5 μ LのEDTA水溶液 (50mM HEPES / NaOH (pH7.5) 中の100mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のHTRF検出試薬 (200nMストレプトアビジン-XLent [Cis Biointernational] および1.4nM PT66-Euキレート、ユウロピウムキレート標識抗ホスホチロシン抗体 (Perkin Elmer製) [PT66-Euキレートの代わりに、PT66-Tbクリプタート (Cis Biointernational製) を使用することもできる。]) の溶液を添加することによって、反応を停止した。

10

【0341】

生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン-XLentおよびPT66-Euキレートに結合させた。続いて、PT66-Euキレートからストレプトアビジン-XLentへの共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。したがって、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、RUBYSTAR (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin-Elmer) で測定した。665nmでの発光と622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の測定値とした。データを規格化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素以外のすべてのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μ M ~ 1nMの範囲の10種類の異なる濃度 (20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、100倍濃縮原液のレベルで1:3系列希釈によりアッセイ前に調製される希釈系列) で各濃度につき二つ組の値で試験し、IC₅₀値を4パラメータフィットにより計算した。

20

30

【0342】

Fynキナーゼアッセイ

バキュロウイルス感染昆虫細胞内で発現させたヒトT-FynのC末端His6タグ付きヒト組換えキナーゼドメイン (Invitrogenから購入、P3042) をキナーゼとして用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチドビオチン-KVEKIGEGTYGVV (配列ID番号4) (アミド型のC末端) を用いた。これは、例えば、Biosynthan GmbH社 (ベルリン-ブーフ、ドイツ) から購入することができる。

【0343】

アッセイのために、50nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、2 μ Lの水性アッセイ緩衝液 [25mMトリス / HCl pH7.2、25mM塩化マグネシウム、2mMジチオトレイトール、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン、0.03% (v/v) ノニデット-P40 (Sigma)] 中のT-Fynの溶液を加え、混合物を22 $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に事前に結合させた。次いで、3 μ Lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は10 μ M) および基質 (2 μ M 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は1.2 μ M) の溶液を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22 $^{\circ}$ Cで反応時間60分でインキュベートした。Fynの濃度を、酵素ロットの活性に応じて調整し、アッセイが直線範囲内になるように適切に選んだ。典型的な濃度は、0.13nMであった。5 μ LのEDTA水溶液 (5

40

50

0mM HEPES / NaOH (pH7.0) 中の125mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のHTRF検出試薬 (0.2μM ストレプトアビジン - XL [Cisbio Bioassays、コドレ、フランス) および0.66nM PT66 - Euキレート、ユウロピウムキレート標識抗ホスホチロシン抗体 (Perkin Elmer製) [PT66 - Euキレートの代わりに、PT66 - Tbクリプタート (Cisbio Bioassays製) を使用することもできる。]) の溶液を添加することによって、反応を停止した。

【0344】

生じる混合物を22℃で1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン - XLおよびPT66 - Euキレートに結合させた。続いて、PT66 - Euキレートからストレプトアビジン - XLへの共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。したがって、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmでの発光と622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の測定値とした。データを規格化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素以外のすべてのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20μM ~ 1nMの範囲の10種類の異なる濃度 (20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、100倍濃縮原液のレベルで1:3系列希釈によりアッセイ前に調製される希釈系列) で各濃度につき二つ組の値で試験し、IC₅₀ 値を4パラメータフィットにより計算した。

10

【0345】

Flt4キナーゼアッセイ

20

本発明の化合物のFlt4阻害活性は、以下の段落に記載のFlt4 TR - FRETアッセイを用いて定量化した。

【0346】

キナーゼとして、ヒトFlt4のC末端断片を含むGST - His融合タンパク質 (アミノ酸799 ~ 1298、昆虫細胞 [SF9] 内で発現させ、アフィニティークロマトグラフィーによって精製。Proqinase [Freiburg i. Brsg.、ドイツ] から購入。) を用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチドピオチン - Ahx - GGEEEFELVKKKK (配列ID番号5) (アミド型のC末端、Biosyntan (ベルリン - ブーフ、ドイツ) から購入。) を用いた。

【0347】

アッセイのために、50nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、2μLの水溶性アッセイ緩衝液 [25mM HEPES pH7.5、10mM塩化マグネシウム、2mMジチオトレイトール、0.01% (v/v) Triton - X100 (Sigma)、0.5mM EGTAおよび5mM - ホスホ - グリセロール] 中のFlt4の溶液を加え、混合物を22℃で15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に事前に結合させた。次いで、3μLのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7μM) 5μLのアッセイ容積中の最終濃度は10μM) および基質 (1.67μM) 5μLのアッセイ容積中の最終濃度は1μM) の溶液を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22℃で反応時間45分でインキュベートした。アッセイ中のFlt4の濃度を、酵素ロットの活性に応じて調整し、アッセイが直線範囲内になるように適切に選んだ。典型的な酵素濃度は約120pg / μLの範囲であった (5μLのアッセイ容積中の最終濃度)。5μLのEDTA水溶液 (50mM HEPES (pH7.5) 中の50mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のHTRF検出試薬 (200nM ストレプトアビジン - XL665 [Cis Biointernational] および1nM PT66 - Tbクリプタート、テルピウムクリプタート標識抗ホスホチロシン抗体 (Cisbio Bioassays (コドレ、フランス) 製)) の溶液を添加することによって、反応を停止した。

30

40

【0348】

生じる混合物を22℃で1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン - XL665およびPT66 - Tbクリプタートに結合させた。続いて、PT66 - Tbクリプタートからストレプトアビジン - XL665への共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。したがって、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍

50

光発光を、HTRFリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmでの発光と622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の測定値とした。データを規格化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素以外のすべてのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μ M ~ 1nMの範囲の10種類の異なる濃度 (20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、100倍濃縮原液のレベルで1:3系列希釈によりアッセイ前に調製される希釈系列) で各濃度につき二つ組の値で試験し、IC₅₀値を4パラメータフィットにより計算した。

【0349】

TrkAキナーゼアッセイ

本発明の化合物のTrkA阻害活性は、以下の段落に記載のTrkA HTRFアッセイを用いて定量化した。

【0350】

キナーゼとして、ヒトTrkAのC末端断片を含むGST - His融合タンパク質 (アミノ酸443 ~ 796、昆虫細胞 [SF9] 内で発現させ、アフィニティークロマトグラフィーによって精製。Prokinase [Freiburg i. Brsg.、ドイツ] から購入。) を用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ポリ - Glu, Tyr (4:1) コポリマー (#61GT0BLA) (Cis Biointernational (マルクール、フランス) 製) を用いた。

【0351】

アッセイのために、50nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、フリッケンハウゼン、ドイツ) にピペットで入れ、2 μ Lの水性アッセイ緩衝液 [8mM MOPS / HCl pH7.0、10mM塩化マグネシウム、1mMジチオトレイトール、0.01% (v/v) NP - 40 (Sigma)、0.2mM EDTA] 中のTrkAの溶液を加え、混合物を22 °Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に事前に結合させた。次いで、3 μ Lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M) 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は10 μ M) および基質 (2.27 μ g / mL) 5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度は1.36 μ g / mL [~ 30nM]) の溶液を添加することによってキナーゼ反応を開始させ、生じる混合物を22 °Cで反応時間60分でインキュベートした。アッセイ中のTrkAの濃度を、酵素ロットの活性に応じて調整し、アッセイが直線範囲内になるように適切に選んだ。典型的な酵素濃度は約20pg / μ Lの範囲であった (5 μ Lのアッセイ容積中の最終濃度)。5 μ LのEDTA水溶液 (50mM HEPES / NaOH (pH7.5) 中の100mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中のHTRF検出試薬 (30nMストレプトアビジン - XL665 [Cis Biointernational] および1.4nM PT66 - Euキレート、ユウロピウムキレート標識抗ホスホチロシン抗体 (Perkin Elmer製) [PT66 - Euキレートの代わりに、PT66 - Tbクリプタート (Cis Biointernational製) を使用することもできる。]) の溶液を添加することによって、反応を停止した。

【0352】

生じる混合物を22 °Cで1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン - XL665およびPT66 - Euキレートに結合させた。続いて、PT66 - Euキレートからストレプトアビジン - XL665への共鳴エネルギー転移を測定することによってリン酸化基質の量を評価した。したがって、350nmで励起後、620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、オッフエンブルク、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmでの発光と622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の測定値とした。データを規格化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素以外のすべてのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μ M ~ 1nMの範囲の10種類の異なる濃度 (20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、100倍濃縮原液のレベルで1:3系列希釈によりアッセイ前に調製される希釈系列) で各濃度につき二つ組の値で試験し、IC₅₀値を4パラメータフィットにより計算した。

【0353】

10

20

30

40

50

AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209リン酸化アッセイ

AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209リン酸化アッセイを用いて、細胞可溶化物中の内在性eIF4Eのリン酸化を測定する。AlphaScreen SureFire技術により、細胞可溶化物中のリン酸化タンパク質を検出することができる。このアッセイにおいて、サンドイッチ抗体複合体は、分析物 (p - eIF4E Ser209) の存在下でのみ形成されるが、これらがAlphaScreenドナービーズおよびアクセプタービーズにより捕捉されて近づけられる。ドナービーズの励起が、アクセプタービーズにおいてエネルギー転移のカスケードを引き起こす一重項酸素分子の放出を誘発し、520 ~ 620nmの光を発する。

【 0 3 5 4 】

20%FCS刺激によるA549細胞におけるSurefire eIF4E AlphaScreen

10

アッセイのために、AlphaScreen SureFire p - eIF4E Ser209 10K Assay KitおよびAlphaScreen ProteinA Kit (10Kアッセイポイント用) (いずれもPerkin Elmer製) を用いた

【 0 3 5 5 】

1日目に、50,000のA549細胞を、96ウェルプレートで100 μ L / ウェルの増殖培地 (安定なグルタミン、10%FCSを含むDMEM / Hams ' F12) に播種し、37 $^{\circ}$ C でインキュベートした。細胞の接着後、培地を飢餓培地 (DMEM、0.1%FCS、グルコースなし、グルタミンあり、5 g / Lマルトースを追加。) に交換した。2日目に、試験化合物を50 μ Lの飢餓培地に最終的なDMSO濃度1%で連続的に希釈し、テストプレート内のA549細胞に、試験する化合物の活性に応じて最終的に10 μ Mの高濃度から10nMの低濃度までの濃度範囲で加えた。処理した細胞を37 $^{\circ}$ C で2時間インキュベートした。37 μ LのFCSをウェルに20分間加えた (= 最終的なFCS濃度20%)。次いで、培地を除いて、50 μ Lの溶解緩衝液を加えることで細胞を溶解した。次いで、プレートをプレートシェーカーで10分間振盪した。10分の溶解時間の後、4 μ Lの可溶化物を384ウェルプレート (Perkin Elmer製Proxiplate) に移し、AlphaScreenアクセプタービーズを含む5 μ Lの反応緩衝液に活性化緩衝液を加えた混合物を加えた。プレートをTopSeal - A粘着性フィルムでシールし、プレートシェーカーで2時間、室温で穏やかに振盪した。後から、AlphaScreenドナービーズを含む2 μ Lの希釈緩衝液を柔らかい光の下で加え、プレートをTopSeal - A粘着性フィルムで再びシールしてホイルで覆った。さらに2時間、室温で穏やかに攪拌するために、インキュベーションを行う。次いで、プレートを、EnVisionリーダー (Perkin Elmer) でAlphaScreenプログラムを用いて測定した。各データポイント (化合物の希釈物) を三つ組で測定した。

20

30

【 0 3 5 6 】

IC₅₀ 値を4 - パラメータフィットにより求めた。

【 0 3 5 7 】

適切な試薬を用いて同様に他のMKNK - 1キナーゼのためのアッセイが実施されてもよいことが当業者には明らかになるであろう。

【 0 3 5 8 】

したがって、本発明の化合物は、1つまたは複数のMKNK - 1キナーゼを効果的に阻害し、したがって、制御されていない細胞成長、増殖および / または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患、特に、制御されていない細胞成長、増殖および / または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応が、MKNK - 1キナーゼによって媒介される疾患、とりわけ、制御されていない細胞成長、増殖および / または生存、不適切な細胞性免疫応答、または不適切な細胞性炎症反応の疾患が血液腫瘍、固形腫瘍および / またはその転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭部および頸部腫瘍、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、乳房および他の婦人科腫瘍、腎、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫、および / またはその転移である疾患の治療または予防法に適している。

40

【 配列表 】

2017503809000001.app

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2015/050087

Box No. 1 Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of Item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
- a. (means)
- on paper
- in electronic form
- b. (time)
- in the international application as filed
- together with the international application in electronic form
- subsequently to this Authority for the purpose of search
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/050087

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D487/04 C07D491/04 C07D519/00 A61K31/5025 A61P35/00 A61P37/00		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/175591 A1 (BAYER IP GMBH [DE]; EIS KNUT [DE]; PUEHLER FLORIAN [DE]; ZORN LUDWIG []) 27 December 2012 (2012-12-27) page 1, line 4 - line 11 page 6, line 14 - page 7, line 2 page 7; compound (I) examples 1-42 page 137 - page 138; table 1 page 140 - page 141; table 2 page 150, line 6 - line 20 ----- -/--	1-22
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 19 March 2015		Date of mailing of the international search report 02/04/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hoepfner, Wolfgang

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/050087

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	W0 2013/087581 A1 (BAYER IP GMBH [DE]) 20 June 2013 (2013-06-20) page 1, line 4 - line 9 page 7, line 6 - line 25 page 8; compound (I) examples 1-10 page 124; table 4 page 126 - page 127; table 2 page 135, line 28 - page 136, line 10 -----	1-22

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/050087

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012175591 A1	27-12-2012	CA 2839958 A1	27-12-2012
		CN 103764656 A	30-04-2014
		EP 2723748 A1	30-04-2014
		HK 1197063 A2	02-01-2015
		JP 2014517053 A	17-07-2014
		US 2015038485 A1	05-02-2015
		WO 2012175591 A1	27-12-2012
WO 2013087581 A1	20-06-2013	CA 2858685 A1	20-06-2013
		CN 104114559 A	22-10-2014
		EP 2804864 A1	26-11-2014
		JP 2015500309 A	05-01-2015
		US 2014364435 A1	11-12-2014
		WO 2013087581 A1	20-06-2013

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	4 H 0 4 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00		
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02		
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 P 35/04		
C 0 7 K 7/08 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	Z N A	
C 1 2 N 9/12 (2006.01)	C 0 7 K 7/08		
	C 1 2 N 9/12		

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

(72) 発明者 フォルカー・シュルツェ
ドイツ・1 6 5 6 2・オーター・ベルクフェルデ・ホーエン・ノイエンドルフ・エーミル・クツェ
コウスキー・シュトラッセ・5

(72) 発明者 クヌート・アイス
ドイツ・1 3 5 8 7・ベルリン・フィヒテンヴェーク・1

(72) 発明者 フロリアン・ピューラー
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・0 2 4 8 1・ウェルスレイ・クロトン・ストリート・2 8

(72) 発明者 ルートヴィヒ・ツオルン
ドイツ・1 3 5 0 9・ベルリン・オジアンダーヴェーク・4 5アー

(72) 発明者 デトレフ・ズルツレ
ドイツ・1 3 4 6 5・ベルリン・オターンヴェーク・1 5

(72) 発明者 フィリップ・リーナウ
ドイツ・1 0 9 6 7・ベルリン・ヤーンシュトラッセ・1 3

(72) 発明者 アンチェ・マルグレート・ヴェングナー
ドイツ・1 3 1 8 9・ベルリン・ボルクムシュトラッセ・1 2エー

(72) 発明者 キルスティン・ペーテルゼン
ドイツ・1 3 4 6 5・ベルリン・シュトルツィングシュトラッセ・4 5

(72) 発明者 ウルフ・ペーマー
ドイツ・1 6 5 4 8・グリーニッケ・ライプツィガー・シュトラッセ・4 9

Fターム(参考) 4B050 CC10 DD11 KK11 LL01
4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF03 GG01 HH02
4C072 MM06 UU01
4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB271
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 CB22 MA01 MA02 MA04 NA14
ZB26 ZB27 ZC20
4H045 AA10 AA30 BA10 BA16 BA17 DA55 EA20 FA10