

(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2015-529232

(P2015-529232A)

(43) 公表日 平成27年10月5日(2015.10.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 0	4 C O 5 0
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 101 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-532388 (P2015-532388)	(71) 出願人	514298139
(86) (22) 出願日	平成25年9月18日 (2013. 9. 18)		バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼル
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月14日 (2015. 5. 14)		シャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/069325		ドイツ・1 3 3 5 3・ベルリン・ミュラー
(87) 国際公開番号	W02014/044691		シュトラッセ・1 7 8
(87) 国際公開日	平成26年3月27日 (2014. 3. 27)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	12185139.8		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成24年9月20日 (2012. 9. 20)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	ウルリヒ・クラール
			ドイツ・1 3 5 0 3・ベルリン・イゼーグ
			リムシュタイク・8・アー
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 置換ピロロピリミジニルアミノ-ベンゾチアゾロン

(57) 【要約】

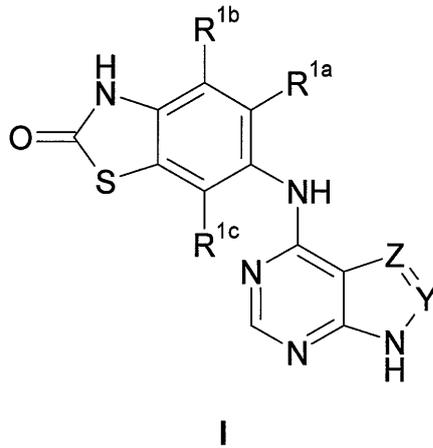
本発明は、本明細書で記載および定義される一般式Iの置換ピロロピリミジニルアミノ-ベンゾチアゾロン化合物、前記化合物を調製する方法、前記化合物を調製するのに有用な中間体化合物、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに唯一の薬剤としてまたは他の有効成分と組み合わせて疾患、特に過剰増殖および/または血管新生障害を治療または予防するための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I :

【化 1】



10

(式中、

R^{1a} は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキルオキシ -、(3~10員ヘテロシクロアルキル) - O -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-SCF_3$ または $-SF_5$ 基を表し；

20

R^{1b} は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキルオキシ -、(3~10員ヘテロシクロアルキル) - O -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-SCF_3$ または $-SF_5$ 基を表し；

R^{1c} は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキルオキシ -、(3~10員ヘテロシクロアルキル) - O -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-SCF_3$ または $-SF_5$ 基を表し；

30

YはNまたは CR^{2a} を表し；ZはNまたは CR^{2b} を表し；

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

R^{2a} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、シアノ -、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換

40

されていてもよく；
 R^{2b} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、シアノ -、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換

されていてもよく；

Xは単結合または $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)-(NR^{3a})$

50

-、- (NR^{3a}) - S(=O) -、- S(=O)₂ - (NR^{3a}) -、- (NR^{3a}) - S(=O)₂ -、- C(=O) -、- (NR^{3a}) -、- C(=O) - O -、- O - C(=O) -、- C(=S) - O -、- O - C(=S) -、- C(=O) - (NR^{3a}) -、- (NR^{3a}) - C(=O) -、- (NR^{3a}) - C(=O) - (NR^{3b}) -、- O - C(=O) - (NR^{3a}) -、- (NR^{3a}) - C(=O) - O - から選択される二価基を表し；

R³は水素原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されていてもよく；

10

R^{3a}は水素原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されていてもよく；

R^{3b}は水素原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されていてもよい；あるいは

20

R³はR^{3a}またはR^{3b}と一緒に、同一にまたは異なってC₁~C₃-アルキル-、ハロ-、ヒドロキシ-、シアノ-で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル-または4~10員ヘテロシクロアルケニル-基を表し；

R⁴はハロ-、ヒドロキシ-、オキソ-(O=)、シアノ-、ニトロ-、C₁~C₆-アルキル-、C₂~C₆-アルケニル-、C₂~C₆-アルキニル-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、R⁵-O-、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-O-R⁵、-O-C(=O)-R⁵、-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}、-N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}、-NR^{5a}R^{5b}、-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}、R⁵-S-、R⁵-S(=O)-、R⁵-S(=O)₂-、-N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}、-S(=O)-N(R^{5a}R^{5b}、-N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}、-S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}、-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}、-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}または-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}を表し；

30

R⁵は水素原子、C₁~C₆-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表し；

R^{5a}は水素原子、C₁~C₆-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表し；

R^{5b}は水素原子、C₁~C₆-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表し；

R^{5c}は水素原子、C₁~C₆-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表す；あるいは

R^{5a}およびR^{5b}と一緒に、1個のメチレンが-O-、-C(=O)-、-NH-または-N(C₁~C₄-アルキル)-によって置き換えられていてもよいC₂~C₆-アルキレン基を形成してもよく；あるいはR^{5a}およびR^{5c}と一緒に、1個のメチレンが-O-、-C(=O)-、-NH-または-N(C₁~C₄-アルキル)-によって置き換えられていてもよいC₂~C₆-アルキレン基を形成してもよく；あるいはR^{5b}およびR^{5c}と一緒に、1個のメチレンが-O-、-C(=O)-、-NH-または-N(C₁~C₄-アルキル)-によって置き換えられていてもよいC₂~C₆-アルキレン基を形成してもよく；

40

pは0、1、2または3の整数を表し；

qは0、1、2または3の整数を表す）

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項2】

R^{1a}が水素またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、-NR^{5a}R^{5b}、C₁~C₆-ア

50

ルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - 基を表し；

R^{1b} が水素またはハロゲン原子を表し；かつ

R^{1c} が水素またはハロゲン原子を表す、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項3】

R^{2a} および R^{2b} の一方が水素原子またはハロゲン原子またはシアノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；かつ

R^{2a} および R^{2b} の他方が $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3 ~ 10員ヘテロシクロアルキル -、4 ~ 10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3 ~ 10員ヘテロシクロアルキル -、4 ~ 10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール - またはヘテロアリール - 基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい、

請求項1または2に記載の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項4】

Y が N または CR^{2a} を表し；

Z が CR^{2b} を表し；

p が 0 または 1 の整数を表し；かつ

q が 0 または 1 の整数を表す、

請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項5】

X が結合または $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$ 、 $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$ から選択される二価基を表し；

R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - または 4 ~ 6員ヘテロシクロアルキル - が 1 個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が 1 個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3b} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表す、

請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項6】

R^{1a} が $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表し；

R^{1b} が水素原子を表し；

R^{1c} が水素原子を表し；

Y が CR^{2a} を表し；

Z が CR^{2b} を表し；

R^{2a} が $C_1 \sim C_3$ - アルキル基 - を表し；かつ

R^{2b} が $C_1 \sim C_3$ - アルキル基を表す、

請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項7】

6 - [(6 - エチル - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

10

20

30

40

50

- 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7
H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸、
- 6 - ({ 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- N - イソプロピル - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 -
イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 6 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール
- 2 (3H) - オン、
- 6 - (1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾー
ル - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - プロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベ
ンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- エチル4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミ
ノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート、
- 6 - { [6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
ミジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7
H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニトリル、
- 6 - [(6 - エチル - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ
] - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベ
ンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベ
ンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベ
ンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - { [6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル
] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - プロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メト
キシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 5 - メトキシ - 6 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベン
ゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- N , N - ジメチル - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 -
イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 6 - [(6 - イソブチル - 5 - イソプロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イ
ル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミ
ノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - ({ 6 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
- 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - ({ 6 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
- 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- エチル4 - [(5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6
- イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート、
- 4 - [(5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル
) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 6 - [(5 - プロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベ
ンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メ

トキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

4 - [(2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、

6 - [(6 - { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

、
6 - { [6 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - { [5 - ブロモ - 6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(6 - { [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(6 - { [(2S) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

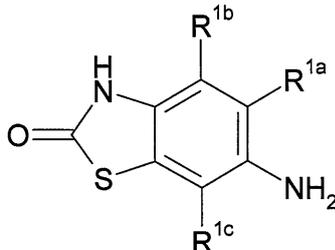
6 - { [6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項 8】

請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物を調製する方法であって、一般式II：

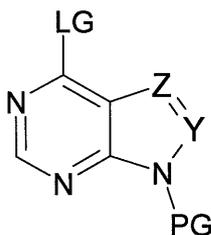
【化 2】



II

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は請求項1から7のいずれか一項で定義される通りである) の中間体化合物を一般式IIIb：

【化 3】



IIIb

(式中、YおよびZは請求項1から7のいずれか一項で定義される通りであり、LGは脱離基を表し、かつPGは保護基または水素原子を表す)

の中間体化合物と反応させて、一般式I：

10

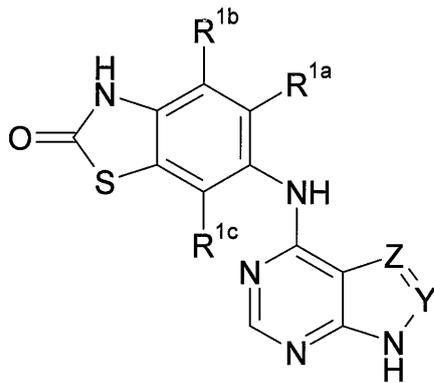
20

30

40

50

【化4】



I

(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}およびYは請求項1から7のいずれか一項で定義される通りである)

の化合物を得る方法。

【請求項9】

疾患の治療または予防に使用するための、請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物。

【請求項10】

請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む医薬組成物。

【請求項11】

請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物から選択される1種または複数の第1の有効成分と、

化学療法抗癌剤から選択される1種または複数の第2の有効成分とを含む医薬組み合わせ。

【請求項12】

疾患を予防または治療するための、請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用。

【請求項13】

疾患を予防または治療するための医薬品を調製するための、請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用。

【請求項14】

前記疾患が制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応(特に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応は、MKNK-1経路によって媒介されており、さらに特に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応の疾患は血液系腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍(脳腫瘍および脳転移を含む)、胸部腫瘍(非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む)、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、泌尿器腫瘍(腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む)、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに/あるいはこれらの転移である)の疾患である、請求項9、12または13に記載の使用。

【請求項15】

10

20

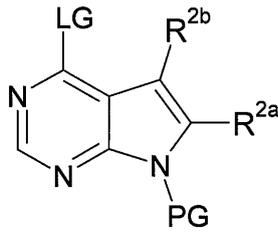
30

40

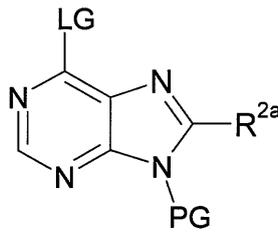
50

一般式 IIIa、IIIcまたはIII d:

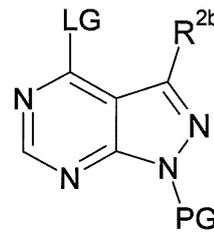
【化 5】



IIIa



IIIc



III d

10

(式中、 R^{2a} および R^{2b} は請求項1から7のいずれか一項で定義される通りであり、PGは水素原子または保護基を表し、かつLGは脱離基を表す)の化合物。

【請求項 1 6】

請求項1から7のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物を調製するための、請求項15に定義される一般式 IIIa、IIIcまたはIII dの化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載および定義される一般式Iの置換ピロロピリミジニルアミノ-ベンゾチアゾロン化合物、前記化合物を調製する方法、前記化合物を調製するのに有用な中間体化合物、前記化合物を含む医薬組成物および組み合わせ、ならびに唯一の薬剤としてまたは他の有効成分と組み合わせで疾患、特に過剰増殖および/または血管新生障害を治療または予防するための医薬組成物を製造するための前記化合物の使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

本発明は、MKNK1キナーゼ (MAPキナーゼと相互作用するキナーゼ、Mnk1としても知られている) および/またはMKNK2キナーゼ (MAPキナーゼと相互作用するキナーゼ、Mnk2としても知られている) を阻害する化合物に関する。

30

【0003】

ヒトMKNKは、選択的スプライシングにより2つの遺伝子 (遺伝子記号: MKNK1およびMKNK2) によってコードされる4つのタンパク質のグループを含む。b型は、C末端に位置するMAPキナーゼ結合ドメインを欠く。MKNK1およびMKNK2の触媒ドメインは非常に類似であり、他のタンパク質キナーゼでは通常はDFG (Asp - Phe - Gly) である、サブドメインVIIの独特のDFD (Asp - Phe - Asp) モチーフを含み、ATP結合を変化させることが示唆されている [Jauch等、Structure 13、1559~1568、2005およびJauch等、EMBO J25、4020~4032、2006]。MKNK1aはERKおよびp38 MAPキナーゼに結合し、これらによって活性化されるが、JNK1によってはされない。MKNK2aはERKに結合し、これによってのみ活性化される。MKNK1bは全ての条件下で活性が低く、MKNK2bはERKまたはp38 MAPキナーゼから独立した基礎活性を有する [Buxade M等、Frontiers in Bioscience 5359~5374、2008年5月1日]。

40

【0004】

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)、ポリピリミジントラクト結合タンパク質会合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等、Frontiers in Bioscience 5359~5374、2008年5月1日]。

【0005】

eIF4Eは多くの癌で増幅する発癌遺伝子であり、KOマウス試験によって示されているようにもっぱらMKNKによってリン酸化される [Konicek等、Cell Cycle 7: 16、2466~2471、2008; Ueda等、Mol Cell Biol 24、6539~6549、2004]。eIF4Eは、細胞mRNAの翻訳を

50

可能にする中心的役割を有する。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、細胞mRNAを、eIF4GおよびeIF4Aも含むeIF4F複合体の一部としてリボソームに送達する。全てのキャップ化mRNAが翻訳にeIF4Eを要するわけではないが、mRNAのプールは翻訳に関してeIF4E活性上昇に非常に依存する。これらのいわゆる「弱いmRNA」は通常、その長く複雑な5'UTR領域のためにあまり効率的に翻訳されず、これらのmRNAはVEGF、FGF-2、c-Myc、サイクリンD1、サバイピン、BCL-2、MCL-1、MMP-9、ヘパラナーゼ等を含む、悪性腫瘍の全ての態様で有意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、複数のヒト癌で上昇し、疾患進行に直接関連している [Konicek等、Cell Cycle 7:16、2466~2471、2008]。

【0006】

MKNK1およびMKNK2は、Ser209でeIF4Eを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のリン酸化によって影響を受けないが、eIF4Eのリン酸化が、「弱いmRNA」のより効率的な翻訳を最終的に可能にするポリソーム形成(すなわち、一本のmRNAの複数のリボソーム)に寄与していることが示唆されている [Buxade M等、Frontiers in Bioscience 5359~5374、2008年5月1日]。あるいは、MKNKタンパク質によるeIF4Eのリン酸化は、48S複合体が開始コドンの場所を見つけるために「弱いmRNA」に沿って移動することができるように、5'キャップからのeIF4E放出を促進し得る [Blagden SPおよびWillis AE、Nat Rev Clin Oncol . 8 (5):280~91、2011]。したがって、eIF4Eのリン酸化増加は、非小細胞肺癌患者の予後不良を予測する [Yoshizawa等、Clin Cancer Res . 16 (1):240~8、2010]。マウス胚線維芽細胞においてキナーゼデッド型 (kinase-dead) MKNK1でなく恒常的活性型MKNK1の過剰発現が腫瘍形成を加速するので、さらなるデータは発癌におけるMKNK1の機能的役割を指し示している [Chrestensen C. A.等、Genes Cells 12、1133~1140、2007]。さらに、MKNKタンパク質のリン酸化および活性の増加は、乳癌におけるHER2の過剰発現と相関している [Chrestensen, C. A.等、J. Biol. Chem. 282、4243~4252、2007]。恒常的活性型であり、キナーゼデッド型でないMKNK1はまた、マウスにおいて腫瘍を産生するためにE μ -Mycトランスジェニック造血幹細胞を用いたモデルで腫瘍成長を加速した。S209D突然変異を有するeIF4Eを分析すると、同様の結果が得られた。S209D突然変異は、MKNK1リン酸化部位のリン酸化を模倣するものである。対照的に、eIF4Eの非リン酸化可能型は腫瘍成長を減弱した [Wendel HG等、Genes Dev. 21 (24):3232~7、2007]。eIF4Eのリン酸化を遮断する選択的MKNK阻害剤はインビトロでアポトーシスを誘導し、癌細胞の増殖および軟寒天成長を抑制する。この阻害剤はまた、体重に影響を及ぼすことなく、実験的B16黒色腫肺転移の増生および皮下HCT116結腸癌異種移植片腫瘍の成長も抑制する [Konicek等、Cancer Res. 71 (5):1849~57、2011]。免疫組織化学による膵管腺癌患者のコホートのスクリーニングは、eIF4Eのリン酸化が疾患等級、疾患の早期発症および予後不良と相関することを示した。さらに、前臨床インビトロ知見に基づいて、MNK/eIF4E経路が化学療法剤治療(例えば、ゲムシタピン)に耐えるために膵管腺癌細胞によって利用される逃走経路となっていることが示唆された [Adesso L等、Oncogene . 2012年7月16日]。さらに、ラパマイシンが、MKNK依存性機構によって、多発性骨髄腫細胞系および一次標本のMKNK1キナーゼ活性を活性化することが観察された。MKNK活性の薬理的阻害またはMKNK1の遺伝子サイレンシングは、c-myc / RES活性のラパログ (rapalog) 誘導性上方制御を防いだ。ラパマイシンは、単独で使用すると、mycタンパク質発現にほとんど影響を及ぼさなかったが、MKNK阻害剤と組み合わせると、mycタンパク質発現が抑止された。これらのデータは、mTOR阻害剤との組み合わせ治療のための治療的標的化MKNKキナーゼの理論的根拠を提供する [Shi Y等、Oncogene . 2012年2月27日]。要約すると、MKNKタンパク質活性を通じたeIF4Eのリン酸化は、細胞増殖および生存を促進することができ、悪性形質転換にとって重要である。MKNK活性の阻害は、扱いやすい癌治療の手法を提供し得る。

【0007】

国際公開第2006/136402号パンフレットおよび国際公開第2007/059905号パンフレット (Develogen AG) は、チエノピリミジン-4-アミン、ならびにMnk1および/またはMnk2

10

20

30

40

50

のキナーゼ活性の阻害によって影響を及ぼされ得る疾患を予防および/または治療するためのその使用を開示している。

【0008】

国際公開第2010/023181号パンフレット、国際公開第2011/104334号パンフレット、国際公開第2011/104337号パンフレット、国際公開第2011/104338号パンフレットおよび国際公開第2011/104340号パンフレット(Boehringer Ingelheim)は、Mnk1および/またはMnk2のキナーゼ活性の阻害によって影響を及ぼされ得る疾患を予防および/または治療するためのチエノピリミジン-4-アミンに関する。

【0009】

米国特許出願公開第2011/0160203号明細書(ArQule)は、有糸分裂阻害剤としての置換ピロロ-アミノピリミジン化合物を扱っている。この米国特許出願の請求項1の一般式Iは、特にピロロピリミジニルアミノ-ベンゾチアゾロン化合物を一般的に網羅している。しかしながら、本特許出願の明細書中に開示されているベンゾチアゾロニル置換ピロロ-アミノピリミジンの具体例は存在しない。

【0010】

国際公開第2005/117890号パンフレットは、C-Cケモカイン媒介状態の治療のための、特にピロロ-アミノピリジン化合物を開示している。この化合物は、ベンゾチアゾリル基を有さない。

【0011】

そのため、上記先行技術は、本明細書で定義される本発明の一般式Iの特定の置換ピロロピリミジニルアミノ-ベンゾチアゾロン化合物、あるいは本明細書に記載および定義され、以下で「本発明の化合物」またはその薬理的活性と呼ばれるその立体異性体、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これらの混合物を記載していない。

【0012】

本発明の前記化合物が驚くべきかつ有利な特性を有することがここで分かり、このことが本発明の基礎を構成している。

【0013】

特に、本発明の前記化合物は、驚くべきことに、MKNK1キナーゼを有効に阻害することが分かり、そのため、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応、あるいは制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応を伴う疾患(特に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応は、MKNK1キナーゼによって媒介されている)、例えば、血液系腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍(脳腫瘍および脳転移を含む)、胸部腫瘍(非小細胞および小細胞肺癌を含む)、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、泌尿器腫瘍(腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む)、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに/あるいはこれらの転移の疾患の治療または予防に使用され得る。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】国際公開第2006/136402号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2007/059905号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2010/023181号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2011/104334号パンフレット

【特許文献5】国際公開第2011/104337号パンフレット

【特許文献6】国際公開第2011/104338号パンフレット

【特許文献7】国際公開第2011/104340号パンフレット

【特許文献8】米国特許出願公開第2011/0160203号明細書

10

20

30

40

50

【特許文献 9】国際公開第2005/117890号パンフレット

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献 1】Jauch等、Structure 13、1559~1568、2005

【非特許文献 2】Jauch等、EMBO J25、4020~4032、2006

【非特許文献 3】Buxade M等、Frontiers in Bioscience 5359~5374、2008年5月1日

【非特許文献 4】Konicek等、Cell Cycle 7:16、2466~2471、2008

【非特許文献 5】Ueda等、Mol Cell Biol 24、6539~6549、2004

【非特許文献 6】Blagden SPおよびWillis AE、Nat Rev Clin Oncol . 8 (5) : 280~91、2011

10

【非特許文献 7】Yoshizawa等、Clin Cancer Res . 16 (1) : 240~8、2010

【非特許文献 8】Chrestensen C. A.等、Genes Cells 12、1133~1140、2007

【非特許文献 9】Chrestensen, C. A.等、J. Biol. Chem. 282、4243~4252、2007

【非特許文献 10】Wendel HG等、Genes Dev. 21 (24) : 3232~7、2007

【非特許文献 11】Konicek等、Cancer Res. 71 (5) : 1849~57、2011

【非特許文献 12】Adesso L等、Oncogene . 2012年7月16日

【非特許文献 13】Shi Y等、Oncogene . 2012年2月27日

【発明の概要】

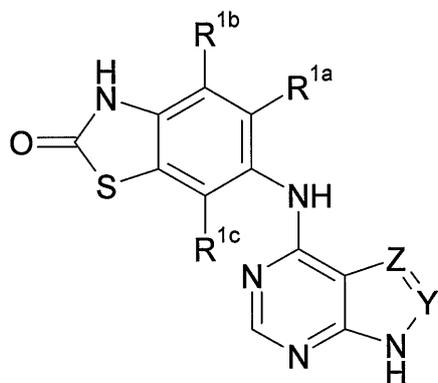
【課題を解決するための手段】

【0016】

20

本発明は、一般式 I :

【化 1】



30

(式中、

R^{1a}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、C₁~C₆ - アルキル -、ハロ - C₁~C₆ - アルキル -、C₁~C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁~C₆ - アルコキシ -、C₃~C₆ - シクロアルキルオキシ -、(3~10員ヘテロシクロアルキル) - O -、- NR^{5a}R^{5b}、- SCF₃または - SF₅基を表し；

40

R^{1b}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、C₁~C₆ - アルキル -、ハロ - C₁~C₆ - アルキル -、C₁~C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁~C₆ - アルコキシ -、C₃~C₆ - シクロアルキルオキシ -、(3~10員ヘテロシクロアルキル) - O -、- NR^{5a}R^{5b}、- SCF₃または - SF₅基を表し；

R^{1c}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、C₁~C₆ - アルキル -、ハロ - C₁~C₆ - アルキル -、C₁~C₆ - アルコキシ -、ハロ - C₁~C₆ - アルコキシ -、C₃~C₆ - シクロアルキルオキシ -、(3~10員ヘテロシクロアルキル) - O -、- NR^{5a}R^{5b}、- SCF₃または - SF₅基を表し；

YはNまたはCR^{2a}を表し；

ZはNまたはCR^{2b}を表し；

50

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

R^{2a} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、シアノ-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{2b} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、シアノ-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

Xは単結合または-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-S(=O)₂-、-S(=O)₂-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-S(=O)-、-C(=O)-、-(NR^{3a})-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=S)-O-、-O-C(=S)-、-C(=O)-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-C(=O)-、-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-、-O-C(=O)-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-C(=O)-O-から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3b} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよい；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒に、同一にまたは異なって $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル-または4~10員ヘテロシクロアルケニル-基を表し；

R^4 はハロ-、ヒドロキシ-、オキソ-(O=)、シアノ-、ニトロ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 R^5-O- 、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-O-R^5$ 、 $-O-C(=O)-R^5$ 、 $-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 、 R^5-S- 、 $R^5-S(=O)-$ 、 $R^5-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}$ 、 $-S(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a})-S(=O)_2-R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ または $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$ を表し；

10

20

30

40

50

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-または $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-基を表し；
 R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-または $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-基を表し；
 R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-または $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-基を表し；
 R^{5c} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-または $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-基を表す；ある

いは

R^{5a} および R^{5b} 、 R^{5a} および R^{5c} 、または R^{5b} および R^{5c} が一緒になって、1個のメチレンが
 -O-、-C(=O)-、-NH-または-N($C_1 \sim C_4$ -アルキル)-によって置き換えられて
 いてもよい $C_2 \sim C_6$ -アルキレン基を形成してもよく；

pは0、1、2または3の整数を表し；

qは0、1、2または3の整数を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、または
 これらの混合物を網羅する。

【0017】

本発明はさらに、一般式Iの化合物を調製する方法、前記化合物を含む医薬組成物およ
 び組み合わせ、疾患を治療または予防するための医薬組成物を製造するための前記化合物
 の使用、ならびに前記化合物の調製に有用な中間体化合物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本文で言及される用語は、好ましくは以下の意味を有する：

「ハロゲン原子」、「ハロ-」または「Hal-」という用語は、フッ素、塩素、臭素ま
 たはヨウ素原子、好ましくはフッ素、塩素または臭素原子を意味するものと理解されるべ
 きである。

【0019】

「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」という用語は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を
 有する直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチ
 ル、ペンチル、ヘキシル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル
 、イソ-ペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジ
 メチルプロピル、ネオ-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メ
 チルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブ
 チル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジ
 メチルブチル、1,3-ジメチルブチルもしくは1,2-ジメチルブチル基、またはこれらの
 異性体を意味するものと理解されるべきである。特に、前記基は、1、2、3または4個の炭
 素原子を有する（「 $C_1 \sim C_4$ -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、さらに特に1、2また
 は3個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim C_3$ -アルキル」）、例えば、メチル、エチル、n-プロ
 ピル-またはイソ-プロピルである。

【0020】

「 $C_2 \sim C_6$ -アルキレン」という用語は、好ましくは2、3、4、5または6個の炭素原子を
 有する直鎖または分岐の飽和二価炭化水素基、例えば、エチレン、n-プロピレン、n-ブ
 チレン、n-ペンチレン、2-メチルブチレン、n-ヘキシレン、3-メチルペンチレン基、
 またはこれらの異性体を意味するものと理解されるべきである。特に、前記基は直鎖であ
 り、2、3、4または5個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim C_5$ -アルキレン」）、例えば、エチレ
 ン、n-プロピレン、n-ブチレン、n-ペンチレン基、さらに特に3または4個の炭素原子
 を有する（「 $C_3 \sim C_4$ -アルキレン」）、例えば、n-プロピレンまたはn-ブチレン基であ
 る。

【0021】

「ハロ-C $_1 \sim C_6$ -アルキル」という用語は、好ましくは「 $C_1 \sim C_6$ -アルキル」という用
 語が上で定義されるものであり、1個または複数の水素原子が同一にまたは異なってハロ
 ゲン原子によって置き換えられている、すなわち、あるハロゲン原子は別のハロゲン原子
 から独立している直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基を意味するものと理解されるべき

10

20

30

40

50

である。特に、前記ハロゲン原子はFである。前記ハロ - C₁ ~ C₆ - アルキル基は、例えば、 - CF₃、 - CHF₂、 - CH₂F、 - CF₂CF₃または - CH₂CF₃である。

【 0 0 2 2 】

「C₁ ~ C₆ - アルコキシ」という用語は、好ましくは「C₁ ~ C₆ - アルキル」という用語が上で定義されるものである式 - O - (C₁ ~ C₆ - アルキル) の直鎖または分岐の飽和一価炭化水素基、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 - ペントキシもしくはn - ヘキソキシ基、またはこれらの異性体を意味するものと理解されるべきである。

【 0 0 2 3 】

「ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ」という用語は、好ましくは水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価C₁ ~ C₆ - アルコキシ基を意味するものと理解されるべきである。特に、前記ハロゲン原子はFである。前記ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ基は、例えば、 - OCF₃、 - OCHF₂、 - OCH₂F、 - OCF₂CF₃または - OCH₂CF₃である。

【 0 0 2 4 】

「C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル」という用語は、好ましくは水素原子の1個または複数が同一にまたは異なって上に定義されるC₁ ~ C₆ - アルコキシ基によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価C₁ ~ C₆ - アルキル基、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、またはこれらの異性体を意味するものと理解されるべきである。

【 0 0 2 5 】

「ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル」という用語は、好ましくは水素原子の1個または複数が同一にまたは異なってハロゲン原子によって置き換えられている、上に定義される直鎖または分岐の飽和一価C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル基を意味するものと理解されるべきである。特に、前記ハロゲン原子はFである。前記ハロ - C₁ ~ C₆ - アルコキシ - C₁ ~ C₆ - アルキル基は、例えば、 - CH₂CH₂OCF₃、 - CH₂CH₂OCHF₂、 - CH₂CH₂OCH₂F、 - CH₂CH₂OCF₂CF₃または - CH₂CH₂OCH₂CF₃である。

【 0 0 2 6 】

「C₂ ~ C₆ - アルケニル」という用語は、好ましくは1個または複数の二重結合を含み、かつ2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子を有する（「C₂ ~ C₃ - アルケニル」）直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味するものと理解されるべきであり、前記アルケニル基が2個以上の二重結合を含む場合、前記二重結合は互いに孤立していても、互いに共役していてもよいことが理解される。前記アルケニル基は、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、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)

10

20

30

40

50

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

10

20

【0027】

「 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル」という用語は、好ましくは1個または複数の三重結合を含み、かつ2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子を含む(「 $C_2 \sim C_3$ - アルキニル」)直鎖または分岐の一価炭化水素基を意味するものと理解されるべきである。前記 $C_2 \sim C_6$ - 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、前記アルキニル基は、エチニル、プロパ - 1 - イニルまたはプロパ - 2 - イニルである。

30

40

【0028】

「 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル」という用語は、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を含む飽和一価単環式または二環式炭化水素環(「 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル」)を意味するものと理解されるべきである。前記 $C_3 \sim C_{10}$ - シクロアルキル基は、例えば、単環

50

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、シクロノニルもしくはシクロデシル、または二環式炭化水素環、例えば、ペルヒドロペンタレンもしくはデカリン環である。特に、前記環は3、4、5または6個の炭素原子を含む（「 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル」）。

【0029】

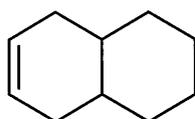
「 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキルオキシ」という用語は、「 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル」が上に定義される通りである（ $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル） - O - 基を指す。例としては、それだけに限らないが、シクロプロパノキシおよびシクロブタノキシが挙げられる。

【0030】

「 $C_4 \sim C_{10}$ - シクロアルケニル」という用語は、好ましくは4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子と、前記シクロアルケニル環のサイズが許す場合に共役しているまたはしていない1、2、3または4個の二重結合とを含む非芳香族一価単環式または二環式炭化水素環を意味するものと理解されるべきである。前記 $C_4 \sim C_{10}$ - 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、シクロペンテニルもしくはシクロヘキセニルまたは二環式炭化水素環、例えば、

10

【化2】



20

である。

【0031】

「3~10員ヘテロシクロアルキル」という用語は、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子と、C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NR^a（式中、R^aは水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 基を表す）から選択される1個または複数のヘテロ原子含有基とを含む飽和一価単環または二環式炭化水素環を意味するものとして理解されるべきであり、前記ヘテロシクロアルキル基が炭素原子のいずれか1個または存在する場合には窒素原子を介して分子の残りに結合することが可能である。

【0032】

特に、前記3~10員ヘテロシクロアルキルは、2、3、4または5個の炭素原子と、上記ヘテロ原子含有基の1個または複数とを含むことができ（「3~6員ヘテロシクロアルキル」）、さらに特に、前記ヘテロシクロアルキルは、4または5個の炭素原子と、上記ヘテロ原子含有基の1個または複数とを含むことができる（「5~6員ヘテロシクロアルキル」）。

30

【0033】

特に、これに限定されないが、前記ヘテロシクロアルキルは、例えば、4員環（アゼチジニル、オキセタニルなど）、または5員環（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、ピラゾリジニルなど）、または6員環（テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニルもしくはトリチアニルなど）、または7員環（ジアゼパニル環など）であり得る。

40

【0034】

前記ヘテロシクロアルキルは、二環式、例えば、限定されないが、5,5員環、例えば、ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロル - 2(1H) - イル環または5,6員二環式環、例えば、ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン - 2(1H) - イル環であり得る。

【0035】

「4~10員ヘテロシクロアルケニル」という用語は、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子と、C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NR^a（式中、R^aは水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 基を表す）から選択される1個または複数のヘテロ原子含有基とを含む非芳香族不飽和一価単環または二環式炭化水素環を意味するものと理解されるべきであり、前記ヘテロシクロアルケニル基が炭素原子のいずれか1個または存在する場合には窒素原子

50

を介して分子の残りに結合することが可能である。前記ヘテロシクロアルケニルの例には、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]ジオキサリル、4H-[1,3,4]チアジアニル、2,5-ジヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロチオフエニル、2,3-ジヒドロチオフエニル、4,5-ジヒドロオキサゾリルまたは4H-[1,4]チアジニル基がある。

【0036】

「アリール」という用語は、好ましくは6、7、8、9、10、11、12、13または14個の炭素原子を有する一価の、芳香族または部分芳香族の、単環または二環または三環式炭化水素環（「C₆~C₁₄-アリール」基）、特に6個の炭素原子を有する環（「C₆-アリール」基）、例えば、フェニル基もしくはビフェニル基；または9個の炭素原子を有する環（「C₉-アリール」基）、例えば、インダニルもしくはインデニル基、または10個の炭素原子を有する環（「C₁₀-アリール」基）、例えば、テトラリニル、ジヒドロナフチルもしくはナフチル基、または13個の炭素原子を有する環（「C₁₃-アリール」基）、例えば、フルオレニル基、または14個の炭素原子を有する環（「C₁₄-アリール」基）、例えば、アントラニル基を意味するものと理解されるべきである。好ましくは、アリール基はフェニル基である。

10

【0037】

「ヘテロアリール」という用語は、好ましくは5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の環原子（「5~14員ヘテロアリール」基）、特に5または6または9または10個の原子を有し、同一であっても異なってもよい少なくとも1個のヘテロ原子（前記ヘテロ原子は酸素、窒素または硫黄などである）を含み、さらに各場合で、ベンゾ縮合されていてもよい、一価の、単環式、二環式または三環式芳香族環系を意味するものと理解される。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、チアジアニル、チア-4H-ピラゾリル等およびそのベンゾ誘導体、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル等；またはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等およびそのベンゾ誘導体、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニル等；またはアゾシニル、インドリジニル、プリニル等およびそのベンゾ誘導体；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等から選択される。

20

30

【0038】

一般に、特に言及しない限、ヘテロアリールまたはヘテロアリーレン基は、その全ての可能な異性体型、例えば、その位置異性体を含む。したがって、いくつかの例示的非制限的例について、ピリジニルまたはピリジニレンという用語は、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレン、ピリジン-4-イルおよびピリジン-4-イレンを含む；あるいはチエニルまたはチエニレンという用語は、チエン-2-イル、チエン-2-イレン、チエン-3-イルおよびチエン-3-イレンを含む。

40

【0039】

本文の全体にわたって、例えば、「C₁~C₆-アルキル」、「C₁~C₆-ハロアルキル」、「C₁~C₆-アルコキシ」または「C₁~C₆-ハロアルコキシ」の定義の文脈で使用される「C₁~C₆」という用語は、1~6個、すなわち、1、2、3、4、5または6個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するアルキル基を意味するものと理解されるべきである。前記「C₁~C₆」という用語は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、C₁~C₆、C₂~C₅、C₃~C₄、C₁~C₂、C₁~C₃、C₁~C₄、C₁~C₅；特にC₁~C₂、C₁~C₃、C₁~C₄、C₁~C₅、C₁~C₆；さらに特にC₁~C₄；「C₁~C₆-ハロアルキル」または「C₁~C₆-ハロアルコキシ」の場合には一層さらに特にC₁~C₂と解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

【0040】

50

同様に、本明細書で使用される場合、本文の全体にわたって、例えば、「 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル」および「 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル」の定義の文脈で使用される「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、2~6個、すなわち、2、3、4、5または6個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するアルケニル基またはアルキニル基を意味するものと理解されるべきである。前記「 $C_2 \sim C_6$ 」という用語は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_2 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_2 \sim C_3$ 、 $C_2 \sim C_4$ 、 $C_2 \sim C_5$ ；特に $C_2 \sim C_3$ と解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

【0041】

さらに、本明細書で使用される場合、本文の全体にわたって、例えば、「 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル」の定義の文脈で使用される「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、3~6個、すなわち、3、4、5または6個の炭素原子という有限数の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味するものと理解されるべきである。前記「 $C_3 \sim C_6$ 」という用語は、その中に含まれる任意の部分範囲、例えば、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_4 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_5$ 、 $C_3 \sim C_4$ 、 $C_4 \sim C_6$ 、 $C_5 \sim C_6$ ；特に $C_3 \sim C_6$ と解釈されるべきであることがさらに理解されるべきである。

10

【0042】

「置換されている」という用語は、指定された原子上の1個または複数の水素が指示される基から選択されるものによって置き換えられており、但し、存在している状況下での指定された原子の通常の結合価を超えず、その置換が安定な化合物をもたらすことを意味する。置換および/または変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

20

【0043】

「置換されていてもよい」という用語は、指定される基、ラジカルまたは部分による任意の置換を意味する。

【0044】

本明細書で使用される場合、「脱離基」という用語は、結合電子を持って安定な種として化学反応で置換される原子または原子の群を指す。好ましくは、脱離基は、ハロ、特にクロロ、プロモまたはヨード、メタンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ、(4-プロモ-ベンゼン)スルホニルオキシ、(4-ニトロ-ベンゼン)スルホニルオキシ、(2-ニトロ-ベンゼン)-スルホニルオキシ、(4-イソプロピル-ベンゼン)スルホニルオキシ、(2,4,6-トリ-イソプロピル-ベンゼン)-スルホニルオキシ、(2,4,6-トリメチル-ベンゼン)スルホニルオキシ、(4-tertブチル-ベンゼン)スルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシおよび(4-メトキシ-ベンゼン)スルホニルオキシを含む基から選択される。

30

【0045】

本明細書で使用される場合、「保護基」という用語は、一般式Iの化合物を調製するために使用される中間体中の窒素に結合する保護基である。このような基は、その後の化学反応において化学選択性を得るために、例えば、それぞれのアミノ基の化学修飾によって導入される。アミノ基のための保護基は、例えば、T.W.GreeneおよびP.G.M.WutsのProtective Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley 1999に記載されており；より具体的には、前記基は、置換スルホニル基、例えば、メシル-、トシル-もしくはフェニルスルホニル-、アシル基、例えば、ベンゾイル、アセチルもしくはテトラヒドロピラノイル-、またはカルバメート系基、例えば、tert-ブトキシカルボニル(Boc)から選択することができる、あるいは例えば、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEM)のようにケイ素を含むことができる。

40

【0046】

本明細書で使用される場合、例えば、本発明の一般式の化合物の置換基の定義における「1個または複数の」という用語は、「1、2、3、4または5個、特に1、2、3または4個、さらに特に1、2または3個、一層さらに特に1または2個」を意味するものと理解される。

【0047】

50

本発明はまた、本発明の化合物の全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。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H (重水素)、 ^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 が挙げられる。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種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/または基質組織分布研究に有用である。トリチウム標識、および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、その調製の容易さおよび検出性のために特に好まれる。さらに、重水素などの同位体による置換は、大きな代謝安定性から生じる特定の治療利点、例えば、インビボ半減期の増加または投与必要量の減少を与え得るので、いくつかの状況で好まれ得る。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。

10

【0048】

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。

【0049】

「安定な化合物」または「安定な構造」により、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および有効な治療剤への製剤化を生き延びるのに十分に堅牢である化合物が意味される。

20

【0050】

本発明の化合物は、種々の所望の置換基の位置および性質に応じて、1個または複数の不斉中心を含み得る。不斉炭素原子は、(R)または(S)配置で存在し得るので、単一の不斉中心の場合にはラセミ混合物、また複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物をもたらす得る。特定の例では、所与の結合、例えば、特定の化合物の2個の置換芳香環を接合する中心結合の周りの回転が制限されるために非対称が存在する場合もある。

【0051】

本発明の化合物は、非対称の硫黄原子、例えば、構造：

30

【化3】



(式中、* は分子の残りが結合し得る原子を示す)
の非対称スルホキッドまたはスルホキシイミン基を含み得る。

40

【0052】

環上の置換基はシス型またはトランス型のいずれで存在してもよい。全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)が本発明の範囲に含まれることが意図されている。

【0053】

好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性をもたらすものである。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またはジアステレオマー混合物も本発明の範囲に含まれる。このような材料の精製および分離は、当技術分野で知られている標準的技術によって達成することができる。

【0054】

50

純粋な立体異性体は、従来法によるラセミ混合物の分割、例えば、光学活性酸もしくは塩基を用いたジアステレオ異性体塩の形成また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。適当な酸の例には、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がある。ジアステレオ異性体の混合物は、当技術分野で知られている方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶によって、その物理的および/または化学的違いに基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。その後、光学活性塩基または酸を分離したジアステレオマー塩から遊離させる。光学異性体の別の分離法は、エナンチオマーの分離を最大化するために選択してもよい、従来の誘導体化を用いるまたは用いない、キラルクロマトグラフィー（例えば、キラルHPLCカラム）の使用を含む。適当なキラルHPLCカラムは、Daicelによって製造されており、例えば、数ある中でも全て日常的に選択可能なChiracel ODおよびChiracel OJがある。誘導体化を用いるまたは用いない酵素分離も有用である。本発明の光学活性化合物はさらに、光学活性出発物質を利用したキラル合成によっても得ることができる。

10

【0055】

異性体の異なる型を互いから限定するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11~30, 1976) が参照される。

【0056】

本発明は、単一の立体異性体として、または任意の比の前記立体異性体、例えば、R-もしくはS-異性体またはE-もしくはZ-異性体の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な立体異性体を含む。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。

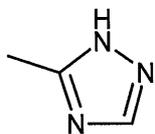
20

【0057】

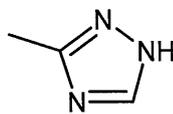
さらに、本発明の化合物は互変異性体として存在し得る。例えば、ヘテロアリアル基としてピラゾール部分を含む本発明の任意の化合物は、例えば、1H互変異性体もしくは2H互変異性体、または2種の互変異性体の任意の量の混合物としてさえ存在することができ、あるいはトリアゾール部分は、例えば、1H互変異性体、2H互変異性体もしくは4H互変異性体、または前記1H、2Hおよび4H互変異性体の任意の量の混合物、すなわち：

30

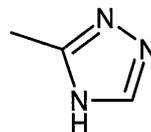
【化4】



1H 互変異性体



2H 互変異性体



4H 互変異性体

としてさえ存在することができる。

【0058】

本発明は、単一の互変異性体として、または任意の比の前記互変異性体の任意の混合物として本発明の化合物の全ての可能な互変異性体を含む。

40

【0059】

さらに、本発明の化合物は、本発明の化合物の少なくとも1個の窒素が酸化されているという点で定義されるN-オキシドとして存在することができる。本発明は、全てのこのような可能なN-オキシドを含む。

【0060】

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。

【0061】

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、本発明の化合物は

50

例えば、化合物の結晶格子の構造要素として極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを含む。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比または非化学量論比で存在し得る。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、半 -、(セミ -)、一 -、セスキ -、二 -、三 -、四 -、五 - 等溶媒和物、または水和物がそれぞれ可能である。本発明は、全てのこのような水和物または溶媒和物を含む。

【0062】

さらに、本発明の化合物は、遊離型で、例えば、遊離塩基もしくは遊離酸もしくは双性イオンとして存在することができる、または塩型で存在することができる。前記塩は任意の塩、有機または無機付加塩のいずれか、特に薬学で習慣的に使用される任意の薬学的に許容される有機または無機付加塩であり得る。

10

【0063】

「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等「Pharmaceutical Salts」、J.Pharm.Sci.1977、66、1~19を参照されたい。

【0064】

本発明の化合物の適当な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性の、鎖中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、例えば、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、リン酸または硝酸による酸付加塩、または有機酸、例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリル酸、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、ケイヒ酸、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、ペクチニン酸、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ネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、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(hemisulfuric)またはチオシアン酸による酸付加塩であり得る。

20

30

【0065】

さらに、十分に酸性の本発明の化合物の別の適当な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムもしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムもしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理学的に許容されるカチオンを与える有機塩基による塩、例えば、N-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リジン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、sovak塩基、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールによる塩、または四級アンモニウム塩、例えば、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラ(n-プロピル)アンモニウム、テトラ(n-ブチル)アンモニウムもしくはN-ベンジル-N,N,N-トリメチルアンモニウムである。

40

【0066】

当業者であれば、請求される化合物の酸付加塩が、いくつかの既知の方法のいずれかを介して化合物と適当な無機酸または有機酸の反応によって調製され得ることをさらに認識するだろう。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、種々の既知の方法を介して本発明の化合物を適当な塩基と反応させることによって調製される。

【0067】

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全ての可能な塩を含む。

50

【0068】

本明細書で使用される場合、「インビボ加水分解性エステル」という用語は、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加水分解性エステル、例えば、ヒトまたは動物体内で加水分解して親酸またはアルコールを生成する薬学的に許容されるエステルを意味するものと理解される。カルボキシについての適当な薬学的に許容されるエステルには、例えば、アルキル、シクロアルキルおよび置換されていてもよいフェニルアルキル、特にベンジルエステル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシメチルエステル、例えば、メトキシメチル、 $C_1 \sim C_6$ アルカノイルオキシメチルエステル、例えば、ピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ-カルボニルオキシ- $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、例えば、1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキサレン-2-オニルメチルエステル、例えば、5-メチル-1,3-ジオキサレン-2-オニルメチル；および $C_1 \sim C_6$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば、1-メトキシカルボニルオキシエチルが含まれ、これらは本発明の化合物中のいずれのカルボキシ基で形成されてもよい。

10

【0069】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボ加水分解性エステルには、無機エステル、例えば、リン酸エステルおよび [] -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加水分解の結果として分解して親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としては、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挙げられる。ヒドロキシについてのインビボ加水分解性エステル形成基の選択には、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フェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカルボネートエステルを与える）、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。本発明は全てのこのようなエステルを網羅する。

20

【0070】

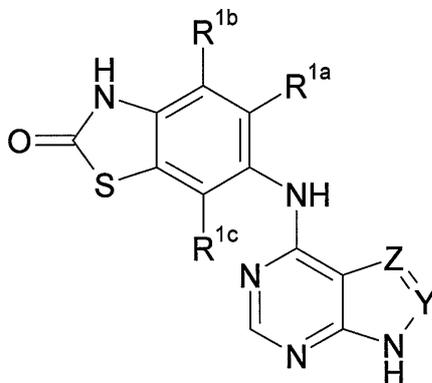
さらに、本発明は、本発明の化合物の全ての可能な結晶型または多形を、単一多形としてまたは任意の比の2種以上の多形の混合物として含む。

【0071】

第1の態様によると、本発明は、一般式I：

30

【化5】



40

(式中、

R^{1a}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルオキシ-、(3~10員ヘテロシクロアルキル)-O-、-NR^{5a}R^{5b}、-SCF₃または-SF₅基を表し；

R^{1b}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル

50

-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、C₃~C₆-シクロアルキルオキシ-、(3~10員ヘテロシクロアルキル)-O-、-NR^{5a}R^{5b}、-SCF₃または-SF₅基を表し；

R^{1c}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、C₃~C₆-シクロアルキルオキシ-、(3~10員ヘテロシクロアルキル)-O-、-NR^{5a}R^{5b}、-SCF₃または-SF₅基を表し；

YはNまたはCR^{2a}を表し；

ZはNまたはCR^{2b}を表し；

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

10

R^{2a}は水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₂~C₆-アルケニル-、C₂~C₆-アルキニル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-、シアノ-、-(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₂~C₆-アルケニル-、C₂~C₆-アルキニル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されているもよく；

R^{2b}は水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₂~C₆-アルケニル-、C₂~C₆-アルキニル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-、シアノ-、-(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₂~C₆-アルケニル-、C₂~C₆-アルキニル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されているもよく；

20

Xは単結合または-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-S(=O)₂-、-S(=O)₂-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-S(=O)-、-C(=O)-、-(NR^{3a})-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=S)-O-、-O-C(=S)-、-C(=O)-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-C(=O)-、-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-、-O-C(=O)-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-C(=O)-O-から選択される二価基を表し；

30

R³は水素原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されているもよく；

R^{3a}は水素原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されているもよく；

40

R^{3b}は水素原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されているもよい；あるいは

R³はR^{3a}またはR^{3b}と一緒に、同一にまたは異なってC₁~C₃-アルキル-、ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-で1回または複数回置換されているもよい3~10員ヘテロシクロアルキル-または4~10員ヘテロシクロアルケニル-基を表し；

50

R^4 はハロ -、ヒドロキシ -、オキソ - ($O=$)、シアノ -、ニトロ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $R^5 - O -$ 、 $-C(=O) - R^5$ 、 $-C(=O) - O - R^5$ 、 $-O - C(=O) - R^5$ 、 $-N(R^{5a}) - C(=O) - R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a}) - C(=O) - NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O) - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $R^5 - S -$ 、 $R^5 - S(=O) -$ 、 $R^5 - S(=O)_2 -$ 、 $-N(R^{5a}) - S(=O) - R^{5b}$ 、 $-S(=O) - N R^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a}) - S(=O)_2 - R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2 - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ または $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$ を表し；

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5c} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表す；あるいは

R^{5a} および R^{5b} 、 R^{5a} および R^{5c} 、または R^{5b} および R^{5c} が一緒になって、1個のメチレンが $-O -$ 、 $-C(=O) -$ 、 $-NH -$ または $-N(C_1 \sim C_4 - \text{アルキル}) -$ によって置き換えられていてもよい $C_2 \sim C_6$ - アルキレン基を形成してもよく；

p は0、1、2または3の整数を表し；

q は0、1、2または3の整数を表す）

の化合物、またはその互変異性体、 N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物を網羅する。

【0072】

好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0073】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0074】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子またはハロゲン原子または $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0075】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0076】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子またはハロゲン原子またはシアノ - または $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0077】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素またはハロゲン原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0078】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0079】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 0 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が水素原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 1 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} がハロゲン原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 2 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} が $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 3 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} がメトキシ-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 4 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1b} が水素またはハロゲン原子またはシアノ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 5 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1b} が水素またはハロゲン原子またはシアノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 6 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1b} が水素またはハロゲン原子またはシアノ-または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 7 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1b} が水素またはハロゲン原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 8 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1b} が水素原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 8 9 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1b} がハロゲン原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 9 0 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1c} が水素またはハロゲン原子またはシアノ-、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-またはハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 9 1 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1c} が水素またはハロゲン原子またはシアノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-またはハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 9 2 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1c} が水素またはハロゲン原子またはシアノ-または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 9 3 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1c} が水素またはハロゲン原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 9 4 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1c} が水素原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【 0 0 9 5 】

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1c} がハロゲン原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0096】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} の各々が水素原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0097】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{1b} および R^{1c} の各々が水素原子を表し、かつ R^{1a} が $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基、好ましくはメトキシ-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0098】

別の好ましい実施形態では、本発明は、YがNを表し、かつZが CR^{2b} を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0099】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Yが CR^{2a} を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0100】

別の好ましい実施形態では、本発明は、ZがNを表し、かつYが CR^{2a} を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0101】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Zが CR^{2b} を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0102】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Zが CR^{2b} を表し、かつYが CR^{2a} を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0103】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、シアノ-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-またはヘテロアリール-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0104】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、シアノ-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-または4~10員ヘテロシクロアルケニル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0105】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、シアノ-、4~6員ヘテロシクロアルキル-、4~6員ヘテロシクロアルケニル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、4~6員ヘテロシクロアルキル-または4~6員ヘテロシクロアルケニル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0106】

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0107】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0108】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基が同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0109】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0110】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0111】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0112】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0113】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2b} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ 、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、シアノ-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_6$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-または4~10員ヘテロシクロアルケニル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0114】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2b} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ 、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、4~6員ヘテロシクロアルキル-、4~6員ヘテロシクロアルケニル-、シアノ-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、4~6員ヘテロシクロアルキル-または4~6員ヘテロシクロアルケニル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0115】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2b} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ 、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -

10

20

30

40

50

アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0116】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2b} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル - 、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0117】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2b} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

10

【0118】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2b} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0119】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2b} が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ から選択される基を表す上記の式Iの化合物に関する。

20

【0120】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} および R^{2b} の一方が $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ を表し、かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、シアノ - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0121】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} および R^{2b} の一方が $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ を表し、かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、シアノ - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

30

【0122】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} および R^{2b} の一方が $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ を表し、かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、シアノ - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0123】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} および R^{2b} の一方が $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ を表し、かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、シアノ - から選択される基を表す上記の式Iの化合物に関する。

40

【0124】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} および R^{2b} の一方が $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ を表し、かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0125】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} および R^{2b} の一方が水素原子またはハロゲン原子またはシアノ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 、3

50

~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -またはヘテロアリール -基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0126】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{2a} および R^{2b} の一方が水素原子を表し、かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -、ヘテロアリール -、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -またはヘテロアリール -基が同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

10

【0127】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが単結合を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0128】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0129】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-O-$ を表す上記の式Iの化合物に関する。

20

【0130】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-S(=O)-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0131】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-S(=O)_2-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0132】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-O-$ 、 $-O-C(=S)-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物に関する。

30

【0133】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-(NR^{3a})-$ を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0134】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$ 、 $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0135】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$ 、 $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$ から選択される二価基を表し、但し、 $X = -C(=O)-$ かつpとqの両方が0である場合、 R^3 はアリール -基ではない上記の式Iの化合物に関する。

40

【0136】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$ 、 $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0137】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物

50

物に関する。

【0138】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ から選択される二価基を表し、但し、 $X = -C(=O)-$ かつ p と q の両方が 0 である場合、 R^3 はアリール-基ではない上記の式 I の化合物に関する。

【0139】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0140】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表し、但し、 $X = -C(=O)-$ かつ p と q の両方が 0 である場合、 R^3 はアリール-基ではない上記の式 I の化合物に関する。

【0141】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0142】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-$ を表し、但し、p と q の両方が 0 である場合、 R^3 はアリール-基ではない上記の式 I の化合物に関する。

【0143】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-O-$ を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0144】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-(NR^{3a})-$ を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0145】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-(NR^{3a})-C(=O)-$ を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0146】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-S(=O)_2-$ から選択される二価基を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0147】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0148】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0149】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0150】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ から選択される二価基を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0151】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表す上記の式 I の化合物に関する。

【0152】

10

20

30

40

50

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0153】

別の好ましい実施形態では、本発明は、Xが $-S(=O)_2-$ を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0154】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-またはヘテロアリール-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

10

【0155】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルまたは3~10員ヘテロシクロアルキル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0156】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキルまたは4~6員ヘテロシクロアルキル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

20

【0157】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、4~6員ヘテロシクロアルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-または4~6員ヘテロシクロアルキル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0158】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、アリールから選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、アリール基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

30

【0159】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、アリールから選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、アリール基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく、但し、 R^3 がアリールである場合、Xは $-C(=O)-$ ではなく、またはpは0ではなく、またはqは0ではない上記の式Iの化合物に関する。

【0160】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、4~6員ヘテロシクロアルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-または4~6員ヘテロシクロアルキル-基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

40

【0161】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 がアリール-またはヘテロアリール-基を表し；前記アリール-またはヘテロアリール-基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0162】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 がアリール-またはヘテロアリール-基を表

50

し；前記アリール - またはヘテロアリール - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよく、但し、 R^3 がアリールである場合、Xは $-C(=O)-$ ではなく、またはpは0ではなく、またはqは0ではない上記の式Iの化合物に関する。

【0163】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 がアリール - 基を表し；前記アリール - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0164】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 がアリール - 基を表し；前記アリール - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよく、但し、Xは $-C(=O)-$ ではなく、またはpは0ではなく、またはqは0ではない上記の式Iの化合物に関する。

10

【0165】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0166】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が水素原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0167】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル - 、アリール - またはヘテロアリール - 基が同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

20

【0168】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキルまたは4~6員ヘテロシクロアルキル - 基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0169】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

30

【0170】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0171】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

40

【0172】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0173】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3a} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0174】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{3b} が水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 C_3

50

~C₆ - シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル - 、アリール - 、ヘテロアリール - 、ハロ - C₁~C₃ - アルキル - から選択される基を表し；前記C₁~C₃ - アルキル - 、C₃~C₆ - シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル - 、アリール - またはヘテロアリール - 基が同一にまたは異なって1、2、3、4または5個のR⁴基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0175】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{3b}が水素原子またはC₁~C₃ - アルキル - 、C₃~C₆ - シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル - 、ハロ - C₁~C₃ - アルキル - から選択される基を表し；前記C₁~C₃ - アルキル - 、C₃~C₆ - シクロアルキルまたは4~6員ヘテロシクロアルキル - 基が同一にまたは異なって1、2または3個のR⁴基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

10

【0176】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{3b}が水素原子またはC₁~C₆ - アルキル - 基を表し；前記C₁~C₆ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1、2または3個のR⁴基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0177】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{3b}が水素原子またはC₁~C₆ - アルキル - 基を表し；前記C₁~C₆ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1または2個のR⁴基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0178】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{3b}が水素原子またはC₁~C₃ - アルキル - 基を表し；前記C₁~C₃ - アルキル - 基が同一にまたは異なって1または2個のR⁴基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

20

【0179】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{3b}が水素原子またはC₁~C₃ - アルキル - 基を表し；前記C₁~C₃ - アルキル - 基が1個のR⁴基で置換されていてもよい上記の式Iの化合物に関する。

【0180】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{3b}が水素原子またはC₁~C₃ - アルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

30

【0181】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{3b}が水素原子を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0182】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R³がR^{3a}またはR^{3b}と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ - 、ヒドロキシル - 、シアノ - で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル - または4~10員ヘテロシクロアルケニル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0183】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R³がR^{3a}と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ - 、ヒドロキシル - 、シアノ - で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル - または4~10員ヘテロシクロアルケニル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

40

【0184】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R³がR^{3a}またはR^{3b}と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ - 、ヒドロキシル - 、シアノ - で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0185】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R³がR^{3a}またはR^{3b}と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ - で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル

50

- 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0186】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が R^{3a} と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ - で1回または複数回置換されていてよい3~10員ヘテロシクロアルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0187】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が R^{3a} と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ - で1回または複数回置換されていてよい4~7員ヘテロシクロアルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0188】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^3 が R^{3a} と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ - で1回または複数回置換されていてよい5~6員ヘテロシクロアルキル - 基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0189】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 がハロ - 、ヒドロキシ - 、シアノ - 、ニトロ - 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル - 、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル - 、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - 、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - 、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル - またはハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル - を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0190】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 がハロ - 、ヒドロキシ - 、シアノ - 、ニトロ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_2 \sim C_3$ - アルケニル - 、 $C_2 \sim C_3$ - アルキニル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0191】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 がハロ - 、ヒドロキシ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_2 \sim C_3$ - アルケニル - 、 $C_2 \sim C_3$ - アルキニル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0192】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 がハロ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_2 \sim C_3$ - アルケニル - 、 $C_2 \sim C_3$ - アルキニル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0193】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 がハロ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0194】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 がハロ - 、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0195】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 が $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0196】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^4 が R^5 - O - 、 - C(=O) - R^5 、 - O - C(=O) - R^5 、 - C(=O) - O - R^5 、 - N(R^{5a}) - C(=O) - R^{5b} 、 - N(R^{5a}) - C(=O) - NR 5b R 5c 、 - NR 5a R 5b 、 - C(=O) - NR 5a R 5b 、 R^5 - S - 、 R^5 - S(=O) - 、 R^5 - S(=O) $_2$ - 、 - N

10

20

30

40

50

(R^{5a}) - S(=O) - R^{5b}、 - S(=O) - NR^{5a}R^{5b}、 - N(R^{5a}) - S(=O)₂ - R^{5b}、 - S(=O)₂ - NR^{5a}R^{5b}、 - S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}、 - S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}または - N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0197】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R⁴がR⁵-O-、 -C(=O)-R⁵、 -O-C(=O)-R⁵または -C(=O)-O-R⁵を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0198】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R⁴が -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}、 -N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}、 -NR^{5a}R^{5b}または -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}を表す上記の式Iの化合物に関する。

10

【0199】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R⁴がR⁵-S-、 R⁵-S(=O)-またはR⁵-S(=O)₂-を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0200】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R⁴が -N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}、 -S(=O)-NR^{5a}R^{5b}、 -N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}、 -S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}、 -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}、 -S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}または -N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0201】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R⁴がR⁵-S(=O)-、 R⁵-S(=O)₂-、 -C(=O)-R⁵、 -O-C(=O)-R⁵、 -C(=O)-O-R⁵、 -N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}、 -NR^{5a}R^{5b}または -C(=O)-NR^{5a}R^{5b}を表す上記の式Iの化合物に関する。

20

【0202】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R⁵が水素原子またはC₁~C₆-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0203】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R⁵が水素原子またはC₁~C₃-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0204】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{5a}が水素原子またはC₁~C₆-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

30

【0205】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{5a}が水素原子またはC₁~C₃-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0206】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{5b}が水素原子またはC₁~C₆-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0207】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{5b}が水素原子またはC₁~C₃-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

40

【0208】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{5c}が水素原子またはC₁~C₆-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0209】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{5c}が水素原子またはC₁~C₃-アルキル-基を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0210】

別の好ましい実施形態では、本発明は、R^{5a}およびR^{5b}、 R^{5a}およびR^{5c}、 またはR^{5b}およびR^{5c}が一緒になって、1個のメチレンが -O-、 -C(=O)-、 -NH-または -N(C₁~C₄-アルキル)-によって置き換えられていてもよいC₂~C₆-アルキレン基を形成してもよ

50

い上記の式Iの化合物に関する。

【0211】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{5a} および R^{5b} が一緒になって、 $C_3 \sim C_4$ アルキレン基を形成する上記の式Iの化合物に関する。

【0212】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{5a} および R^{5c} が一緒になって、 $C_3 \sim C_4$ アルキレン基を形成する上記の式Iの化合物に関する。

【0213】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 R^{5b} および R^{5c} が一緒になって、 $C_3 \sim C_4$ アルキレン基を形成する上記の式Iの化合物に関する。

10

【0214】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が0、1または2の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0215】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が0の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0216】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が1の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0217】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が2の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

20

【0218】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 q が0、1または2の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0219】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 q が0の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0220】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 q が1の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

30

【0221】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 q が2の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0222】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が0の整数を表し、かつ q が1の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0223】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が1の整数を表し、かつ q が0の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

40

【0224】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が0の整数を表し、かつ q が0の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0225】

別の好ましい実施形態では、本発明は、 p が1の整数を表し、かつ q が1の整数を表す上記の式Iの化合物に関する。

【0226】

上記態様のさらなる実施形態では、本発明は、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物の形態である上記実施形態のいずれかによる式Iの化合物に関する。

50

【0227】

本発明はまた上記好ましい実施形態の任意の組み合わせに関することも理解されるべきである。

【0228】

組み合わせのいくつかの例を以下で示す。しかしながら、本発明はこれらの組み合わせに限定されない。

【0229】

好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a} は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ -、シアノ -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - 基を表し；

R^{1b} は水素またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - 基を表し；

R^{1c} は水素またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - 基を表し；

YはNまたは CR^{2a} を表し；

Zは CR^{2b} を表し；

R^{2a} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、シアノ -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{2b} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、シアノ - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル - または4~10員ヘテロシクロアルケニル - 基は同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく；

Xは単結合または $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-S(=O)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-O-$ 、 $-O-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$ 、 $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$ から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3b} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、

3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよい；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒に、同一にまたは異なってハロ -、ヒドロキシル -、シアノ - で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル - または4~10員ヘテロシクロアルケニル - 基を表し；

R^4 はハロ -、ヒドロキシ -、オキソ - ($O =$)、シアノ -、ニトロ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $R^5 - O -$ 、 $-C(=O) - R^5$ 、 $-C(=O) - O - R^5$ 、 $-O - C(=O) - R^5$ 、 $-N(R^{5a}) - C(=O) - R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a}) - C(=O) - NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O) - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $R^5 - S -$ 、 $R^5 - S(=O) -$ 、 $R^5 - S(=O)_2 -$ 、 $-N(R^{5a}) - S(=O) - R^{5b}$ 、 $-S(=O) - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a}) - S(=O)_2 - R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2 - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ または $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$ を表し；

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5c} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表す；ある

いは

R^{5a} および R^{5b} 、または R^{5a} および R^{5c} 、または R^{5b} および R^{5c} と一緒に、1個のメチレンが $-O -$ 、 $-C(=O) -$ 、 $-NH -$ または $-N(C_1 \sim C_4 - \text{アルキル}) -$ によって置き換えられていてもよい $C_2 \sim C_6$ - アルキレン基を形成し；

pは0、1または2の整数を表し；

qは0、1または2の整数を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【 0 2 3 0 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a} は水素またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表し；

R^{1b} は水素またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表し；

R^{1c} は水素またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表し；

YはNまたは CR^{2a} を表し；

Zは CR^{2b} を表し；

R^{2a} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基は同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{2b} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基は同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく；

Xは単結合または $-O -$ 、 $-S(=O)_2 -$ 、 $-S(=O) - (NR^{3a}) -$ 、 $-(NR^{3a}) - S(=O) -$ 、 $-C(=O) -$ 、 $-(NR^{3a}) -$ 、 $-C(=O) - O -$ 、 $-C(=O) - (NR^{3a}) -$ 、 $-(NR^{3a}) - C(=O) -$ 、 $-(NR^{3a}) - C(=O) - (NR^{3b}) -$ 、 $-O - C(=O) - (NR^{3a}) -$ 、 $-(NR^{3a}) - C(=O) - O -$ から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、4~6員ヘテロシクロアルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - または4~6員ヘテロシクロアルキル - 基は同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基は1個の

R⁴基で置換されていてもよく；

R^{3b}は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-基を表す；あるいは

R³はR^{3a}またはR^{3b}と一緒に、同一にまたは異なってハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル-または4~10員ヘテロシクロアルケニル-基を表し；

R⁴はハロ-、ヒドロキシ-、シアノ-、C₁~C₆-アルキル-、C₂~C₆-アルケニル-、C₂~C₆-アルキニル-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-C₁~C₆-アルキル-、R⁵-O-、-C(=O)-R⁵、-C(=O)-O-R⁵、-O-C(=O)-R⁵、-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}、-N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}、-NR^{5a}R^{5b}、-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}、R⁵-S-、R⁵-S(=O)-、R⁵-S(=O)₂-、-N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}、-S(=O)-NR^{5a}R^{5b}、-N(R^{5a})-S(=O)₂-R^{5b}、-S(=O)₂-NR^{5a}R^{5b}、-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}、-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}または-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}を表し；

R⁵は水素原子、C₁~C₃-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表し；

R^{5a}は水素原子、C₁~C₃-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表し；

R^{5b}は水素原子、C₁~C₃-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表し；

R^{5c}は水素原子、C₁~C₃-アルキル-またはC₃~C₆-シクロアルキル-基を表す；あるいは

R^{5a}およびR^{5b}、またはR^{5a}およびR^{5c}、またはR^{5b}およびR^{5c}と一緒に、1個のメチレンが-O-、-C(=O)-、-NH-または-N(C₁~C₄-アルキル)-によって置き換えられていてもよいC₂~C₆-アルキレン基を形成し；

pは0または1の整数を表し；

qは0または1の整数を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【0231】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、C₁~C₃-アルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-、C₁~C₃-アルコキシ-基を表し；

R^{1b}は水素原子またはハロゲン原子またはシアノ-基を表し；

R^{1c}は水素原子またはハロゲン原子またはシアノ-基を表し；

YはNまたはCR^{2a}を表し；

ZはCR^{2b}を表し；

R^{2a}およびR^{2b}の一方が-(CH₂)_q-X-(CH₂)_p-R³を表し；かつR^{2a}およびR^{2b}の他方が水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-、シアノ-から選択される基を表し；前記C₁~C₆-アルキル-基が同一にまたは異なって1、2または3個のR⁴基で置換されており；

Xは単結合または-O-、-S-、-S(=O)₂-、-C(=O)-、-(NR^{3a})-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=O)-(NR^{3a})-、-(NR^{3a})-C(=O)-から選択される二価基を表し；

R³は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、4~6員ヘテロシクロアルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₃-アルキル-、C₃~C₆-シクロアルキル-または4~6員ヘテロシクロアルキル-基は同一にまたは異なって1または2個のR⁴基で置換されていてもよく；

R^{3a}は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される基を表し；前記C₁~C₃-アルキル-基は同一にまたは異なって1または2個のR⁴基で置換されていてもよく；

R^{3b}は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-から選択される

基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基は同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ-、ヒドロキシ-、シアノ-で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル-または4~10員ヘテロシクロアルケニル-基を表し；

R^4 はハロ-、ヒドロキシ-、シアノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_3$ -アルケニル-、 $C_2 \sim C_3$ -アルキニル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 R^5-O- 、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-O-R^5$ 、 $-O-C(=O)-R^5$ 、 $-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 、 R^5-S- 、 $R^5-S(=O)-$ 、 $R^5-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}$ 、 $-S(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a})-S(=O)_2-R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ または $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$ を表し；

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表し；

R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表し；

R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表し；

R^{5c} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表し；

pは0または1の整数を表し；

qは0または1の整数を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【0232】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a} は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表し；

R^{1b} は水素原子またはハロゲン原子またはシアノ基を表し；

R^{1c} は水素原子またはハロゲン原子またはシアノ基を表し；

YはNまたは CR^{2a} を表し；

Zは CR^{2b} を表し；

R^{2a} および R^{2b} の一方が $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ を表し；かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、シアノ-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく；

Xは単結合または $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、4~6員ヘテロシクロアルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-または4~6員ヘテロシクロアルキル-基は同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基は同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3b} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基は同一にまたは異なって1または2個の R^4 基で置換されていてもよい；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒にあって、同一にまたは異なってハロ-、ヒドロキシ-、シアノ-で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル-または4

10

20

30

40

50

~10員ヘテロシクロアルケニル - 基を表し；

R^4 はハロ -、ヒドロキシ -、シアノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $-C(=O) - R^{5a}$ 、 $-C(=O) - O - R^{5a}$ 、 $-O - C(=O) - R^{5a}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O) - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $R^{5a} - S -$ 、 $R^{5a} - S(=O) -$ 、 $R^{5a} - S(=O)_2 -$ 、 $-N(R^{5a}) - S(=O) - R^{5b}$ 、 $-S(=O) - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a}) - S(=O)_2 - R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2 - NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ または $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$ を表し；

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；

R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；

R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；

p は0または1の整数を表し；

q は0または1の整数を表す）

の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【0233】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a} は水素またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 基を表し；

R^{1b} は水素またはハロゲン原子を表し；

R^{1c} は水素またはハロゲン原子を表し；

Y はNまたは CR^{2a} を表し；

Z は CR^{2b} を表し；

R^{2a} および R^{2b} の一方が $-(CH_2)_q - X - (CH_2)_p - R^3$ を表し；かつ R^{2a} および R^{2b} の他方が水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、シアノ - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基が1個の R^4 基で置換されていてもよく；

X は結合または $-O -$ 、 $-C(=O) -$ 、 $-(NR^{3a}) -$ 、 $-C(=O) - O -$ 、 $-C(=O) - (NR^{3a}) -$ 、 $-(NR^{3a}) - C(=O) -$ 、 $-(NR^{3a}) - C(=O) - (NR^{3b}) -$ 、 $-O - C(=O) - (NR^{3a}) -$ 、 $-(NR^{3a}) - C(=O) - O -$ から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、4~6員ヘテロシクロアルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - または4~6員ヘテロシクロアルキル - 基は1個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；

R^{3b} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表す；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒に、同一にまたは異なってハロ -、ヒドロキシル -、シアノ - で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル - または4~10員ヘテロシクロアルケニル - 基を表し；

R^4 はハロ -、ヒドロキシ -、シアノ -、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_3$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_3$ - アルキニル -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - またはハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - を表し；

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；

R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；

R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表し；

p は0または1の整数を表し；

q は0または1の整数を表す）

の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 4 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a} は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表し；

R^{1b} は水素原子を表し；

R^{1c} は水素原子を表し；

Yは CR^{2a} を表し；

Zは CR^{2b} を表し；

R^{2a} は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基-を表し；かつ

R^{2b} は $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表す)

10

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【 0 2 3 5 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表し；

R^{1b} は水素原子を表し；

R^{1c} は水素原子を表し；

YはNまたは CR^{2a} を表し；

ZはNまたは CR^{2b} を表し；

20

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

R^{2a} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_2 \sim C_4$ -アルキニル-、 $-X-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-または $C_2 \sim C_4$ -アルキニル-基は1個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{2b} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、シアノ-、 $-X-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル基は1個の R^4 基で置換されていてもよく；

Xは単結合または $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、アリアル-から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-またはアリアル-基は同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよく；

30

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ -アルキル-基を表す；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒に3~10員ヘテロシクロアルキル-基を表し；

R^4 はハロ-、ヒドロキシ-、シアノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-、ヒドロキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-O-R^5$ 、 $-O-C(=O)-R^5$ 、 $-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $R^5-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{5a})-S(=O)_2-R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{5a}R^{5b}$ を表し；

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-または $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-基を表し；

40

R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-または $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-基を表し；

R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-または $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-基を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【 0 2 3 6 】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a} は $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表し；

R^{1b} は水素原子を表し；

R^{1c} は水素原子を表し；

50

YはNまたはCR^{2a}を表し；

ZはNまたはCR^{2b}を表し；

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

R^{2a}は水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル-、-X-R³から選択される基を表し；

R^{2b}は水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル-、C₂~C₄-アルキニル-、シアノ-、-X-R³から選択される基を表し；前記C₁~C₃-アルキル基は1個のR⁴基で置換されていてもよく；

Xは単結合または-S(=O)₂-、-C(=O)-O-、-C(=O)-(NR^{3a})-から選択される二価基を表し；

R³は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-、アリール-から選択される基を表し；前記C₁~C₃-アルキル-またはアリール-基は同一にまたは異なって1、2または3個のR⁴基で置換されていてもよく；

R^{3a}は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-基を表す；あるいは

R³はR^{3a}またはR^{3b}と一緒に3~10員ヘテロシクロアルキル-基を表し；

R⁴はハロ-、ヒドロキシ-、シアノ-、C₁~C₃-アルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-、C₁~C₃-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₃-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁~C₃-アルキル-、C₁~C₃-アルコキシ-C₁~C₃-アルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルコキシ-C₁~C₃-アルキル-を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【0237】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a}はC₁~C₃-アルコキシ-基を表し；

R^{1b}は水素原子を表し；

R^{1c}は水素原子を表し；

YはNまたはCR^{2a}を表し；

ZはNまたはCR^{2b}を表し；

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

R^{2a}は水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル-、-X-R³から選択される基を表し；

R^{2b}は水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₃-アルキル-、C₂~C₄-アルキニル-、シアノ-、-X-R³から選択される基を表し；前記C₁~C₃-アルキル基は1個のR⁴基で置換されていてもよく；

Xは単結合または-S(=O)₂-、-C(=O)-O-、-C(=O)-(NR^{3a})-から選択される二価基を表し；

R³は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-、アリール-から選択される基を表し；前記アリール-基は同一にまたは異なって1個のR⁴基で置換されていてもよく；

R^{3a}は水素原子またはC₁~C₃-アルキル-基を表す；あるいは

R³はR^{3a}またはR^{3b}と一緒に3~10員ヘテロシクロアルキル-基を表し；

R⁴はハロ-、ヒドロキシ-、C₁~C₃-アルキル-、ハロ-C₁~C₃-アルキル-、C₁~C₃-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₃-アルコキシ-を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【0238】

別の好ましい実施形態では、本発明は、上記の式I

(式中、

R^{1a}はC₁~C₃-アルコキシ-基を表し；

R^{1b}は水素原子を表し；

10

20

30

40

50

R^{1c} は水素原子を表し；

YはNまたは CR^{2a} を表し；

ZはNまたは CR^{2b} を表し；

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

R^{2a} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 - X - R^3 から選択される基を表し；

R^{2b} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_2 \sim C_4$ - アルキニル - 、 シアノ - 、 - X - R^3 から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_3$ - アルキル基は1個の R^4 基で置換されていてもよく；

Xは結合または $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 アリール - から選択される基を表し；前記アリール - 基は同一にまたは異なって1個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 基を表す；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒に3～10員ヘテロシクロアルキル - 基を表し；

R^4 はハロ - 、 ヒドロキシ - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - 、 $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - 、 ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルコキシ - を表す)

の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物に関する。

【0239】

本発明は、上記の一般式Iの化合物の本発明の任意の実施形態または態様内の任意の部分的組み合わせに関することが理解されるべきである。

【0240】

さらに、本発明は、下記の本文の実施例節で開示される一般式Iの化合物を網羅する。

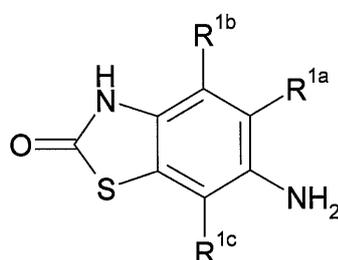
【0241】

別の態様によると、本発明は、本明細書の実験節に記載されるステップを含む、本発明の化合物を調製する方法を網羅する。

【0242】

好ましい実施形態では、本発明は、上記の一般式Iの化合物を調製する方法に関し、該方法では一般式II：

【化6】



II

(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} および R^{1c} は上記の一般式Iの化合物について定義される通りである)の中間体化合物を一般式IIb

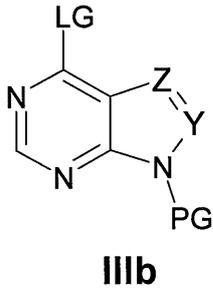
10

20

30

40

【化7】

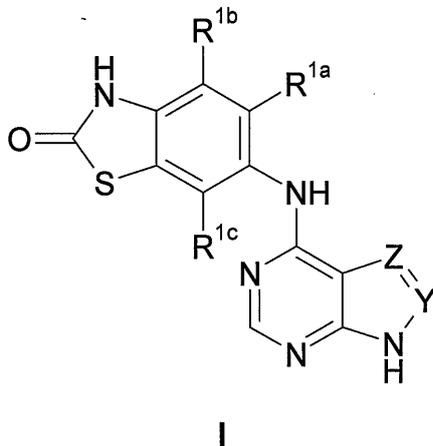


10

(式中、YおよびZは上記の一般式Iの化合物について定義される通りであり、LGは脱離基、例えば、ハロゲン原子またはトリフルオロメチルスルホニルオキシまたはノナフルオロブチルスルホニルオキシ基を表し、かつPGは水素原子または保護基、例えば、メシル -、トシル -、フェニルスルホニル -、テトラヒドロピラノイル - もしくはアシル - 基を表す)

の中間体化合物と反応させて、一般式I：

【化8】



20

30

(式中、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、YおよびZは上記の一般式Iの化合物について定義される通りである)

の化合物を得る。

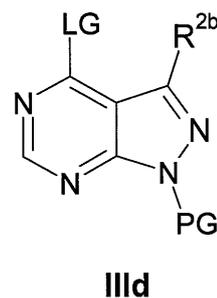
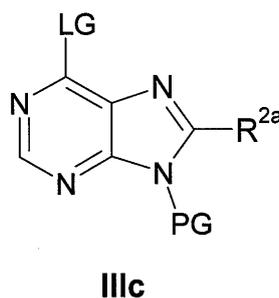
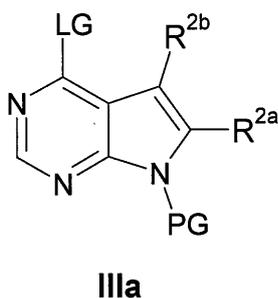
【0243】

別の態様では、本発明は、上記の一般式Iの化合物を調製するための中間体化合物に関する。

【0244】

好ましい実施形態では、本発明は、式IIIa、IIIcまたはIIId：

【化9】



40

(式中、

R^{2a}およびR^{2b}は上記の一般式Iの化合物について定義される通りであり、PGは水素原子

50

または保護基を表し、かつLGは脱離基を表す)
の中間体化合物に関する。

【0245】

本発明の一般式Iの化合物の合成

一般式II、IIIa、IIIb、IV、V、VIおよびVII

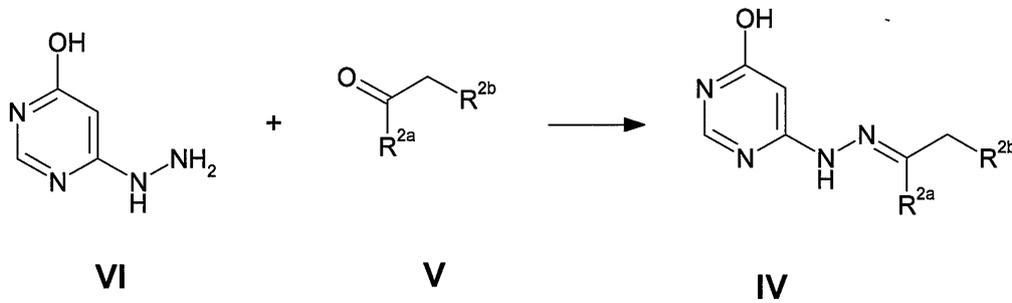
(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、YおよびZは上記の一般式Iについて与えられる意味を有し、LGは脱離基を表し、かつPGは保護基または水素原子を表す)

の化合物は、スキーム1に示される手順にしたがって合成することができる。

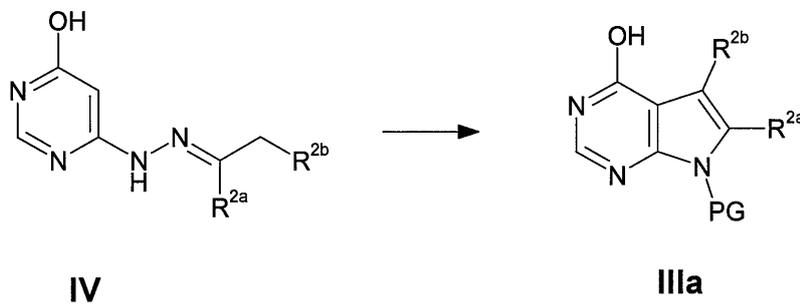
スキーム1

【化10】

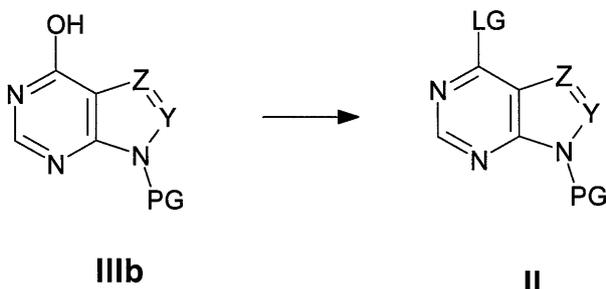
10



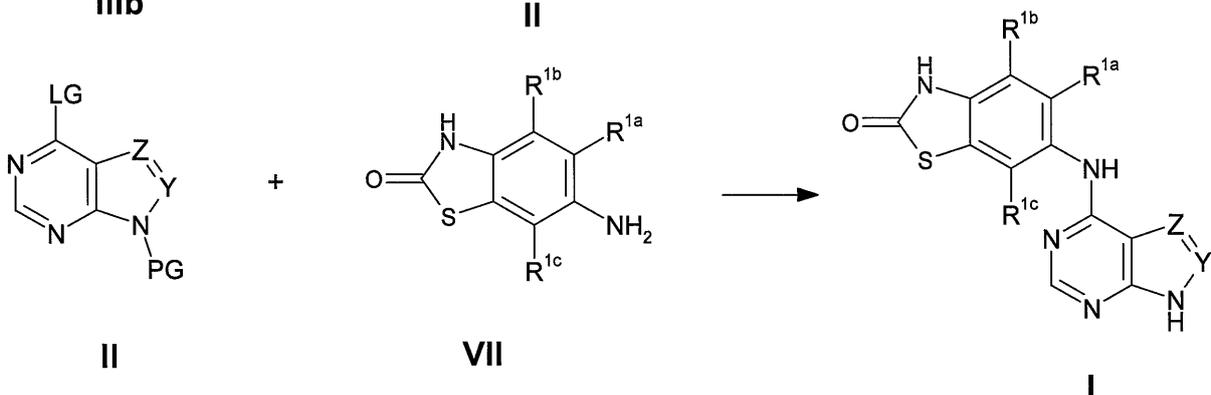
20



30



40



スキーム1は合成の異なる段階で R^{2a} または R^{2b} の変形および修飾を可能にする一経路を例示している。しかしながら、有機合成の技術分野の当業者の一般的知識にしたがって、他の経路を使用して標的化合物を合成してもよい。そのため、スキームに例示されている

50

変換の順序は限定的であることを意図していない。さらに、例示の変形の前および/または後で、置換基 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{2b} のいずれかの相互変換を行うことができる。

これらの修飾は、例えば、保護基の導入、保護基の切断、官能基の還元もしくは酸化、ハロゲン化、金属化、置換または当業者に知られている他の反応などであり得る。

【0246】

これらの変換には、置換基のさらなる相互変換を可能にする官能基を導入するものが含まれる。適当な保護基ならびにその導入および切断は当業者に周知である（例えば、T. W. GreeneおよびP. G. M. WutsのProtective Groups in Organic Synthesis、第3版、Wiley 1999参照）。具体的な例を後の段落で記載する。さらに、当業者に周知であるように、2つ以上の連続ステップを、前記ステップ間で後処理を行うことなく、例えば、「ワンポット」反応で行ってもよい。

10

【0247】

式VI、IIIa、IIIbまたはIIの化合物は商業的に入手可能であり得る、または当業者に知られている手順にしたがって、例えば、European Journal of Medicinal Chemistry、2011、46(12)、6002~6014、Journal of Medicinal Chemistry、1996、39(12)、2285~2292またはTetrahedron、1992、48(37)、8089~8100に記載されている手順を適用して合成することができる。

【0248】

式Vの化合物は商業的に入手可能であり得る、または当業者に知られている手順にしたがって合成することができる。

20

【0249】

式VIIの化合物は商業的に入手可能であり得る、または当業者に知られている手順にしたがって、例えば、米国特許第4,370,340号明細書に記載されている手順を適用して合成することができる。

【0250】

式IVの化合物は、例えば、室温から溶媒の沸点に及ぶ温度で不活性溶媒、例えば、エタノールまたはメタノール中で、化合物VIをカルボニル化合物Vと反応させることによって合成することができる。

【0251】

式IIIa（式中、Yは CR^{2a} を表し、かつZは CR^{2b} を表す）の化合物はまた、100 ~ 400 に及ぶ温度および1気圧~50barに及ぶ圧力で不活性添加剤または溶媒、例えば、キシロール、2-[2-(2-tert-ブトキシエトキシ)エトキシ]-2-メチルプロパンまたは1-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)エタンを用いてまたは用いないで、式IVの化合物を加熱することによって合成することができる。加熱は、場合によって、マイクロ波照射の吸収を改善するための添加剤、例えば、イオン性液体、例えば、3-(トリフェニルホスホニオ)-プロパン-1-スルホネートを用いて、マイクロ波照射を用いて行ってもよい。

30

【0252】

式II（式中、LGは脱離基、例えば、塩素または臭素原子などのハロゲン原子を表す）の化合物は、例えば、室温から溶媒の沸点に及ぶ温度で追加の不活性溶媒、例えば、トルエンを用いてまたは用いないで、アルコールをハロゲン化剤、例えば、三塩化リンまたは三臭化リンと反応させることによって式IIIbの化合物から得られる。

40

【0253】

式II（式中、LGは脱離基、例えば、メタンスルホネートもしくはトリフルオロメタンスルホネートもしくは1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホネートなどのアルキルスルホネート、または例えば、ベンゼンスルホネートもしくは4-メチルベンゼンスルホネートなどのアリールスルホネートを表す）の化合物は、例えば、-40から溶媒の沸点に及ぶ温度で、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフランまたはトルエンまたはジクロロメタン中、場合により適当な塩基、例えば、トリエチルアミンまたはピリジンまたはN,N-ジメチルピリジン-4-アミンの存在下で、アルコールを適当なアルキ

50

ルスルホネート、例えば、メタンスルホニルクロリドもしくはトリフルオロメタンスルホニルクロリドもしくは1,1,2,2,3,3,4,4,4-ノナフルオロブタン-1-スルホニルフルオライドと反応させることによって、またはアルコールを適当なアールスルホネート、例えば、ベンゼンスルホニルクロリドもしくは4-メチルベンゼンスルホニルクロリドと反応させることによって式IIIbの化合物から得られる。

【0254】

式Iの化合物は、式IIの化合物を、一般式Iについて定義される R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} を有する一般式VIIの化合物と反応させることによって合成することができる。置換されていてもよい6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オンVIIが、一般式IIの化合物中のLGに置換して一般式Iのアミンを形成する。

10

【0255】

一般式IIの化合物を、例えば、室温から溶媒の沸点に及ぶ温度で、不活性溶媒、例えば、エタノールまたは1,4-ジオキサン中、場合により酸、例えば、塩酸の存在下で式VIIのアミンと反応させて一般式Iの化合物を得ることができる。

【0256】

一般式Iの化合物はまた、一般式IIの化合物から始めて、適当な塩基、例えば、炭酸セシウムの存在下、適当な触媒、例えば、二酢酸銅(II)または塩化銅(I)などの銅系触媒の存在下でUllmann型カップリング反応によって構築することもできる。場合により、N,N-ジメチルグリシンまたはフェニル水素ピロリジン-2-イルホスホネートなどの適当な配位子を添加することができる。反応は、例えば、-40 から溶媒の沸点に及ぶ温度で行うことができる。

20

【0257】

一般式IIIa、IIIb、IIまたはI(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} および/または R^{2b} はハロゲン原子、例えば、塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)の化合物を、カップリング反応、例えば、Ullmann-、Negishi-、Suzuki-またはSonogashira型カップリング反応を介してさらに修飾することができる。

【0258】

前記カップリング反応は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中、適当な触媒、例えば、銅またはパラジウム系触媒、例えば、二酢酸銅(II)、塩化銅(I)、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリドまたは(1,1-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)および場合により適当な添加剤、例えば、ホスフィン、例えば、P(oTol)₃またはトリフェニルホスフィン、および場合により適当な塩基、例えば、炭酸カリウム、ナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート、テトラブチルアンモニウムフルオライドまたはリン酸三カリウムの存在下で行われる。

30

【0259】

このようなカップリング反応の例は、「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」、Armin de Meijere(編)、Francois Diederich(編)、2004年9月、Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6という表題の教科書に見出され得る。

【0260】

IIIa、IIIb、IIまたはI(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} および/または R^{2b} はハロゲン原子、例えば、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を表す)の化合物を、置換反応を介してさらに修飾することもできる。 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} および/または R^{2b} の前記ハロゲン原子を、求核試薬、例えば、一級もしくは二級アミン、アルコキシド、チオレートまたは炭素アニオン保有基によって置換して、二級もしくは三級アミン、エーテル、チオエーテルまたは炭素結合基を付加することができる。反応は、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中で行われる。

40

【0261】

さらに、式I、II、IIIa、IIIb、IV、VまたはVIIの化合物中の残基を、例えば、酸化-、還元-、置換-または脱離反応および有機合成の分野の当業者に周知の条件を用いて修

50

飾してもよい。例えば、チオエーテルを、それぞれ不活性溶媒、例えば、ジクロロメタンまたはアセトン中、酸化試薬、例えば、3-クロロベンゼンペルオキシカルボン酸、オキソンまたはジメチルジオキシランを用いて酸化することができる。酸化試薬と上記化合物の化学量論比に応じて、スルホキシドもしくはスルホンまたはこれらの混合物が得られる。

【0262】

さらに、本発明の式Iの化合物は、当業者に知られている任意の方法によって、本明細書に記載されている任意の塩に変換することができる。同様に、本発明の式Iの化合物の任意の塩は、当業者に知られている任意の方法によって、遊離化合物に変換することができる。

10

【0263】

本発明の方法により製造された化合物および中間体は精製を必要とし得る。有機化合物の精製は当業者に周知であり、同化合物を精製するいくつかの方法が存在し得る。いくつかの場合、精製は必要でない場合もある。いくつかの場合、結晶化によって化合物を精製することができる。いくつかの場合、適当な溶媒を用いて攪拌することによって不純物を除去することができる。いくつかの場合、例えば、Separtis製の予備充填シリカゲルカートリッジ、例えば、Isolute (登録商標) FlashシリカゲルまたはIsolute (登録商標) Flash NH₂シリカゲルを適当なクロマトグラフィシステム、例えば、Isoleraシステム (Biotope) および溶離液、例えば、ヘキサン/酢酸エチルまたはジクロロメタン/メタノールの勾配と組み合わせて使用して、クロマトグラフィ、特にフラッシュクロマトグラフィによって化合物を精製することができる。いくつかの場合、例えば、ダイオードアレイ検出器および/またはオンラインエレクトロスプレーイオン化質量分析計を備えるWaters自動精製装置を適当な予備充填逆相カラムおよび溶離液、例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加剤を含み得る水およびアセトニトリルの勾配と組み合わせて使用して、分取HPLCによって化合物を精製することができる。

20

【実施例】

【0264】

実施例および中間体の化学命名は、ACDソフトウェア (Name Batch version 12.01.) を用いて行った。

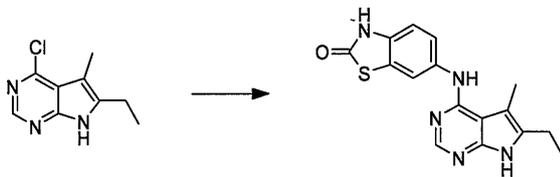
30

【実施例1】

【0265】

6- [(6-エチル-5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン

【化11】



40

4-クロロ-6-エチル-5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (中間体実施例1aにより調製した) 60.0mg (307 μmol)、6-アミノ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン (CAS番号: 56354-98-4) 51mg、エタノール1.75mLおよび塩酸 (ジオキサン中4M) 16.9 μLを含む混合物を110 °Cで10時間反応させた。残渣をジエチルエーテルおよびエタノールの混合物に温浸し、乾燥させると標記化合物85.3mg (85%) が得られた。

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 1.16 (3H), 2.37 (3H), 2.66 (2H), 7.23 (1H), 7.37 (1H), 7.74 (1H), 8.10 (1H), 9.65 (1H), 12.18 (1H), 12.50 (1H) ppm.

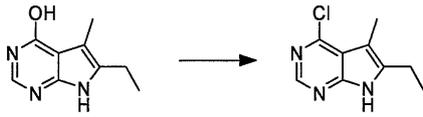
【0266】

実施例1a

50

4 - クロロ - 6 - エチル - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

【化 1 2】



6 - エチル - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (中間体実施例 1b により調製した) 1.18g (6.64mmol) およびオキシ塩化リン 37.1mL を含む混合物を 100 で 1 時間加熱した。試薬を除去し、残渣をクロマトグラフィーによって精製した。生成物をジエチルエーテルを用いて温浸することによってさらに精製すると標記化合物 855mg (66%) が得られた。

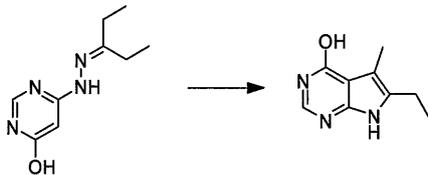
10

【 0 2 6 7 】

実施例 1b

6 - エチル - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

【化 1 3】



20

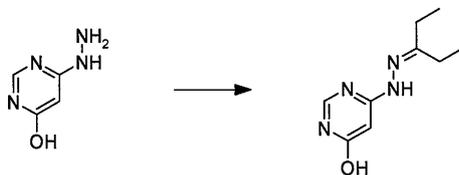
6 - [2 - (ペンタン - 3 - イリデン) ヒドラジノ] ピリミジン - 4 - オール (中間体実施例 1c により調製した) 735mg (3.78mmol) および 2 - [2 - (2 - tert - ブトキシエトキシ) エトキシ] - 2 - メチルプロパン 20mL を含む混合物を 250 で 2.5 時間加熱した。固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄すると標記化合物 477mg (68%) が得られた。

【 0 2 6 8 】

実施例 1c

6 - [2 - (ペンタン - 3 - イリデン) ヒドラジノ] ピリミジン - 4 - オール

【化 1 4】



30

6 - ヒドラジノピリミジン - 4 - オール / 6 - ヒドラジノピリミジン - 4 (1H) - オン (CA S 番号 : 29939 - 37 - 5) 5.0g (39.6mmol) 、ペンタン - 3 - オン 5.12g およびエタノール 80.8mL を含む混合物を還流下で 2 時間加熱した。3 に冷却した後、沈殿固体を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄すると標記化合物 5.82g (72%) が得られた。

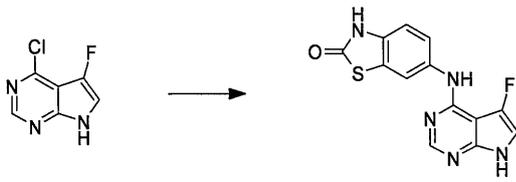
40

【実施例 2】

【 0 2 6 9 】

6 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 1 5】



4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (CAS番号 : 582313 - 57 - 3) 60.0g (350 μ mol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物8 10
6.2mg (78%) が得られた。

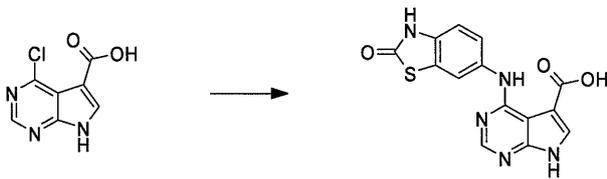
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 7.17 (1H), 7.38 (1H), 7.41 (1H), 7.81 (1H), 8.20 (1H),
10.07 (1H), 12.05 (1H), 12.37 (1H) ppm.

【実施例 3】

【 0 2 7 0】

4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7
H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 1 6】



4 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (CAS番号 : 186519 - 92
- 6) 30mg (152 μ mol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物
48.2mg (92%) が得られた。

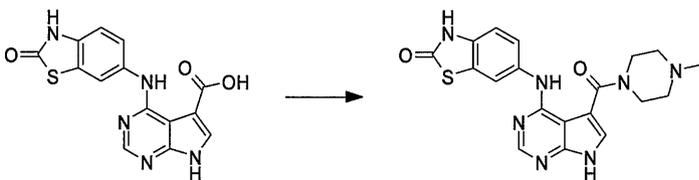
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 7.14 (1H), 7.44 (1H), 8.07 (1H), 8.13 (1H), 8.34 (1H),
11.42 (1H), 11.94 (1H), 12.92 (1H), 12.28-14.33 (1H) ppm. 30

【実施例 4】

【 0 2 7 1】

6 - ({ 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 1 7】



4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7
H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (実施例3により調製した) 18.7mg (57
 μ mol)、N,N - ジメチルホルムアミド0.64mL、1 - メチルピペラジン57.2mg、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
溶液 (酢酸エチル中50%) 136 μ LおよびN - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン
29.9 μ Lを含む混合物を23 で2日間攪拌した。水を添加し、水酸化ナトリウム溶液を添加
することによって溶液を中和し、溶媒を除去し、残渣をクロマトグラフィーにより精製す
ると標記化合物10.9mg (44%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 2.18 (3H), 2.36 (4H), 3.77 (4H), 7.07 (1H), 7.39 (1H), 50

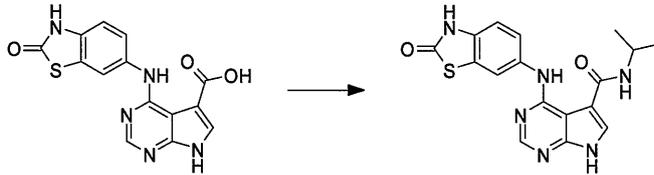
7.72 (1H), 8.16 (1H), 8.31 (1H), 10.74 (1H), 11.74 (1H), 12.41 (1H) ppm.

【実施例 5】

【0272】

N - イソプロピル - 4 - [(2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキサミド

【化18】



10

4 - [(2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (実施例3により調製した) 18.7mg (57 μ mol) を、プロパン - 2 - アミンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物3.2mg (14%) が得られた。

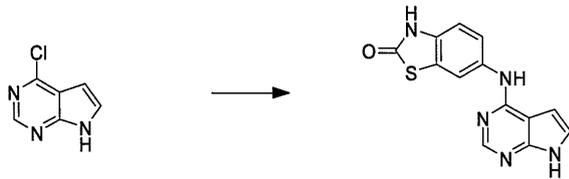
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.18 (6H), 4.15 (1H), 7.08 (1H), 7.47 (1H), 8.12 (1H), 8.21-8.31 (3H), 11.72 (1H), 12.28 (1H), 12.32 (1H) ppm.

【実施例 6】

【0273】

6 - (7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化19】



20

4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3 - d] ピリミジン (CAS番号 : 3680 - 69 - 1) 150mg (977 μ mol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物221mg (79%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 6.69 (1H), 7.06 (1H), 7.18 (1H), 7.56 (1H), 8.17, (1H), 8.21 (1H), 9.30 (1H), 11.76 (1H), 11.71 (1H) ppm.

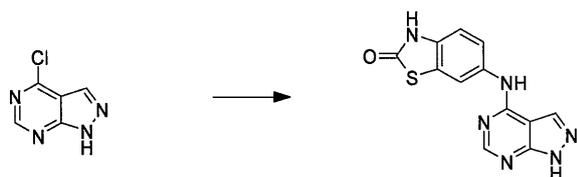
30

【実施例 7】

【0274】

6 - (1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化20】



40

4 - クロロ - 1H - ピラゾロ [3,4 - d] ピリミジン (CAS番号 : 5399 - 92 - 8) 150mg (971 μ mol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物69.5mg (24%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 7.11 (1H), 7.52 (1H), 8.11 (1H), 8.15 (1H), 8.33 (1H), 9.98 (1H), 11.82 (1H), 13.57 (1H) ppm.

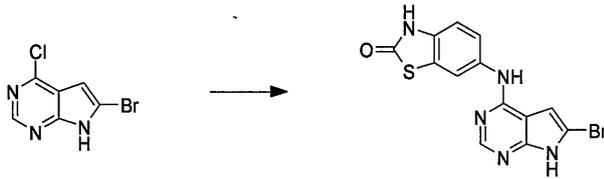
50

【実施例 8】

【0275】

6 - [(6 - ブロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 2 1】



10

6 - ブロモ - 4 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (CAS番号 : 784150 - 41 - 0) 500mg (2.15mmol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物689mg (88%) が得られた。

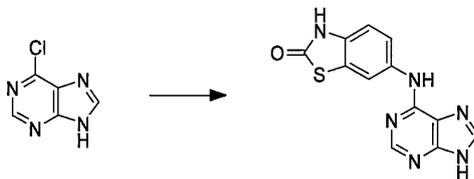
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 6.78 (1H), 7.07 (1H), 7.52 (1H), 8.11 (1H), 8.20 (1H), 9.30 (1H), 11.75 (1H), 12.50 (1H) ppm.

【実施例 9】

【0276】

6 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 2 2】



20

6 - クロロ - 9H - プリン (CAS番号 : 87 - 42 - 3) 150mg (971 μmol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物78mg (28%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 7.04 (1H), 7.68 (1H), 8.14 (1H), 8.22 (1H), 8.31 (1H), 9.72 (1H), 12.40 (2H) ppm.

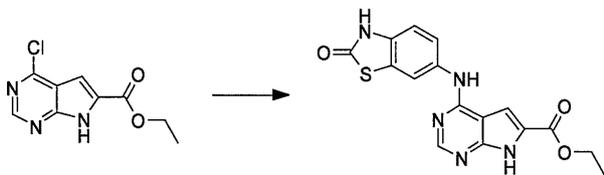
30

【実施例 10】

【0277】

エチル4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート

【化 2 3】



40

4 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (CAS番号 : 1877 25 - 00 - 4) 160mg (μmol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物211mg (68%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.31 (3H), 4.29 (2H), 7.09 (1H), 7.54 (1H), 7.58 (1H), 8.19 (1H), 8.32 (1H), 9.64 (1H), 11.78 (1H), 12.53 (1H) ppm.

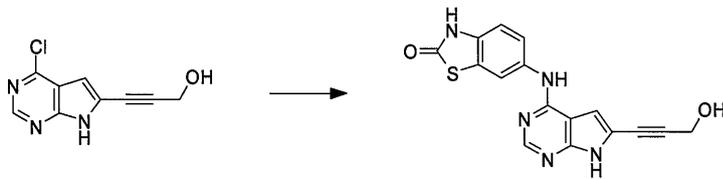
【実施例 11】

【0278】

6 - { [6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

50

【化 2 4】



3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)プロパ-2-イン-1-オール(中間体実施例11aにより調製した)210mg(1.01mol)を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物274mg(76%)が得られた。

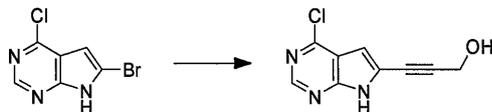
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 4.32 (2H), 5.37 (1H), 6.90 (1H), 7.07 (1H), 7.53 (1H), 8.10 (1H), 8.23 (1H), 9.38 (1H), 11.75 (1H), 12.16 (1H) ppm.

【0279】

実施例11a:

3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)プロパ-2-イン-1-オール

【化 2 5】



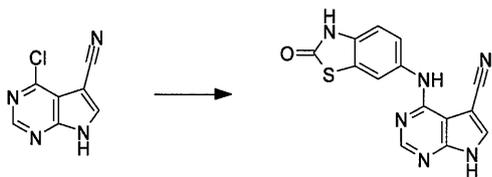
6-ブromo-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(CAS番号:784150-41-0)3.00g(12.9mmol)、テトラヒドロフラン90mL、プロパ-2-イン-1-オール3.0mL、ヨウ化銅(I)246mg、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)746mgおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン3.93mLを含む混合物を80で4時間加熱した。水を添加し、混合物を酢酸エチル/メタノール(8:2)で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒の除去後、残渣をクロマトグラフィーにより精製すると標記化合物833mg(31%)が得られた。

【実施例12】

【0280】

4-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニトリル

【化 2 6】



4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニトリル(CAS番号:24391-41-1)50mg(280μmol)を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物38mg(42%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 7.07 (1H), 7.39 (1H), 7.83 (1H), 8.24 (1H), 8.32 (1H), 8.64 (1H), 12.23 (1H) ppm.

【実施例13】

【0281】

6-[(6-エチル-5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン

10

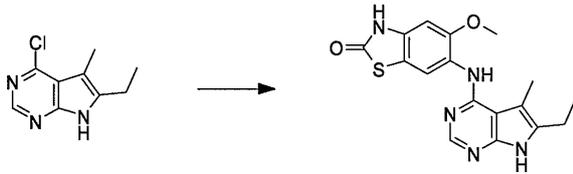
20

30

40

50

【化 2 7】



4 - クロロ - 6 - エチル - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (中間体実施例 1a により調製した) 25mg (128 μ mol) を、6 - アミノ - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オンを用いて実施例 1 と同様に交換すると、後処理および精製後に標記化合物 22.3mg (47%) が得られた。

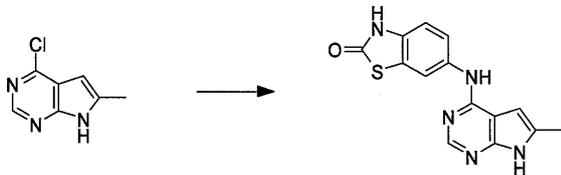
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.16 (3H), 2.38 (3H), 2.63 (2H), 3.88 (3H), 6.79 (1H), 7.85 (1H), 8.16 (1H), 8.66 (1H), 11.49 (1H), 11.71 (1H) ppm.

【実施例 1 4】

【 0 2 8 2】

6 - [(6 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 2 8】



4 - クロロ - 6 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (CAS番号 : 35808 - 68 - 5) 129mg (770 μ mol) を実施例 1 と同様に交換すると、後処理および精製後に標記化合物 10mg (4%) が得られた。

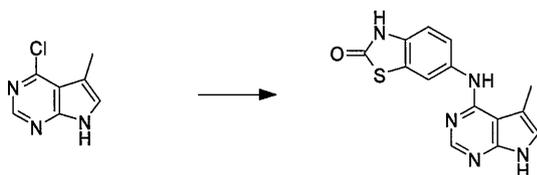
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 2.32 (3H), 6.35 (1H), 7.05 (1H), 7.55 (1H), 8.14 (2H), 9.10 (1H), 11.53 (1H), 11.71 (1H) ppm.

【実施例 1 5】

【 0 2 8 3】

6 - [(5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 2 9】



4 - クロロ - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (CAS番号 : 1618 - 36 - 6) 125mg (746 μ mol) を実施例 1 と同様に交換すると、後処理および精製後に標記化合物 20.0mg (9%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 2.47 (3H), 6.97 (1H), 7.07 (1H), 7.52 (1H), 7.93 (1H), 8.02 (1H), 8.14 (1H), 11.41 (1H), 11.71 (1H) ppm.

【実施例 1 6】

【 0 2 8 4】

6 - [(6 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

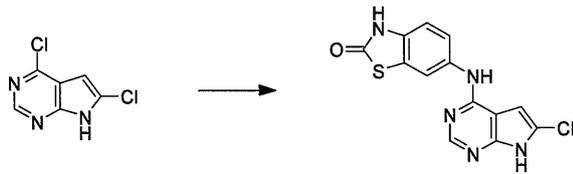
10

20

30

40

【化 3 0】



4,6-ジクロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (CAS番号: 97337-32-1) 125mg (665 μ mol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物15.0mg (7%) が得られた。

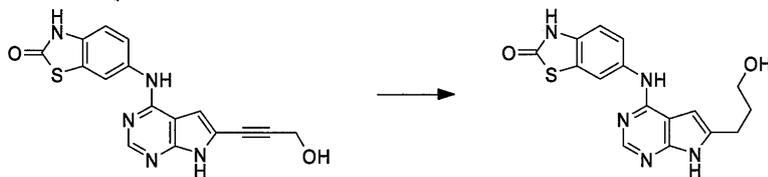
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 6.70 (1H), 7.09 (1H), 7.54 (1H), 8.13 (1H), 8.24 (1H), 9.33 (1H), 11.78 (1H), 12.58 (1H) ppm.

【実施例 17】

【0285】

6- { [6- (3-ヒドロキシプロピル) -7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] アミノ } -1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン

【化 3 1】



6- { [6- (3-ヒドロキシプロピル) -7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] アミノ } -1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン (実施例11により調製した) 262mg (777 μ mol)、エタノール15mL、テトラヒドロフラン5mLおよびパラジウム炭(10%) 41.3mgを含む混合物を水素雰囲気下23 で一晩攪拌した。濾過および溶媒の除去後、粗製生成物をクロマトグラフィーおよび結晶化により精製すると標記化合物12mg (4%) が得られた。

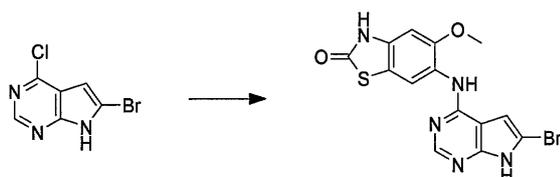
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.78 (2H), 2.68 (2H), 3.43 (2H), 4.50 (1H), 6.39 (1H), 7.04 (1H), 7.55 (1H), 8.15 (1H), 8.17 (1H), 9.13 (1H), 11.56 (1H), 11.75 (1H) ppm

【実施例 18】

【0286】

6- [(6-ブロモ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル) アミノ] -5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン

【化 3 2】



6-ブロモ-4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (CAS番号: 784150-41-0) 25mg (108 μ mol) を6-アミノ-5-メトキシ-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オンを用いて実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物11.8mg (27%) が得られた。

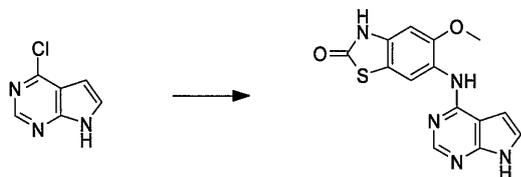
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 3.77 (3H), 6.62 (1H), 6.80 (1H), 7.82 (1H), 8.08 (1H), 8.67 (1H), 11.92 (1H), 12.37 (1H) ppm.

【実施例 19】

【0287】

5 - メトキシ - 6 - (7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化33】



10

4 - クロロ - 7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン (CAS番号 : 3680 - 59 - 1) 20mg (130 μ mol) を 6 - アミノ - 5 - メトキシ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オンを用いて実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物8.0mg (19%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 3.78 (3H), 6.49 (1H), 6.80 (1H), 7.13 (1H), 7.88 (1H), 8.11 (1H), 8.56 (1H), 11.61 (2H) ppm.

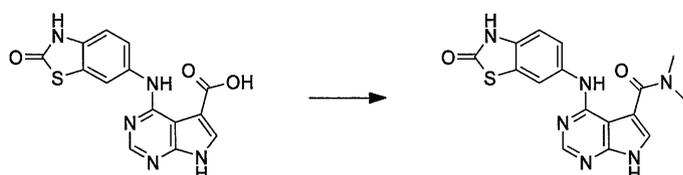
【実施例 20】

【0288】

N, N - ジメチル - 4 - [(2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 5 - カルボキサミド

20

【化34】



4 - [(2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 5 - カルボン酸 (実施例3により調製した) 64.6mg (178 μ mol) を、N - メチルメタンアミンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物32.6mg (49%) が得られた。

30

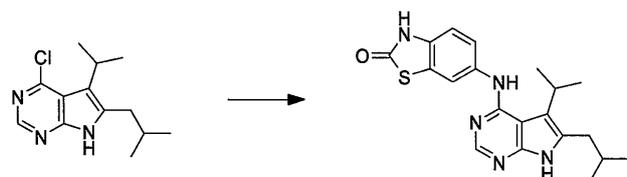
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 3.22 (6H), 7.09 (1H), 7.42 (1H), 7.84 (1H), 8.20 (1H), 8.33 (1H), 11.23 (1H), 11.76 (1H), 12.42 (1H) ppm.

【実施例 21】

【0289】

6 - [(6 - イソブチル - 5 - イソプロピル - 7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化35】



40

4 - クロロ - 6 - イソブチル - 5 - イソプロピル - 7H - ピロロ [2,3-d] ピリミジン (中間体実施例21aにより調製した) 90mg (357 μ mol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物46.1mg (32%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 0.89 (6H), 1.35 (6H), 1.99 (1H), 2.58 (2H), 3.47 (1H), 7.07 (1H), 7.48 (1H), 7.52 (1H), 7.92 (1H), 8.11 (1H), 11.41 (1H), 11.80 (1H) ppm

50

【0290】

実施例21a:

4-クロロ-6-イソブチル-5-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

【化36】



6-イソブチル-5-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール(中間体実施例21bにより調製した)1.25g(5.35mmol)を中間体実施例1aと同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物470mg(28%)が得られた。

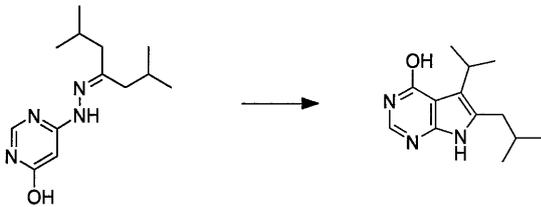
10

【0291】

実施例21b:

6-イソブチル-5-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

【化37】



20

6-[2-(2,6-ジメチルヘプタン-4-イリデン)ヒドラジノ]ピリミジン-4-オール(中間体実施例21cにより調製した)6.00g(23.97mmol)を中間体実施例1bと同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物1.25g(22%)が得られた。

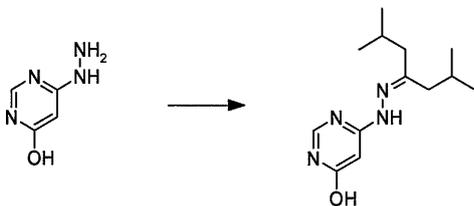
【0292】

実施例21c:

6-[2-(2,6-ジメチルヘプタン-4-イリデン)ヒドラジノ]ピリミジン-4-オール

30

【化38】



6-ヒドラジノピリミジン-4-オール(CAS番号:29939-37-5)10.00g(79.3mmol)を2,6-ジメチルヘプタン-4-オンを用いて中間体実施例1cと同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物8.77g(44%)が得られた。

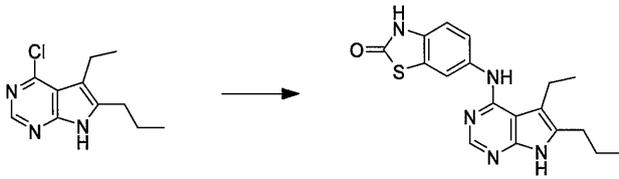
40

【実施例22】

【0293】

6-[(5-エチル-6-プロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン

【化 3 9】



4 - クロロ - 5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (中間体実施例 22a により 調製 した) 100mg (447 μmol) を 実施例 1 と 同様に 変換 すると、後処理 および 精製 後に 標記 化合物 66.5mg (40%) が 得られた。

¹H-NMR (DMSO-d₆): = 0.89 (3H), 1.12 (3H), 1.62 (2H), 2.61 (2H), 2.85 (2H), 7.07 (1H), 7.49 (1H), 7.84 (1H), 7.90 (1H), 8.10 (1H), 11.41 (1H), 11.71 (1H) ppm

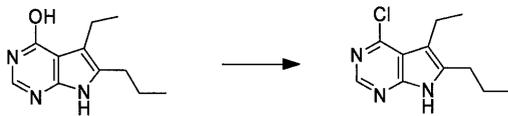
10

【 0 2 9 4】

実施例 22a :

4 - クロロ - 5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン

【化 4 0】



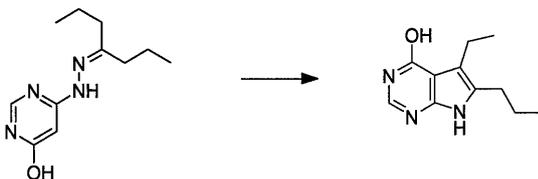
5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (中間体実施例 22b により 調製 した) 3.24g (15.79mmol) を 中間体実施例 1a と 同様に 変換 すると、後処理 および 精製 後に 標記 化合物 3.62g (97%) が 得られた。

【 0 2 9 5】

実施例 22b :

5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール

【化 4 1】



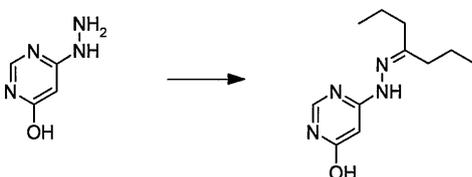
6 - [2 - (ヘプタン - 4 - イリデン) ヒドラジノ] ピリミジン - 4 - オール (中間体実施例 22c により 調製 した) 6.00g (27.99mmol) を 中間体実施例 1b と 同様に 変換 すると、後処理 および 精製 後に 標記 化合物 3.24g (56%) が 得られた。

【 0 2 9 6】

実施例 22c :

6 - [2 - (ヘプタン - 4 - イリデン) ヒドラジノ] ピリミジン - 4 - オール

【化 4 2】



6 - ヒドラジノピリミジン - 4 - オール (CAS番号 : 29939 - 37 - 5) 10.0g (79.3mmol) を

30

40

50

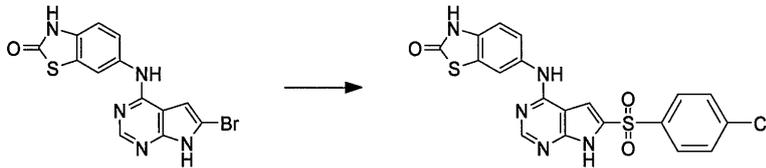
へプタン - 4 - オンを用いて中間体実施例1cと同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物13.5g (77%) が得られた。

【実施例 2 3】

【0 2 9 7】

6 - ({ 6 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 4 3】



10

6 - [(6 - ブロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン (実施例8により調製した) 50mg (138 μ mol)、ジメチルスルホキシド0.6mL、ナトリウム4 - クロロベンゼンスルフィネート109.7mg、(μ - ベンゼン - 1 , 2 , 3 , 4 - テトライル - 1 $^{2}C^1$, C^2 : 2 $^{2}C^3$, C^4) [ビス (トリフルオロメタン スルホナート 0)] ニ銅7.7mg、N , N - ジメチルエタン - 1 , 2 - ジアミン2.97 μ Lを含む混合物を120 で2時間加熱すると、クロマトグラフィー後に標記化合物2.2mg (3%) が得られた。

20

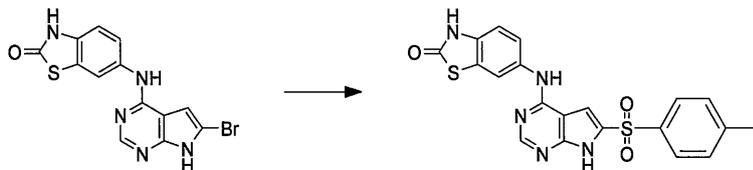
1H -NMR (DMSO- d_6): = 7.11 (1H), 7.56 (1H), 7.62 (1H), 7.74 (2H), 8.01 (2H), 8.16 (1H), 8.36 (1H), 9.79 (1H), 11.81 (1H), 13.16 (1H) ppm.

【実施例 2 4】

【0 2 9 8】

6 - ({ 6 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 4 4】



30

6 - [(6 - ブロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン (実施例8により調製した) 50mg (138 μ mol) を、ナトリウム4 - メチルベンゼンスルフィネートを用いて中間体実施例23と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物6.7mg (11%) が得られた。

1H -NMR (DMSO- d_6): = 2.37 (3H), 7.11 (1H), 7.45 (2H), 7.53-7.60 (2H), 7.90 (2H), 8.17 (1H), 8.35 (1H), 9.75 (1H), 11.80 (1H), 13.08 (1H) ppm.

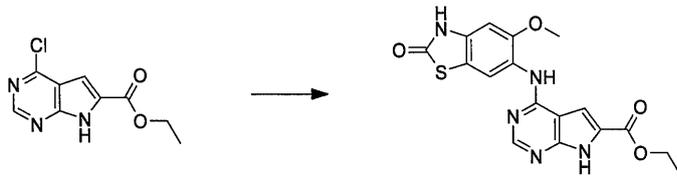
40

【実施例 2 5】

【0 2 9 9】

エチル4 - [(5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート

【化 4 5】



4 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (CAS番号 : 1877 25 - 00 - 4) 75mg (332 μ mol) を 6 - アミノ - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オンを用いて実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物 20.0mg (15%) が得られた。

10

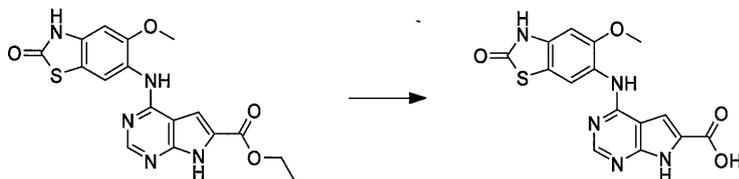
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.31 (3H), 3.78 (3H), 4.30 (2H), 6.81 (1H), 7.38 (1H), 7.82 (1H), 8.19 (1H), 9.08 (1H), 12.44 (1H), 11.82 (1H) ppm.

【実施例 2 6】

【 0 3 0 0 】

4 - [(5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸

【化 4 6】



20

エチル 4 - [(5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (実施例 25 により調製した) 15mg (39 μ mol) 、水酸化リチウム水溶液 (1モル濃度) 234 μ L およびテトラヒドロフラン 1.0mL の混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、塩酸水溶液 (4N) を添加することによって混合物を酸性化した。沈殿を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させると標記化合物 10.1mg (69%) が得られた。

30

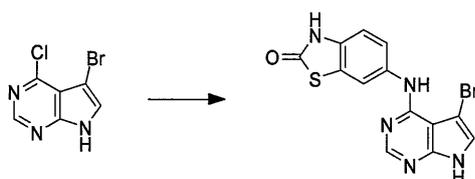
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 3.79 (3H), 6.93 (1H), 7.52 (1H), 7.72 (1H), 8.27 (1H), 11.04 (1H), 12.11 (1H), 13.29 (1H) ppm.

【実施例 2 7】

【 0 3 0 1 】

6 - [(5 - ブロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 4 7】



40

5 - ブロモ - 4 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (CAS番号 : 22276 - 95 - 5) 50mg (215 μ mol) を実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物 65mg (79%) が得られた。

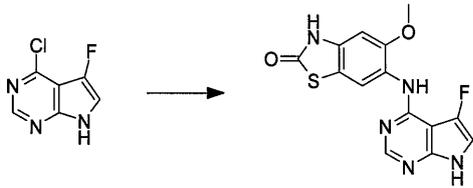
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 7.10 (1H), 7.50 (1H), 7.54 (1H), 8.03 (1H), 8.15 (1H), 8.25 (1H), 11.74 (1H), 12.22 (1H) ppm.

【実施例 2 8】

50

【0302】

6 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン
【化48】



10

4 - クロロ - 5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (CAS番号 : 582313 - 57 - 3) 50mg (291 μ mol) を 6 - アミノ - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オンを用いて実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物2.9mg (3%) が得られた。

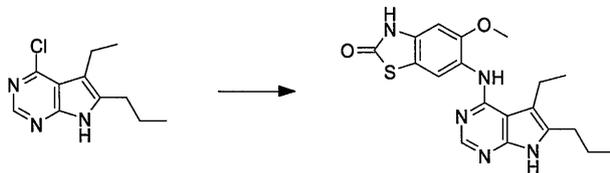
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 3.87 (3H), 6.81 (1H), 7.22 (1H), 7.95 (1H), 8.25 (1H), 8.45 (1H), 11.66 (1H), 11.76 (1H) ppm.

【実施例29】

【0303】

6 - [(5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン
【化49】

20



4 - クロロ - 5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (中間体実施例22aにより調製した) 100mg (447 μ mol) を、6 - アミノ - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オンを用いて実施例1と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物3.2mg (2%) が得られた。

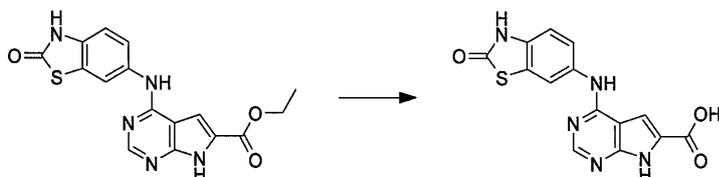
30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 0.89 (3H), 1.24 (3H), 1.63 (2H), 2.62 (2H), 2.78 (2H), 3.91 (3H), 6.81 (1H), 7.68 (1H), 8.20 (1H), 8.72 (1H), 11.46 (1H) ppm.

【実施例30】

【0304】

4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸
【化50】



40

エチル4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート (実施例10により調製した) 1.60g (4.50mmol) を実施例26と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物1.39g (90%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 7.12 (1H), 7.48 (1H), 7.61 (1H), 8.20 (1H), 8.33 (1H), 9.66 (1H), 11.83 (1H), 12.43 (1H), 12.86-13.19 (1H) ppm.

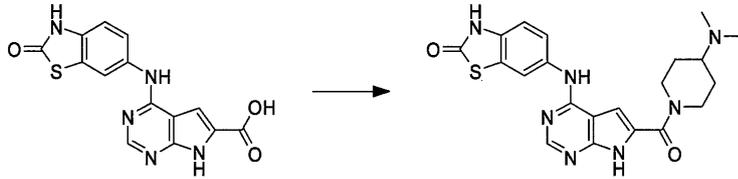
50

【実施例 31】

【0305】

6 - [(6 - { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 5 1】



10

4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (実施例30により調製した) 150mg (45 8 μ mol) を、N , N - ジメチルピペリジン - 4 - アミンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物10mg (5%) が得られた。

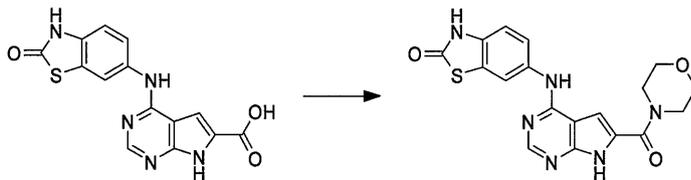
¹H-NMR (DMSO-d₆): = 1.29-1.46 (2H), 1.79-1.90 (2H), 2.20 (6H), 2.35-2.46 (1H), 2.90-3.14 (2H), 4.27-4.44 (2H), 6.97-7.05 (1H), 7.11 (1H), 7.50-7.62 (1H), 8.14 (1H), 8.29 (1H), 9.49 (1H), 12.02-12.35 (1H) ppm.

【実施例 32】

【0306】

6 - { [6 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 5 2】



30

4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (実施例30により調製した) 150mg (45 8 μ mol) を、モルホリンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物25.0mg (12%) が得られた。

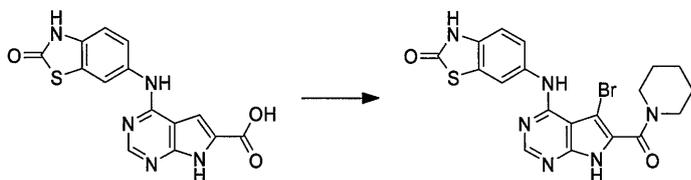
¹H-NMR (DMSO-d₆): = 3.61-3.77 (8H), 7.09 (1H), 7.12 (1H), 7.54-7.60 (1H), 8.18 (1H), 8.31 (1H), 9.55 (1H), 12.19-12.32 (1H) ppm.

【実施例 33】

【0307】

6 - { [5 - プロモ - 6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化 5 3】



40

4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (実施例30により調製した) 10mg (24. 6 μ mol) を、ピペリジンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標

50

記化合物10.2mg (79%) が得られた。

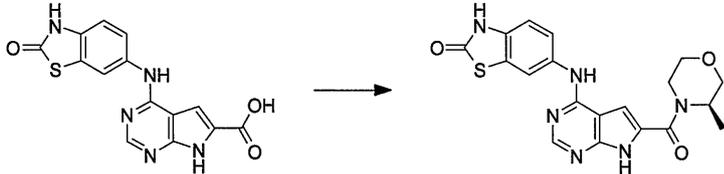
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.39-1.74 (6H), 3.21-3.76 (4H), 7.05-7.19 (1H), 7.48-7.62 (1H), 8.01 (1H), 8.21-8.33 (2H), 11.44-12.05 (1H), 12.49-12.86 (1H) ppm.

【実施例34】

【0308】

6- [(6- { [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化54】



10

4- [(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アミノ] - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (実施例30により調製した) 150mg (458 μmol) を、(3R) - 3 - メチルモルホリンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物20.5mg (10%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.34 (3H), 3.30-3.71 (4H), 3.85-3.94 (1H), 4.03-4.13 (1H), 4.43-4.52 (1H), 7.03-7.07 (1H), 7.12 (1H), 7.52-7.60 (1H), 8.17 (1H), 8.30 (1H), 9.48-9.57 (1H), 11.76-11.87 (1H), 12.15-12.29 (1H). ppm.

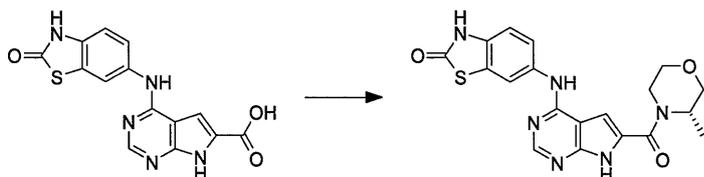
20

【実施例35】

【0309】

6- [(6- { [(2S) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化55】



30

4- [(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)アミノ] - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (実施例30により調製した) 150mg (458 μmol) を、(3S) - 3 - メチルモルホリンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物10.2mg (5%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): = 1.34 (3H), 3.20-3.47 (2H), 3.55-3.62 (1H), 3.66-3.72 (1H), 3.87-3.93 (1H), 4.03-4.15 (1H), 4.42-4.54 (1H), 7.03-7.07 (1H), 7.10-7.14 (1H), 7.54-7.59 (1H), 8.16-8.18 (1H), 8.30 (1H), 9.50-9.54 (1H), 12.01-12.36 (1H) ppm.

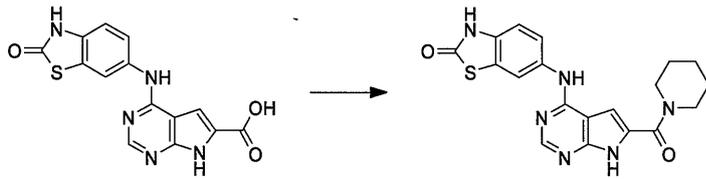
40

【実施例36】

【0310】

6- { [6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン

【化56】



4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸 (実施例30により調製した) 150mg (45 8 μ mol) を、ピペリジンを用いて実施例4と同様に変換すると、後処理および精製後に標記化合物47.0mg (26%) が得られた。

¹H-NMR (DMSO-d₆): = 1.50-1.75 (6H), 3.67 (4H), 7.02 (1H), 7.12 (1H), 7.57 (1H), 8.17 (1H), 8.29 (1H), 9.50 (1H), 11.63-11.83 (1H), 12.16 (1H) ppm.

【0311】

さらに、本発明の式Iの化合物は、当業者に知られている任意の方法によって、本明細書に記載されている任意の塩に変換することができる。同様に、本発明の式Iの化合物の任意の塩は、当業者に知られている任意の方法によって、遊離化合物に変換することができる。

【0312】

本発明の化合物の医薬組成物

本発明はまた、本発明の1種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って所望の薬理学的効果を達成することができる。本発明の目的のために、患者は、特定の状態または疾患についての治療を必要とする、ヒトを含む哺乳動物である。そのため、本発明は、薬学的に許容される担体と、薬学的有効量の本発明の化合物またはその塩とで構成される医薬組成物を含む。薬学的に許容される担体は、好ましくは担体に起因するいかなる副作用も有効成分の有益な効果を無効にしないように、有効成分の有効な活性と調和した濃度で、患者に比較的非毒性および無害である担体である。化合物の薬学的有効量は、好ましくは、治療されている特定の状態に対して結果をもたらすまたは影響を及ぼす量である。本発明の化合物は、即時、遅延および徐放製剤を含む任意の有効な従来単位剤形を用いて、当技術分野で周知の薬学的に許容される担体を用いて経口的に、非経口的に、局所的に、経鼻的に、眼科的に、視覚的に、舌下に、直腸に、経膈的になどで投与することができる。

【0313】

経口投与のために、化合物を固体または液体製剤、例えば、カプセル剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤、メルト剤 (melts)、散剤、液剤、懸濁剤または乳剤に製剤化することができる。医薬組成物を製造するための当技術分野で知られている方法により調製することができる。固体単位剤形は、例えば、界面活性剤、潤滑剤および不活性賦形剤、例えば、乳糖、ショ糖、リン酸カルシウムおよびコーンスターチを含む通常の硬または軟ゼラチン型であり得るカプセルであり得る。

【0314】

別の実施形態では、本発明の化合物は、バインダー (アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなど)、投与後の錠剤の崩壊および溶解を補助することを意図した崩壊剤 (ジャガイモデンプン、アルギン酸、コーンスターチおよびグアーガム、トラガントガム、アカシアなど)、錠剤顆粒の流動を改善し、錠剤材料が錠剤型および穿孔器の表面に付着するのを防ぐことを意図した潤滑剤 (例えば、タルク、ステアリン酸、またはステアリン酸マグネシウム、カルシウムもしくは亜鉛)、錠剤の審美的品質を向上させ、錠剤を患者にとってより許容可能なものにするを意図した染料、着色剤ならびに香味剤 (ペパーミント、ウィンターグリーン油またはサクサンボ香味など) と組み合わせた従来錠剤基剤 (乳糖、ショ糖およびコーンスターチなど) を用いて錠剤化され得る。経口液体剤形に使用するのに適した賦形剤には、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤を添

10

20

30

40

50

加したまたは添加しないリン酸二カルシウムおよび希釈剤（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）が含まれる。種々の他の材料は、コーティングとしてまたは投与量単位の物理的形態を修正するために存在し得る。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、シェラック、糖または両方でコーティングされ得る。

【0315】

分散性粉末および顆粒が水性懸濁剤を調製するのに適している。これらは分散または湿潤剤、懸濁化剤、および1種または複数の保存剤と混和した有効成分を提供する。適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤は、既に上で言及されているものによって示されている。追加の賦形剤、例えば、上記の甘味剤、香味剤および着色剤が存在してもよい。

10

【0316】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型乳剤の形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、流動パラフィンまたは植物油の混合物であり得る。適当な乳化剤は、(1)天然ガム、例えば、アラビアガムおよびトラガントガム、(2)天然ホスファチド、例えば、ダイズおよびレシチン、(3)脂肪酸およびヘキシトール無水物から得られるエステルまたは部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、(4)前記部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。乳剤はまた、甘味剤および香味剤を含んでもよい。

【0317】

油性懸濁剤は、有効成分を植物油、例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油、または鉱物油、例えば、流動パラフィンに懸濁することによって製剤化することができる。油性懸濁剤は、増稠剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコールを含んでもよい。懸濁剤はまた、1種または複数の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルもしくはn-プロピル；1種または複数の着色剤；1種または複数の香味剤；および1種または複数の甘味剤、例えば、ショ糖またはサッカリンを含んでもよい。

20

【0318】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖を用いて製剤化することができる。このような製剤は、粘滑剤、および保存剤、例えば、メチルおよびプロピルパラベン、ならびに香味剤および着色剤を含んでもよい。

30

【0319】

本発明の化合物はまた、非経口的に、すなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、関節滑液嚢内に、筋肉内にまたは腹腔内に、薬学的に許容される界面活性剤（石鹼もしくは洗剤など）、懸濁化剤（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もしくはカルボキシメチルセルロースなど）、または乳化剤および他の薬学的アジュバントを用いてまたは用いなく、好ましくは滅菌液体または液体の混合物、例えば、水、生理食塩水、ブドウ糖液および関連する糖液、アルコール（エタノール、イソプロパノールもしくはヘキサデシルアルコールなど）、グリコール（プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールなど）、グリセロールケタノール（2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノールなど）、エーテル（ポリ（エチレングリコール）400など）、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリド、またはアセチル化脂肪酸グリセリドであり得る薬学的担体を含む生理学的に許容される希釈剤中の注射可能な投与量の化合物として投与することもできる。

40

【0320】

本発明の非経口製剤に使用することができる油の例には、石油、動物、植物または合成起源のもの、例えば、ラッカセイ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリンおよび鉱物油がある。適当な脂肪酸には、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。適当な脂肪酸エステルには、例えば、オレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルがある。適当な石鹼には脂肪酸アルキル金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩が含まれ、適当な洗剤には陽イオン

50

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酢酸アルキルアミン；陰イオン性洗剤、例えば、スルホン酸アルキル、アリールおよびオレフィン、硫酸アルキル、オレフィン、エーテルおよびモノグリセリド、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もしくはプロピレンオキシド共重合体；ならびに両性洗剤、例えば、アルキル - アミノプロピオネートおよび2 - アルキルイミダゾリン四級アンモニウム塩ならびに混合物が含まれる。

【0321】

本発明の非経口組成物は、典型的には溶液中に約0.5重量% ~ 約25重量%の有効成分を含む。有利には保存剤および緩衝剤を使用してもよい。注射部位での刺激を最小化するまたは排除するために、このような組成物は、好ましくは約12 ~ 約17の親水性 - 親油性バランス（HLB）を有する非イオン界面活性剤を含んでもよい。このような製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは約5重量% ~ 約15重量%に及ぶ。界面活性剤は上記HLBを有する単一成分であってもよいし、または所望のHLBを有する2種以上の成分の混合物であってもよい。

10

【0322】

非経口製剤に使用される界面活性剤の例には、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルクラス、例えば、モノオレイン酸ソルビタン、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り形成されるエチレンオキシドと疎水性基剤の高分子量付加物がある。

20

【0323】

医薬組成物は、滅菌注射水性懸濁剤の形態であってもよい。このような懸濁剤は、適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤、例えば、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、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、トラガントガムおよびアラビアガム；天然ホスファチド、例えば、レシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物、例えば、ヘプタデカ - エチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルの縮合物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、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由来の部分エステルの縮合物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンである得る分散または湿潤剤を用いて既知の方法により製剤化することができる。

30

【0324】

滅菌注射製剤はまた、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射液または懸濁液であってもよい。使用され得る希釈剤および溶媒は、例えば、水、リンガー液、等張食塩水および等張グルコース溶液である。さらに、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用されている。この目的のために、合成モノ - またはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用してもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射剤の調製に使用することができる。

40

【0325】

本発明の組成物を、薬剤の直腸投与のために坐剤の形態で投与してもよい。これらの組成物は、薬剤を、常温では固体であるが、直腸温度で液体であり、それゆえ直腸内で溶融して薬剤を放出する適当な非刺激賦形剤と混合することによって調製することができる。このような材料には、例えば、カカオ脂およびポリエチレングリコールがある。

【0326】

本発明の方法に使用される別の製剤は、経皮送達装置（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチを使用して、制御された量での本発明の化合物の連続または不連続注入を提供してもよい。医薬剤を送達するための経皮パッチの構築および使用は当技術分野で周知である（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、1991年6月11日に付与された

50

米国特許第5023252号明細書参照)。このようなパッチを、医薬剤の連続、拍動性またはオンデマンド送達のために構築してもよい。

【0327】

非経口投与用の制御放出製剤には、当技術分野で知られているリポソーム、ポリマーミクロスフェアおよびポリマーゲル製剤が含まれる。

【0328】

医薬組成物を、機械送達装置を介して患者に導入することが望ましいまたは必要となり得る。医薬剤を送達するための機械送達装置の構築および使用は当技術分野で周知である。例えば、薬剤を脳に直接投与するための直接技術は、通常、薬剤送達カテーテルを患者の脳室系に配置して血液脳関門をバイパスすることを伴う。薬剤を体の特定の解剖学的領域に輸送するために使用される1つのこのような埋め込み型送達システムは、1991年4月30日に付与された米国特許第5011472号明細書に記載されている。

10

【0329】

本発明の組成物はまた、必要に応じてまたは所望の通り一般的に担体または希釈剤と呼ばれる他の従来の薬学的に許容される配合剤を含むこともできる。適当な剤形のこのような組成物を調製するための従来手順を利用することができる。

【0330】

このような成分および手順には、その各々が参照により本明細書に組み込まれる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.等、「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 United States (1999) - Part - 1」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999、53(6)、324~349；およびNema, S.等、「Excipients and Their Use in Injectable Products」PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997、51(4)、166~171。

20

【0331】

意図した投与経路のために組成物を製剤化するために適切に使用することができる一般的に使用されている医薬成分には以下のものが含まれる：

酸性化剤（例としては、それだけに限らないが、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が挙げられる）；

30

アルカリ化剤（例としては、それだけに限らないが、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トトラミンが挙げられる）；

吸着剤（例としては、それだけに限らないが、粉末セルロースおよび活性炭が挙げられる）；

エアロゾル噴霧剤（例としては、それだけに限らないが、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ および CClF_3 が挙げられる）；

空気置換剤（例としては、それだけに限らないが、窒素およびアルゴンが挙げられる）；

40

抗真菌保存剤（例としては、それだけに限らないが、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが挙げられる）；

抗微生物保存剤（例としては、それだけに限らないが、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルが挙げられる）；

抗酸化剤（例としては、それだけに限らないが、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムが挙げられる）；

50

結合材料（例としては、それだけに限らないが、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレタン、シリコン、ポリシロキサンならびにスチレン-ブタジエン共重合体が挙げられる）；

緩衝剤（例としては、それだけに限らないが、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム二水和物が挙げられる）；

運搬剤（例としては、それだけに限らないが、アカシアシロップ、芳香族シロップ、芳香族エリキシル、サクランボシロップ、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、鉱物油、ラッカセイ油、ゴマ油、静菌性食塩注射剤および静菌性注射水が挙げられる）；

キレート剤（例としては、それだけに限らないが、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸が挙げられる）；

着色剤（例としては、それだけに限らないが、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよび酸化鉄赤が挙げられる）；

清澄化剤（例としては、それだけに限らないが、ベントナイトが挙げられる）；

乳化剤（例としては、それだけに限らないが、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン50が挙げられる）；

カプセル化剤（例としては、それだけに限らないが、ゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられる）；

香味剤（例としては、それだけに限らないが、アニス油、ケイヒ油、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挙げられる）；

保湿剤（例としては、それだけに限らないが、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールが挙げられる）；

研和剤（例としては、それだけに限らないが、鉱物油およびグリセリンが挙げられる）；

油（例としては、それだけに限らないが、ラッカセイ油、鉱物油、オリーブ油、ラッカセイ油、ゴマ油および植物油が挙げられる）；

軟膏基剤（例としては、それだけに限らないが、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ワセリン、親水ワセリン、白色軟膏、黄色軟膏およびローズウォーター軟膏が挙げられる）；

浸透促進剤（経皮送達）（例としては、それだけに限らないが、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価または多価アルコール、飽和または不飽和脂肪アルコール、飽和または不飽和脂肪酸エステル、飽和または不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン、アミド、エーテル、ケトンおよび尿素が挙げられる）；

可塑剤（例としては、それだけに限らないが、フタル酸ジエチルおよびグリセロールが挙げられる）；

溶媒（例としては、それだけに限らないが、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、鉱物油、オレイン酸、ラッカセイ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水および洗浄用滅菌水が挙げられる）；

剛化剤（例としては、それだけに限らないが、セチルアルコール、セチルエステル蠟、微結晶蠟、パラフィン、ステアリルアルコール、白蠟および黄蠟が挙げられる）；

坐剤基剤（例としては、それだけに限らないが、カカオ脂およびポリエチレングリコール（混合物）が挙げられる）；

界面活性剤（例としては、それだけに限らないが、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モノパルミチン酸ソルビタンが挙げられる）；

懸濁化剤（例としては、それだけに限らないが、寒天、ベントナイト、カルボマー、カ

10

20

30

40

50

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、トラガントおよびビーガム (veegum) が挙げられる) ;

甘味剤 (例としては、それだけに限らないが、アスパルテム、ブドウ糖、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびショ糖が挙げられる) ;

錠剤抗付着剤 (例としては、それだけに限らないが、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクが挙げられる) ;

錠剤バインダー (例としては、それだけに限らないが、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮糖、エチルセルロース、ゼラチン、ブドウ糖液、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよび化デンプンが挙げられる) ;

錠剤およびカプセル剤希釈剤 (例としては、それだけに限らないが、リン酸水素カルシウム、カオリン、乳糖、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挙げられる) ;

錠剤コーティング剤 (例としては、それだけに限らないが、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シェラックが挙げられる) ;

錠剤直接圧縮賦形剤 (例としては、それだけに限らないが、リン酸水素カルシウムが挙げられる) ;

錠剤崩壊剤 (例としては、それだけに限らないが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶セルロース、ポラクリリンカリウム、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挙げられる) ;

錠剤滑剤 (例としては、それだけに限らないが、コロイドシリカ、コーンスターチおよびタルクが挙げられる) ;

錠剤潤滑剤 (例としては、それだけに限らないが、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛が挙げられる) ;

錠剤 / カプセル剤不透明化剤 (opaquants) (例としては、それだけに限らないが、二酸化チタンが挙げられる) ;

錠剤艶出し剤 (例としては、それだけに限らないが、カルナウバロウおよび白蠟が挙げられる) ;

増稠剤 (例としては、それだけに限らないが、蜜蝋、セチルアルコールおよびパラフィンが挙げられる) ;

等張化剤 (例としては、それだけに限らないが、ブドウ糖および塩化ナトリウムが挙げられる) ;

増粘剤 (例としては、それだけに限らないが、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガントが挙げられる) ; および

湿潤剤 (例としては、それだけに限らないが、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールおよびステアリン酸ポリオキシエチレンが挙げられる) 。

【0332】

本発明による医薬組成物を以下の通り示すことができる :

滅菌 IV 溶液 : 本発明の所望の化合物の 5mg / mL 溶液を滅菌注射用水を用いて製造することができ、必要に応じて pH を調整する。この溶液を投与するために滅菌 5% ブドウ糖を用いて 1 ~ 2mg / mL に希釈し、約 60 分間にわたって IV 注入として投与する。

【0333】

IV 投与用の凍結乾燥粉末 : (i) 凍結乾燥粉末としての本発明の所望の化合物 100 ~ 1000

10

20

30

40

50

mg、(ii) 32~327mg/mLのクエン酸ナトリウムおよび(iii) Dextran 40 300~3000mgを用いて滅菌製剤を調製することができる。製剤を滅菌注射用生理食塩水またはブドウ糖5%を用いて再構成して10~20mg/mLの濃度にし、これをさらに生理食塩水またはブドウ糖5%を用いて希釈して0.2~0.4mg/mLにし、15~60分間にわたってIVボラスまたはIV注入によって投与する。

【0334】

筋肉内懸濁剤：筋肉内注射用に以下の溶液または懸濁液を調製することができる：

50mg/mLの本発明の所望の水不溶性化合物

5mg/mLのカルボキシメチルセルロースナトリウム

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

10

【0335】

硬カプセル剤：それぞれ粉末有効成分100mgを含む標準的ツーピース硬ガランチン(galantamine)カプセル、乳糖150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを充填することによって多数の単位カプセル剤を調製する。

【0336】

軟ゼラチンカプセル剤：有効成分のダイズ油、綿実油またはオリーブ油などの可消化油中混合物を調製し、容量型ポンプを用いて溶解ゼラチンに注射して有効成分100mgを含む軟ゼラチンカプセル剤を形成する。カプセル剤を洗浄し、乾燥させる。有効成分を、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解して水混和性薬剤混合物を調製することができる。

20

【0337】

錠剤：投与量単位が有効成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微結晶セルロース275mg、デンプン11mgおよび乳糖98.8mgとなるように従来手順によって多数の錠剤を調製する。適当な水性および非水性コーティングを施して嗜好性を増加させ、優雅さおよび安定性を改善する、または吸収を遅らせることができる。

【0338】

即時放出錠剤/カプセル剤：これらは従来のおよび新規な方法によって製造される固体経口剤形である。これらの単位を、薬剤の即時溶解および送達のために水なしで経口的に服用させる。有効成分を、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤などの成分を含む液体に混合する。これらの液体を、凍結乾燥および固相抽出技術によって固体錠剤またはカプレットに凝固する。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を用いて圧縮して、水を必要としない即時放出を意図した多孔質マトリックスを製造することができる。

30

【0339】

併用療法

本発明における「組み合わせ」という用語は、当業者に知られているように使用され、固定した組み合わせ、固定していない組み合わせまたはパーツキット(kit-of-parts)として存在し得る。

40

【0340】

本発明における「固定した組み合わせ」は、当業者に知られているように使用され、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が1つの単位投与量または単一実体中に一緒に存在する組み合わせとして定義される。「固定した組み合わせ」の1つの例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が同時投与用の混和物、例えば、製剤中に存在する医薬組成物である。「固定した組み合わせ」の別の例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が混和していないが一単位中に存在する医薬組み合わせである。

【0341】

本発明における固定していない組み合わせまたは「パーツキット」は、当業者に知られているように使用され、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が2つ以上の単位中

50

に存在する組み合わせとして定義される。固定していない組み合わせまたはパーツキットの1つの例は、前記第1の有効成分および前記第2の有効成分が別々に存在する組み合わせである。固定していない組み合わせまたはパーツキットの成分は、別々に、順次、同時に、同時発生的にまたは時差的交互的に (chronologically staggered) 投与することができる。

【0342】

本発明の化合物は、唯一の医薬剤として、または組み合わせが許容できない有害効果をもたらさない1種または複数の他の医薬剤との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、既知の化学療法剤または抗癌剤、例えば、抗過増殖または他の適応症の薬剤など、ならびにこれらの混和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、それだけに限らないが、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、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質または抗ホルモン剤が含まれる。

【0343】

「化学療法剤」および「抗癌剤」という用語には、それだけに限らないが、131I - chNT、アバレリクス、アピラテロン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アテムツズマブ、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、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バシリキシマブ、BAY 80 - 6946、BAY 1000394、BAY86 - 9766 (RDEA119)、ペロテカン、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、プセレリン、プスルファン、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、カペシタピン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、デカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチン、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタピン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、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、酢酸エリブチニウム、エルトロンボバグ、エンドスタチン、エノシタピン、エビルピシン、エピチオスタノール、エボエチン、エポエチン、エプタプラチン、エリプリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、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、フォルメスタン、フォテムスチン、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、グルトキシム、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種、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、インプロスルファン、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロン、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、ロパプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレプリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オフアツムマブ、オメプラゾール、オブレルベキン、オキサリプラチン、p53遺伝子治療、バクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム103種、パミドロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパラガーゼ、PEG - エボエチン (メトキシPEG - エボエチン)、ペグフィルグラス

10

20

30

40

50

チム、ペグインターフェロン - 2b、ペメトレキセド、ペンタゾシン、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、ポリサッカリドK、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プロカルバジン、キナゴリド、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ラゾキサン、ラゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、サルグラモスチム、シプロロイセル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、タラボルフィン、タミバロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモボルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、テトロフォスミン、タリドミド、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、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ポリノスタット、ポロゾール、イットリウム90ガラスマイクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチンスチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシンが含まれる。

【0344】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、それだけに限らないが、インターフェロン（例えば、インターフェロン、または）上作動性（supraagonistic）モノクローナル抗体、チュービンゲン（Tuebingen）、TRP - 1タンパク質ワクチン、コロストロニン、抗FAP抗体、YH - 16、ゲムツズマブ、インフリキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、リツキシマブ、チモシン 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、オブレレベキン、ナタリズマブ、rhMBL、MFE - CP1 + ZD - 2767 - P、ABT - 828、ErbB2特異的免疫毒素、SGN - 35、MT - 103、リンファパート、AS - 1402、B43 - ゲニステイン、L - 19に基づく放射免疫療法、AC - 9301、NY - ESO - 1ワクチン、IMC - 1C11、CT - 322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb - 009、アビスクミン（aviscumine）、MDX - 1307、Her - 2ワクチン、APC - 8024、NGR - hTNF、rhH1.3、IGN - 311、エンドステイン、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（tiga potide）、CAT - 3888、ラベツズマブ、粒子放出放射線同位元素結合リンツズマブ、EM - 1421、HyperAcute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、Javelin - 前立腺癌、Javelin - メラノーマ、NY - ESO - 1ワクチン、EGFワクチン、CYT - 004 - MelQbG10、WT1ペプチド、オレゴボマブ、オフアツムマブ、ザルツムマブ、シントレデキンベストトクス（cintredekin besudotox）、WX - G250、アルブフェロン、アフリパーセプト、デノスマブ、ワクチン、CTP - 37、エフングマブ（efungumab）または131I - chTNT-1/Bを含むタンパク質治療薬と組み合わせて投与され得る。

【0345】

タンパク質治療薬として有用なモノクローナル抗体には、それだけに限らないが、ムロモナブ - CD3、アブシキシマブ、エドレコロマブ、ダクリズマブ、ゲムツズマブ、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、ムロモマブ - CD3、リツキシマブ、ダクリズマブ、トラスツズマブ、パリビズマブ、バシリキシマブおよびインフリキシマブが含まれる。

【0346】

別の好ましい実施形態では、本明細書で定義される一般式Iの化合物を、以下の1種または複数と組み合わせて投与してもよい：ARRY - 162、ARRY - 300、ARRY - 704、AS - 703026、AZD - 5363、AZD - 8055、BEZ - 235、BGT - 226、BKM - 120、BYL - 719、CAL - 101、CC - 223、CH - 5132799、デフォロリムス、E - 6201、エンザスタウリン、GDC - 0032、GDC - 0068、GDC - 0623、GDC - 0941、GDC - 0973、GDC - 0980、GSK - 2110183、GSK - 2126458、GSK - 2141795、INK128、MK - 2206、ノボリムス（novolimus）、OSI - 027、ペリホシン、PF - 046

10

20

30

40

50

91502、PF - 05212384、PX - 866、ラパマイシン、RG - 7167、RO - 4987655、RO - 5126766、セルメチニブ、TAK - 733、トラメチニブ、トリシリピン、UCN - 01、WX - 554、XL - 147、XL - 765、ゾタロリムス、ZSTK - 474。

【0347】

一般的に、本発明の化合物または組成物と組み合わせた細胞毒性および/または細胞増殖抑制剤の使用は、

(1) いずれかの薬剤単独の投与と比べて、腫瘍の成長を減少させるのに優れた効果をもたらすまたは腫瘍を排除さえする、

(2) より少量の投与される化学療法剤の投与をもたらす、

(3) 単独薬剤の化学療法および特定の他の併用療法で観察されるよりも有害な薬理的合併症が少なく、患者の耐容性が良好である化学療法治療を提供する、

(4) 哺乳動物、特にヒトにおいて広範囲の異なる癌型の治療を提供する、

(5) 治療されている患者間の高い奏効率を提供する、

(6) 標準的化学療法治療と比べて、治療されている患者間で長い生存期間を提供する、

(7) より長い腫瘍進行の時間をもたらす、および/または

(8) 他の癌薬剤組み合わせが拮抗効果をもたらす既知の例と比べて、単独で使用される薬剤の結果と少なくとも同じくらい良い効能および耐容性結果をもたらすのに役立つ。

【0348】

細胞を放射線に感作させる方法

本発明の別個の実施形態では、本発明の化合物を用いて細胞を放射線に感作させることができる。すなわち、細胞の放射線治療の前の、本発明の化合物による細胞の処理が、細胞が本発明の化合物による処理を受けていない場合よりも、細胞をDNA損傷および細胞死を受けやすくする。一態様では、細胞を少なくとも1種の本発明の化合物で処理する。

【0349】

したがって、本発明はまた、細胞を死滅させる方法であって、細胞が従来の放射線治療と組み合わせて1種または複数の本発明の化合物を投与される方法も提供する。

【0350】

本発明はまた、細胞を、より細胞死を受けやすくする方法であって、細胞死を引き起こすまたは誘導するために細胞が細胞の処理前に1種または複数の本発明の化合物で処理される方法も提供する。一態様では、正常な細胞の機能を阻害する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、細胞を1種または複数の本発明の化合物で処理した後に、細胞を少なくとも1種の化合物もしくは少なくとも1つの方法、またはこれらの組み合わせで処理する。

【0351】

一実施形態では、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処理することによって細胞を死滅させる。すなわち、細胞を1種または複数の本発明の化合物で処理して細胞を細胞死に感作させた後で、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処理して細胞を死滅させる。本発明で有用なDNA損傷剤には、それだけに限らないが、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)、発癌物質および突然変異誘発物質が含まれる。

【0352】

別の実施形態では、細胞を少なくとも1つの方法で処理してDNA損傷を引き起こすまたは誘導することによって細胞を死滅させる。このような方法には、それだけに限らないが、経路が活性化されるとDNA損傷をもたらす細胞シグナル伝達経路の活性化、経路が阻害されるとDNA損傷をもたらす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導(ここでは変化がDNA損傷をもたらす)が含まれる。非限定的例として、細胞のDNA修復経路を阻害し、それによってDNA損傷の修復を防ぐ、および細胞のDNA損傷の異常な蓄積をもたらすことができる。

【0353】

本発明の一態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導の前に、本発明の化合物

10

20

30

40

50

を細胞に投与する。本発明の別の態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導と同時に、本発明の化合物を細胞に投与する。本発明のさらに別の態様では、放射線または細胞のDNA損傷の他の誘導の直後に、本発明の化合物を細胞に投与する。

【0354】

別の態様では、細胞はインピトロである。別の態様では、細胞はインピボである。

【0355】

上記のように、本発明の前記化合物は、驚くべきことに、MKNK1を有効に阻害することが分かり、そのため、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応、あるいは制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応を伴う疾患（特に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応は、MKNK1によって媒介されている）、例えば、血液系腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍（脳腫瘍および脳転移を含む）、胸部腫瘍（非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む）、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、泌尿器腫瘍（腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む）、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに/あるいはこれらの転移の疾患の治療または予防に使用され得る。

【0356】

そのため、別の態様によると、本発明は、上記の疾患の治療または予防に使用するための、本明細書に記載および定義される一般式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物を網羅する。

【0357】

そのため、本発明の別の特定の態様は、疾患を予防または治療するための、上記の一般式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物の使用である。

【0358】

そのため、本発明の別の特定の態様は、疾患を治療または予防するための医薬組成物を製造するための、上記一般式Iの化合物の使用である。

【0359】

前2段落で言及される疾患は、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応、あるいは制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応を伴う疾患（特に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応は、MKNK1によって媒介されている）、例えば、血液系腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍（脳腫瘍および脳転移を含む）、胸部腫瘍（非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む）、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、泌尿器腫瘍（腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む）、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに/あるいはこれらの転移の疾患である。

【0360】

本発明の文脈、特に本明細書で使用される「不適当な細胞免疫応答または不適当な細胞炎症反応」の文脈内の「不適当な」という用語は、好ましくは正常より小さいまたは大きい、また前記疾患の病理学に関連する、の原因であるまたはをもたらす応答を意味するものと理解されるべきである。

【0361】

好ましくは、使用は疾患の治療または予防におけるものであり、疾患は血液系腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移である。

【0362】

過剰増殖障害を治療する方法

10

20

30

40

50

本発明は、哺乳動物の過剰増殖障害を治療するために、本発明の化合物およびその組成物を使用する方法に関する。化合物を利用して細胞増殖および/または細胞分裂を阻害する、遮断する、低減する、減少させる等、ならびに/あるいはアポトーシスをもたらすことができる。この方法は、障害を治療するのに有効な量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステル等を、ヒトを含む、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む。過剰増殖障害には、それだけに限らないが、例えば、乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響を及ぼす他の過形成、前立腺肥大症（BPH）、固形腫瘍（乳房、気道、脳、生殖器、消化管、尿路、目、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。これらの障害にはリンパ腫、肉腫および白血病も含まれる。

10

【0363】

乳癌の例には、それだけに限らないが、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。

【0364】

気道の癌の例には、それだけに限らないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が含まれる。

【0365】

脳癌の例には、それだけに限らないが、脳幹および視床下部（hypoptalmic）膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍が含まれる。

20

【0366】

男性生殖器の腫瘍には、それだけに限らないが、前立腺および精巣癌が含まれる。女性生殖器の腫瘍には、それだけに限らないが、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰癌、ならびに子宮の肉腫が含まれる。

【0367】

消化管の腫瘍には、それだけに限らないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺癌が含まれる。

【0368】

尿路の腫瘍には、それだけに限らないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎臓癌が含まれる。

30

【0369】

目の癌には、それだけに限らないが、眼内黒色腫および網膜芽細胞腫が含まれる。

【0370】

肝癌の例には、それだけに限らないが、肝細胞癌（線維層板型の変形を伴うまたは伴わない肝臓細胞癌）、胆管癌（肝内胆管癌）および混合肝細胞性胆管癌が含まれる。

【0371】

皮膚癌には、それだけに限らないが、扁平上皮癌、カボジ肉腫、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。

【0372】

頭頸部癌には、それだけに限らないが、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭癌、および口腔癌および扁平細胞が含まれる。リンパ腫には、それだけに限らないが、AIDS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。

40

【0373】

肉腫には、それだけに限らないが、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉種が含まれる。

【0374】

白血病には、それだけに限らないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病および有毛細胞白血病が含まれる。

【0375】

50

これらの障害はヒトにおいてよく特徴づけられているが、他の哺乳動物でも類似の病因で存在し、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。

【0376】

本文書の全体にわたって述べられている「治療すること」または「治療」という用語は、慣習的に使用され、例えば、癌などの疾患または障害の状態等と戦う、これを緩和する、低減する、軽減する、改善する目的での対象の管理または介護である。

【0377】

キナーゼ障害を治療する方法

本発明はまた、それだけに限らないが、脳卒中、心不全、肝腫大、心拡大、糖尿病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、異種移植片拒絶症状、敗血症ショックまたは喘息を含む異常なミトジェン細胞外キナーゼ活性に関連する障害を治療する方法も提供する。

10

【0378】

有効量の本発明の化合物を使用して、上記背景の節で言及された疾患（例えば、癌）を含むこのような障害を治療することができる。それにもかかわらず、このような癌および他の疾患は、作用機序および/またはキナーゼと障害との間の関係にもかかわらず、本発明の化合物により治療することができる。

【0379】

「異常なキナーゼ活性」または「異常なセリントレオニンキナーゼ活性」という句は、キナーゼをコードする遺伝子または遺伝子がコードするポリペプチドの任意の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としては、それだけに限らないが、遺伝子またはポリペプチドの過剰発現；遺伝子増幅；恒常的活性型または機能亢進性キナーゼ活性をもたらす突然変異；遺伝子突然変異、欠失、置換、付加等が挙げられる。

20

【0380】

本発明はまた、有効量の、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）およびそのジアステレオ異性体を含む本発明の化合物を投与するステップを含む、特にミトジェン細胞外キナーゼのキナーゼ活性を阻害する方法も提供する。細胞（例えば、インビトロ）、または哺乳動物対象、特に治療を必要とするヒト患者の細胞においてキナーゼ活性を阻害することができる。

【0381】

血管新生障害を治療する方法

本発明はまた、過剰なおよび/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も提供する。

30

【0382】

血管新生の不適切な異所性発現は生物にとって有害となり得る。いくつかの病理学的状態が外来性血管の成長に関連している。これらには、例えば、糖尿病網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症および未熟児網膜症 [Aiello等 *New Engl. J. Med.* 1994、331、1480；Peer等 *Lab. Invest.* 1995、72、638]、加齢黄斑変性 [AMD；Lopez等 *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、移植血管閉塞等が含まれる。さらに、癌性および腫瘍性組織に関連する血液供給増加は、急速な腫瘍拡大および転移をもたらす成長を促進する。さらに、腫瘍中での新たな血管およびリンパ管の成長は、変節した細胞のための脱出経路を提供し、癌の転移および結果としての広がりをもたらし、促進する。したがって、本発明の化合物を利用して、例えば、血管形成を阻害するおよび/または低減することにより；内皮細胞増殖もしくは血管新生に關与する他の型を阻害する、遮断する、低減する、減少させる等、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り上記血管新生障害のいずれかを治療および/または予防することができる。

40

【0383】

用量および投与

哺乳動物において上で同定された状態の治療を決定するための標準的毒性試験および標

50

準的薬理学的アッセイ、ならびにこれらの結果とこれらの状態を治療するために使用される既知の医薬品の結果との比較による、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ために知られている標準的実験室技術に基づいて、本発明の化合物の有効投与量を各所望の適応症を治療するために容易に決定することができる。これらのうちのある状態の治療で投与されるべき有効成分の量は、使用される特定の化合物および投与量単位、投与様式、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の考慮事項により広く変化し得る。

【0384】

投与されるべき有効成分の総量は、一般的に約0.001mg/kg～約200mg/kg体重/日、好ましくは約0.01mg/kg～約20mg/kg体重/日に及ぶ。臨床的に有用な投与スケジュールは、1～3回/日投与～4週間に1度投与に及ぶ。さらに、患者が一定期間薬剤を投与されない「休薬日」が、薬理学的効果と耐容性との間の全体的なバランスに有益となり得る。単位投与量は約0.5mg～約1500mgの有効成分を含み、1日1回もしくは複数回または1日1回未満投与することができる。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与、ならびに注入技術の使用のための平均1日投与量は、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日膣投与レジメンは、好ましくは0.01～200mg/kg総体重となる。平均1日局所投与レジメンは、好ましくは1日1～4回、0.1～200mg投与される。経皮濃度は、好ましくは0.01～200mg/kgの1日量を維持するのに必要とされるものとなる。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは0.01～100mg/kg総体重となる。

【0385】

当然、各患者のための具体的な初期および継続投与レジメンは、主治診断医により決定される状態の性質および重症度、使用される具体的な化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与期間、投与経路、薬剤の排泄率、薬剤の組み合わせなどによって変化する。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の治療様式および投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認され得る。

【0386】

好ましくは、前記方法の疾患は血液系腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移である。

【0387】

本発明の化合物は、腫瘍成長の前処理を用いてまたは用いなくて、特に、全ての適応症および病期の固形腫瘍の腫瘍成長および転移の特に治療および予防、すなわち予防法に使用することができる。

【0388】

特定の薬理学的または薬学的特性について試験する方法は当業者に周知である。

【0389】

本明細書に記載される実施例の試験実験は本発明を説明するのに役立つが、本発明は示される例に限定されない。

【0390】

生物学的アッセイ

実施例を選択された生物学的アッセイで1回または複数回試験した。2回以上試験した場合、データは平均値または中央値のいずれかとして報告し、ここで平均値は算術平均値とも呼ばれ、得られた値の和÷試験した回数を表し、中央値は昇順または降順で並べた場合の値の群の中央の数を表す。設定されたデータの値の数が奇数の場合、中央値は中央の値になる。設定されたデータの値の数が偶数の場合、中央値は2つの中央の値の算術的平均となる。

【0391】

実施例を1回または複数回合成した。2回以上合成した場合、生物学的アッセイのデータは、1つまたは複数の合成バッチの試験から得られた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を表す。

【0392】

MKNK1キナーゼアッセイ

本発明の化合物のMKNK1阻害活性を、以下の段落に記載されるMKNK1 TR - FRETアッセイを使用して定量化した。

【0393】

バキュロウイルス発現系を用いて昆虫細胞中で発現させ、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を介して精製した、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および受入番号BAA19885.1のT344D) の組換え融合タンパク質を、Carna Biosciences (製品番号02-145) から購入し、酵素として使用した。例えば、会社Biosyntan (Berlin - Buch、ドイツ) から購入することができ、ピオチン化ペプチドピオチン - Ahx - IKKRKLTRRKSLKG (アミド型のC末端) をキナーゼ反応のための基質として使用した。

【0394】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、Frickenhausen、ドイツ) にピペットで入れて、MKNK1の水性アッセイ緩衝液 [50mM HEPES pH7.5、5mM MgCl₂、1.0mMジチオトレイトール、0.005% (v/v) Nonidet - P40 (Sigma)] 中溶液2μLを添加し、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と酵素の予備結合を可能にした。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、16.7μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は10μMである) および基質 (0.1μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は0.06μMである) のアッセイ緩衝液中溶液3μLを添加することによってキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22°C

で45分の反応時間インキュベートした。MKNK1の濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は0.05μg/mlの範囲にあった。TR - FRET検出試薬 (5nMストレプトアビジン - XL665 [Cisbio Bioassays、Co dolet、フランス] およびInvitrogen製の1nM抗リボソームタンパク質S6 (pSer236) - 抗体 [# 44921G] および1nM LANCE EU - W1024標識タンパク質G [Perkin - Elmer、製品番号AD0071]) の水性EDTA溶液 (50mM HEPES中100mM EDTA、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン pH7.5) 中溶液5μLを添加することによって反応を停止した。

【0395】

得られた混合物を22°Cで1時間インキュベートしてリン酸化ピオチン化ペプチドと検出試薬との間の複合体の形成を可能にした。その後、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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRETリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、Offenburg、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなした。データを正規化した (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物を、20μM ~ 0.1nMの範囲の11の異なる濃度で (20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nMおよび0.1nM、希釈系列は、連続1:3.4希釈によりDMSO中に100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別々に調製)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算した。

【0396】

MKNK1キナーゼ高ATPアッセイ

MKNK1とのプレインキュベーション後の本発明の化合物の高ATPでのMKNK1阻害活性を、以下の段落に記載されるTR - FRETベースのMKNK1高ATPアッセイを使用して定量化した。

【0397】

バキュロウイルス発現系を用いて昆虫細胞中で発現させ、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を介して精製した、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および受入番号BAA19885.1のT344D) の組換え融合タンパク質を、Carna Biosciences (製品番号02-145) から購入

し、酵素として使用した。例えば、会社Biosyntan (Berlin - Buch、ドイツ) から購入することができる、ピオチン化ペプチドピオチン - Ahx - IKKRKLTRRKSLKG (アミド型のC末端) をキナーゼ反応のための基質として使用した。

【0398】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、Frickenhausen、ドイツ) にピペットで入れて、MKNK1の水性アッセイ緩衝液 [50mM HEPES pH7.5、5mM MgCl₂、1.0mMジチオトレイトール、0.005% (v/v) Nonidet - P40 (Sigma)] 中溶液2μLを添加し、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と酵素の予備結合を可能にした。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、3.3mM 5μLアッセイ体積中最終濃度は2mMである) および基質 (0.1μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は0.06μMである) のアッセイ緩衝液中溶液3μLを添加することによってキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22℃で30分の反応時間インキュベートした。MKNK1の濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は0.003μg/mlの範囲にあった。TR - FRET検出試薬 (5nMストレプトアビジン - XL665 [Cisbio Bioassays、Codolet、フランス] およびInvitrogen製の1nM抗リボソームタンパク質S6 (pSer236) - 抗体 [#44921G] および1nM LANCE EU - W1024標識タンパク質G [Perkin - Elmer、製品番号AD071] の水性EDTA溶液 (50mM HEPES中100mM EDTA、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン pH7.5) 中溶液5μLを添加することによって反応を停止した。

10

【0399】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートしてリン酸化ピオチン化ペプチドと検出試薬との間の複合体の形成を可能にした。その後、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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRETリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、Offenburg、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなした。データを正規化した (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物を、20μM ~ 0.1nMの範囲の11の異なる濃度で (例えば、20μM、5.9μM、1.7μM、0.51μM、0.15μM、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nM および0.1nM、希釈系列は、連続希釈によりDMSO中に100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別々に調製、正確な濃度は使用されるピペットにより異なり得る)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC50値を計算した。データを表1に提示する。

20

30

【0400】

【表 1】

表 1

実施例	MKNK1 IC50 [nM]	実施例	MKNK1 IC50 [nM]	実施例	MKNK1 IC50 [nM]
1	27	16	11	31	40
2	27	17	9	32	20
3	7	18	18	33	24
4	19	19	11	34	39
5	4	20	15	35	47
6	19	21	32	36	14
7	44	22	16		
8	5	23	12		
9	11	24	5		
10	2	25	4		
11	6	26	21		
12	13	27	6		
13	6	28	1		
14	25	29	5		
15	9	30	36		

10

20

【0401】

Mnk2キナーゼ高ATPアッセイ

Mnk2とのプレインキュベーション後の本発明の化合物の高ATPでのMnk2阻害活性を、以下の段落に記載されるTR - FRETベースのMnk2高ATPアッセイを使用して定量化した。

30

【0402】

パキユロウイルス発現系を用いて昆虫細胞中で発現させ、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を介して精製し、MAPK12を用いてインビトロで活性化したグルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST、N-末端) およびヒト全長Mnk2 (Genbank 受入番号NP_060042.2) の組換え融合タンパク質を、Invitrogen (製品番号PV5608) から購入し、酵素として使用した。例えば、会社Biosyntan (Berlin - Buch、ドイツ) から購入することができる、ピオチン化ペプチドピオチン - Ahx - IKKRKLTRRKSLKG (アミド型のC末端) をキナーゼ反応のための基質として使用した。

40

【0403】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、Frickenhausen、ドイツ) にピペットで入れて、Mnk2の水性アッセイ緩衝液 [50mM HEPES pH7.5、5mM MgCl₂、1.0mMジチオトレイトール、0.005% (v/v) Nonidet - P40 (G - Biosciences、St. Louis、米国)] 中溶液2 μLを添加し、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と酵素の予備結合を可能にした。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、3.3mM 5 μLアッセイ体積中最終濃度は2mMである) および基質 (0.1 μM 5 μLアッセイ体積中最終濃度は0.06 μMである) のアッセイ緩衝液中溶液3 μLを添加することによってキナーゼ反応を開始し

50

、得られた混合物を22 で30分の反応時間インキュベートした。Mnk2の濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は0.0045 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあった。TR - FRET検出試薬 (5nMストレプトアビジン - XL665 [Cisbio Bioassays、Codolet、フランス] およびInvitrogen製の1nM抗リボソームタンパク質S6 (pSer236) - 抗体 [#44921G] および1nM LANCE EU - W1024標識タンパク質G [Perkin - Elmer、製品番号AD0071]) の水性EDTA溶液 (50mM HEPES中100mM EDTA、0.1% (w/v) ウシ血清アルブミン pH7.5) 中溶液5 μL を添加することによって反応を停止した。

【0404】

得られた混合物を22 で1時間インキュベートしてリン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬との間の複合体の形成を可能にした。その後、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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRETリーダー、例えば、Pherastar (BMG Labtechnologies、Offenburg、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなした。データを正規化した (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物を、20 μM ~ 0.1nMの範囲の11の異なる濃度で (例えば、20 μM 、5.9 μM 、1.7 μM 、0.51 μM 、0.15 μM 、44nM、13nM、3.8nM、1.1nM、0.33nMおよび0.1nM、希釈系列は、連続希釈によりDMSO中に100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別々に調製、正確な濃度は使用されるピペットにより異なり得る)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算した。

【0405】

EGFRキナーゼアッセイ

本発明の化合物のEGFR阻害活性を、以下の段落に記載されTR - FRETベースのEGFRアッセイを使用して定量化した。

【0406】

ヒト癌腫A431細胞 (Sigma - Aldrich、#E3641) から精製した上皮成長因子受容体 (EGFR) 親和性をキナーゼとして使用した。例えば、会社Biosynthan GmbH (Berlin - Buch、ドイツ) から購入することができる、ビオチン化ペプチドビオチン - Ahx - AEEEEYFELVAKKK (アミド型のC末端) をキナーゼ反応のための基質として使用した。

【0407】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、Frickenhausen、ドイツ) にピペットで入れて、EGFRの水性アッセイ [50mM Hepes / HCl pH7.0、1mM MgCl₂、5 mM MnCl₂、0.5mM活性化オルトバナジウム酸ナトリウム、0.005% (v/v) Tween - 20] 中溶液2 μL を添加し、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と酵素の予備結合を可能にした。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μM 5 μL アッセイ体積中最終濃度は10 μM である) および基質 (1.67 μM 5 μL アッセイ体積中最終濃度は1 μM である) のアッセイ緩衝液中溶液3 μL を添加することによってキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22 で30分の反応時間インキュベートした。EGFRの濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は3U / mlの範囲にあった。HTRF検出試薬 (0.1 μM ストレプトアビジン - XL665 [Cis Biointernational] および1nM PT66 - Tb - キレート、Cis Biointernational製のテルビウム - キレート標識抗ホスホ - チロシン抗体 [PT66 - Tb - キレートの代わりに、Perkin - Elmer製のPT66 - Eu - クリプターゼを使用することもできる]) の水性EDTA溶液 (50mM HEPES中80mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン pH7.5) 中溶液5 μL を添加することによって反応を停止した。

【0408】

得られた混合物を22 で1時間インキュベートしてビオチン化リン酸化ペプチドとストレプトアビジン - XL665およびPT66 - Eu - キレートとの間の結合を可能にした。その後、P

10

20

30

40

50

T66 - 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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのため、337nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、Pherastar (BMG Labtechnologies、Offenburg、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定した。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなした。データを正規化した (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物を、20 μ M ~ 0.1nMの範囲の11の異なる濃度で (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、希釈系列は、連続希釈によりDMSO中に100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別々に調製、正確な濃度は使用されるピペットにより異なり得る)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算した。

10

【0409】

CDK2 / CycEキナーゼアッセイ

本発明の化合物のCDK2 / CycE阻害活性を、以下の段落に記載されるCDK2 / CycE TR - FRETアッセイを使用して定量化することができる。

【0410】

昆虫細胞 (Sf9) 中で発現させ、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を介して精製した、GSTおよびヒトCDK2と、GSTおよびヒトCycEの組換え融合タンパク質を、ProQinase GmbH (Freiburg、ドイツ) から購入することができる。例えば、会社JERINI peptide technologies (Berlin、ドイツ) から購入することができる、ピオチン化ペプチドピオチン - Ttds - YISPLKSPYKISEG (アミド型のC末端) をキナーゼ反応のための基質として使用することができる。

20

【0411】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、Frickenhausen、ドイツ) にピペットで入れて、CDK2 / CycEの水性アッセイ緩衝液 [50mM Tris / HCl pH8.0、10mM MgCl₂、1.0mMジチオトレイトール、0.1mMオルトパナジウム酸ナトリウム、0.01% (v/v) Nonidet - P40 (Sigma)] 中溶液2 μ Lを添加し、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と酵素の予備結合を可能にする。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、16.7 μ M 5 μ Lアッセイ体積中最終濃度は10 μ Mである) および基質 (1.25 μ M 5 μ Lアッセイ体積中最終濃度は0.75 μ Mである) のアッセイ緩衝液中溶液3 μ Lを付加することによってキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22 $^{\circ}$ Cで25分の反応時間インキュベートする。CDK2 / CycEの濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は130ng / mlの範囲にある。TR - FRET検出試薬 (0.2 μ Mストレプトアビジン - XL665 [Cisbio Bioassays、Codolet、フランス] およびBD Pharmingen製の1nM抗RB (pSer807 / pSer811) 抗体 [# 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、代替物としてCisbio Bioassays製のテルビウム - クリプターゼ標識抗マウスIgG抗体を使用することができる]) の水性EDTA溶液 (100mM HEPES / NaOH中100mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン pH7.0) 中溶液5 μ Lを添加することによって反応を停止する。

30

40

【0412】

得られた混合物を22 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートしてリン酸化ピオチン化ペプチドと検出試薬との間の複合体の形成を可能にする。その後、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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価する。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、TR - FRETリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、Offenburg、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定する。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなす。データを正規化する (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物を、20 μ M ~ 0.1nMの範囲の11の異なる濃度で (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

50

、希釈系列は、連続1：3.4希釈によりDMSO中に100倍濃縮溶液のレベルでアッセイの前に別々に調製)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算する。

【0413】

PDGFR キナーゼアッセイ

本発明の化合物のPDGFR 阻害活性を、以下の段落に記載されるPDGFR HTRFアッセイを使用して定量化することができる。

【0414】

キナーゼとして、ヒトPDGFR (アミノ酸561~1106、昆虫細胞 [SF9] で発現させ、アフィニティークロマトグラフィーにより精製、Prokinase [Freiburg i. Brsg., ドイツ] から購入) のC末端断片を含むGST-Hisタンパク質を使用する。キナーゼ反応のための基質として、Cis Biointernational (Marcoule, フランス) 製のビオチン化ポリGlu、Tyr (4:1) 共重合体 (#61GT0BLA) を使用する。

10

【0415】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, ドイツ) にピペットで入れて、PDGFR の水性アッセイ緩衝液 [50mM HEPES / NaOH pH7.5、10mM MgCl₂、2.5mMジチオトレイトール、0.01% Triton-X100 (v/v) (Sigma)] 中溶液2μLを添加し、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と酵素の予備結合を可能にした。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、16.7μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は10μMである) および基質 (2.27μg/ml 5μLアッセイ体積中最終濃度は1.36μg/ml [約30nM] である) のアッセイ緩衝液中溶液3μLを添加することによってキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22で25分の反応時間インキュベートする。アッセイにおけるPDGFR の濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は約125pg/μL (5μLのアッセイ体積中最終濃度) の範囲にある。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、Perkin-Elmer製のユーロピウム-キレート標識抗ホスホチロシン抗体 [PT66-Eu-キレートの代わりに、Cis Biointernational製のPT66-Tb-クリプターゼを使用することもできる]) の水性EDTA溶液 (50mM HEPES / NaOH中100mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン pH7.5) 中溶液5μLを添加することによって反応を停止する。

20

30

【0416】

得られた混合物を22で1時間インキュベートしてビオチン化リン酸化ペプチドとストレプトアビジン-XLentおよびPT66-Eu-キレートとの間の結合を可能にする。その後、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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価する。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、Rbystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, ドイツ) またはViewlux (Perkin-Elmer) で測定する。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなす。データを正規化する (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物を、20μM ~ 1nMの範囲の10の異なる濃度で (20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、希釈系列は、連続1：3希釈により100倍濃縮ストック溶液のレベルでアッセイの前に調製)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算する。

40

【0417】

Fynキナーゼアッセイ

バキュロウイルス感染昆虫細胞 (Invitrogenから購入、P3042) 中で発現させたヒトT-FynのC末端His6タグ化ヒト組換えキナーゼドメインをキナーゼとして使用する。例えば、会社Biosynthan GmbH (Berlin-Buch, ドイツ) から購入することができる、ビオチン化ペプチドビオチン-KVEKIGEGTYGVV (アミド型のC末端) をキナーゼ反応のための基質とし

50

て使用する。

【0418】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、Frickenhausen、ドイツ) にピペットで入れて、T - Fynの水性アッセイ緩衝液 [25mM Tris / HCl pH7.2、25mM MgCl₂、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) Nonidet - P40 (Sigma)] 中溶液2μLを添加し、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と酵素の予備結合を可能にする。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、16.7μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は10μMである) および基質 (2μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は1.2μMである) のアッセイ緩衝液中溶液3μLを添加することによってキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22℃で60分の反応時間インキュベートする。Fynの濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は0.13nMであった。HTRF検出試薬 (0.2μMストレプトアビジン - XL [Cisbio Bioassays、Codolet、フランス] および0.66nM PT66 - Eu - キレート、Perkin - Elmer製のユーロピウム - キレート標識抗ホスホ - チロシン抗体 [PT66 - Eu - キレートの代わりに、Cisbio Bioassays製のPT66 - Tb - クリプターゼを使用することもできる]) の水性EDTA溶液 (50mM HEPES / NaOH中125mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン pH7.0) 中溶液5μLを添加することによって反応を停止する。

10

【0419】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートしてピオチン化リン酸化ペプチドとストレプトアビジン - XLおよびPT66 - Eu - キレートとの間の結合を可能にする。その後、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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価する。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、Offenburg、ドイツ) またはViewlux (Perkin - Elmer) で測定する。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなす。データを正規化する (阻害剤を用いない酵素反応 = 0% 阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物を、20μM ~ 1nMの範囲の10の異なる濃度で (20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、希釈系列は、連続1:3希釈により100倍濃縮ストック溶液のレベルでアッセイの前に調製)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算する。

20

30

【0420】

Flt4キナーゼアッセイ

本発明の化合物のFlt4阻害活性を、以下の段落に記載されているFlt4 TR - FRETアッセイを使用して定量化することができる。

【0421】

キナーゼとして、ヒトFlt4 (アミノ酸799 ~ 1298、昆虫細胞 [SF9] で発現させ、アフィニティークロマトグラフィーにより精製、Prokinase [Freiburg i. Brsg.、ドイツ] から購入) のC末端断片を含むGST - Hisタンパク質を使用する。ピオチン化ペプチドピオチン - Ahx - GGEEEEYFELVKKKK (アミド型のC末端、Biosyntan、Berlin - Buch、ドイツから購入) をキナーゼ反応のための基質として使用する。

40

【0422】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio - One、Frickenhausen、ドイツ) にピペットで入れて、Flt4の水性アッセイ緩衝液 [25mM HEPES pH7.5、10mM MgCl₂、2mMジチオトレイトール、0.01% Triton - X100 (v/v) (Sigma)、0.5mM EGTAおよび5mM ホスホ - グリセロール] 中溶液2μLを添加し、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と酵素の予備結合を可能にした。次いで、アデノシン三リン酸 (ATP、16.7μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は10μMである) および基質 (1.67μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は1μMである) のアッセイ緩衝液中溶液3μLを添加することによ

50

てキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22℃で45分の反応時間インキュベートする。アッセイにおけるFlt4の濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は約120pg/μL(5μLのアッセイ体積中最終濃度)の範囲にある。HTRF検出試薬(200nMストレプトアビジン-XL665[Cis Biointernational]および1nM PT66-Tb-キレート、Cisbio Bioassays(Codolet、フランス)製のテルピウム-クリプターゼ標識抗ホスホ-チロシン抗体)の水性EDTA溶液(50mM HEPES中50mM EDTA、0.2%(w/v)ウシ血清アルブミン pH7.5)中溶液5μLを添加することによって反応を停止する。

【0423】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートしてビオチン化リン酸化ペプチドとストレプトアビジン-XL665およびPT66-Tb-クリプターゼとの間の結合を可能にする。その後、PT66-Tb-クリプターゼからストレプトアビジン-XL665への共鳴エネルギーを測定することによって、リン酸化基質の量を評価する。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、Rbystar(BMG Labtechnologies、Offenbourg、ドイツ)またはViewlux(Perkin-Elmer)で測定する。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなす。データを正規化する(阻害剤を用いない酵素反応=0%阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分=100%阻害)。通常、試験化合物を、20μM~1nMの範囲の10の異なる濃度で(20μM、6.7μM、2.2μM、0.74μM、0.25μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、希釈系列は、連続1:3希釈により100倍濃縮ストック溶液のレベルでアッセイの前に調製)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算する。

10

20

【0424】

TrkAキナーゼアッセイ

本発明の化合物のTrkA阻害活性を、以下の段落に記載されているTrkA HTRFアッセイを使用して定量化することができる。

【0425】

キナーゼとして、ヒトTrkA(アミノ酸443~796、昆虫細胞[SF9]で発現させ、アフィニティークロマトグラフィーにより精製、Prokinase[Freiburg i. Brsg.、ドイツ]から購入)のC末端断片を含むGST-Hisタンパク質を使用する。キナーゼ反応のための基質として、Cis Biointernational(Marcoule、フランス)製のビオチン化ポリGlu、Tyr(4:1)共重合体(#61GT0BLA)を使用する。

30

【0426】

アッセイのために、試験化合物のDMSO中100倍濃縮溶液50nLを黒色低容積384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One、Frickenhausen、ドイツ)にピペットで入れて、TrkAの水性アッセイ緩衝液[8mM MOPS/HCl pH7.0、10mM MgCl₂、1mMジチオトレイトール、0.01%(v/v)NP-40(Sigma)、0.2mM EDTA]中溶液2μLを添加し、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と酵素の予備結合を可能にした。次いで、アデノシン三リン酸(ATP、16.7μM 5μLアッセイ体積中最終濃度は10μMである)および基質(2.27μg/ml 5μLアッセイ体積中最終濃度は1.36μg/ml [約30nM]である)のアッセイ緩衝液中溶液3μLを添加することによってキナーゼ反応を開始し、得られた混合物を22℃で60分の反応時間インキュベートする。アッセイにおけるTrkAの濃度は酵素のロットの活性に応じて調整し、線形範囲のアッセイを有するよう適当に選択し、典型的な濃度は約20pg/μL(5μLのアッセイ体積中最終濃度)の範囲にある。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、Perkin-Elmer製のユーロピウム-キレート標識抗ホスホ-チロシン抗体[PT66-Eu-キレートの代わりに、Cis Biointernational製のPT66-Tb-クリプターゼを使用することもできる])の水性EDTA溶液(50mM HEPES/NaOH中100mM EDTA、0.2%(w/v)ウシ血清アルブミン pH7.5)中溶液5μLを添加することによって反応を停止する。

40

50

【0427】

得られた混合物を22℃で1時間インキュベートしてビオチン化リン酸化ペプチドとストレプトアビジン - XL665およびPT66 - Eu - キレートとの間の結合を可能にする。その後、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を測定することによって、リン酸化基質の量を評価する。そのため、350nmでの励起後の620nmおよび665nmでの蛍光発光を、HTRFリーダー、例えば、Rubystar (BMG Labtechnologies、Offenburg、ドイツ)またはViewlux (Perkin - Elmer)で測定する。665nmと622nmでの発光の比をリン酸化基質の量の尺度とみなす。データを正規化する(阻害剤を用いない酵素反応 = 0%阻害、酵素を用いない全ての他のアッセイ成分 = 100%阻害)。通常、試験化合物を、20 μ M ~ 1nMの範囲の10の異なる濃度で(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27 nM、9.2nM、3.1nMおよび1nM、希釈系列は、連続1:3希釈により100倍濃縮ストック溶液のレベルでアッセイの前に調製)、各濃度につき2連の値で同じマイクロタイタープレートで試験し、社内ソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによりIC₅₀値を計算する。

10

【0428】

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使用して細胞溶解物中の内因性eIF4Eのリン酸化を測定することができる。AlphaScreen SureFire技術により、細胞溶解物中のリン酸化タンパク質の検出が可能になる。このアッセイでは、分析物(p - eIF4E Ser209)の存在下でのみ形成されるサンドイッチ抗体複合体を、AlphaScreenドナーおよびアクセプタービーズによって捕捉し、これらを近接させる。ドナービーズの励起により、一重項酸素分子の放出が誘発され、これがアクセプタービーズにおけるエネルギー移動のカスケードを誘因し、520 ~ 620nmの発光をもたらす。

20

【0429】

20%FCS刺激によるA549細胞におけるSureFire eIF4e AlphaScreen

アッセイのために、共にPerkin Elmer製のAlphaScreen SureFire p - eIF4E Ser209 10K Assay KitおよびAlphaScreen ProteinA Kit (10Kアッセイポイント用)を使用する。

【0430】

1日目に、50,000個のA549細胞を、生育培地(安定グルタミンを含むDMEM/Hams' F12、10%FCS)に100 μ L/ウェルで96ウェルプレートに蒔き、37℃でインキュベートする。細胞の接着後、培地を飢餓培地(DMEM、0.1%FCS、グルコースを含まない、グルタミンを含む、5g/Lマルトースを補充)に変える。2日目に、試験化合物を50 μ L飢餓培地に連続希釈して1%の最終DMSO濃度にし、試験化合物の活性に応じて10 μ M ~ 10nMの最終濃度範囲で試験プレートのA549細胞に添加する。処理細胞を37℃で2時間インキュベートする。37 μ L FCSを20分間ウェルに添加する(=最終FCS濃度20%)。次いで、培地を除去し、50 μ L溶解緩衝液を添加することによって溶解する。次いで、プレートをプレート振盪機上で10分間攪拌する。10分の溶解時間後、溶解物4 μ Lを384ウェルプレート(Perkin Elmer製のProxiplate)に移し、AlphaScreenアクセプタービーズを含む5 μ L反応緩衝液 + 活性化緩衝液混合物を添加する。プレートをTopSeal - A接着膜で密閉し、室温においてプレート振盪機上で2時間穏やかに攪拌する。その後、AlphaScreenドナービーズを含む2 μ L希釈緩衝液を穏やかな光の下で添加し、プレートを再度TopSeal - A接着膜で密閉し、ホイルで覆う。インキュベーションを室温でさらに2時間穏やかに攪拌して行う。次いで、プレートをAlphaScreenプログラムを用いてEnVisionリーダー(Perkin Elmer)で測定する。各データポイント(化合物希釈)を3連として測定する。

30

40

【0431】

会社の自己のソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによってIC₅₀値を測定する。

【0432】

増殖アッセイ

本発明の化合物を試験するために使用することができる腫瘍細胞増殖アッセイは、細胞増殖の阻害を測定するPromega(登録商標)により開発されたCell Titer - Glow(登録商標) Luminescent Cell Viability Assayと呼ばれる読出しを伴う(B. A. Cunningham、

50

「A Growing Issue : Cell Proliferation Assays, Modern kits ease quantification of cell growth」、The Scientist 2001、15 (13)、26 ; S. P. Crouch等、「The use of ATP bioluminescence as a measure of cell proliferation and cytotoxicity」、Journal of Immunological Methods 1993、160、81 ~ 88)。発光シグナルの産生は、代謝的に活性の (増殖している) 細胞の数に正比例する、存在するATPの量に対応する。

【 0 4 3 3 】

インビトロ腫瘍細胞増殖アッセイ :

培養した腫瘍細胞 (MOLM - 13 (DSMZ # ACC554から得たヒト急性骨髄性白血病細胞)、JJN - 3 (DSMZ # ACC541から得たヒト形質細胞白血病細胞)、Ramos (RA1) (ATCC # CRL - 159から得たヒトパーキットリンパ腫細胞) を、10%ウシ胎児血清を補充したそれぞれの生育培地100 μ L中96ウェルマルチタイタープレート (Costar 3603黒色 / 透明底) に、2500個細胞 / ウェル (JJN - 3)、3000個細胞 / ウェル (MOLM - 13)、4000個細胞 / ウェル (Ramos (RA1)) の密度で蒔く。24時間後、1つのプレート (0ポイントプレート) の細胞の生存率を測定する。そのため、70 μ L / ウェルCTG溶液 (Promega Cell Titer Glo溶液 (カタログ番号G755BおよびG756B)) を0ポイントプレートに添加する。プレートをオービタルシェーカー上で2分間混合して細胞溶解を確実にし、暗所中室温で10分間インキュベートして蛍光シグナルを安定化する。試料をVICTOR3プレートリーダーで読み取る。同時並行で、連続的に試験化合物を生育培地に希釈し、3倍希釈50 μ L / ウェルを試験プレートにピペットで入れる (最終濃度 : 0 μ Mならびに0.001 ~ 30 μ Mの範囲)。溶媒ジメチルスルホキシドの最終濃度は0.3 ~ 0.4%である。細胞を試験物質の存在下で3日間インキュベートする。105 μ L / ウェルCTG溶液 (Promega Cell Titer Glo溶液 (カタログ番号G755BおよびG756B)) を試験ウェルに添加する。プレートをオービタルシェーカー上で2分間混合して細胞溶解を確実にし、暗所中室温で10分間インキュベートして蛍光シグナルを安定化する。試料をVICTOR3プレートリーダーで読み取る。測定値を0ポイントプレート (= 0%) の吸光度および未処理 (0 μ m) 細胞 (= 100%) の吸光度に正規化することによって、細胞数の変化 (%) を計算する。会社の自己のソフトウェアを用いて4パラメータ当てはめによってIC₅₀値 (最大効果の50%での阻害濃度) を測定する。

【 0 4 3 4 】

【 表 2 】

増殖アッセイについての概要細胞系

細胞系	起源	細胞数 / ウェル	培養培地
MOLM-13 (DSMZ#ACC554 から得た)	ヒト急性骨髄性 白血病	3000	10%ウシ胎児血清を含む安定グル タミンを含む RPMI1640
JJN-3 (DSMZ#ACC541 から得た)	ヒト形質細胞白 血病	2500	安定グルタミンを含む 45%ダル ベッコ改変イーグル培地、安定グ ルタミンおよび 10%ウシ胎児血 清を含む 45%イスコフ改変ダル ベッコ培地
Ramos (RA1) (ATCC#CRL-159 から得た)	ヒトパーキット リンパ腫	4000	10%ウシ胎児血清を含む安定グル タミンを含む RPMI1640 培地

【 0 4 3 5 】

したがって、本発明の化合物は、1種または複数のキナーゼを有効に阻害し、そのため、制御されない細胞成長、増殖および / または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応 (特に、制御されない細胞成長、増殖および / または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応は、MKNK - 1によって媒介されており、さ

らに特に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適当な細胞免疫応答、あるいは不適当な細胞炎症反応の疾患は血液系腫瘍、固形腫瘍および/またはこれらの転移、例えば、白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍（脳腫瘍および脳転移を含む）、胸部腫瘍（非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む）、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、泌尿器腫瘍（腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む）、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに/あるいはこれらの転移である）の疾患の治療または予防に適している。

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月20日(2015.5.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

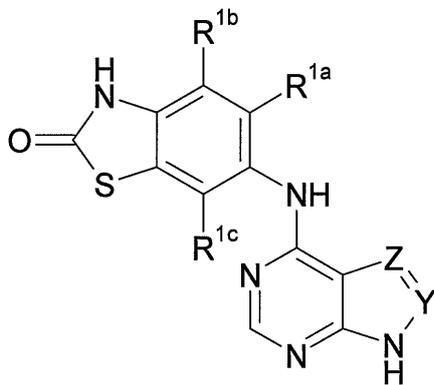
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式I:

【化1】



I

(式中、

R^{1a}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、C₃~C₆-シクロアルキルオキシ-、(3~10員ヘテロシクロアルキル)-O-、-NR^{5a}R^{5b}、-SCF₃または-SF₅基を表し；

R^{1b}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、C₃~C₆-シクロアルキルオキシ-、(3~10員ヘテロシクロアルキル)-O-、-NR^{5a}R^{5b}、-SCF₃または-SF₅基を表し；

R^{1c}は水素原子またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、C₁~C₆-アルキル-、ハロ-C₁~C₆-アルキル-、C₁~C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁~C₆-アルコキシ-、C₃~C₆-シクロアルキルオキシ-、(3~10員ヘテロシクロアルキル)-O-、-NR^{5a}R^{5b}、-SCF₃または-SF₅基を表し；

YはNまたはCR^{2a}を表し；

ZはNまたはCR^{2b}を表し；

但し、YおよびZの1つ以下はNを表し；

R^{2a}は水素原子またはハロゲン原子またはC₁~C₆-アルキル-、C₂~C₆-アルケニル-、C₂~C₆-アルキニル-、C₃~C₆-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-、ヘテロアリール-、ハロ-C₁~C₃-

アルキル -、シアノ -、 $-(\text{CH}_2)_q-X-(\text{CH}_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{2b} は水素原子またはハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、シアノ -、 $-(\text{CH}_2)_q-X-(\text{CH}_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、4~10員ヘテロシクロアルケニル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

Xは単結合または $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-O-$ 、 $-O-C(=S)-$ 、 $-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-(NR^{3b})-$ 、 $-O-C(=O)-(NR^{3a})-$ 、 $-(NR^{3a})-C(=O)-O-$ から選択される二価基を表し；

R^3 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3a} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよく；

R^{3b} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、ハロ - $C_1 \sim C_3$ - アルキル - から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル -、3~10員ヘテロシクロアルキル -、アリール - またはヘテロアリール - 基は同一にまたは異なって1、2、3、4または5個の R^4 基で置換されていてもよい；あるいは

R^3 は R^{3a} または R^{3b} と一緒になって、同一にまたは異なって $C_1 \sim C_3$ - アルキル -、ハロ -、ヒドロキシ -、シアノ - で1回または複数回置換されていてもよい3~10員ヘテロシクロアルキル - または4~10員ヘテロシクロアルケニル - 基を表し；

R^4 はハロ -、ヒドロキシ -、オキソ - ($O=$)、シアノ -、ニトロ -、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルケニル -、 $C_2 \sim C_6$ - アルキニル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ -、ヒドロキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、ハロ - $C_1 \sim C_6$ - アルコキシ - $C_1 \sim C_6$ - アルキル -、 R^5-O- 、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-O-R^5$ 、 $-O-C(=O)-R^5$ 、 $-N(R^{5a})-C(=O)-R^{5b}$ 、 $-N(R^{5a})-C(=O)-NR^{5b}R^{5c}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 、 R^5-S- 、 $R^5-S(=O)-$ 、 $R^5-S(=O)_2-$ 、 $-N(R^{5a})-S(=O)-R^{5b}$ 、 $-S(=O)-N(R^{5a}R^{5b})-$ 、 $-N(R^{5a})-S(=O)_2-R^{5b}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ または $-N=S(=O)(R^{5a})R^{5b}$ を表し；

R^5 は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5a} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5b} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表し；

R^{5c} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ - アルキル - または $C_3 \sim C_6$ - シクロアルキル - 基を表す；ある

いは

R^{5a} および R^{5b} が一緒になって、1個のメチレンが $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ または $-N(C_1 \sim C_4 \text{-アルキル})-$ によって置き換えられていてもよい $C_2 \sim C_6$ -アルキレン基を形成してもよく；あるいは R^{5a} および R^{5c} が一緒になって、1個のメチレンが $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ または $-N(C_1 \sim C_4 \text{-アルキル})-$ によって置き換えられていてもよい $C_2 \sim C_6$ -アルキレン基を形成してもよく；あるいは R^{5b} および R^{5c} が一緒になって、1個のメチレンが $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ または $-N(C_1 \sim C_4 \text{-アルキル})-$ によって置き換えられていてもよい $C_2 \sim C_6$ -アルキレン基を形成してもよく；

p は0、1、2または3の整数を表し；

q は0、1、2または3の整数を表す）

の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項2】

R^{1a} が水素またはハロゲン原子またはヒドロキシ-、シアノ-、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-またはハロ- $C_1 \sim C_6$ -アルコキシ-基を表し；

R^{1b} が水素またはハロゲン原子を表し；かつ

R^{1c} が水素またはハロゲン原子を表す、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項3】

R^{2a} および R^{2b} の一方が水素原子またはハロゲン原子またはシアノ-、 $C_1 \sim C_3$ -アルキル-、ハロ- $C_1 \sim C_3$ -アルキル-から選択される基を表し；かつ

R^{2a} および R^{2b} の他方が $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-、ヘテロアリール-、 $-(CH_2)_q-X-(CH_2)_p-R^3$ から選択される基を表し；前記 $C_1 \sim C_6$ -アルキル-、 $C_3 \sim C_6$ -シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、4~10員ヘテロシクロアルケニル-、アリール-またはヘテロアリール-基が同一にまたは異なって1、2または3個の R^4 基で置換されていてもよい、

請求項1または2に記載の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項4】

Y がNまたは CR^{2a} を表し；

Z が CR^{2b} を表し；

p が0または1の整数を表し；かつ

q が0または1の整数を表す、

請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項5】

R^{1a} が $C_1 \sim C_3$ -アルコキシ-基を表し；

R^{1b} が水素原子を表し；

R^{1c} が水素原子を表し；

Y が CR^{2a} を表し；

Z が CR^{2b} を表し；

R^{2a} が $C_1 \sim C_3$ -アルキル基-を表し；かつ

R^{2b} が $C_1 \sim C_3$ -アルキル基を表す、

請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項6】

6-[(6-エチル-5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ]-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン、

- 6 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボン酸、
- 6 - ({ 5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- N - イソプロピル - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 6 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - (1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - プロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - (9H - プリン - 6 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- エチル4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート、
- 6 - { [6 - (3 - ヒドロキシプロパ - 1 - イン - 1 - イル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニトリル、
- 6 - [(6 - エチル - 5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(5 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - クロロ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - { [6 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(6 - プロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 5 - メトキシ - 6 - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- N , N - ジメチル - 4 - [(2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボキサミド、
- 6 - [(6 - イソブチル - 5 - イソプロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - [(5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - ({ 6 - [(4 - クロロフェニル) スルホニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- 6 - ({ 6 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } アミノ) - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、
- エチル4 - [(5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキシレート、
- 4 - [(5 - メトキシ - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、
- 6 - [(5 - プロモ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1 , 3 - ベ

ンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(5 - フルオロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(5 - エチル - 6 - プロピル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 5 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

4 - [(2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) アミノ] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボン酸、

6 - [(6 - { [4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - { [6 - (モルホリン - 4 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - { [5 - ブロモ - 6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(6 - { [(2R) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

6 - [(6 - { [(2S) - 2 - メチルモルホリン - 4 - イル] カルボニル } - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

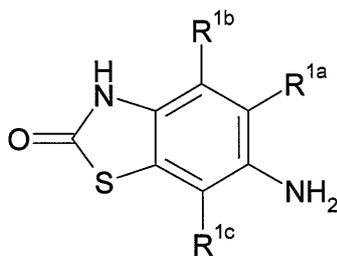
6 - { [6 - (ピペリジン - 1 - イルカルボニル) - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン、

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、またはこれらの混合物。

【請求項7】

請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物を調製する方法であって、一般式II：

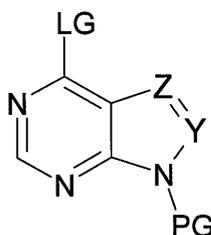
【化2】



II

(式中、R^{1a}、R^{1b}およびR^{1c}は請求項1から6のいずれか一項で定義される通りである) の中間体化合物を一般式IIIb：

【化3】

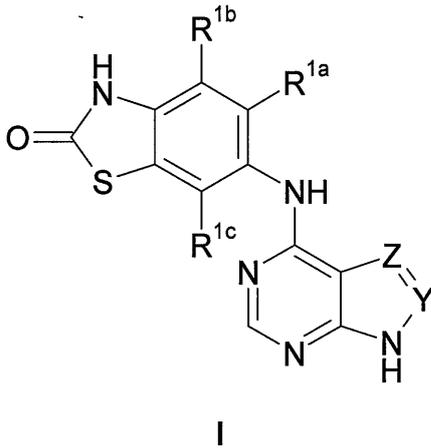


IIIb

(式中、YおよびZは請求項1から6のいずれか一項で定義される通りであり、LGは脱離基を

表し、かつPGは保護基または水素原子を表す)
 の中間体化合物と反応させて、一般式I:

【化4】



(式中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2a} およびYは請求項1から6のいずれか一項で定義される通りである)

の化合物を得る方法。

【請求項8】

請求項1から6のいずれか一項に記載の一般式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物もしくは塩、特にその薬学的に許容される塩、またはこれらの混合物と、薬学的に許容される希釈剤または担体とを含む医薬組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/069325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D473/00 A61K31/505 A61K31/52 C07D487/04 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 A61K 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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 674 466 A1 (4SC AG [DE]) 28 June 2006 (2006-06-28) claims 1-34	1-14
A	----- US 6 395 733 B1 (ARNOLD LEE DANIEL [US] ET AL) 28 May 2002 (2002-05-28) claims 1-9	1-14
A	----- WO 2008/144253 A1 (IRM LLC [US]; REN PINGDA [US]; WANG XIA [US]; JIANG SONGCHUN [US]; NAG) 27 November 2008 (2008-11-27) claims 1-27	1-14
A	----- WO 2011/149827 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; HAMMOND MARLYS [US]; KALLANDER LARA S [US];) 1 December 2011 (2011-12-01) claims 1-16	1-14
	----- -/--	
<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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 October 2013		13/11/2013
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 Herz, Claus

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/069325

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/017443 A2 (OSI PHARM INC [US]; AHMED SALEH [GB]; BARBA OSCAR [GB]; BLOXHAM JASON) 16 February 2006 (2006-02-16) claims 1-39 -----	1-14
A	EP 1 746 096 A1 (4SC AG [DE]) 24 January 2007 (2007-01-24) claims 1-19 -----	1-14
A	WO 97/18212 A1 (PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]; BUZZETTI FRANCO [IT]; BRASCA MARIA GABRIE) 22 May 1997 (1997-05-22) claims 1-15 -----	1-14
X	F. AMBLARD ET AL.: "A new route to acyclic nucleosides via palladium-mediated allylic alkylation and cross-metathesis", TETRAHEDRON. LETT., vol. 44, no. 51, 2003, pages 9177-9180, XP002714709, table 2; compound 6 -----	15
X	M. BRAENDVANG, L.-L. GUNDERSEN: "Efficient and regioselective N-1 alkylation of 4-chloropyrazolo[3,4-d]pyrimidine", TETRAHEDRON LETT., vol. 48, no. 17, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 3057-3059, XP002714710, table 1 -----	15
X	G. SIZUN ET AL.: "Synthesis of the first example of a nucleoside analogue bearing a 5'-deoxy-.beta.-D-allo-septanose as a seven-membered ring sugar moiety", CARBOHYDR. RES., vol. 344, no. 4, 9 March 2009 (2009-03-09), pages 448-453, XP002714711, page 452, left-hand column -----	15
X	GB 1 029 696 A (WALDHOF ZELLSTOFF FAB) 18 May 1966 (1966-05-18) example 4 -----	15
X	US 5 252 569 A (HAJOS ZOLTAN G [US] ET AL) 12 October 1993 (1993-10-12) Procedure 13 -----	15
X	US 2009/286812 A1 (ERICKSON SHAWN DAVID [US] ET AL) 19 November 2009 (2009-11-19) paragraph [0205] -----	15
	----- -/--	

2

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/069325

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/180757 A1 (MCGALL GLENN [US] ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) paragraph [0260]; figure 5 -----	15
X	WO 2005/047288 A1 (ARROW THERAPEUTICS LTD [GB]; TIBERGHIE NATHALIE [GB]; LUMLEY JAMES [G]) 26 May 2005 (2005-05-26) page 27, line 30 - page 28, line 2 -----	15
A	WO 2007/023110 A2 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ARORA NIDHI [US]; ARZENO HUMBERTO BARTOLOME [U]) 1 March 2007 (2007-03-01) claims 1-8 -----	1-14
X	US 2006/183761 A1 (LEDEBOER MARK [US] ET AL) 17 August 2006 (2006-08-17) example 1 -----	15
X	WO 98/23613 A1 (PFIZER [US]; ARNOLD LEE DANIEL [US]; MOYER MIKEL PAUL [US]; SOBOLOV JA) 4 June 1998 (1998-06-04) example 14 -----	15
X	WO 99/65908 A1 (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 23 December 1999 (1999-12-23) example 89 -----	15
X	F. SEELA, X. MING: "7-Functionalized 7-deazapurine .beta.-D and .beta.-L-ribonucleosides related to tubercidin and 7-deazainosine: glycosylation of pyrrolo[2,3-d]pyrimidines with 1-0-acetyl-2,3,5-tri-0-benzoyl-.beta.-D or .beta.-L-ribofuranose", TETRAHEDRON, vol. 63, no. 39, 17 July 2007 (2007-07-17), pages 9850-9861, XP002714712, page 9852; compound 5 -----	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/069325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1674466	A1	28-06-2006	
		AU 2005321517 A1	06-07-2006
		BR P10519479 A2	03-02-2009
		CA 2592509 A1	06-07-2006
		CN 101090899 A	19-12-2007
		EA 200700997 A1	28-12-2007
		EP 1674466 A1	28-06-2006
		EP 1833823 A1	19-09-2007
		IL 184266 A	30-04-2013
		JP 2008525361 A	17-07-2008
		NZ 555303 A	29-01-2010
		SG 178717 A1	29-03-2012
		WO 2006069740 A1	06-07-2006
		ZA 200704313 A	26-11-2008

US 6395733	B1	28-05-2002	NONE

WO 2008144253	A1	27-11-2008	NONE

WO 2011149827	A1	01-12-2011	NONE

WO 2006017443	A2	16-02-2006	
		AR 050365 A1	18-10-2006
		BR P10514094 A	27-05-2008
		CA 2575808 A1	16-02-2006
		EP 1797054 A2	20-06-2007
		JP 2008508358 A	21-03-2008
		US 2006211678 A1	21-09-2006
		WO 2006017443 A2	16-02-2006

EP 1746096	A1	24-01-2007	
		EP 1746096 A1	24-01-2007
		US 2007021446 A1	25-01-2007
		WO 2007009524 A1	25-01-2007

WO 9718212	A1	22-05-1997	
		AT 201873 T	15-06-2001
		AU 7292096 A	05-06-1997
		BR 9607089 A	11-11-1997
		CA 2209598 A1	22-05-1997
		CN 1168138 A	17-12-1997
		DE 69613211 D1	12-07-2001
		DE 69613211 T2	15-11-2001
		EP 0802914 A1	29-10-1997
		ES 2159760 T3	16-10-2001
		HU 9801177 A2	28-09-1998
		JP H10512896 A	08-12-1998
		NO 973198 A	09-07-1997
		PL 321296 A1	08-12-1997
		US 5965563 A	12-10-1999
		WO 9718212 A1	22-05-1997

GB 1029696	A	18-05-1966	
		DE 1265753 B	11-04-1968
		GB 1029696 A	18-05-1966

US 5252569	A	12-10-1993	NONE

US 2009286812	A1	19-11-2009	
		AU 2009249793 A1	26-11-2009
		CA 2724011 A1	26-11-2009
		CN 102036991 A	27-04-2011
		EP 2283019 A1	16-02-2011
		JP 2011520935 A	21-07-2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/069325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20110008242 A	26-01-2011
		US 2009286812 A1	19-11-2009
		WO 2009141238 A1	26-11-2009

US 2003180757	A1	25-09-2003	NONE

WO 2005047288	A1	26-05-2005	NONE

WO 2007023110	A2	01-03-2007	
		AR 056042 A1	12-09-2007
		AU 2006283940 A1	01-03-2007
		BR P10614884 A2	19-04-2011
		CA 2620254 A1	01-03-2007
		CN 101243090 A	13-08-2008
		EP 1919913 A2	14-05-2008
		JP 2009506006 A	12-02-2009
		KR 20080040726 A	08-05-2008
		US 2007054915 A1	08-03-2007
		WO 2007023110 A2	01-03-2007
		ZA 200801441 A	30-09-2009

US 2006183761	A1	17-08-2006	
		AT 420883 T	15-01-2009
		AU 2006221065 A1	14-09-2006
		CA 2596830 A1	14-09-2006
		CN 101142218 A	12-03-2008
		EP 1844050 A1	17-10-2007
		ES 2320487 T3	22-05-2009
		JP 5227032 B2	03-07-2013
		JP 2008528705 A	31-07-2008
		JP 2009102361 A	14-05-2009
		KR 20070104641 A	26-10-2007
		US 2006183761 A1	17-08-2006
		WO 2006096270 A1	14-09-2006
		ZA 200707342 A	25-03-2009

WO 9823613	A1	04-06-1998	
		AR 010740 A1	12-07-2000
		AU 4718997 A	22-06-1998
		BG 103417 A	30-06-2000
		BR 9713552 A	25-01-2000
		CA 2272705 A1	04-06-1998
		CN 1237177 A	01-12-1999
		CO 4650037 A1	03-09-1998
		EP 0946554 A1	06-10-1999
		HR P970641 A2	31-10-1998
		ID 18958 A	28-05-1998
		IS 5041 A	30-04-1999
		JP 2000505109 A	25-04-2000
		KR 20000057228 A	15-09-2000
		MA 26452 A1	20-12-2004
		NO 992524 A	26-05-1999
		OA 11051 A	07-03-2003
		PA 8442001 A1	24-05-2000
		US 2002045630 A1	18-04-2002
		WO 9823613 A1	04-06-1998

WO 9965908	A1	23-12-1999	
		AP 1021 A	09-11-2001
		AR 016499 A1	04-07-2001
		AT 265458 T	15-05-2004
		AU 3951899 A	05-01-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/069325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		BG 65119 B1	30-03-2007
		BR 9911365 A	13-03-2001
		CA 2335492 A1	23-12-1999
		CN 1305480 A	25-07-2001
		CZ 20004727 A3	13-03-2002
		DE 69916833 D1	03-06-2004
		DE 69916833 T2	14-04-2005
		DK 1087970 T3	02-08-2004
		EP 1087970 A1	04-04-2001
		ES 2219018 T3	16-11-2004
		GE P20074227 B	25-10-2007
		GT 199900090 A	09-12-2000
		HK 1036801 A1	16-04-2004
		HR P20000885 A2	31-10-2001
		HU 0102574 A2	28-11-2001
		ID 26698 A	01-02-2001
		JP 4666762 B2	06-04-2011
		JP 4971068 B2	11-07-2012
		JP 2002518393 A	25-06-2002
		JP 2007284455 A	01-11-2007
		JP 2012041365 A	01-03-2012
		MA 26654 A1	20-12-2004
		MY 125916 A	30-08-2006
		NO 20006453 A	05-02-2001
		NZ 518444 A	30-04-2004
		OA 11572 A	01-07-2004
		PA 8476001 A1	05-09-2003
		PE 06982000 A1	19-08-2000
		PL 345123 A1	03-12-2001
		PT 1087970 E	30-06-2004
		SK 18982000 A3	06-08-2002
		TR 200003719 T2	21-03-2001
		TW 505646 B	11-10-2002
		US 2002019526 A1	14-02-2002
		US 2003212273 A1	13-11-2003
		US 2005171128 A1	04-08-2005
		WO 9965908 A1	23-12-1999
		YU P78500 A	30-04-2003

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 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
		A 6 1 P	35/02	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, 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, UZ

(72) 発明者 ラルス・ヴォルトマン
ドイツ・10435・ベルリン・カスタニエンアレー・103

(72) 発明者 ゲオルク・ケッチャウ
ドイツ・13187・ベルリン・カヴァーリアーシュトラッセ・15

(72) 発明者 フロリアン・ピュラー
アメリカ合衆国・マサチューセッツ・02481・ウェルズリー・クロトン・ストリート・28

(72) 発明者 フィリップ・リーナウ
ドイツ・10967・ベルリン・ヤーンシュトラッセ・13

(72) 発明者 カルスティン・ペーテルゼン
ドイツ・13465・ベルリン・シュトルツィングシュトラッセ・45

(72) 発明者 アンドレア・ヘーゲバルト
ドイツ・10247・ベルリン・アン・デン・エルデナアー・ヘーフエン・13

(72) 発明者 デトレフ・ズュルツレ
ドイツ・13465・ベルリン・オターンヴェーク・15

(72) 発明者 アンニャ・リヒター
ドイツ・12105・ベルリン・シュッツェンシュトラッセ・18

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF02 GG04 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20