

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5089392号  
(P5089392)

(45) 発行日 平成24年12月5日(2012.12.5)

(24) 登録日 平成24年9月21日(2012.9.21)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 401/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 401/12 C S P
<b>C O 7 D 471/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 471/04 1 1 8
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
請求項の数 4 (全 152 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2007-536047 (P2007-536047)	(73) 特許権者	591032596
(86) (22) 出願日	平成17年10月6日 (2005.10.6)		メルク パテント ゲゼルシャフト ミツト
(65) 公表番号	特表2008-515943 (P2008-515943A)		ベシュレンクテル ハフツング
(43) 公表日	平成20年5月15日 (2008.5.15)		Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/010744		ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
(87) 国際公開番号	W02006/040056		ルムシュタット フランクフルター シュ
(87) 国際公開日	平成18年4月20日 (2006.4.20)		トラーセ 250
審査請求日	平成20年10月3日 (2008.10.3)		Frankfurter Str. 25
(31) 優先権主張番号	04024369.3		O, D-64293 Darmstadt
(32) 優先日	平成16年10月13日 (2004.10.13)		, Federal Republic of Germany
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100123788
(31) 優先権主張番号	05016845.9		弁理士 宮崎 昭夫
(32) 優先日	平成17年8月3日 (2005.8.3)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
前置審査			最終頁に続く

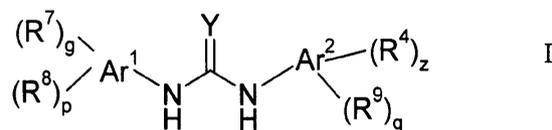
(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤としての複素環式置換ビスアリアル尿素誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の複素環式置換ビスアリアル尿素誘導体、

【化1】



[ 式中、

Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>はフェニルであり、R<sup>4</sup>は、(X - Ar<sup>3</sup>) - (R<sup>10</sup>)<sub>r</sub>であり、式中、Ar<sup>3</sup>はピリジニルであり、

は、1であり、

R<sup>10</sup>は、R<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>に関して示された意味から独立に選択され、

r は、0 または 1 であり；

z は、1 または 2 であり；

R<sup>7</sup>は、窒素原子を介して Ar<sup>1</sup> に直接結合している窒素含有複素環部分であり、前記の窒素含有複素環部分は Het<sup>1</sup> であり、ここで、Het<sup>1</sup> は、1 から 4 個の窒素原子を含み、1 または 2 個の O 原子を含んでいてもよい

10

20

5、6または7個の環原子を有する不飽和または芳香族複素環残基であり、前記の不飽和または芳香族複素環残基は、非置換であるか、A、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$ および $OOCR^{15}$ からなる群から選択される1個または複数の置換基により置換されており、

$R^8$ および $R^9$ は独立に、H、A、3から7個の炭素原子を含むシクロアルキル、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、 $C(Hal)_3$ 、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}COR^{13}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}SO_2A$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nSR^{11}$ 、 $CH=N-OA$ 、 $CH_2CH=N-OA$ 、 $(CH_2)_nNHOA$ 、 $(CH_2)_nCH=N-R^{11}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OCF_3$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2N(R^{12})CH_2COOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $CH=CHCOOR^{13}$ 、 $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $CH=CHCH_2OR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(COOR^{13})COOR^{14}$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2COOR^{13})COOR^{14}$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nCHR^{13}COR^{14}$ 、 $(CH_2)_nCHR^{13}COOR^{14}$ 、 $(CH_2)_nCHR^{13}CH_2OR^{14}$ 、 $(CH_2)_nOCN$ 、 $(CH_2)_nNCO$ 、Het<sup>9</sup>、OHet<sup>9</sup>、 $N(R^{11})Het^9$ 、 $(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $O(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $N(R^{11})(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CR^5R^6)_kOR^{13}$ 、 $O(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $O(CR^5R^6)_kR^{13}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kR^{13}$ 、 $O(CR^5R^6)_kOR^{13}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kOR^{13}$ からなる群から選択され、ここで、

$R^5$ 、 $R^6$ は独立に、HおよびAから選択され、

$R^{11}$ 、 $R^{12}$ は独立に、H、A、 $(CH_2)_mAr^7$ および $(CH_2)_mHet^9$ からなる群から選択されるか、 $NR^{11}R^{12}$ では、

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、5、6または7員の複素環を形成し、場合によって、N、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含有し、ここで、前記の複素環残基は場合によってA、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよく、

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ は独立に、H、Hal、A、 $(CH_2)_mAr^8$ および $(CH_2)_mHet^9$ からなる群から選択され、

Aは、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキルおよび飽和ヘテロシクリルからなる群から選択され、

$Ar^7$ 、 $Ar^8$ は独立に、5から12個の炭素原子を含む芳香族炭化水素残基であり、これは場合によってA、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$ および $OOCR^{15}$ からなる群から選択される1または複数の置換基により置換されており、

Het<sup>9</sup>は、NおよびOから選択される1または2個のヘテロ原子を含む飽和、不飽和または芳香族複素環残基であり、該複素環残基は、A、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$ および $OOCR^{15}$ からなる群から選択される1または複数の置換基により置換されてい

10

20

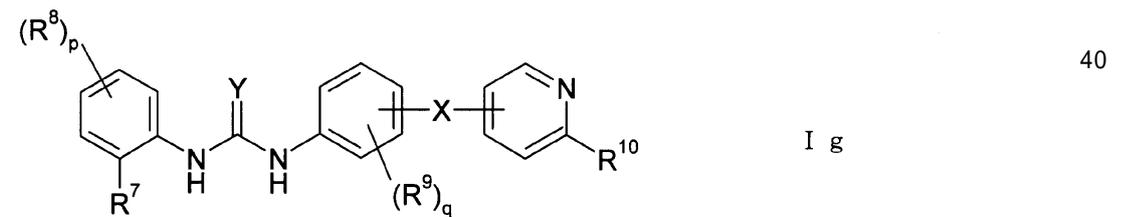
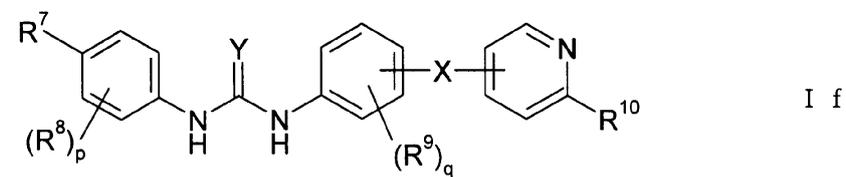
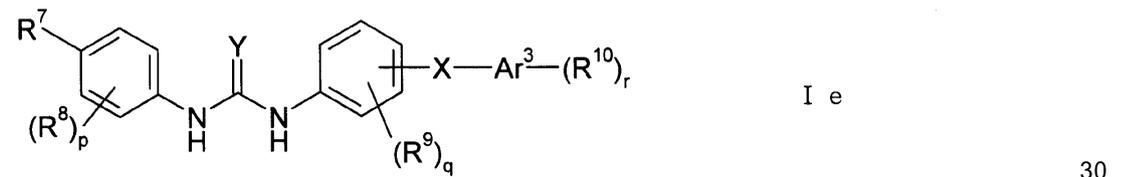
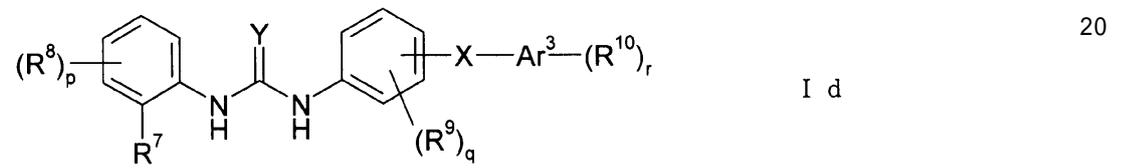
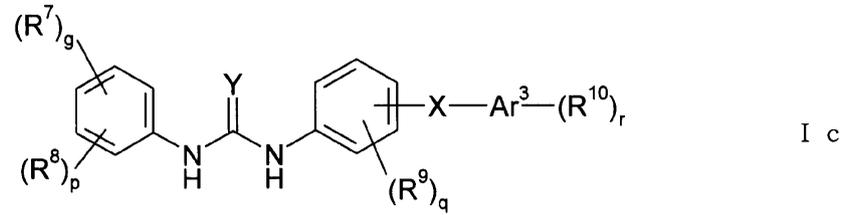
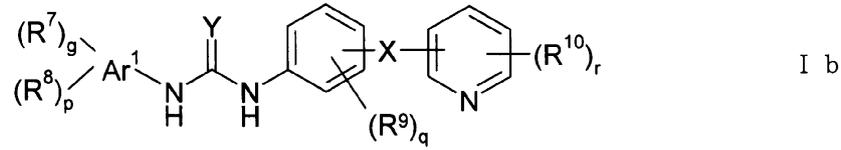
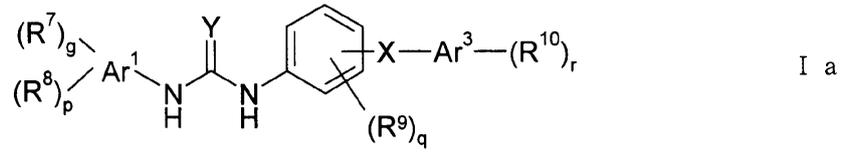
30

40

50



## 【化 3 - 1】



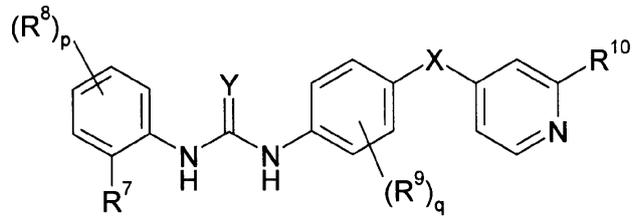
10

20

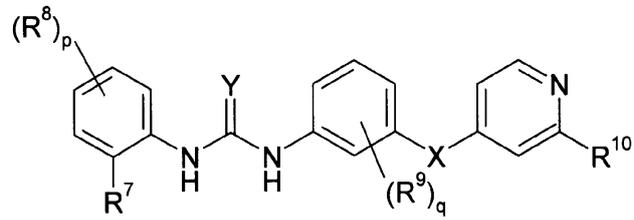
30

40

## 【化 3 - 2】

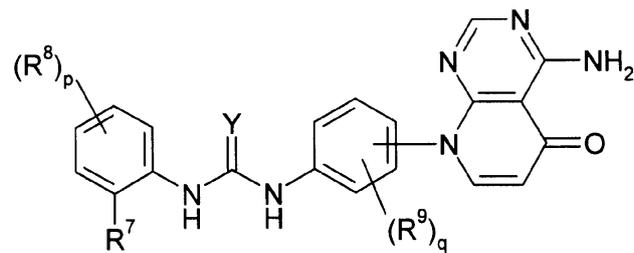


I i



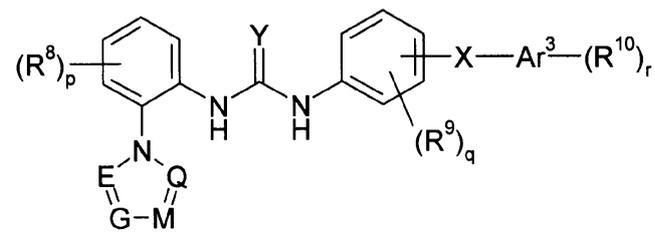
I j

10



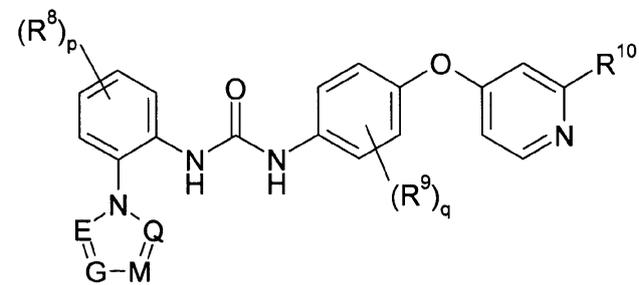
I L

20



I o

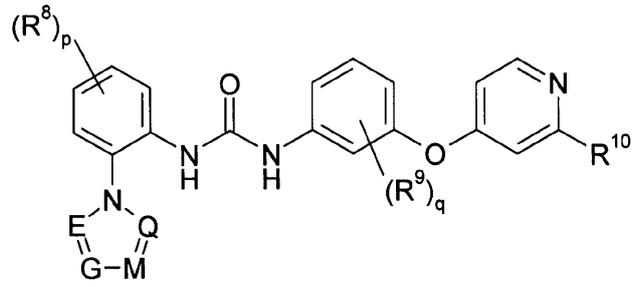
30



I p

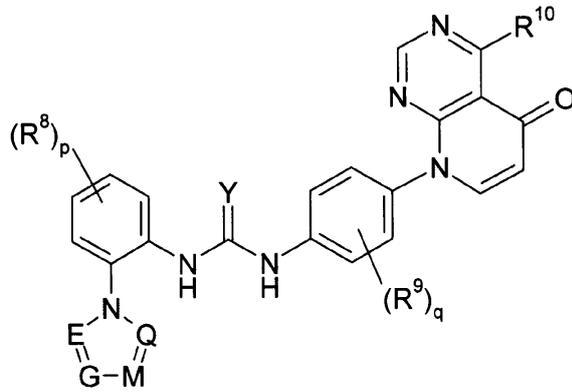
40

## 【化 3 - 3】



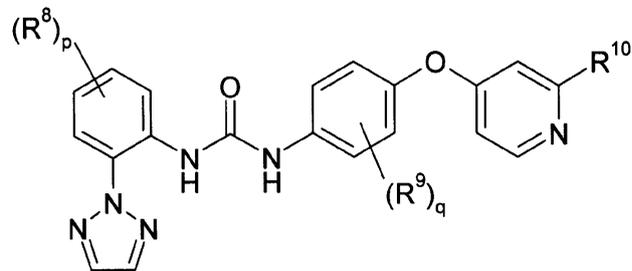
I q

10



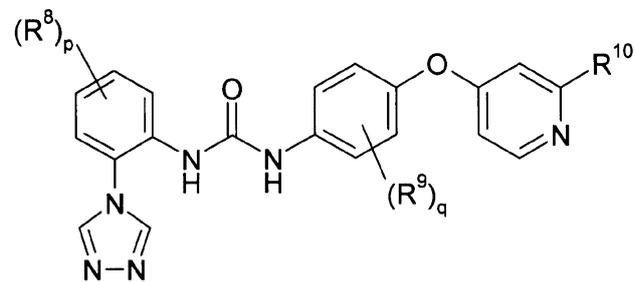
I r

20



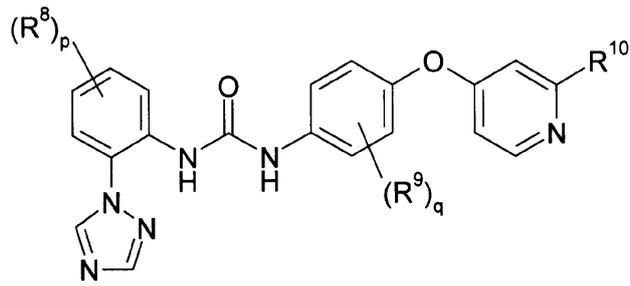
I s

30



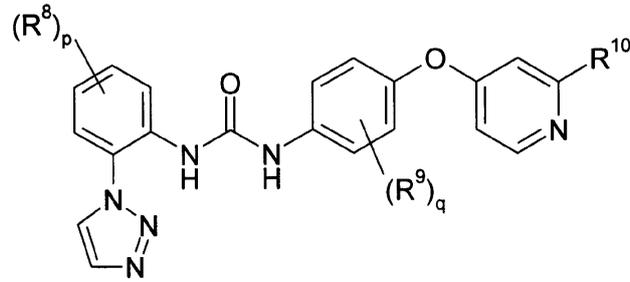
I t

## 【化 3 - 4】



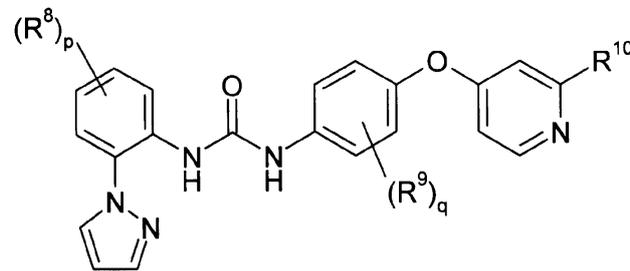
I u

10

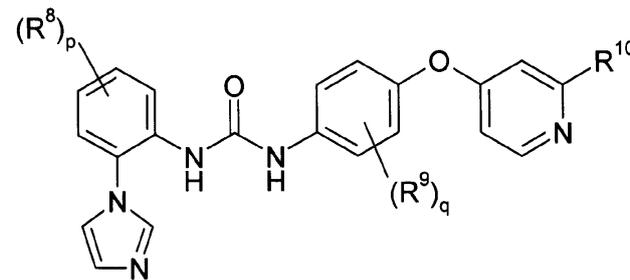


I v

20

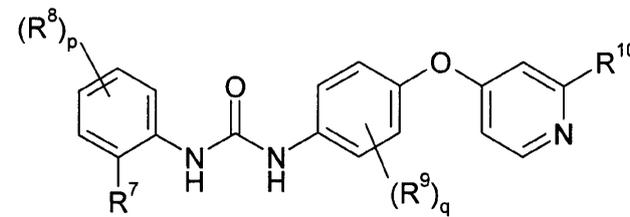


I w



I x

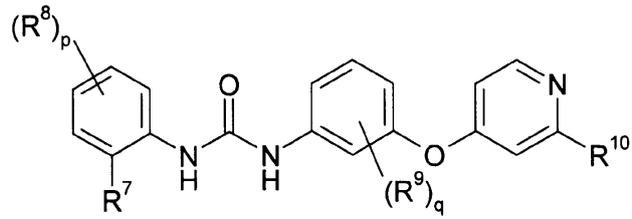
30



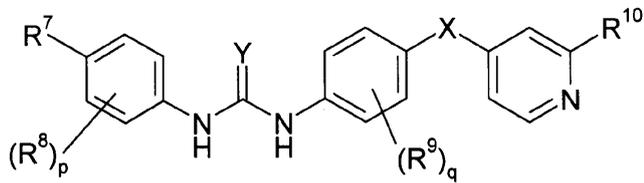
I y

40

## 【化 3 - 5】

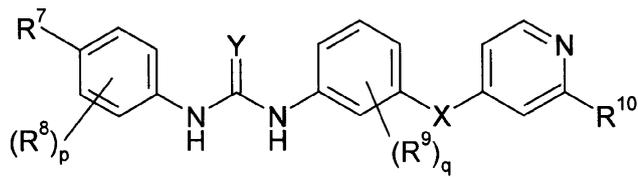


I z



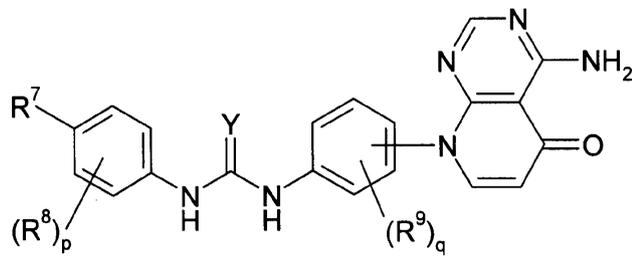
I b b

10



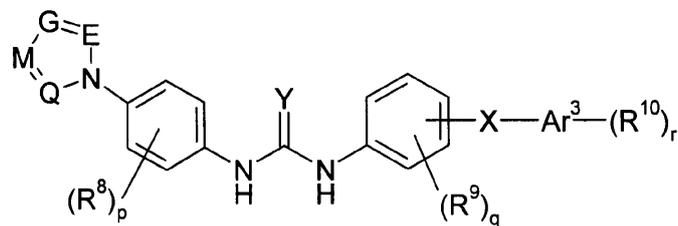
I c c

20



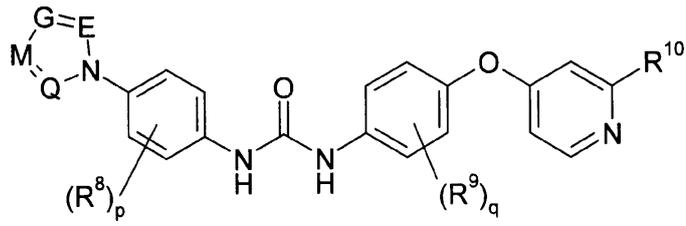
I e e

30



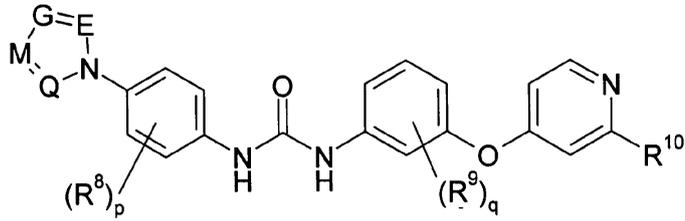
I h h

【化 3 - 6】



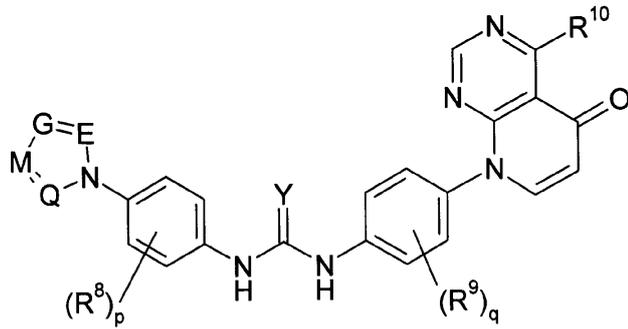
I i i

10



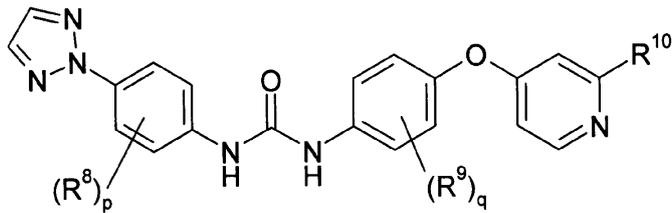
I j j

20



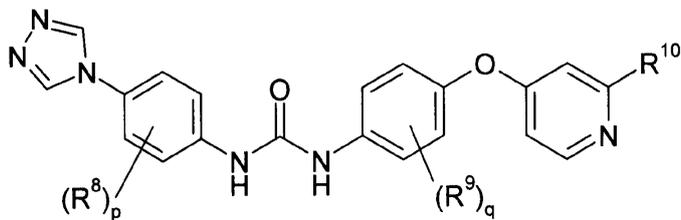
I k k

30



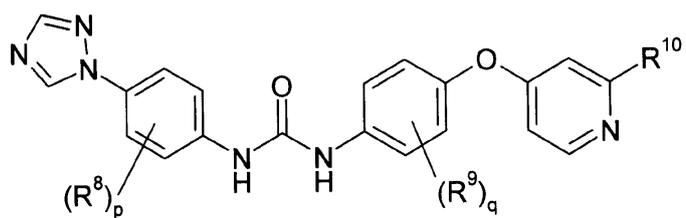
I l l

40

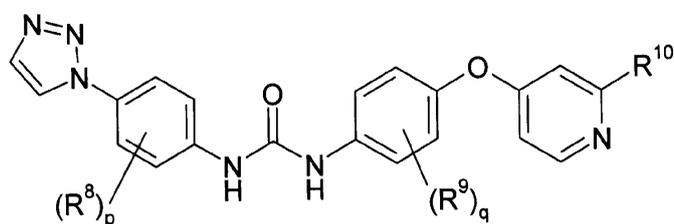


I m m

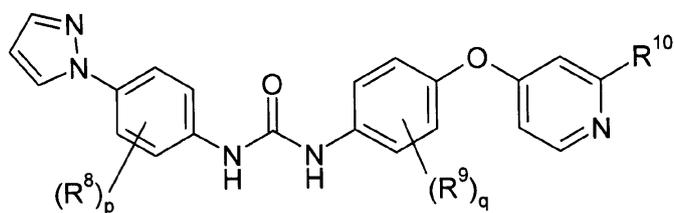
## 【化3-7】



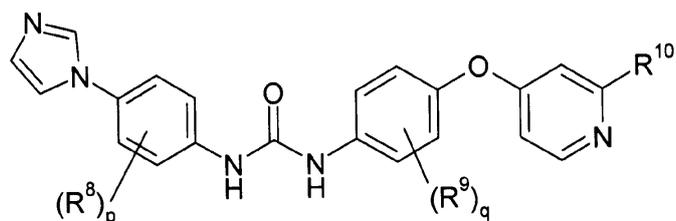
I n n



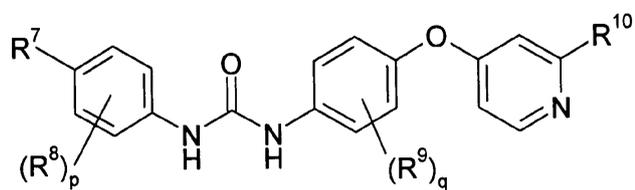
I o o



I p p

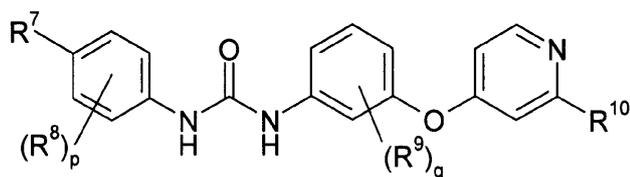


I q q



I r r

## 【化3-8】



I s s

[式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $Ar^1$ 、 $Ar^3$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^9$ 、 $g$ 、 $p$ 、 $q$ および $r$ は、請求項1または2と同様に定義され； $E$ 、 $G$ 、 $M$ および $Q$ は、 $N$ および $CR^{30}$ から相互に独立に

選択され、該R<sup>30</sup>は独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから選択され、但し、E、G、MおよびQのうちの1または複数は窒素原子以外である]

から選択される、請求項1または2に記載のビスアリール尿素誘導体、またはこれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項4】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 尿素 ;

1 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 尿素 ;

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2, 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

;

10

20

30

40

50

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - メチル - 2, 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ [ 2.2.2 ] オクト - 2 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 3 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - 尿素 ;

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

から選択される、請求項 1 から 3 のいずれかに記載のビスアリアル尿素誘導体、またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、複素環式置換ビスアリアル尿素誘導体、薬剤としての前記ビスアリアル尿素誘導体、1種または複数のキナーゼの阻害剤としての前記ビスアリアル尿素誘導体、医薬品を製造するための本発明によるビスアリアル尿素誘導体の使用、前記のビスアリアル尿素誘導体を含む医薬品組成物を製造する方法、前記方法により得られる医薬品組成物および前記医薬組成物を投与することを含む治療方法に関する。

【0002】

本発明は好ましくは、キナーゼ、特に受容体チロシンキナーゼおよび/またはセリン/トレオニンキナーゼのシグナル伝達と相互作用する、制御を阻害する、および/または調整することができる化合物、前記化合物を含む医薬製剤ならびにキナーゼにより誘発、媒介および/または伝播される疾患を治療するための前記化合物の使用に関する。

【0003】

タンパク質リン酸化は、細胞機能を制御する基本的過程である。タンパク質キナーゼとホスファターゼ両者の協調的作用がリン酸化の程度を制御し、それにより、特定の標的タンパク質の活性度を調整する。タンパク質リン酸化の主な役割の1つは、シグナル伝達であり、そこで細胞外シグナルが、例えば p 2 1 <sup>r a s</sup> / r a f 経路において次々と起こるタンパク質リン酸化および脱リン酸化現象により増幅され、広められる。

【0004】

活性化した R a s は c - r a f 1 癌原遺伝子の活性化のために必要であるが、R a s が R a f - 1 タンパク質 ( S e r / T h r ) キナーゼを活性化する生化学的ステップは、現在

10

20

30

40

50

では十分に解明されている。非活性化させる抗体の r a f キナーゼへの投与によるか、r a f キナーゼの基質であるドミナントネガティブな r a f キナーゼもしくはドミナントネガティブな M E K ( r a f キナーゼの基質である ) の同時発現により r a f キナーゼのシグナル伝達経路を阻害することによる活性な r a s の効力を阻害することにより、形質転換した細胞の正常な発育のフェノタイプへの復帰がもたらされることが示されている ( D a u m e t a l . , ( 1 9 9 4 ) T r e n d s B i o c h e m . S c i . , 1 9 , 4 7 4 ~ 8 0 ; F r i d m a n e t a l . , ( 1 9 9 4 ) J B i o l . C h e m . , 2 6 9 , 3 0 1 0 5 ~ 8 ; K o l c h e t a l . ( 1 9 9 1 ) N a t u r e , 3 4 9 , 4 2 6 ~ 2 8 ) および W e i n s t e i n - O p p e n h e i m e r らの概説、 P h a r m . & T h e r a p . ( 2 0 0 0 ) , 8 8 , 2 2 9 ~ 2 7 9 を参照されたい)。

10

## 【0005】

同様に、r a f キナーゼの阻害(アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドによる)は、インピトロおよびインピボにおいてさまざまなヒト腫瘍タイプの成長の阻害と関連付けられている ( M o n i a e t a l . , N a t . M e d . 1 9 9 6 , 2 , 6 6 8 ~ 7 5 ; G e i g e r e t a l . , ( 1 9 9 7 ) , C l i n . C a n c e r R e s . 3 ( 7 ) : 1 1 7 9 ~ 8 5 ; L a u e t a l . , ( 2 0 0 2 ) , A n t i s e n s e N u c l . A c i d . D r u g D e v . 1 2 ( 1 ) : 1 1 ~ 2 0 ; M c P h i l l i p s e t a l . , ( 2 0 0 1 ) , B r . J . C a n c e r 8 5 ( 1 1 ) : 1 7 5 3 ~ 8 ) 。

## 【0006】

R a f セリンおよびスレオニン特異性タンパク質キナーゼは、さまざまな細胞系における細胞増殖を刺激する細胞質内酵素である ( R a p p , U . R . e t a l . , ( 1 9 8 8 ) T h e o n c o g e n e h a n d b o o k 中 ; T . C u r r a n , E . P . R e d d y および A . S k a l k a ( 編 集 者 ) , E l s e v i e r S c i e n c e P u b l i s h e r s ; T h e N e t h e r l a n d s , p p . 2 1 3 ~ 2 5 3 ; R a p p , U . R . e t a l . , ( 1 9 8 8 ) C o l d S p r i n g H a r b o r S y m . Q u a n t . B i o l . 5 3 : 1 7 3 ~ 1 8 4 ; R a p p , U . R . e t a l . , ( 1 9 9 0 ) I n v C u r r . T o p . M i c r o b i o l . A m u n o l . P o t t e r a n d M e l c h e r s ( 編 集 者 ) , B e r l i n , S p r i n g e r - V e r l a g 1 6 6 : 1 2 9 ~ 1 3 9 ) 。

20

## 【0007】

3個のアイソザイムが解明されている：

30

c - R a f ( R a f - 1 , c - r a f - 1 または c - r a f 1 と も 命 名 さ れ て い る ) ( B o n n e r , T . I . e t a l . , ( 1 9 8 6 ) N u c l e i c A c i d s R e s . 1 4 : 1 0 0 9 ~ 1 0 1 5 ) , A - R a f ( B e c k , T . W . e t a l . , ( 1 9 8 7 ) N u c l e i c A c i d s R e s . 1 5 : 5 9 5 ~ 6 0 9 ) および B - R a f ( Q k a w a , S . e t a l . , ( 1 9 9 8 ) M o l . C e l l . B i o l . 8 : 2 6 5 1 ~ 2 6 5 4 ; S i t h a n a n d a m , G . e t a l . , ( 1 9 9 0 ) O n c o g e n e : 1 7 7 5 ) 。 これらの酵素は、さまざまな組織においてそれらの発現を異にする。R a f - 1 は、試験したすべての臓器およびすべての株化細胞で発現し、A - R a f および B - R a f は、泌尿生殖器および脳組織においてそれぞれ発現する ( S t o r m , S . M . ( 1 9 9 0 ) O n c o g e n e 5 : 3 4 5 ~ 3 5 1 ) 。

40

## 【0008】

R a f 遺伝子癌原遺伝子であり、それらは特異的に改変した形態で発現した場合に細胞の悪性転換を起こすことができる。発癌活性を引き起こす遺伝子の変化は、タンパク質の N 末端の負の調節ドメインを除去または妨害することによって構成的に活性化したタンパク質キナーゼを生ずる ( H e i d e c k e r , G . e t a l . , ( 1 9 9 0 ) M o l . C e l l . B i o l . 1 0 : 2 5 0 3 ~ 2 5 1 2 ; R a p p , U . R . e t a l . , ( 1 9 8 7 ) , “ O n c o g e n e s a n d c a n c e r ” , S . A . A a r o n s o n , J . B i s h o p , T . S u g i m u r a , M . T e r a d a , K . T o y o s h i m a および P . K . V o g t ( 編 集 者 ) , J a p a n S c i e n t i f i c P r e s s , T o k y o 中 ) 。 大腸菌発現ベクターで調製される発癌活性化型であるが野生型ではない種類の R a f タンパク質の N

50

I H 3 T 3 細胞中への微量注入は、形態変化をもたらし、DNAの合成を促進する(R a p p, U. R. et al., (1987), "Oncogenes and cancer", S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima および P. K. Vogt (編集者), Japan Scientific Press, Tokyo 中; Smith, M. R. et al., (1990) Mol. Cell Biol. 10: 3828~3833)。B - Raf の活性化変異体は、広範囲のヒト癌、例えば大腸癌、卵巣癌、黒色腫および肉腫において確認されている(Davies, H. et al., (2002), Nature 417 949~945。2002年6月9日オンラインで公開、10.1038/nature00766)。その優勢な変異は、キナーゼの構成的な活性およびNIH3T3細胞の形質転換を引き起こすキナーゼ活性化ドメイン(V599E)における単独のリン酸様(phosphomimetic)置換である。

10

## 【0009】

したがって、活性化Raf-1は細胞増殖の細胞内活性化因子である。それは、マイトジェンシグナル伝達の下流エフェクター候補におけるRaf-1タンパク質セリンキナーゼである。なぜなら、Raf癌遺伝子は、細胞突然変異(ras復帰変異体細胞)または抗ras抗体の微量注入のいずれかによる細胞のras活性の遮断に由来する増殖停止に打ち勝つからである(Rapp, U. R. et al., (1988), The Oncogene Handbook, T. Curran, E. P. Reddy, および A. Skalka (編集者), Elsevier Science Publishers; The Netherlands, pp. 213~253において; Smith, M. R. et al., (1986) Nature (London) 320: 540~543)。

20

## 【0010】

c - Raf の機能は、さまざまな膜結合型の癌遺伝子による形質転換および血清中に含まれるマイトジェンによる増殖促進に対して必要である(Smith, M. R. et al., (1986) Nature (London) 320: 540~543)。Raf-1タンパク質セリンキナーゼ活性は、マイトジェンによりリン酸化を介して調節され(Morrison, D. K. et al., (1989) Cell 58: 648~657)、それはまた細胞内分布に影響を及ぼす(Olah, Z. et al., (1991) Exp. Brain Res. 84: 403; Rapp, U. R. et al., (1988) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 53: 173~184)。Raf-1を活性化する増殖因子としては、血小板由来増殖因子(PDGF)(Morrison, D. K. et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 8855~8859)、コロンニ刺激因子(Baccarini, M. et al., (1990) EMBO J. 9: 3649~3657)、インスリン(Blackshear, P. J. et al., (1990) J. Biol. Chem. 265: 12115~12118)、上皮細胞増殖因子(EGF)(Morrison, R. K. et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 8855~8859)、インターロイキン2(Turner, B. C. et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 1227)、ならびにインターロイキン3および顆粒状マクロファージコロニー刺激因子(Carroll, M. P. et al., (1990) J. Biol. Chem. 265: 19812~19817)が挙げられる。

30

40

## 【0011】

細胞外マイトジェンによるRaf-1活性化に対しては少なくとも2つの独立した経路が存在し、1つはタンパク質キナーゼC(KC)を必要とし、2番目はタンパク質チロシンキナーゼにより起こされる(Blackshear, P. J. et al., (1990) J. Biol. Chem. 265: 12131~12134; Kovacina, K. S. et al., (1990) J. Biol. Chem. 265: 12115~12118; Morrison, D. K. et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 8855~8859; Siegel, J. N. et al., (1990) J. Biol. Chem. 265: 18472~18480; Turner, B. C. et al., (1991) P

50

roc.Natl.Acad.Sci.USA 88:1227)。いずれの場合も、活性化は Raf-1 タンパク質のリン酸化を伴う。Raf-1 のリン酸化は、自己リン酸化により増幅されたキナーゼカスケードの結果であるかまたはジアシルグリセロールによる PKC 活性化と類似した推定上の活性化リガンドの Raf-1 調節ドメインへの結合により開始される自己リン酸化によりもっぱら引き起こされ得る(Nishizuka, Y.(1986) Science 233:305~312)。

【0012】

血管新生のプロセスは、前から存在する血管構造からの一般的には毛細血管である新たな血管の発生である。血管新生とは、(i)内皮細胞の活性化、(ii)増大した血管浸透性、(iii)その結果生じた一時的なフィブリンゲル細胞外基質の形成をもたらす基底膜の溶解および血漿成分の血管外遊走、(iv)内皮細胞の増殖と動態化、(v)機能的な毛細血管を形成する動態化した内皮細胞の再編成、(vi)毛細血管ループ形成および(vii)基底膜の堆積および血管周囲細胞の新たに形成される血管への補充を含むものとして定義される。

10

【0013】

正常な血管形成は、胚発生から成年までを通して組織成長の間は活性化され、次いで成人期の間の相対的な静止状態の時期に入る。

【0014】

正常な血管形成は、また、創傷治癒の間および女性の生殖周期の一定の段階においても活性化される。不適切または病的な血管形成は、さまざまな網膜症、虚血性疾患、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症性障害、関節リウマチおよび癌を含むいくつかの疾患状態と関連するものとされている。疾患状態における血管形成の役割は、例えば Fanetta l. の Trends in Pharmacol Sci. 16:5466; Shawver et al. の DOT Vol.2, No.2 February 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1:27~31 で検討されている。

20

【0015】

さまざまな受容体型チロシンキナーゼおよびそれらに結合する増殖因子が、あるものは血管新生を間接的に促進するかもしれないが、血管新生における役割を果たすことが提唱されている(Mustonen and Alitalo, J. Cell Biol. 129:895~898, 1995)。これらの受容体型チロシンキナーゼの1つは、FLK-1とも呼ばれる胎児肝臓キナーゼ1である。ヒトのFLK-1の類似体は、それが高い親和性でVEGFに結合するために、血管内皮細胞増殖因子受容体2(vascular endothelial cell growth factor receptor 2)またはVEGFR-2としても知られるキナーゼ挿入ドメイン含有受容体(kinase insert domain-containing receptor)KDRである。最後に、この受容体のネズミのバージョンはまた、NYKとも呼ばれている(Oelrichs et al., Oncogene 8(1):11~15, 1993)。VEGFおよびKDRは、血管内皮細胞の増殖と血管の形成および出芽に極めて重要な役割を果たすリガンド受容体のペアであり、それぞれ血管形成および血管新生と呼ばれる。

30

【0016】

血管新生は血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の過剰活性を特徴とする。VEGFは実はリガンドのファミリーからなる(Klagsburn and D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259~270, 1996)。VEGFは、高い親和力の膜貫通のチロシンキナーゼ受容体KDRと、Flt-1または血管内皮細胞増殖因子受容体1(VEGFR-1)としても知られる同類のfmsチロシンキナーゼ-1とを結合する。細胞培養および遺伝子ノックアウト実験により、各受容体は血管新生の異なる態様の一因となっていることが示されている。KDRはVEGFの分裂促進機能を媒介し、一方Flt-1は細胞癒着と関連するもの等の非分裂促進機能を調節するようである。KDRの抑制はしたがって分裂を促進するVEGFの活動のレベルを調節する。実際に、腫瘍増殖はVEGF受容体拮抗薬の抗血管新生効果により影響されやすいことが示されている(Kim et al., Nature 362, pp.841~8

40

50

44,1993)。

【0017】

固形腫瘍は、それ故、これらの腫瘍がその増殖を支えるために必要な血管の形成のための血管新生に依存するため、チロシンキナーゼ阻害薬により治療することができる。これらの固形腫瘍としては、単球性白血病、脳、尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭および肺の癌腫が挙げられ、肺腺癌および小細胞腺癌を含む。さらなる例として、Raf活性化腫瘍遺伝子(例えば、K-ras、erb-B)の過剰発現または活性化が見られる癌腫が挙げられる。これらの癌腫としては膵臓癌および乳癌が挙げられる。したがって、これらのチロシンキナーゼの阻害薬は、これらの酵素によって引き起こされる増殖性疾患の予防および治療に適している。VEGFの血管新生作用は腫瘍に限定されない。VEGFは糖尿病性網膜症における網膜内またはその付近に生ずる血管新生作用の主な原因となる。網膜内のこの血管増殖は視覚退化を最高にして失明に導く。眼のVEGFのmRNAおよびタンパク質のレベルは、霊長類における網膜静脈閉鎖症およびマウスにおける減少した $pO_2$ レベル等の新血管新生をもたらす条件により上昇する。抗VEGFモノクローナル抗体またはVEGF受容体免疫融合体の眼球内注射は、霊長類およびげっ歯類モデルの両方における眼の新血管新生を阻害する。ヒトの糖尿病性網膜症におけるVEGFの誘発の原因とは関係なく、眼のVEGFを阻害することは、この疾患の治療に対して適切である。

10

【0018】

VEGFの発現はまた、壊死の部位と隣接する動物およびヒトの腫瘍の低酸素領域において著しく増加する。加えて、VEGFは、腫瘍遺伝子のras、raf、srcおよび変異体p53(それらはすべて癌との闘いにおいて重要である)の発現により上方制御される。抗VEGFモノクローナル抗体は、ヌードマウスにおけるヒト腫瘍の増殖を阻害する。同じ腫瘍細胞が培養液中でVEGFを発現し続けるものの、その抗体はそれらの分裂速度を低下しない。したがって、腫瘍から誘導されたVEGFは自己分泌分裂促進因子としては機能しない。VEGFは、それ故そのパラ分泌血管内皮細胞の走化活性および分裂促進活性を通して血管新生を促進することによりインビボの腫瘍の増殖に寄与する。これらのモノクローナル抗体はまた、無胸腺マウスにおいて、一般的にはよく血管新生されていないヒト結腸癌の増殖を阻害し、接種した細胞から起こる腫瘍の数を減少する。

20

【0019】

細胞質のチロシンキナーゼドメインを取り除くために切断されているが膜アンカーを保持しているマウスKDR受容体のホモログである、Flk-1、Flt-1のVEGF結合コンストラクトのウイルス中の発現は、膜貫通内皮細胞VEGF受容体との異種二量体形成の優勢な負のメカニズムによって、マウスにおける移植可能な神経膠芽腫の増殖を事実上停止する。

30

【0020】

ヌードマウスにおける固形腫瘍として通常は増殖する胚性幹細胞は、両方のVEGF対立遺伝子がノックアウトされている場合は検知される腫瘍を生じない。総合すれば、これらのデータは固形腫瘍の増殖におけるVDGFの役割を示している。KDRまたはFlt-1の阻害は、病的血管新生に関与し、腫瘍の増殖は血管新生に依存することが知られているため、これらの受容体は、血管新生が全体的な病変の一部である疾患、例えば、炎症、糖尿病網膜血管新生、ならびにさまざまな形態の癌の治療に適している(Weidner et al., N.Engl.J.Med., 324, pp.1~8, 1991)。

40

【0021】

癌において固形腫瘍の増殖は血管形成に依存していることが示されている。(Folkman, J., J.Nat'l.Cancer Inst., 1990, 82, 4~6を参照)。その結果として、血管新生促進経路を標的とすることは、大きな未だ対処されていない医療の必要性のこれらの領域における新たな療法を提供するために幅広く追及されている戦略である。

【0022】

Rafは血管形成プロセスに関与している。内皮増殖因子(例えば、血管内皮増殖因子

50

VEGFまたは基本的な線維芽細胞増殖因子bFGF)は、受容体チロシンキナーゼ(例えばVEGFR-2)を活性化し、Ras/Raf/Mek/Erkキナーゼカスケードを通じてシグナルを送り、かつ内皮細胞をアポトーシスから守る(Alavi et al., (2003), Science 301, 94~96; Hood, J.D. et al., (2002), Science 296, 2404; Mikula, M. et al., (2001), EMBO J. 20, 1952; Hauser, M. et al., (2001), EMBO J. 20, 1940; Wojnowski et al., (1997), Nature Genet. 16, 293)。VEGFR-2のVEGFによる活性化は、腫瘍血管形成を開始するシグナル伝達経路における重要なステップである。VEGF発現は、腫瘍細胞にとって構成的であり、また、ある一定の刺激に応答して上方制御され得る。かかる刺激の1つは、低酸素状態であり、その場合VEGF発現は腫瘍および関連する宿主組織の両方において上方制御される。VEGFリガンドはVEGFR-2をその細胞外VEGF結合部位と結合することによって活性化する。これにより、VEGFRの受容体二量体化およびVEGFR-2の細胞内のキナーゼドメインにおけるチロシン残基の自己リン酸化がもたらされる。そのキナーゼドメインは、リン酸をATPからチロシン残基に移動するように機能し、かくして血管形成の開始を最終的に引き起こすVEGFR-2の下流のシグナル伝達タンパク質の結合部位を提供する(McMahon, G., The Oncologist, Vol.5, No.90001, 3~10, April 2000)。

10

## 【0023】

癌において固形腫瘍の増殖は血管形成に依存していることが示されている。(Folkman, J., J.Nat'l.Cancer Inst., 1990, 82, 4~6を参照されたい)。その結果として、血管新生促進経路を標的とすることは、大きな未だ対処されていない医療の必要性のこれらの領域における新たな療法を提供するために幅広く追及されている戦略である。

20

## 【0024】

固形腫瘍の血管新生および血管形成に関与するチロシンキナーゼの役割は興味を引く。最近までは、この分野における最大の興味は、血管内皮増殖因子(VEGF)ならびに血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)と称されるその受容体などの増殖因子に焦点が当てられていた。ポリペプチドであるVEGFは、in vitroにおいて内皮細胞のためのマイトジェン因子であり、in vivoにおいて血管新生応答を刺激する。VEGFはさらに不適切であるか異常な血管新生に結びついている(Pinedo, H.M et al., The Oncologist, Vol.5, No.90001, 1~2, 2000年4月)。VEGFRはタンパク質チロシンキナーゼ(PTK)である。PTKは細胞増殖および分化の調節に関与しているタンパク質中の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する(A.F.Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97~111; S.A.Courtneidge, Dev.Supp.I, 1993年, 57~64; J.A.Cooper, Semin.Cell Biol., 1994, 5(6)'377~387; R.F.Paulson, Semin.Immunol., 1995, 7(4), 267~277; A.C.Chan, Curr.Opin.Immunol., 1996, 8(3), 394~401)。

30

40

## 【0025】

3種のPTK受容体がVEGFに関して同定されている: VEGFR-1(Flt-1); VEGFR-2(Flk-1またはKDR)およびVEGFR-3(Flt-4)。これらの受容体は、血管新生に関与しており、シグナル伝達に関係している(Mustonen, T et al., J.Cell Biol.1995:129:895~898)。

## 【0026】

内皮細胞で主に発現される膜内外受容体PTKであるVEGFR-2が特に重要である。VEGFによるVEGFR-2の活性化は、腫瘍血管新生を開始するシグナル伝達経路において重要なステップである。VEGF発現は、腫瘍細胞にとって重要であり、さらに一定の刺激に対する応答でアップレギュレートされ得る。このような刺激の1つは、低酸

50

素状態であり、この場合、腫瘍と関連宿主組織の両方で、VEGF発現がアップレギュレートされる。VEGFリガンドは、その細胞外VEGF結合部位と結合することにより、VEGFR-2を活性化させる。これにより、VEGFRの受容体二量体化およびVEGFR-2の細胞内キナーゼドメインでのチロシン残基の自己リン酸化をもたらす。このキナーゼドメインは、ホスフェートをATPからチロシン残基へと移動させて、VEGFR-2の下流のシグナル伝達タンパク質の結合部位を提供して、血管形成の開始を最終的にもたらす(McMahon, G., *The Oncologist*, Vol. 5, No. 9 0 0 0 1, 3 ~ 1 0, 2 0 0 0年4月)。

【0027】

内皮特異性受容体型のチロシンキナーゼTie-2(またはTIE-2)のリガンドであるアンジオポイエチン1(Ang1)は、新規血管新生因子である(Davis et al., *Cell*, 1996, 87: 1161 ~ 1169; Partanenら, *Mol. Cell Biol.*, 12: 1698 ~ 1707(1992); 米国特許第5521073号; 同第5879672号; 同第5877020号; および同第6030831号)。その頭文字のTie(TIE)は「IgおよびEGFホモロジドメインを有するチロシンキナーゼ」を表す。Tieはもっぱら血管内皮細胞および初期の造血細胞中に発現する受容体型のチロシンキナーゼの種類を識別するために使用される。TIE受容体キナーゼは、鎖間のジスルフィド架橋結合により安定化された細胞外の折り畳み単位からなるEGF様のドメインおよび免疫グロブリン(Ig)様のドメインが存在することを特徴とする(Partanen et al., *Curr. Topics Microbiol. Immunol.*, 1999, 237: 159 ~ 172)。血管発達の初期段階にその機能を発揮するVEGFとは対照的に、Ang1およびその受容体TIE-2は血管発達の後期中すなわち血管リモデリング(リモデリングは形成された血管系の退縮および新たな欠陥の形成を指している)および成熟中に作用する(Yancopoulos et al., *Cell*, 1998, 93: 661 ~ 664; Peters, K.G., *Circ. Res.*, 1998, 83(3): 342 ~ 3; Suri et al., *Cell* 87, 1171 ~ 1180(1996))。

【0028】

内皮細胞(EC)および周皮細胞(PC)は、既存の血管からの成熟、発芽、連結および成長と相互作用し、それを司る(Jain, *Nat Med.* 2003年6月; 9(6): 685 ~ 93)。

【0029】

Ang1はTie-2のアゴニストであるので、内皮細胞およびその形成を安定化または促進する一方で、Ang2はTie-2のアンタゴニストであるので、内皮細胞およびその形成を不安定にする。Tie-2はVEGF駆動EC増殖に拮抗する。さもなければ、周皮細胞と相互作用するECは安定化され、もはやVEGFに応答しない。

【0030】

VEGFレベルが低く(刺激に十分でない)、VEGFR-2が活性でない場合には、Tie-2阻害剤は血管退縮をもたらすはずである。

【0031】

したがって、Tie-2の阻害は、血管新生によって開始される周皮細胞との相互作用および新しい血管系の成熟を中断するはずであり、それにより血管新生のプロセスを中断するはずであることが予期される。さらに、VEGFR-2のキナーゼドメイン結合部位における阻害は、チロシン残基のリン酸化を遮断し、血管新生の開始を阻止する働きをしよう。したがって、Tie-2および/またはVEGFR-2の阻害は腫瘍血管新生を妨げ、腫瘍増殖を遅延する、または完全に排除する働きをするはずである。

【0032】

受容体型チロシンキナーゼは異なる生物活性を有する多数の膜貫通受容体を含む。受容体型チロシンキナーゼの20種を上回る異なるサブファミリーが同定されている。HERサブファミリーと称される、1つのチロシンキナーゼサブファミリーは、EGFR、HER2、HER3およびHER4からなる。この受容体サブファミリーのリガンドには、上

10

20

30

40

50

皮増殖因子、TGF- $\beta$ 、アンフィレグリン、HB-EGF、ベータセルリンおよびヘレグリンが含まれる。INS-R、IGF-IRおよびIR-Rが該当するインスリンサブファミリーは、受容体型チロシンキナーゼの別のサブファミリーである。PDGFサブファミリーには、PDGF- $\alpha$ および- $\beta$ 受容体、CSFIR、c-kitならびにFLK-1が含まれる。さらに、キナーゼ挿入ドメイン受容体(KDR)、胎児肝臓キナーゼ-1(FLK-1)、胎児肝臓キナーゼ-4(FLK-4)およびfmsチロシンキナーゼ-1(flt-1)からなるFLKファミリーがある。PDGFとFLKファミリーとは、その類似性により、通常一緒に検討される。受容体型チロシンキナーゼに関する詳細な議論は、その開示が参照により本明細書に援用されるPlowmanらによる論文、DN&P7(6):334~339、1994を参照されたい。

10

## 【0033】

細胞質受容体型チロシンキナーゼも同様に、Src、Frk、Btk、Csk、Abl、Zap70、Fes/Fps、Fak、Jak、AckおよびLIMKなどの多数のサブファミリーからなる。これらのサブファミリーはそれぞれ、種々の受容体にさらに分類される。例えばSrcサブファミリーは最も大きなサブファミリーの1つである。これには、Src、Yes、Fyn、Lyn、Lck、Blk、Hck、FgrおよびYrkが含まれる。酵素のSrcサブファミリーは腫瘍形成と関連付けられて議論されている。細胞質受容体型チロシンキナーゼのより詳細な議論は、その開示が参照により本明細書に援用されるBohlenによる論文、Oncogene、8:2025~2031(1993)を参照されたい。

20

## 【0034】

受容体型チロシンキナーゼおよび細胞質受容体型チロシンキナーゼは共に、シグナル伝達経路に関与しており、癌、乾癬、過剰免疫応答および自己免疫疾患などの様々な疾患に関連している細胞の一部である。

## 【0035】

VEGFR-1(flt-1); VEGFR-2(Flk-1またはKDR)およびVEGFR-3(flt-4)と識別されたVEGFRのためのこれら3種のPTK(タンパク質チロシンキナーゼ)受容体のうち、VEGFR-2が特に重要である。

## 【0036】

したがって本発明の好ましい態様は、VEGFR-2活性が調節されないまたは妨げられることと関連している疾患を予防および/または治療するために、VEGFR-2を制御、調整および/または阻害するための方法に関する。

30

## 【0037】

さらに、ストレス活性化タンパク質キナーゼ(SAPK)経路がかなり重要である。SAPK(「junN末端キナーゼ」または「JNK」とも称される)は、c-jun転写因子の活性化およびc-junにより調節される遺伝子の発現をもたらす、シグナル伝達経路において最後から2番目のステップを意味するタンパク質キナーゼのファミリーである。特に、c-junは、遺伝毒性損傷により損傷を受けたDNAの修復に関与しているタンパク質をコードする遺伝子の転写に関与している。本願明細書に開示されているように、細胞においてSAPK活性を阻害する薬剤は、DNA修復を妨げ、電離放射線;シス白金、およびN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソ-グアニジン(MNNG)、メチルメタンスルホネート(MMS)などのアルキル化剤を含む、DNAと架橋するか、さもなければDNAを直接的に損傷する化学的薬剤;ならびに1- $\beta$ -アラビノフラノシルシトシン(AraC)などのDNA鎖終了剤、カンプトテシンなどのトポイソメラーゼ阻害剤、およびメトトレキセート(MTX)、5-フルオロウラシル(5-FU)などのヌクレオシド類似体またはそのような類似体の前駆体を含むDNA合成を妨害する薬剤など、DNA損傷を誘発することにより作用する癌治療法に対して細胞を感作させる。

40

## 【0038】

好ましくは、SAPK経路もまた癌細胞を含む一定の細胞の分裂応答に関与している。例えば、その細胞表面にEGF受容体を発現するヒトA549腫瘍細胞は、EGFに対し

50

て分裂によって応答する。しかしながら、SAPK経路が細胞内での優性阻害c-jun突然変異体の発現により阻害されると、分裂応答は、基部成長ではないが、阻害される。したがって、癌治療法に対する腫瘍細胞の感作に加えて、SAPK経路の阻害は、例えば、オートクリン増殖因子に反応しての腫瘍細胞の有糸分裂誘発も遮断することができ、このことにより、癌治療法により治療されている個人に治療の利点をもたらす。加えて、SAPK経路は、様々な転写因子の活性化をもたらすこともできるが、そのうちの数種は、細胞成長および増殖に関与している。

#### 【0039】

SAPK経路は紫外線および様々な癌治療法などの遺伝毒性薬剤に反応して活性化される(例えば、Derijard et al., Cell 76:1025~1037(1994); Adler et al., J. Biol. Chem. 270:26071~26077(1995); van Dam et al., EMBO J. 14:1798~1811(1995); Kharabandaら、Proc. Natl. Acad. Sci., USA 93:6898~6901(1996)参照)。SAPK(JNK)は、セリン残基63および73でc-junをリン酸化する(Smeal et al., Nature 354:494~496(1991))。次いで、SAPK経路におけるc-jun活性化から逆に作用して、SAPKはSAPKキナーゼ(SAPKK; JNKK)のリン酸化により活性化されるが、SAPKキナーゼはそれ自体、SAPKKキナーゼ(SAPKKK; JNKKK; MEKK1とも称され、本願明細書では「MEKK1」と称される; 参照により本願明細書に援用されるGenBank Accession No. U29671、さらに参照により本願明細書に援用される米国特許第5405941号明細書参照)のリン酸化により活性化される。経路の付加的な経路は、MEKK1の活性化を先導し(Liuら、Cell 87:565~576(1996))、下記で議論するように、MEKK1も第2の経路のための分岐点として働く。

#### 【0040】

それぞれ参照により本願明細書に援用されるSAPK1(JNK; SAPK1<sub>1</sub>; GenBank Accession No. 226318、参照により本願明細書に援用される米国特許第5534426号明細書も参照)、SAPK2(SAPK2<sub>1</sub>; U34821)およびSAPK3(SAPK3<sub>1</sub>; U34820)および関連アイソザイム、SAPK1<sub>2</sub>(U34822)、SAPK1<sub>1</sub>(U35004)、SAPK1<sub>2</sub>(U35005)、SAPK2<sub>1</sub>(U35002)、SAPK2<sub>2</sub>(U35003)およびSAPK3<sub>2</sub>(U34819)を含む様々なSAPKが記載されている(Gupta et al., EMBO J. 15:2760~2770(1996)参照; さらにCuenda et al., EMBO J. 16:295~305(1997)参照)。細胞での1種または複数のSAPKの活性化は、ストレス後のDNA修復および細胞生存に関与している様々な遺伝子の発現の誘発を伴い、これらには、c-jun(Chu et al., Mol. Endocrinol. 8:59(1994))、p21(Waf1/Cip1)(El-Deiry et al., Cancer Res. 55:2910(1995))、ATF2、ATF3(Gately et al., Brit. J. Cancer 70:1102(1994))、PCNA(Huang et al., Mol. Cell. Biol. 14:4233(1994))、サイクリン-A、サイクリン-D1(Herbert et al., Oncogene 9:1295(1994))、サイクリン-GおよびGADD153(Luethy and Holbrook, Cancer Res. 54:1902S(1994); Gately et al., 前記、1994)をコードする遺伝子が含まれる。

#### 【0041】

したがって、本願明細書に開示されているように、SAPK経路を阻害する組成物は、癌細胞における増殖、成長またはDNA修復を阻害するために有用であるので、このような損傷を含む癌細胞を死滅させる可能性を高めることができる。

#### 【0042】

p38(またはP38)(CSBPまたはRKとも)は、セリン/トレオニンマイトジ

10

20

30

40

50

エン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) であり、これは前炎症性サイトカインを制御することが判明している。p38 はリポ多糖類 (LPS) での処理の後にマウス単球内でチロシンリン酸化されるキナーゼとして初めて識別された。p38 とサイトカインに対する細胞応答との結びつきは、Saklatvala J. et al., Cell, 78: 1039~1049 (1994) により初めて証明されたが、それは IL-1 がタンパク質キナーゼカスケードを活性化して、おそらくはマイトジェン活性化タンパク質活性化タンパク質キナーゼ 2 (MAPKAPキナーゼ-2) により、小さい熱ショックタンパク質である Hsp27 のリン酸化をもたらすことを示した。精製キナーゼに由来するペプチド配列の分析により、これはマウス単球で LPS により活性化された p38 MAPK に関連していることが示された; Han, J et al., Science, 265: 808~811 (1994)。同時に、p38 MAPK 自体が紫外線への曝露および浸透圧衝撃を含む様々な細胞ストレスに反応して上流キナーゼにより活性化されることが判明し、Hsp27 を直接的にリン酸化するキナーゼのアイデンティティは、MAPKAPキナーゼ-2 と確認された; Rouse, J. et al., Cell, 78: 1027~1037 (1994)。次いで、SmithKline Beecham の研究者らが、p38 MAPK は、LPS 攻撃されたヒト単球からの TNF の産生を阻害する一連のピリジニルイミダゾール化合物の分子標的であることを示した; Lee, J et al., Nature, 372: 739~746。これは鍵となる重要な発見であり、p38 MAPK の数多くの選択的阻害剤の発見およびサイトカインシグナリングにおけるその役割の解明をもたらした。

#### 【0043】

今では、それぞれ別の遺伝子によりコードされる複数の形態の p38 MAPK ( ( 、 、 ) が、浸透圧ストレス、UV 光およびサイトカイン媒介事象を含む様々な刺激に対する細胞の応答に関与しているキナーゼカスケードの一部を形成することが知られている。これら 4 種の p38 のアイソフォームが、細胞内シグナル伝達の異なる態様を調節していると考えられる。その活性化は、他のキナーゼおよび転写因子を含む下流基質をリン酸化することにより、TNF - p38 機能などの前炎症性サイトカインの合成および産生をもたらすシグナリング事象のカスケードの一部である。p38 キナーゼを阻害する薬剤は、これらに限られないが TNF - 、IL-6、IL-8 および IL-1 を含むサイトカインの産生を *in vitro* および *in vivo* モデルで遮断することが判明している; Adams, J.L. et al., Progress in Medicinal Chemistry, 38: 1~60 (2001)。

#### 【0044】

末梢血単球 (PBMC) は、*in vitro* でリポ多糖類 (LPS 攻撃された人単球) により刺激されると、前炎症性サイトカインを発現および分泌することが判明している。LPS での刺激の前に PBMC が p38 阻害剤で予め処理されていると、p38 阻害剤はこの作用を有効に遮断する; Lee, J.C. et al., Int.J.Immunopharmacol., 10: 835~843 (1988)。炎症性疾患の動物モデルにおける p38 阻害剤の効力は、これらの阻害剤の作用を説明する、ベースとなっているメカニズムの研究を促進している。IL-1 および TNF に対する細胞の応答における p38 の役割が、ピリジニルイミダゾール阻害剤: 内皮細胞および IL-8 (Hashimoto, S. et al., J.Pharmacol.Exp.Ther., 293: 370~375 (2001))、線維芽細胞および IL-6 / GM-CSF / PGE2 (Beyaert, R.ら, EMBO J., 15: 1914~1923 (1996))、好中球および IL-8 (Albanyan, E.A. et al., Infect.Immun., 68: 2053~2060 (2000))、マクロファージおよび IL-1 (Caivano, M. および Cohen, P. et al., J.Immunol., 164: 3018~3025 (2000)) ならびに平滑筋細胞および RANTES (Maruoka, S. et al., Am.J.Respir.Crit.Care Med., 161: 659~668 (1999)) を使用して、炎症性応答に関する数多くの細胞系で研究されている。多くの疾患状態の破壊作用は前炎症性サイトカインの過剰産生により誘発される。この過剰産生を調節する p

38阻害剤の能力により、これらは疾患調整薬剤の優れた候補となっている。したがって、p38阻害剤は好ましくは、炎症、変形性関節症、慢性関節リウマチ、癌、自己免疫疾患を治療するために、さらに他のサイトカイン媒介疾患を治療するために有用である。

【0045】

Braf遺伝子が標的破壊されたマウスは成長中に血管欠損により死亡する(Wojnowski, L. et al., 1997, Nature genetics 16, p.293~296)。これらのマウスは、血管系の形成において欠損を示し、血管形成においては、例えば血管拡張および分化内皮細胞のアポトーシス死の増大を示す。

【0046】

シグナルトランスダクション経路を同定し他のシグナリング経路とのクロストークを発見するために、適切なモデルまたはモデル系が様々な科学者により開発されており、例えば、細胞培養モデル(例えば、Khawaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783~93)およびトランスジェニック動物モデル(例えば、White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064~7072)である。シグナルトランスダクションカスケードにおける特定のステップを試験するために、妨害性化合物をシグナル調節のために使用することができる(例えば、Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95~105)。本発明による化合物をさらに、動物および/または細胞培養モデルで、または本出願に挙げられている臨床障害のいずれかにおいて、キナーゼ依存性シグナルトランスダクション経路を試験するための試薬として使用することもできる。

【0047】

キナーゼ活性の測定は当業者が実行可能なよく知られている技術である。基質、例えばヒストン(例えば、Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, p.333~8)またはミエリン塩基性タンパク質を用いるキナーゼ活性検出のための一般的な試験系は、文献に十分に記載されている(例えば、Campos-Gonzalez, R.およびGlennay, Jr., J.R. 1992 J. Biol. Chem. 267, Page 14535)。

【0048】

キナーゼ阻害剤を同定するために様々なアッセイシステムを利用することができる(例えば、Walters et al., Nature Drug Discovery 2003, 2; p.259~266)。例えば、シンチレーション近接アッセイ(例えば、Sorget al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11~19)またはフラッシュプレートアッセイでは、ATPとの基質としてタンパク質またはペプチドの放射性リン酸化を測定することができる。阻害剤化合物の存在下では、シグナルは検出されないか、低い放射性シグナルが検出される。さらに、均一時間分解蛍光共鳴エネルギー転スファア(HTR-FRET)および蛍光偏光(FP)技術を実験系に有用である(例えば、Sillset al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191~214)。

【0049】

他の非放射性ELISAベースのアッセイ法は、特異的ホスホ抗体(AB)を使用する。ホスホ-ABはリン酸化基質のみに結合する。この結合は、二次的ペルオキシダーゼ複合抗体を用いて検出することができ、例えば化学発光により測定される(例えば、Rosset al., Biochem. J., 2002, 366, 977~981)。

【0050】

国際公開第02/44156号は、Tie-2および/またはVEGFR2阻害剤としてベンズイミダゾール誘導体を記載している。国際公開第99/32436号は、Raf-キナーゼ阻害剤として置換フェニル尿素誘導体を記載している。国際公開第02/062763号および国際公開第02/085857号は、rafキナーゼ阻害剤としてのキノリン-、イソキノリン-およびピリジルまたはフェニル尿素誘導体を記載している。ヘテロアール尿素が、国際公開第02/85859号では、p38キナーゼ阻害剤として

10

20

30

40

50

記載されている。国際公開第00/42012号および国際公開第00/41698号は、それぞれrafキナーゼ阻害剤およびp38キナーゼ阻害剤として -カルボキシアリール-ジフェニル-尿素を記載している。さらに、アリールおよびヘテロアリール置換されている尿素が、国際公開第99/32455号ではrafキナーゼ阻害剤として、国際公開第99/32110号ではp38キナーゼ阻害剤としてそれぞれ記載されている。さらに、ジフェニル尿素誘導体が国際公開第99/32463号および国際公開第99/32111号から知られている。

【0051】

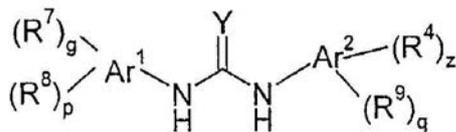
本発明は、アリールおよび/またはヘテロアリール誘導体の両方を含む一般にビスアリール尿素誘導体と記載される化合物を提供し、これらは、好ましくはキナーゼ阻害剤であり、さらに好ましくは本明細書で定義された1種または複数のキナーゼの阻害剤である。この阻害剤は、好ましくはヒトまたは獣医用途のための薬剤組成物において有用であり、そこでは、1種または複数のキナーゼ経路の阻害が例えばキナーゼにより媒介される腫瘍および/または癌細胞増殖の治療で指示される。特に、化合物は好ましくは、ヒトまたは動物固形腫瘍、例えばマウス癌の治療で使用することができる。それというのも、これらの癌の進行は、シグナルトランスダクションカスケードに依存しており、したがって前記カスケードのうち1種または複数を選択的に中断することによる、即ち、前記キナーゼのうち1種または複数を選択的に阻害することによる治療に影響されやすい。したがって、1種または複数のrafキナーゼ経路により仲介される疾患、特に癌、好ましくは充実性癌、例えば癌腫（例えば、肺、膵臓、甲状腺、膀胱または結腸の）、骨髄性障害（例えば骨髄性白血病）またはアデノーマ（例えば絨毛結腸アデノーマ）、病的血管形成および転移性細胞移動を治療するために、式Iの化合物またはその薬学的に許容できる塩を投与することができる。さらに、化合物は好ましくは、とりわけ補体活性依存性慢性炎症（Niculescu et al., (2002) Immunol. Res., 24: 191-199）およびHIV-1（ヒト免疫不全症ウイルス1型）誘発免疫不全症（Popiket al., (1998) J Virol, 72: 6406-6413）および感染症、A型インフルエンザウイルス（Pleschka, S. et al., (2001), Nat. Cell Biol., 3(3): 301-5）およびヘリコバクターピロリ感染（Wessler, S. et al., (2002), FASEB J., 16(3): 417-9）の治療で有用である。

【0052】

したがって、本発明の主題は式Iのビスアリール尿素誘導体ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含む立体異性体、好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくはその生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である：

【0053】

【化1】



【0054】

式中、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>は相互に独立に、5から14個の炭素原子を含む不飽和または芳香族環式炭化水素、および2から10個の炭素原子ならびにN、OおよびSから独立に選択される1種または複数のヘテロ原子、好ましくは1から5個のヘテロ原子を含有する不飽和または芳香族複素環残基であり、

R<sup>4</sup>は、式：(X-Ar<sup>3</sup>) - (R<sup>10</sup>)<sub>r</sub>の残基から独立に選択され、

ここで、

10

20

30

40

50

$Ar^3$  は、 $Ar^1$  および/または  $Ar^2$  に関して示された意味から独立に選択され、  
は、0、1または2であり、

$R^{10}$  は、 $R^8$  および  $R^9$  に関して示された意味から独立に選択され、

$r$  は、0、1、2、3、4または5であり；

$z$  は、0、1、2、3、4または5であり；

$R^7$  は、窒素原子を介して  $Ar^1$  に直接結合している窒素含有複素環部分であり、前記の窒素含有複素環部分は、 $Het^1$ 、 $Het^2$  および  $Het^3$  から独立に選択され、ここで、

$Het^1$  は、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1個または2個の付加的なヘテロ原子を含んでいてもよい5、6または7個の環原子を有する不飽和または芳香族複素環残基であり、この際、前記不飽和または芳香族複素環残基は、非置換であるか、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$  および  $OOCR^{15}$  からなる群から選択される1種または複数の置換基により置換されており、

$Het^2$  は、3から10個の炭素原子、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含んでいてもよい飽和、不飽和または芳香族二環残基であり、この際、前記二環残基は、非置換であるか、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$  および  $OOCR^{15}$  からなる群から選択される1種または複数の置換基により置換されており、

$Het^3$  は、2から6個の炭素原子、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含んでいてもよい飽和単環残基であり、この際、前記単環残基は、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R^{14}$  からなる群から選択される1種または複数の置換基により置換されており、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)_uA$  および  $OOCR^{15}$  から選択される1種または複数の置換基により置換されていてもよく

$R^8$  および  $R^9$  は独立に、 $H$ 、 $A$ 、3から7個の炭素原子を含むシクロアルキル、 $Hal$ 、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、 $C(Hal)_3$ 、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}COR^{13}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}SO_2A$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)R^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nSR^{11}$ 、 $CH=N-OA$ 、 $CH_2CH=N-OA$ 、 $(CH_2)_nNHOA$ 、 $(CH_2)_nCH=N-R^{11}$ 、 $(CH_2)_nOC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2OCF_3$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})C(R^{13})HCOOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2N(R^{12})CH_2COOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nN(R^{11})CH_2CH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $CH=CHCOOR^{13}$ 、 $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $CH=CHCH_2NR^{11}R^{12}$ 、 $CH=CHCH_2OR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(COOR^{13})COOR^{14}$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nN(CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2COOR^{13})COOR^{14}$ 、 $(CH_2)_nN(CH_2CONH_2)CO$

10

20

30

40

50

OR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>1 3</sup>C  
 OR<sup>1 4</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>1 3</sup>COOR<sup>1 4</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CHR<sup>1 3</sup>CH<sub>2</sub>OR<sup>1</sup>  
<sup>4</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NCO、Het<sup>9</sup>、OHet<sup>9</sup>、N(R<sup>1 1</sup>)H  
 et<sup>9</sup>、(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>Het<sup>9</sup>、O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>Het<sup>9</sup>、N(R<sup>1 1</sup>)(CR<sup>5</sup>  
 R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>Het<sup>9</sup>、(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>1 3</sup>、O  
 (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、NR<sup>1 1</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、O(CR<sup>5</sup>  
 R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>R<sup>1 3</sup>、NR<sup>1 1</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>R<sup>1 3</sup>、O(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>1 3</sup>、N  
 R<sup>1 1</sup>(CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>k</sub>OR<sup>1 3</sup>からなる群から選択され、ここで、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>はそれぞれ相互に独立に、HおよびAから選択され、

R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>は独立に、H、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar<sup>7</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het<sup>9</sup>か  
 らなる群から選択されるか、NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>では、

R<sup>1 1</sup>、R<sup>1 2</sup>は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、5、6または7員の  
 複素環を形成し、これは場合によって、N、OおよびSから選択される1または2個の付  
 加的なヘテロ原子を含有し、ここで、前記複素環残基は場合によって、A、R<sup>1 3</sup>、=O  
 、=Sおよび=N-R<sup>1 4</sup>から選択される1種または複数の置換基で置換され、

R<sup>1 3</sup>、R<sup>1 4</sup>は独立に、H、Hal、A、(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar<sup>8</sup>および(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>H  
 et<sup>9</sup>からなる群から選択され、

Aは、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルコキ  
 シ、アルコキシアルキルおよび飽和ヘテロシクリルからなる群から、好ましくはアルキル  
 、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、アルコキシおよびアルコキ  
 シアルキルからなる群から選択され、

Ar<sup>7</sup>、Ar<sup>8</sup>は相互に独立に、5から12個、好ましくは5から10個の炭素原子を  
 含む芳香族炭化水素残基であり、これは場合によって、A、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>1 5</sup>、  
 NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、COOR<sup>1 5</sup>、CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>COR<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>  
 CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>1 5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、S(  
 O)<sub>u</sub>AおよびOOCR<sup>1 5</sup>からなる群から選択される1種または複数の置換基により置  
 換されており、

Het<sup>9</sup>は、好ましくは1から3個のヘテロ原子、さらに好ましくは1または2個のヘ  
 テロ原子を含有し、ここで、ヘテロ原子は好ましくはN、OおよびSから、さらに好まし  
 くはNおよびOから選択される飽和、不飽和または芳香族複素環残基であり、ここで、  
 前記複素環残基は場合によって、A、R<sup>1 3</sup>、=O、=S、=N-R<sup>1 4</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>  
 、CN、OR<sup>1 5</sup>、NR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、COOR<sup>1 5</sup>、CONR<sup>1 5</sup>R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>CO  
 R<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>COR<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 5</sup>COR<sup>1 6</sup>、NR<sup>1 6</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>1 5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 5</sup>  
 R<sup>1 6</sup>、S(O)<sub>u</sub>AおよびOOCR<sup>1 5</sup>からなる群から選択される1種または複数の置  
 換基により置換されており、

R<sup>1 5</sup>、R<sup>1 6</sup>は独立に、H、Aおよび(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar<sup>6</sup>からなる群から選択され、  
 ここで、

Ar<sup>6</sup>は、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、t-ブチル、Hal、CN、O  
 H、NH<sub>2</sub>およびCF<sub>3</sub>からなる群から選択される1個または複数の置換基で場合によっ  
 て置換されている5または6員環の芳香族炭化水素であり、

k、nおよびmは、相互に独立に0、1、2、3、4または5であり、

Xは、結合を表すか、(CR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>)<sub>h</sub>または(CHR<sup>1 1</sup>)<sub>h</sub>-Q'-(CHR<sup>1 2</sup>)<sub>i</sub>であり、ここで、

Q'は、O、S、N-R<sup>1 5</sup>、(CHal<sub>2</sub>)<sub>j</sub>、(O-CHR<sup>1 8</sup>)<sub>j</sub>、(CHR<sup>1 8</sup>  
 -O)<sub>j</sub>、CR<sup>1 8</sup>=CR<sup>1 9</sup>、(O-CHR<sup>1 8</sup>CHR<sup>1 9</sup>)<sub>j</sub>、(CHR<sup>1 8</sup>CH  
 R<sup>1 9</sup>-O)<sub>j</sub>、C=O、C=S、C=NR<sup>1 5</sup>、CH(OR<sup>1 5</sup>)、C(OR<sup>1 5</sup>)(  
 OR<sup>2 0</sup>)、C(=O)O、OC(=O)、OC(=O)O、C(=O)N(R<sup>1 5</sup>)、  
 N(R<sup>1 5</sup>)C(=O)、OC(=O)N(R<sup>1 5</sup>)、N(R<sup>1 5</sup>)C(=O)O、CH  
 =N-O、CH=N-NR<sup>1 5</sup>、OC(O)NR<sup>1 5</sup>、NR<sup>1 5</sup>C(O)O、S=O、S  
 O<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1 5</sup>およびNR<sup>1 5</sup>SO<sub>2</sub>からなる群から選択され、ここで、

10

20

30

40

50

h、iは相互に独立に、0、1、2、3、4、5または6であり、  
 jは、1、2、3、4、5または6であり、  
 Yは、O、S、NR<sup>2 1</sup>、C(R<sup>2 2</sup>) - NO<sub>2</sub>、C(R<sup>2 2</sup>) - CNおよびC(CN)<sub>2</sub>から選択され、ここで、  
 R<sup>2 1</sup>は独立に、R<sup>1 3</sup>およびR<sup>1 4</sup>に対して与えられた意味から選択され、  
 R<sup>2 2</sup>は独立に、R<sup>1 1</sup>およびR<sup>1 2</sup>に対して与えられた意味から選択され、  
 gは、1、2または3、好ましくは1または2であり、  
 pは、0、1、2、3、4または5であり、  
 qは、0、1、2、3または4、好ましくは0、1または2であり、  
 uは、0、1、2または3、好ましくは0、1または2であり、  
 Halは独立に、F、Cl、BrおよびIからなる群から選択される]。

10

## 【0055】

好ましくは、本発明による化合物は、4 - (4 - {3 - [4 - (2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル] - ウレイド} - フェノキシ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド以外であり、好ましくはその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩および立体異性体以外である。

## 【0056】

本発明による化合物では、Het<sup>3</sup>は、好ましくは非置換および/または置換スクシンイミジル以外である

本発明による化合物では、Het<sup>3</sup>は、さらに好ましくは非置換スクシンイミジル以外である。

20

## 【0057】

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>および/またはR<sup>9</sup>は、好ましくは非置換および/または置換スクシンイミジル以外である

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>および/またはR<sup>9</sup>は、好ましくは非置換スクシンイミジル以外である

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはHet<sup>9</sup>は、さらに好ましくは非置換および/または置換スクシンイミジル以外である。

## 【0058】

本発明による化合物では、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはHet<sup>9</sup>は、さらに好ましくは非置換スクシンイミジル以外である。

30

## 【0059】

これに関連して、スクシンイミジルとの用語は、好ましくは、スクシンイミドイル、2, 5 - ジオキソ - ピロリジニルおよび/または2, 5 - ピロリジンジオニルを指し、さらに好ましくは、スクシンイミドイル、スクシンイミド - 1 - イル、2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イルおよび/または2, 5 - ピロリジンジオン - 1 - イルを指す。これに関連して、スクシンイミド - 1 - イル、2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イルおよび/または2, 5 - ピロリジンジオン - 1 - イルとの用語は、好ましくはそれぞれ、スクシンイミド - 1 - イル、2, 5 - ジオキソ - ピロリジン - 1 - イルおよび/または2, 5 - ピロリジンジオン - 1 - イルとの用語と同等と見なされるべきである。さらにこれに関連して、スクシンイミドイルおよびスクシンイミド - 1 - イルとの用語は好ましくは、それぞれ、スクシンイミジルおよびスクシンイミド - 1 - イルとの用語と同等と見なされるべきである。

40

## 【0060】

本明細書で使用される用語の「有効量」とは、例えば、研究者または臨床医学者によって探求されている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬剤または医薬品の量を意味する。さらに、用語の「治療有効量」とは、当該量を受けていない対応する被験者と比較して、疾患、障害、または副作用の改善された治療、回復、予防または改善、あるいは疾患または障害の前進の程度の減少をもたらす量を意味する。その用語はまた、正常な生理機能を高めるのに有効な量もその範囲に含める。

50

## 【0061】

本明細書で使用される用語の「アルキル」とは、1個から12個の炭素原子を有しており、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基によって任意選択で置換されており、多置換度が可能である直鎖または枝分れ鎖炭化水素を指す。本明細書で使用される「アルキル」の例としては、非限定で、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチルなどが挙げられる。

10

## 【0062】

本明細書で使用される用語の「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」とは、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する上で定義したアルキル基を好ましくは指す。本発明で有用な枝分れ鎖または直鎖の「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」基の例としては、非限定で、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、イソブチル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチルおよびイソペンチルが挙げられる。

## 【0063】

本明細書で使用される用語の「アルキレン」とは、1個から10個の炭素原子を有しており、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンおよび低級ペルフルオロアルキルを含む群から選択される置換基によって任意選択で置換されており、多置換度が可能である直鎖または枝分れ鎖の二価炭化水素基を指す。本明細書で使用される「アルキレン」の例としては、非限定で、メチレン、エチレン、*n*-プロピレン、*n*-ブチレンなどが挙げられる。

20

## 【0064】

本明細書で使用される用語の「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」とは、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子をそれぞれ含有する上で定義したアルキレン基を好ましくは指す。本発明で有用な「 $C_1 \sim C_6$ アルキレン」基の例としては、非限定で、メチレン、エチレンおよび*n*-プロピレンが挙げられる。

30

## 【0065】

本明細書で使用される用語の「ハロゲン」または「hal」とは、フッ素(F)、塩素(Cl)、臭素(Br)またはヨウ素(I)を好ましくは指す。

## 【0066】

本明細書で使用される用語の「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」とは、少なくとも1個のハロゲン(ハロゲンは、本明細書で定義した通りである)で置換されている少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する上で定義したアルキル基を指す。本発明で有用な枝分れ鎖または直鎖「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」基の例としては、非限定で、1種または複数のハロゲン、例えば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素で独立に置換されているメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよび*n*-ブチルが挙げられる。

40

## 【0067】

本明細書で使用される用語の「シクロアルキル」または「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」は、3から7個の炭素原子を有している非芳香族環状炭化水素であり、それは、結合の媒体となり得る $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカーを場合により含む。その $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、上で定義した通りである。典型的な「 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル」基としては、非限定で、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。本明細書で使用される用語の「シクロアルキル」は、また、1または2個の炭素原子がO、NおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子によって置換さ

50

れており、アルキル、=O、=Sおよび置換もしくは非置換イミノ基から好ましくは選択される1種または複数の置換基によって任意選択で置換されている上で定義したシクロアルキル基から好ましくは選択される飽和複素環基も好ましくは含む。

【0068】

本明細書で使用される用語の「C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキレン」とは、3から7個の炭素原子を有しており、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキルを含む群から選択される置換基によって任意選択で置換されており、多置換度が可能である非芳香族脂環式二価炭化水素基を指す。本明細書で使用される「シクロアルキレン」の例としては、非限定で、シクロプロピル-1,1-ジイル、シクロプロピル-1,2-ジイル、シクロブチル-1,2-ジイル、シクロペンチル-1,3-ジイル、シクロヘキシル-1,4-ジイル、シクロヘプチル-1,4-ジイルまたはシクロオクチル-1,5-ジイルなどが挙げられる。

10

【0069】

本明細書で使用される用語の「複素環式」または「ヘテロシクリル」とは、場合によって1種または複数の不飽和度を有し、場合によってS、SO、SO<sub>2</sub>、OまたはNから選択される1種または複数のヘテロ原子置換を含有しており、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキルスルファニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルフェニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基によって任意選択で置換されており、多置換度が可能である3から12員の複素環を好ましくは指す。上記環は、1種または複数のその他の「複素環式」環またはシクロアルキル環(単数または複数)に場合により縮合していてもよい。「複素環」部分の例としては、非限定で、テトラヒドロフラン、ピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ピロリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエン、などが挙げられる。

20

30

【0070】

本明細書で使用される用語の「ヘテロシクリレン」とは、場合により1種または複数の不飽和度を有し、場合によりS、SO、SO<sub>2</sub>、OまたはNから選択される1種または複数のヘテロ原子を含有しており、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキルを含む群から選択される置換基によって任意選択で置換されており、多置換度が可能である3から12員の複素環二価基を好ましくは指す。上記環は、1種または複数のベンゼン環または1種または複数の別の「複素環式」環またはシクロアルキル環に場合により縮合していてもよい。「ヘテロシクリレン」の例としては、非限定で、テトラヒドロフラン-2,5-ジイル、モルホリン-2,3-ジイル、ピラン-2,4-ジイル、1,4-ジオキサン-2,3-ジイル、1,3-ジオキサン-2,4-ジイル、ピペラジン-2,4-ジイル、ピペリジン-1,4-ジイル、ピロリジン-1,3-ジイル、モルホリン-2,4-ジイルなどが挙げられる。

40

【0071】

本明細書で使用される用語の「アリール」とは、好ましくは場合によって置換されてい

50

るベンゼン環を指すか、1種または複数の場合によって置換されているベンゼン環に縮合して、例えばアントラセン、フェナントレンまたはナフタレン環系を形成する場合によって置換されているベンゼン環系を指す。典型的な場合による置換基としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールが挙げられ、多置換度が可能である。「アリール」基の例としては、非限定で、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニル、ならびにそれらの置換誘導体が挙げられる。

10

## 【0072】

本明細書で使用される用語の「アリーレン」とは、好ましくはベンゼン環二価基を指すか、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールを含む群から選択される置換基により任意選択で置換され、多置換度が可能である1種または複数の場合によって置換されているベンゼン環に縮合したベンゼン環系二価基を指す。「アリーレン」の例としては、非限定でベンゼン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,8-ジイル、アントラセン-1,4-ジイルなどが挙げられる。

20

## 【0073】

本明細書で使用される用語の「アラルキル」とは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルリンカー( $C_1 \sim C_6$ アルキルは、本明細書で定義した通りである)を介して結合している本明細書で定義したアリール基またはヘテロアリール基を好ましくは指す。「アラルキル」の例としては、非限定で、ベンジル、フェニルプロピル、2-ピリジリルメチル、3-イソオキサゾリルメチル、5-メチル-3-イソオキサゾリルメチルおよび2-イミダゾリルエチルが挙げられる。

30

## 【0074】

本明細書で使用される用語の「ヘテロアリール」とは、単環式5から7員の芳香環を指すか、2個の上記単環式5から7員の芳香環を含む縮合二環式芳香環系を指す。これらのヘテロアリール環は、1種または複数の窒素、硫黄および/または酸素のヘテロ原子を含有し、窒素酸化物と硫黄酸化物および二酸化物とが許容されるヘテロ原子置換反応であり、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルスルファニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフェニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールおよびアリールからなる群から選択される最大3個のメンバーで場合によって置換されていてよく、多置換度が可能である。ここに使用される「ヘテロアリール」基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベン

40

50

ゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリルおよびそれらの置換された変種が挙げられる。

【0075】

本明細書で使用される用語の「ヘテロアリーレン」とは、好ましくは、5から7員の芳香環二価基を指すか、1種または複数の窒素、酸素または硫黄のヘテロ原子を含有し、窒素酸化物と硫黄一酸化物および硫黄二酸化物とが許容されるヘテロ芳香族置換反応であり、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、場合によってアルキルによって置換されているアミノ、カルボキシ、テトラゾリル、場合によってアルキルによって置換されているカルバモイル、場合によってアルキルによって置換されているアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択される置換基によって任意選択で置換されており、多置換度が可能である多環式複素環式芳香環二価基を指す。多環式芳香族環系では、1種または複数の環が1種または複数のヘテロ原子を含有していてもよい。ここに使用される「ヘテロアリーレン」の例は、フラン-2,5-ジイル、チオフェン-2,4-ジイル、1,3,4-オキサジアゾール-2,5-ジイル、1,3,4-チアジアゾール-2,5-ジイル、1,3-チアゾール-2,5-ジイル、ピリジン-2,4-ジイル、ピリジン-2,3-ジイル、ピリジン-2,5-ジイル、ピリミジン-2,4-ジイル、キノリン-2,3-ジイルなどである。

10

20

【0076】

本明細書で使用される用語の「アルコキシ」は、基  $R_aO-$  (ここで、 $R_a$  は上で定義したアルキルである) を好ましくは指し、用語の「 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ」とは、アルキル部分が、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義されているアルコキシ基を好ましくは指す。本発明で有用な典型的な  $C_1 \sim C_6$  アルコキシ基としては、非限定で、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシおよび  $t$ -ブトキシが挙げられる。

【0077】

本明細書で使用される用語の「ハロアルコキシ」は、基  $R_aO-$  (ここで、 $R_a$  は上で定義したハロアルキルである) を好ましくは指し、用語の「 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ」とは、ハロアルキル部分が、少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有する本明細書で定義されているハロアルコキシ基を好ましくは指す。本発明で有用な典型的な  $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ基としては、非限定で、1種または複数のハロ基によって置換されているメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシおよび  $t$ -ブトキシ、例えばトリフルオロメトキシが挙げられる。

30

【0078】

本明細書で使用される用語の「アラルコキシ」とは、基  $R_cR_bO-$  (ここで、 $R_b$  は上で定義したアルキルであり、 $R_c$  は上で定義したアリールである) を好ましくは指す。

【0079】

本明細書で使用される用語の「アリールオキシ」とは、基  $R_cO-$  (ここで、 $R_c$  は上で定義したアリールである) を好ましくは指す。

40

【0080】

本明細書で使用される用語の「アルキルスルファニル」とは、基  $R_aS-$  ( $R_a$  は上で定義したアルキルである) を好ましくは指し、用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルファニル」とは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有するここで定義したアルキルスルファニル基を好ましくは指す。

【0081】

本明細書で使用される用語の「ハロアルキルスルファニル」とは、基  $R_dS-$  ( $R_d$  は上で定義したハロアルキルである) を好ましくは指し、用語「 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルスルファニル」とは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有するこ

50

ここで定義したハロアルキルスルファニル基を好ましくは指す。

【0082】

本明細書で使用される用語の「アルキルスルフェニル」とは、基  $R_A S(O) -$  ( $R_A$  は上で定義したアルキルである) を好ましくは指し、用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルフェニル」とは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有するここで定義したアルキルスルフェニル基を好ましくは指す。

【0083】

本明細書で使用される用語の「アルキルスルホニル」とは、基  $R_A SO_2 -$  ( $R_A$  は上で定義したアルキルである) を好ましくは指し、用語「 $C_1 \sim C_6$  アルキルスルホニル」とは、アルキル部分が少なくとも1個、最大で6個の炭素原子を含有するここで定義したアルキルスルホニル基を好ましくは指す。

10

【0084】

本明細書で使用される用語の「オキソ」とは、基  $=O$  を好ましくは指す。

【0085】

本明細書で使用される用語の「メルカプト」とは、基  $-SH$  を好ましくは指す。

【0086】

本明細書で使用される用語の「カルボキシ」とは、基  $-COOH$  を好ましくは指す。

【0087】

本明細書で使用される用語の「シアノ」とは、基  $-CN$  を好ましくは指す。

【0088】

本明細書で使用される用語の「シアノアルキル」とは、基  $-R_B CN$  ( $R_B$  は上で定義したアルキレンである) を好ましくは指す。本発明で有用な典型的な「シアノアルキル」基としては、非限定で、シアノメチル、シアノエチルおよびシアノイソプロピルが挙げられる。

20

【0089】

本明細書で使用される用語の「アミノスルホニル」とは、基  $-SO_2 NH_2$  を好ましくは指す。

【0090】

本明細書で使用される用語の「カルバモイル」とは、基  $-C(O)NH_2$  を好ましくは指す。

30

【0091】

本明細書で使用される用語の「スルファニル」とは、基  $-S-$  を指すものとする。

【0092】

本明細書で使用される用語の「スルフェニル」とは、基  $-S(O)-$  を指すものとする。

【0093】

本明細書で使用される用語の「スルホニル」とは、基  $-S(O)_2-$  または  $-SO_2-$  を指すものとする。

【0094】

本明細書で使用される用語の「アシル」とは、基  $R_F CO-$  ( $R_F$  は本明細書で定義したアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである) を好ましくは指す。

40

【0095】

本明細書で使用される用語の「アロイル」とは、基  $R_C C(O)-$  ( $R_C$  は本明細書で定義したアリールである) を好ましくは指す。

【0096】

本明細書で使用される用語の「ヘテロアロイル」とは、基  $R_E C(O)-$  ( $R_E$  は本明細書で定義したヘテロアリールである) を好ましくは指す。

【0097】

本明細書で使用される用語の「アルコキシカルボニル」とは、基  $R_A OC(O)-$  ( $R_A$  は本明細書で定義したアルキルである) を好ましくは指す。

【0098】

50

本明細書で使用される用語の「アシルオキシ」とは、基  $R_F C(O)O -$  ( $R_F$  は本明細書で定義したアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである) を好ましくは指す。

## 【0099】

本明細書で使用される用語の「アロイルオキシ」とは、基  $R_C C(O)O -$  ( $R_C$  は本明細書で定義したアリールである) を好ましくは指す。

## 【0100】

本明細書で使用される用語の「ヘテロアロイルオキシ」とは、基  $R_E C(O)O -$  ( $R_E$  は本明細書で定義したヘテロアリールである) を好ましくは指す。

## 【0101】

本明細書で使用される用語の「カルボニル」または「カルボニル部分」とは、基  $C=O$  を好ましくは指す。

## 【0102】

本明細書で使用される用語の「チオカルボニル」または「チオカルボニル部分」とは、基  $C=S$  を好ましくは指す。

## 【0103】

本明細書で使用される用語の「アミノ」または「アミノ基」または「イミノ部分」とは、基  $NR_G R_G$  を好ましくは指し、ここで  $R_G$  および  $R_G$  は、互いに独立に、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、シアノアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アシルおよびアロイルからなる群から好ましくは選択される。 $R_G$  および  $R_G$  の両方が水素である場合、 $NR_G R_G$  はまた、「非置換アミノ部分」または「非置換アミノ基」を指す。 $R_G$  および/または  $R_G$  が水素以外である場合、 $NR_G R_G$  はまた、「置換アミノ部分」または「置換アミノ基」を指す。

## 【0104】

本明細書で使用される用語の「イミノ」または「イミノ部分」とは、基  $C=NR_G$  を好ましくは指し、ここで  $R_G$  は、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アルキレンシクロアルキル、シアノアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、アシルおよびアロイルからなる群から好ましくは選択される。 $R_G$  が水素である場合、 $C=NR_G$  はまた、「非置換イミノ部分」を指す。 $R_G$  が水素以外の残基である場合、 $C=NR_G$  はまた、「置換イミノ部分」を指す。

## 【0105】

本明細書で使用される用語の「不飽和」は、好ましくはエチレン性不飽和を指す。

## 【0106】

本明細書で使用される用語の「基」、「残基」および「ラジカル」または「基群」、「残基群」および「ラジカル群」は、技術的に習慣となっているままに、それぞれ同義語として通常通り使用される。

## 【0107】

本明細書で使用される用語の「場合によって」とは、その後記される事柄(単数または複数)が、起こっても起こらなくてもよく、起こる事柄および起こらない事柄の両方が含まれることを意味する。

## 【0108】

本明細書で使用される用語の「生理学的に機能する誘導体」とは、本発明の化合物の医薬品として許容される任意の誘導体、例えば、哺乳動物に投与されたとき本発明の化合物またはその活性代謝産物を(直接または間接的に)供給することができるエステルまたはアミドを好ましくは指す。かかる誘導体は、必要以上の実験をしないで、それが生理学的に機能する誘導体について教示する範囲内において本明細書に参照により組み込まれている *Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice* の教示を参照することにより、当業者には明らかである。これに関連して、

10

20

30

40

50

生理学的に機能する誘導体または薬学的に許容できる誘導体のさらに好ましい例は、本発明による化合物のプロドラッグおよび/または標識誘導体である。本発明による化合物の適切なプロドラッグおよび標識誘導体は、当技術分野で知られている方法により得ることができる。

【0109】

本明細書で使用される用語の「溶媒和物」とは、溶質（本発明においては、式Iの化合物またはその塩もしくは生理学的に機能する誘導体）および溶媒により形成されるさまざまな化学量論組成の複合体である。本発明のためのかかる溶媒は、溶質の生物活性を妨げないかもしれない。適当な溶媒の例としては、非限定で、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が挙げられる。好ましくは、使用される溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。適当な薬学的に許容される溶媒としては、非限定で、水、エタノールおよび酢酸が挙げられる。最も好ましくは使用される溶媒は水である。

10

【0110】

本明細書で使用される用語の「置換された」とは、名前が挙げられた1個または複数の置換基による置換を指し、特に明記しない限り多置換度が可能である。

【0111】

本明細書に記載されている化合物のいくつかは、1個または複数のキラル原子を含んでもよく、さもなければ、通常は鏡像異性体および/またはジアステレオマーである2種以上の立体異性体として存在してもよい。

【0112】

したがって、本発明の化合物としては、立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、ならびに精製した立体異性体、特に精製した鏡像異性体または立体異性体の濃厚な混合物、特に鏡像異性体の濃縮された混合物を含む。また、本発明の範囲に含まれるものとしては、上の式Iによって表される化合物の個々の異性体ならびにその完全または部分的な平衡混合物がある。本発明はまた、上の式により1種または複数のキラル中心が反転しているそれらの異性体との混合物として表される化合物の個々の異性体も対象とする。また、式Iの化合物のすべての互変異性体および互変異性体の混合物が、式Iおよび好ましくはそれに相当する式およびサブ式の化合物の範囲に含まれることは当然である。

20

【0113】

得られたラセミ化合物は、それ自体知られている方法によって機械的または化学的に異性体に分割することができる。ジアステレオマーは光学活性分割剤との反応によりラセミ混合物から好ましくは形成する。適当な分割剤の例は、光学活性酸、例えば酒石酸のD型およびL型、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、マレイン酸、乳酸など、またはさまざまな光学活性カンファースルホン酸、例えば - カンファースルホン酸などである。また、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）を充填したカラムを用いる鏡像異性体分離が有利であり、適当な溶離液の例は、ヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリル混合物である。

30

【0114】

ジアステレオマーの分離はまた、標準的な精製方法、例えばクロマトグラフィーまたは分別晶出などにより行うことができる。

40

【0115】

式Iの光学活性化合物を、上記の方法により、既に光学活性である出発材料を使用することによって得ることも勿論可能である。

【0116】

他に明示しない限り、式Iの化合物への言及は好ましくは、式I'、I''、I'''、I''''、およびI'''''の化合物への言及も含むものと理解されたい。他に明示しない限り、式I、I'、I''、I'''およびI'''''の化合物への言及は好ましくは、それに対応するサブ式、例えばサブ式I.1からI.20および好ましくは式IaからIzへの言及も含むものと理解されたい。また、使用および組成物を含む以下の実施形態は、式Iに関連して記載されているが、好ましくは式I'、I''、I'''および/またはI''''

50

、ならびにサブ式 I . 1 から I . 2 0、ならびに好ましくは式 I a から I z にも適用できることを理解されたい。

【 0 1 1 7 】

他に明示しない限り、式 I の化合物への言及は好ましくは、式 I ' ' ' ' ' の化合物への言及も含むものと理解されたい。他に明示しない限り、式 I、I'、I''、I'''、I''''、および I ' ' ' ' ' の化合物への言及は好ましくは、それに対応するサブ式、例えばサブ式 I . 1 から I . 2 0 および好ましくは式 I a から I z、式 I a a から I s s、および/または式 I t t から I w w への言及も含むものと理解されたい。また、使用および組成物を含む以下の実施形態は、式 I に関連して記載されているが、好ましくは式 I'、I''、I'''、I'''' および/または I ' ' ' ' '、好ましくはサブ式 I . 1 から I . 2 0、ならびに好ましくは式 I a から I z、式 I a a から I s s および/または式 I t t から I w w にも適用できることを理解されたい。

10

【 0 1 1 8 】

さらに好ましいのは、

$A r^1$  は独立に、5 から 1 2 個、好ましくは 6 から 1 0 個、特に 6 個の炭素原子を含む芳香族炭化水素ならびに 3 から 8 個、特に 4 から 6 個の炭素原子ならびに N、O および S から、特に N および O から独立に選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子、好ましくは 1 または 2 個のヘテロ原子を含有する不飽和または芳香族複素環残基であり、

$A r^2$  は、5 から 1 2 個、好ましくは 6 から 1 0 個、特に 6 個の炭素原子を有する芳香族炭化水素ならびに 2 から 8 個、特に 3 から 6 個、殊に 4 または 5 個の炭素原子および N、O および S から独立に選択されるか、特に N および O から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子、好ましくは 1 または 2 個のヘテロ原子を含む不飽和または芳香族複素環残基から独立に選択され、

20

$R^4$  は、式：  $(A r^3) - (R^{10})_r$  の残基から独立に選択され、

ここで、

$A r^3$  は、 $A r^1$  および/または  $A r^2$  に関して示された意味から独立に選択され、さらに好ましくは 5 から 1 4 個の炭素原子、好ましくは 6 から 1 0 個の炭素原子を含む非置換または置換、好ましくは置換不飽和または芳香族環式炭化水素；ならびに 2 から 1 0 個の炭素原子および N、O および S から、さらに好ましくは N および O から独立に選択される 1 種または複数のヘテロ原子、好ましくは 1 から 4 個のヘテロ原子、さらに好ましくは 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含む非置換または置換、好ましくは置換不飽和または芳香族複素環残基から独立に選択され、

30

は、0、1 または 2、好ましくは 0 または 1、特に 1 であり、

$R^{10}$  は、 $R^8$  および  $R^9$  に関して示された意味から独立に選択され、さらに好ましくは、H、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および  $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、好ましくは 1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  および特に、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  からなる群から選択されるか、および/または  $Het^9$ 、 $OHet^9$ 、 $N(R^{11})Het^9$ 、 $(CR^5 R^6)_k Het^9$ 、 $O(CR^5 R^6)_k Het^9$ 、 $N(R^{11})(CR^5 R^6)_k Het^9$ 、 $(CR^5 R^6)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CR^5 R^6)_k OR^{13}$ 、 $O(CR^5 R^6)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $NR^{11} (CR^5 R^6)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $O(CR^5 R^6)_k R^{13}$ 、 $NR^{11} (CR^5 R^6)_k R^{13}$ 、 $O(CR^5 R^6)_k OR^{13}$ 、 $NR^{11} (CR^5 R^6)_k OR^{13}$  からなる群から選択され、ここで

40

50

$R^5$ 、 $R^6$  はそれぞれ相互に独立に、HおよびAから選択され；

$r$  は、0、1、2、3、4または5、さらに好ましくは0、1、2または3、特に1、2または3であり；

$z$  は、0、1、2、3、4または5、好ましくは0、1、2、3、4または5、さらに好ましくは0、1、2または3、さらに一層好ましくは1、2または3、特に1であり；

$R^7$  は、窒素原子を介して $A r^1$  に直接結合している窒素含有複素環部分であり、前記の窒素含有複素環部分は、 $H e t^1$ 、 $H e t^2$  および $H e t^3$  から独立に選択され、ここで、

$H e t^1$  は、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含んでもよいが、好ましくは付加的なヘテロ原子を含まない5または6個の環原子を有する不飽和または芳香族複素環残基であり、この際、前記不飽和または芳香族複素環残基は、非置換であるか、A、 $R^{13}$ 、=O、=S、=N- $R^{14}$ 、Hal、 $N O_2$ 、CN、 $O R^{15}$ 、 $N R^{15} R^{16}$ 、 $C O O R^{15}$ 、 $C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{15} C O R^{16}$ 、 $N R^{15} C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{16} S O_2 A$ 、 $C O R^{15}$ 、 $S O_2 N R^{15} R^{16}$ 、 $S(O)_u A$  および $O O C R^{15}$  から選択されるか、さらに好ましくは、=O、=S、=N- $R^{14}$ 、Hal、 $N O_2$ 、CN、 $O R^{15}$ 、 $N R^{15} R^{16}$ 、 $C O O R^{15}$ 、 $C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{15} C O R^{16}$ 、 $N R^{15} C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{16} S O_2 A$ 、 $C O R^{15}$ 、 $S O_2 N R^{15} R^{16}$  および $S(O)_u A$  からなる群から選択される1種または複数の置換基により置換されており、

$H e t^2$  は、4から9個の炭素原子、さらに好ましくは5から8個の炭素原子、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい飽和、不飽和または芳香族二環残基であり、この際、前記の二環残基は、非置換であるか、A、 $R^{13}$ 、=O、=S、=N- $R^{14}$ 、Hal、 $N O_2$ 、CN、 $O R^{15}$ 、 $N R^{15} R^{16}$ 、 $C O O R^{15}$ 、 $C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{15} C O R^{16}$ 、 $N R^{15} C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{16} S O_2 A$ 、 $C O R^{15}$ 、 $S O_2 N R^{15} R^{16}$ 、 $S(O)_u A$  および $O O C R^{15}$  からなる群から選択される1種または複数の置換基により置換されているか、好ましくは1から6個の置換基により置換されており、

$H e t^3$  は、2から6個の炭素原子、好ましくは3から5個の炭素原子、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含んでもよい飽和単環残基であり、この際、前記の単環残基は、=O、=Sおよび=N- $R^{14}$  からなる群から選択される1種または複数の置換基、好ましくは1または2個の置換基により置換されており、場合によりA、 $R^{13}$ 、Hal、 $N O_2$ 、CN、 $O R^{15}$ 、 $N R^{15} R^{16}$ 、 $C O O R^{15}$ 、 $C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{15} C O R^{16}$ 、 $N R^{15} C O N R^{15} R^{16}$ 、 $N R^{16} S O_2 A$ 、 $C O R^{15}$ 、 $S O_2 N R^{15} R^{16}$  および $S(O)_u A$  から選択される1種または複数の置換基により置換されていてもよく、

$R^8$  および $R^9$  は独立に、H、A、3から7個の炭素原子を含むシクロアルキル、Hal、 $C H_2 H a l$ 、 $C H(H a l)_2$ 、 $C(H a l)_3$ 、 $N O_2$ 、 $(C H_2)_n C N$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n O(C H_2)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n N R^{11}(C H_2)_k N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n O(C H_2)_k O R^{11}$ 、 $(C H_2)_n N R^{11}(C H_2)_k O R^{12}$ 、 $(C H_2)_n C O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n C O O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n C O N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} C O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} C O N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} S O_2 A$ 、 $(C H_2)_n S O_2 N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n S(O)_u N R^{11} R^{12}$ 、 $(C H_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、 $(C H_2)_n O C(O) R^{13}$ 、 $(C H_2)_n C O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n S R^{11}$ 、 $(C H_2)_n N H O A$ 、 $(C H_2)_n N R^{11} C O O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n N(R^{11}) C H_2 C H_2 O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n N(R^{11}) C H_2 C H_2 O C F_3$ 、 $(C H_2)_n N(R^{11}) C(R^{13}) H C O O R^{12}$ 、 $(C H_2)_n N(R^{11}) C(R^{13}) H C O R^{11}$ 、 $(C H_2)_n N(C O O R^{13}) C O O R^{14}$ 、 $(C H_2)_n N(C O N H_2) C O O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n N(C O N H_2) C O N H_2$ 、 $(C H_2)_n N(C H_2 C O O R^{13}) C O O R^{14}$ 、 $(C H_2)_n N(C H_2 C O N H_2) C O O R^{13}$ 、 $(C H_2)_n$

10

20

30

40

50

$n$   $N(CH_2CONH_2)CONH_2$ 、 $(CH_2)_nCHR^{13}COR^{14}$ 、 $(CH_2)_nCHR^{13}COOR^{14}$  および  $(CH_2)_nCHR^{13}CH_2OR^{14}$  からなる群から選択され、かつ/または  $Het^9$ 、 $OHet^9$ 、 $N(R^{11})Het^9$ 、 $(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $O(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $N(R^{11})(CR^5R^6)_kHet^9$ 、 $(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CR^5R^6)_kOR^{13}$ 、 $O(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $O(CR^5R^6)_kR^{13}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kR^{13}$ 、 $O(CR^5R^6)_kOR^{13}$ 、 $NR^{11}(CR^5R^6)_kOR^{13}$  からなる群から選択され、ここで、 $R^5$  および  $R^6$  は、上記/下記で定義された通りであり、ここで、

$n$  および/または  $k$  は独立に、0、1、2、3または4、好ましくは0、1、2または3、さらに好ましくは0または2であり；

$X$  は、結合を表すか、 $(CR^{11}R^{12})_h$  または  $(CHR^{11})_h - Q' - (CHR^{12})_i$  であり、ここで、

$Q'$  は、 $O$ 、 $S$ 、 $N - R^{15}$ 、 $(CHHal_2)_j$ 、 $(O - CHR^{18})_j$ 、 $(CHR^{18} - O)_j$ 、 $CR^{18} = CR^{19}$ 、 $(O - CHR^{18}CHR^{19})_j$ 、 $(CHR^{18}CHR^{19} - O)_j$ 、 $C = O$ 、 $C = NR^{15}$ 、 $CH(OR^{15})$ 、 $C(OR^{15})(OR^{20})$ 、 $C(=O)N(R^{15})$ 、 $N(R^{15})C(=O)$ 、 $CH = N - NR^{15}$ 、 $S = O$ 、 $SO_2$ 、 $SO_2NR^{15}$  および  $NR^{15}SO_2$  からなる群から選択され、ここで、

$h$ 、 $i$  は相互に独立に、0、1、2、3、4、5または6、好ましくは0、1、2または3であり、

$j$  は、1、2、3、4、5または6、好ましくは1、2、3または4であり、

$q$  は、0、1または2、好ましくは0または1であり、

$g$  は、1または2、好ましくは1であり、

$p$  は、1、2または3、好ましくは1または2である、

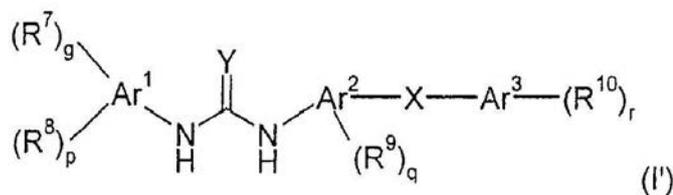
式 I の化合物ならびにその薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含む立体異性体、より好ましくはその塩および/またはその溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である。

【0119】

式 I の化合物としてさらに好ましいのは、式 I' の化合物である：

【0120】

【化2】



【0121】

[式中、 $Ar^1$ 、 $R^7$ 、 $g$ 、 $R^8$ 、 $p$ 、 $Y$ 、 $R^9$ 、 $q$ 、 $Ar^3$ 、 $X$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は、上記/下記と同様に定義され、好ましくは、 $X$  は、結合であるか、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $(CR^{11}R^{12})_j$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $N - R^{15}$ 、 $(CHHal)_j$ 、 $(CHAl_2)_j$ 、 $(O - CHR^{18})_j$ 、 $(CHR^{18} - O)_j$ 、 $CR^{18} = CR^{19}$ 、 $(O - CHR^{18}CHR^{19})_j$ 、 $(CHR^{18}CHR^{19} - O)_j$ 、 $C = O$ 、 $C = NR^{15}$ 、 $CH(OR^{15})$  から選択され、特に  $X$  は、結合であるか、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $N - R^{15}$ 、 $(CHHal)_j$ 、 $(CHAl_2)_j$ 、 $(O - CHR^{18})_j$ 、 $(CHR^{18} - O)_j$ 、 $C = O$ 、 $C = NR^{15}$ 、 $CH(OR^{15})$  から選択され、 $j$  は好ましくは1または2である]。

【0122】

式 I の化合物としてさらに好ましいのは、式 I'' の化合物：

10

20

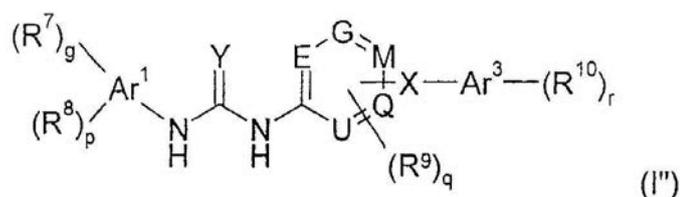
30

40

50

【 0 1 2 3 】

【 化 3 】



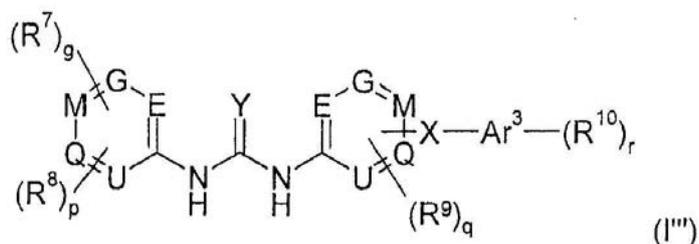
10

【 0 1 2 4 】

特に、式 I ' ' ' の化合物である

【 0 1 2 5 】

【 化 4 】



20

【 0 1 2 6 】

[ 式中、Ar<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、g、R<sup>8</sup>、p、Y、R<sup>9</sup>、q、Ar<sup>3</sup>、X、R<sup>10</sup> および r は、上記 / 下記と同様に定義され、ここで、E、G、M、Q および U はそれぞれ、相互に独立に、炭素原子および窒素原子から選択されるが、但し、各 E、G、M、Q および U を含有する 6 員環では、E、G、M、Q および U のうちの 1 種または複数が炭素原子であり、さらに、X ならびに好ましくは置換基 (R<sup>7</sup>)<sub>g</sub> および (R<sup>8</sup>)<sub>p</sub> は、それぞれ炭素原子に結合している ]。さらに好ましくは、R<sup>7</sup> で 1 回または複数回置換されている E、G、M、Q および U を含有する 6 員の環では、U は CR<sup>7</sup> であり、ここで、R<sup>7</sup> は上記 / 下記と同様に定義される。

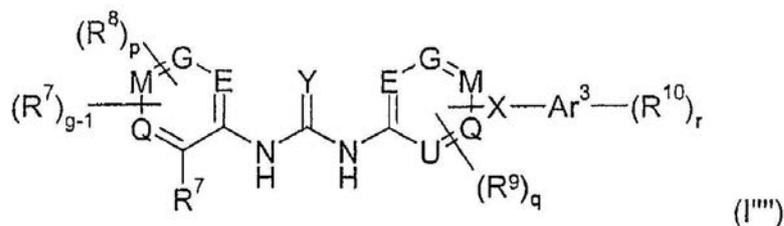
30

【 0 1 2 7 】

したがって、式 I ' ' ' ' の化合物が、式 I の化合物として特に好ましい：

【 0 1 2 8 】

【 化 5 】



40

【 0 1 2 9 】

[ 式中、各残基 R<sup>7</sup> は独立に、上記 / 下記で示されている意味から選択される ]。式中、g は、好ましくは 1 または 2、特に 1 である。

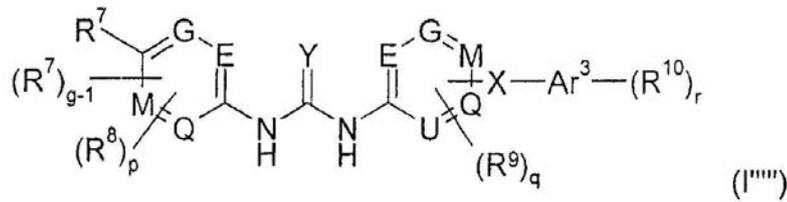
【 0 1 3 0 】

50

したがって、式 I の化合物として、式 I'''' の化合物が特に好ましい：

【 0 1 3 1 】

【 化 6 】



10

【 0 1 3 2 】

[ 式中、残基 R<sup>7</sup> はそれぞれ、上記 / 下記に示された意味から独立に選択される ]。この式中、g は、好ましくは 1 または 2、特に 1 である。

【 0 1 3 3 】

好ましくは、E、G、M、Q および U は、E および U が結合している炭素原子と一緒にあって、6 員の二価芳香環または窒素含有複素芳香環を構成する。好ましくは E、G、M、Q および U の 1 種または複数、さらに好ましくは E、G、M、Q および U の 2 個以上、特に E、G、M、Q および U の 3 個以上は炭素原子である。特に好ましくは、E、G、M、Q および U は、E および U が結合している炭素原子と一緒にあって、フェニレン、ピリジニレンおよびピリミジレンからなる群から選択される 6 員の芳香環または窒素含有複素芳香環を構成し、ここで、X は好ましくは炭素原子に結合している。置換基 R<sup>9</sup> は好ましくは炭素原子に結合している。

20

【 0 1 3 4 】

式 I の化合物において、用語アルキルは、非枝分れまたは枝分れのアルキル残基、好ましくは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個、好ましくは 1、2、3、4、5 または 6 個、より好ましくは 1、2、3 または 4 個、特に 1 または 2 個の炭素原子を含む非枝分れアルキル残基、または 3、4、5、6、7、8、9 または 10 個、好ましくは 3、4、5 または 6 個、より好ましくは 3 または 4 個の炭素原子を含む枝分れアルキル残基を好ましくは指す。そのアルキル残基は、特に 1 種または複数のハロゲン原子により例えば過ハロアルキルまで、1 種または複数のヒドロキシ基によりまたは 1 種または複数のアミノ基により場合によって置換されていることができ、そのすべてが場合によりアルキルにより置換され得る。アルキル残基がハロゲンにより置換されている場合、それは、アルキル残基の炭素原子の数により、1、2、3、4 または 5 個のハロゲン原子を通常含む。例えば、メチル基は、1、2 または 3 個のハロゲン原子を、エチル基 (2 個の炭素原子を含むアルキル残基) は、1、2、3、4 または 5 個のハロゲン原子を含むことができる。アルキル残基がヒドロキシ基によって置換されている場合は、それは、1 または 2 個、好ましくは 1 個のヒドロキシ基を通常は含む。そのヒドロキシ基がアルキルによって置換されている場合、そのアルキル置換基は、好ましくは 1 から 4 個の炭素原子を含み、好ましくは、置換されていないかハロゲンにより置換されており、より好ましいのは非置換である。アルキル残基がアミノ基によって置換されている場合、それは、1 または 2 個、好ましくは 1 個のアミノ基を通常は含む。そのアミノ基が、アルキルによって置換されている場合、そのアルキル置換基は、好ましくは 1 から 4 個の炭素原子を含み、好ましくは非置換であるかハロゲンによって置換されており、より好ましいのは非置換である。式 I の化合物に照らして、アルキルは、好ましくはメチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、イソプロピル、t-ブチル、2-アミノエチル、N-メチル-2-アミノエチル、N,N-ジメチル-2-アミノエチル、N-エチル-2-アミノエチル、N,N-ジエチル-2-アミノエチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチルおよび 2

30

40

50

- エトキシエチルからなる群から、さらに好ましくは 2 - ブチル、n - ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、ヘキシルおよび n - デシルから、より好ましくはメチル、エチル、トリフルオロメチル、イソプロピルおよび t - ブチルからなる群から選択される。

## 【0135】

式 I の化合物において、アルケニルは、好ましくはアリル、2 - または 3 - ブテニル、イソブテニル、s - ブテニル、さらに好ましくは 4 - ペンテニル、イソペンテニルおよび 5 - ヘキセニルからなる群から選択される。

## 【0136】

式 I の化合物において、アルキレンは、好ましくは非枝分れであり、より好ましくはメチレンまたはエチレンであり、さらにより好ましくはプロピレンまたはブチレンである。

10

## 【0137】

式 I の化合物において、アルキレンシクロアルキルは、好ましくは 5 から 10 個の炭素原子を有しており、好ましくは、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、さらに好ましくは、メチレンシクロペンチル、メチレンシクロヘキシルまたはメチレンシクロヘプチル、さらにまた、エチレンシクロプロピル、エチレンシクロブチル、エチレンシクロペンチル、エチレンシクロヘキシルまたはエチレンシクロヘプチル、プロピレンシクロペンチル、プロピレンシクロヘキシル、ブチレンシクロペンチルまたはブチレンシクロヘキシルである。

## 【0138】

式 I の化合物において、用語「アルコキシ」は、式 O - アルキル（ここでアルキルは、上で定義したアルキル基である）の基を好ましくは含む。より好ましくは、アルコキシは、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、2 - ブトキシ、t - ブトキシおよびそれらのハロゲン化、特に過ハロゲン化誘導体からなる群から選択される。好ましい過ハロゲン化誘導体は、O - CCl<sub>3</sub>、O - CF<sub>3</sub>、O - C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub>、O - C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>、O - C(CCl<sub>3</sub>)<sub>3</sub> および O - C(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub> からなる群から選択される。

20

## 【0139】

式 I の化合物において、用語「アルコキシアルキル」は、枝分れ残基および非枝分れ残基を好ましくは含み、より好ましいのは、式 C<sub>u</sub>H<sub>2u+1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>（式中、u および v は、互いに独立に 1 から 6 であり、特に好ましくは u = 1 であり、v は 1 から 4 である）の非枝分れ残基である。

30

## 【0140】

式 I の化合物において、用語「アルコキシアルキル」は、1 種または複数の水素原子が、ハロゲンにより例えば過ハロアルコキシアルキルまで置換されている、上で定義したアルコキシアルキル基を含む。

## 【0141】

式 I の化合物において、シクロアルキルは、好ましくは 3 ~ 7 個の炭素原子を有しており、好ましくはシクロプロピルまたはシクロブチル、さらに好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシル、さらにまたシクロヘプチルであり、特に好ましくはシクロペンチルである。用語の「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、好ましくは、また、1 または 2 個の炭素原子が、O、NH、NA および S（A は、上 / 下で定義した通りである）からなる群から選択されるヘテロ原子によって置換されている飽和複素環基を含む。ここに定義されるシクロアルキル残基は、場合によっては置換されていてよく、その置換基は、A、R<sup>13</sup>、= O、= S、= N - R<sup>14</sup>、CN および hal から好ましくは選択される。

40

## 【0142】

式 I の化合物において、Ar<sup>6</sup> から Ar<sup>8</sup> は、互いに独立に、A、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、S(O)<sub>u</sub>A および OOCR<sup>15</sup> からなる群から選択される 1 種または複数の置換基によって場合によって置換されているフェニル、ナフチルおよびビフェニルから好ましくは

50

選択される。

【0143】

式Iの化合物において、Het<sup>9</sup>は、好ましくは場合によって置換されている芳香族複素環残基、さらにより好ましくは場合によって置換されている飽和複素環残基である。置換飽和複素環残基において、その置換基は、A、R<sup>13</sup>、=O、=S、=N-R<sup>14</sup>、CNおよびhalから好ましくは選択される。さらにより好ましくは、Het<sup>9</sup>は、1-ピペリジル、4-ピペリジル、1-メチル-ピペリジン-4-イル、1-ピペラジル、1-(4-メチル)-ピペラジル、4-メチルピペラジン-1-イルアミン、1-(4-(2-ヒドロキシエチル))-ピペラジル、4-モルホリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-ピラゾリジニル1-(2-メチル)-ピラゾリジニル、1-イミダゾリジニルまたは1-(3-メチル)-イミダゾリジニル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、2-ピリダジル、4-ピリダジル、2-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ピリミジル、2-ピラジニルおよび3-ピラジニルからなる群から選択される。さらに好ましくは、上で定義したHet<sup>9</sup>は、A、R<sup>13</sup>、=O、=S、=N-R<sup>14</sup>、CNおよびhalから好ましくは選択される1個または複数の置換基によって場合によって置換されている。より好ましくは、Het<sup>9</sup>は、非置換であるか、=Oによって1回もしくは2回置換されているかのいずれかである。

10

【0144】

式Iの化合物において、飽和ヘテロシクリルは、Het<sup>9</sup>の定義において上で示した飽和基から好ましくは選択される、好ましくは置換または非置換の飽和ヘテロシクリル残基、より好ましくは非置換飽和ヘテロシクリル残基である。さらに好ましくは、上で定義した飽和ヘテロシクリルは、A、R<sup>13</sup>、=O、=S、=N-R<sup>14</sup>、CNおよびhalから好ましくは選択される1個または複数の置換基によって任意選択で置換されている。より好ましくは、飽和ヘテロシクリルは、非置換であるか、=Oによって1または2回置換されているかのいずれかである。

20

【0145】

式Iの化合物において、6から14個の炭素原子を含有する芳香族炭化水素、ならびに3から10個の炭素原子とN、OおよびSから独立に選択される1または2個のヘテロ原子を含有する、不飽和残基または芳香族複素環残基は、アリール、ヘテロアリールおよび/またはHetに対して本明細書で示した定義から好ましくは選択される。ヘテロアリールは、より好ましくは、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリル、インダゾリル、さらにより好ましくは、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよび/またはイミダゾリルである。アリールは、より好ましくは、場合によって置換されているベンゼン環または1種または複数の場合によって置換されているベンゼン環に縮合して、例えば、アントラセン、フェナントレン、またはナフタレン環系を形成する場合によって置換されているベンゼン環系を指す。さらにより好ましくは、アリールは、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ピフェニルからなる群から選択される。

30

40

【0146】

式Iの化合物において、Ar<sup>1</sup>は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、特に、フェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサゾリルからなる群から好ましくは選択される。

50

特に好ましくは、 $Ar^1$  はフェニルまたはピリジニルである。また、式 I の化合物では、 $Ar^1$  は好ましくは  $=O$ 、 $=S$  および  $/$  または  $=N-R^{1-4}$  で置換されたその誘導体から選択される。

【0147】

式 I の化合物では、 $Ar^2$  は好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、さらに好ましくはフェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルから選択される。また、式 I の化合物では、 $Ar^2$  は好ましくは  $=O$ 、 $=S$  および  $/$  または  $=N-R^{1-4}$  で置換されたその誘導体から選択される。

10

【0148】

式 I の化合物では、 $Ar^3$  は好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルならびにこれらの炭素縮環されている誘導体およびヘテロ縮環されている誘導体からなる群から、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルならびにその炭素縮環されている誘導体およびヘテロ縮環されている誘導体から、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルならびにその炭素縮環されている誘導体およびヘテロ縮環されている誘導体から選択される。これに関連して、炭素縮環されている誘導体とは、前記で示されている不飽和または芳香族炭素環または複素環部分が、不飽和または芳香族炭素環、好ましくは5員または6員の不飽和または芳香族炭素環と縮合している、例えば、シクロペンタジエニル縮合誘導体およびベンゾ縮合誘導体ならびに前記のシクロペンタジエニル縮合誘導体およびベンゾ縮合誘導体のジヒドロ- およびテトラヒドロ誘導体である縮環または縮合環系を指している。式 I の化合物では、 $Ar^3$  は好ましくはさらに、それらの  $=O$ 、 $=S$  および  $/$  または  $=N-R^{1-4}$  置換誘導体から選択される。

20

【0149】

式 I の化合物では、 $Ar^3$  はさらに好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルから、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルからなる群から選択される。式 I の化合物では、 $Ar^3$  は好ましくはさらに、それらの  $=O$ 、 $=S$  および  $/$  または  $=N-R^{1-4}$  置換誘導体から選択される。

30

【0150】

式 I の化合物では、 $Ar^7$  はさらに好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルから選択される。式 I の化合物では、 $Ar^7$  は好ましくはさらにそれらの  $=O$ 、 $=S$  および  $/$  または  $=N-R^{1-4}$  置換誘導体から選択される。

40

【0151】

式 I の化合物では、 $Ar^8$  は好ましくは、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよびイミダゾリルからなる群から、さらに一層好ましくは、フェニル、ピリジニルおよびピリミジルから、特に好ましくはフェニルおよびピリジニルから選択される。式 I の化合物では、 $Ar^8$  は好ましくはさらにそれらの  $=O$ 、 $=S$  および  $/$  または  $=N-R^{1-4}$  置換誘導体から選択される。

【0152】

$R^5$  および  $/$  または  $R^6$  が A である場合、A は好ましくは、それぞれ相互に独立に、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキルおよび飽和ヘテロシクリルからなる群から、さらに好ましくはアルキル、シクロアルキル、アルコキシおよびアルコキ

50

シアルキルから好ましくは選択され、特にアルキルである。

【0153】

好ましくは、1個の残基中でのhおよびiの合計は0を上回る。

【0154】

好ましくは、1個の残基中でのnおよびkの合計は0を上回る。

【0155】

R<sup>7</sup>では、Het<sup>1</sup>は好ましくは、1から4個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含んでいてもよいが、好ましくは付加的なヘテロ原子は含まない5または6個の環原子を有する不飽和または芳香族複素環残基である。

10

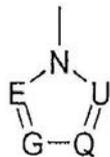
【0156】

Het<sup>1</sup>が非置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これは好ましくは、1から4個の窒素原子を含み、好ましくは他のヘテロ原子を含まない5員の不飽和または芳香族複素環残基から選択され、さらに好ましくはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、さらに一層好ましくはイミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルから選択され、特にイミダゾリル、ピラゾリルおよびトリアゾリルから選択される。Het<sup>1</sup>が非置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これはさらに一層好ましくは、

【0157】

【化7】

20



【0158】

から選択される

[式中、E、G、QおよびUは、相互に独立に窒素原子および炭素原子から、特にNおよびCHから選択されるが、但しE、G、QおよびUのうちの1個または複数は、窒素原子以外、特にN以外である]。

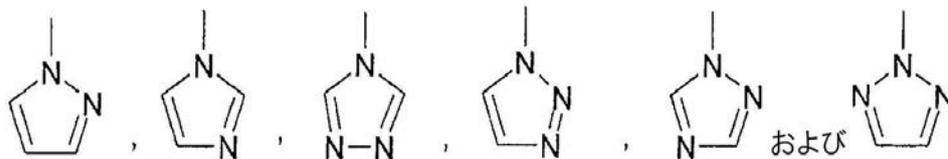
30

【0159】

Het<sup>1</sup>が非置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これはさらに一層好ましくは、

【0160】

【化8】



40

【0161】

から選択される。

【0162】

Het<sup>1</sup>が置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これは好ましくは1から4個の窒素原子を含み、好ましくは他のヘテロ原子を含まず、群 = O、= S および = N -

50

$R^{14}$  から選択される、かつ/または群 A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から選択される、1種または複数、好ましくは1から4個の置換基を含む5または6員の不飽和または芳香族複素環残基から選択される。

## 【0163】

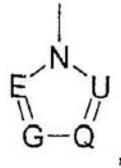
Het<sup>1</sup> が置換の不飽和または芳香族複素環残基である場合、これはさらに一層好ましくは、下記に示されている a)、a1)、b)、b1)、b2)、b3)、c)、c1) および d) から選択される：

a)

10

## 【0164】

## 【化9】



20

## 【0165】

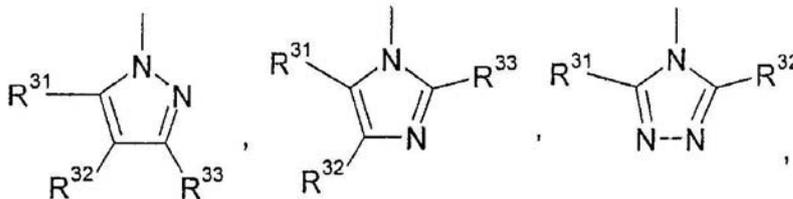
[式中、E、G、QおよびUは、相互に独立に窒素原子および炭素原子から、特にNおよび $CR^{30}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$  は独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択されるが、但しE、G、QおよびUのうちの1個または複数は窒素原子以外、特にN以外であり、さらに残基 $R^{30}$  および/または $R^{31}$ のうちの1個または複数は、H以外である]、

30

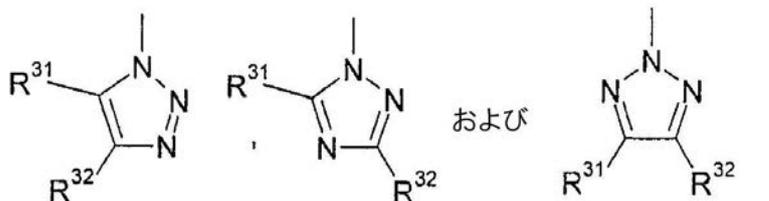
a1)

## 【0166】

## 【化10】



40



## 【0167】

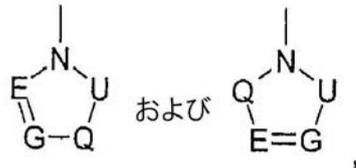
50

[式中、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R^{33}$ は独立に、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $O$   
 $R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $N$   
 $R^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ およ  
 び $S(O)_uA$ から、特に $A$ 、 $H$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、  
 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択されるが、但し $R^{31}$ 、 $R^{32}$ および $R$   
 $^{33}$ のうちの1個または複数は $H$ 以外である]、

b)

【0168】

【化11】



10

【0169】

[式中、 $E$ および $G$ は、相互に独立に $N$ および $CR^{30}$ から選択され、ここで、 $R^{30}$ は  
 独立に、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$   
 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}S$   
 $O_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特に $A$ 、 $H$ 、 $Hal$ 、  
 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$   
 から選択され、 $Q$ および $U$ は、相互に独立に、 $NR^{30}$ 、 $CR^{31}R^{32}$ 、 $C=O$ 、 $C=$   
 $S$ および $C=N-R^{14}$ から選択され、ここで、 $R^{14}$ は上記/下記と同様に定義され、  
 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は独立に、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、  
 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}C$   
 $ONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)$   
 $_uA$ から、特に $A$ 、 $H$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR$   
 $^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択されるが、但し、 $E$ 、 $G$ 、 $Q$ および $U$ のうちの1  
 種または複数は窒素原子以外であり、さらに残基 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ のうちの1  
 種または複数は $H$ 以外である]、

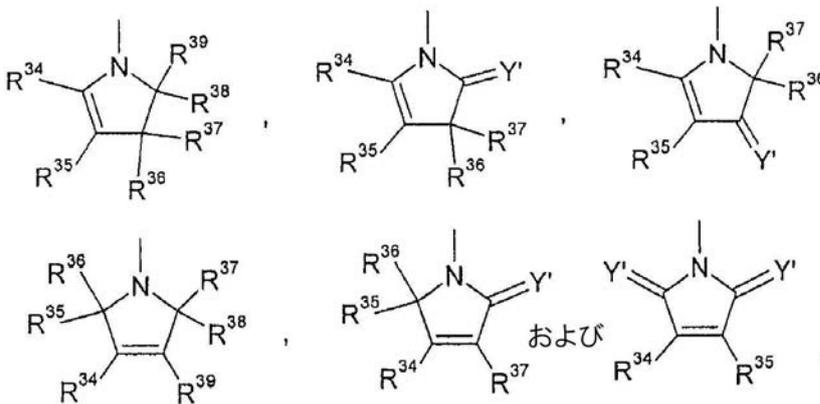
20

30

b1)

【0170】

【化12】



40

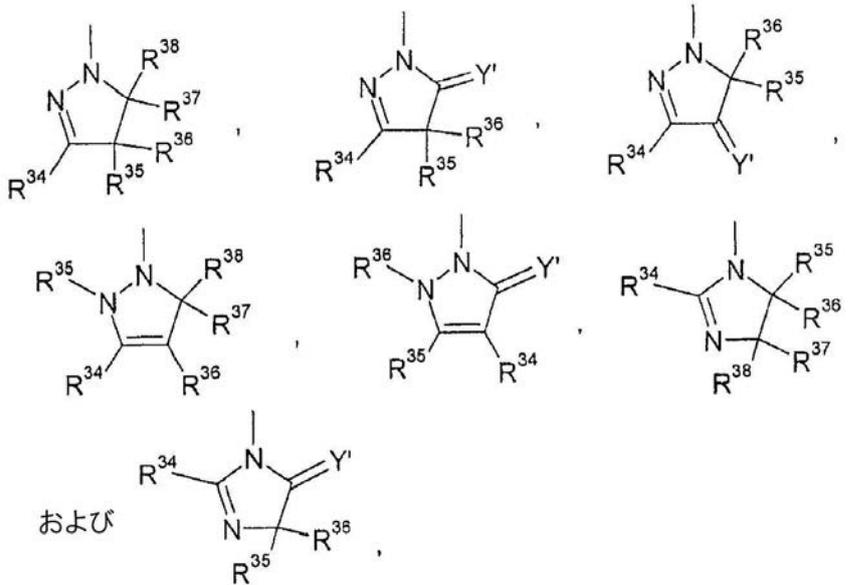
50

【 0 1 7 1 】

b 2 )

【 0 1 7 2 】

【 化 1 3 】



10

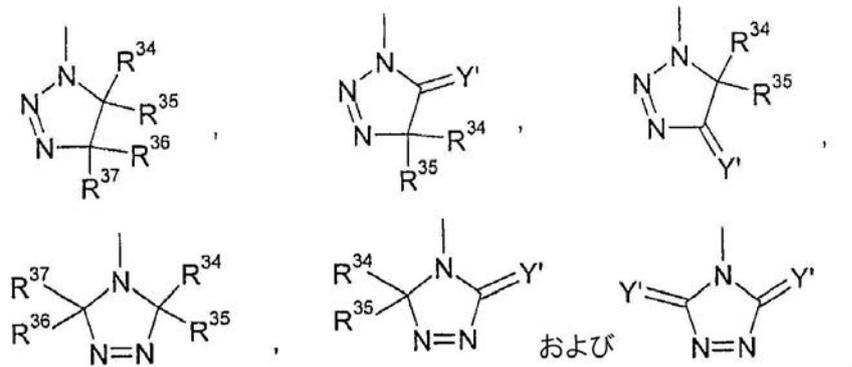
20

【 0 1 7 3 】

b 3 )

【 0 1 7 4 】

【 化 1 4 】



30

40

【 0 1 7 5 】

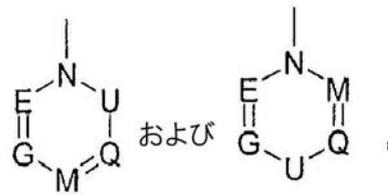
[ b 1 )、b 2 ) および b 3 ) では式中、置換基  $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$  および  $R^{39}$  は独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特に A、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $ONR^{15}R^{16}$  から選択されるが、但し、残基  $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{38}$  および  $R^{39}$  のうちの 1 種または複数は H 以外であり、 $Y'$  は独立に = O、= S および = N -  $R^{14}$  から選択され、ここで、 $R^{14}$  は上記 / 下記と同様に定義される ]、

c )

50

【 0 1 7 6 】

【 化 1 5 】



10

【 0 1 7 7 】

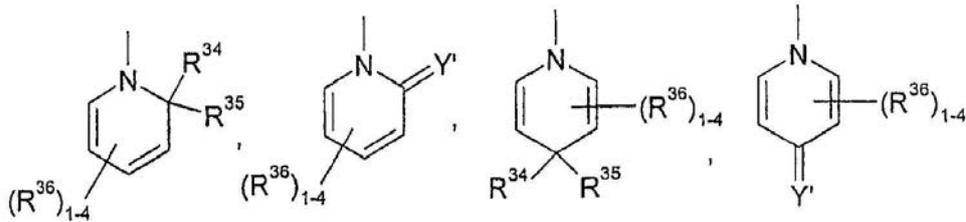
[式中、E、G、MおよびQは、相互に独立に、Nおよび $CR^{30}$ から選択され、ここで、 $R^{30}$ は独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択され、Uは、 $NR^{30}$ 、 $CR^{31}R^{32}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ および $C=N-R^{14}$ から選択され、ここで、 $R^{14}$ は上記/下記と同様に定義され、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ および $CONR^{15}R^{16}$ から選択されるが、但し、E、G、M、QおよびUのうちの1種または複数、好ましくはE、G、M、QおよびUのうちの2個以上は窒素原子以外であり、さらに、残基 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ のうちの1種または複数はH以外である]、

20

c 1 )

【 0 1 7 8 】

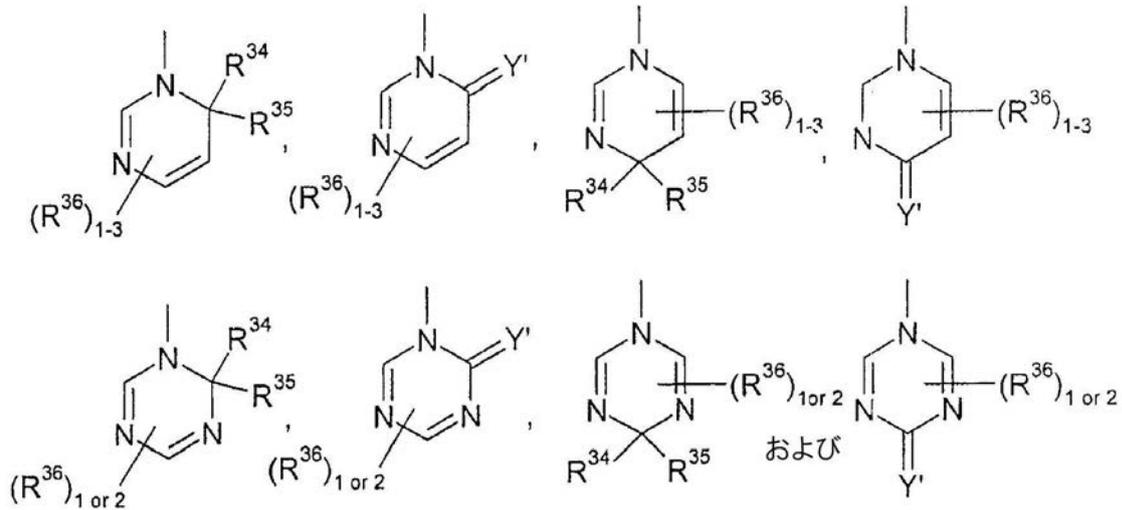
【 化 1 6 】



30

【 0 1 7 9 】

## 【化17】



10

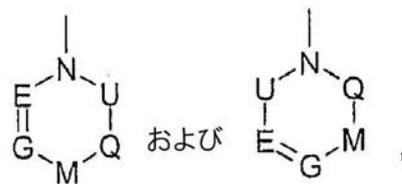
## 【0180】

[c1)では式中、置換基  $R^{34}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{36}$  は独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択されるが、但し、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{36}$  のうちの1種または複数はH以外であり、 $Y'$  は独立に = O、= S および = N -  $R^{14}$  から選択され、ここで  $R^{14}$  は上記/下記と同様に定義される]、  
d)

20

## 【0181】

## 【化18】



30

## 【0182】

[式中、E および G は、相互に独立に N および  $CR^{30}$  から選択され、ここで  $R^{30}$  は独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択され、M、Q および U は、相互に独立に  $NR^{30}$ 、 $CR^{31}R^{32}$ 、C = O、C = S および C = N -  $R^{14}$  から選択され、ここで、 $R^{14}$  は上記/下記と同様に定義され、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  は独立に、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、H、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択されるが、但し E、G、M、Q および U のうちの

40

50

1種または複数、好ましくはE、G、M、QおよびUのうちの2個以上は窒素原子以外であり、さらに残基 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ および $R^{32}$ のうちの1種または複数はH以外である。

【0183】

$R^7$ では、 $Het^2$ は好ましくは、4から10個、好ましくは5から9個の炭素原子、1から4個、好ましくは1から3個の窒素原子を含み、好ましくは他のヘテロ原子を含まない飽和、不飽和または芳香族二環残基であり、これは、群 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ から相互に独立に選択されるか、および/またはA、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ からなる群から選択される1種または複数、好ましくは1から4個の置換基を含む。飽和二環残基は好ましくは、ピシクロ[3.1.0]ヘキサン、ピシクロ[3.2.0]ヘプタン、ピシクロ[4.1.0]ヘプタン、ピシクロ[3.3.0]オクタン、ピシクロ[4.3.0]ノナンおよびピシクロ[4.4.0]デカンの非置換および置換モノアザ-、ジアザ-、トリアザ-およびテトラアザ誘導体から選択される。

10

【0184】

不飽和または芳香族二環残基は好ましくは、ピシクロ[3.1.0]ヘキセン、ピシクロ[3.2.0]ヘプテン、ピシクロ[4.1.0]ヘプテン、ピシクロ[3.3.0]オクテン、ピシクロ[4.3.0]ノネンおよびピシクロ[4.4.0]デセン、ピシクロ[3.2.0]ヘプタジエン、ピシクロ[4.1.0]ヘプタジエン、ピシクロ[3.3.0]オクタジエン、ピシクロ[4.3.0]ノナジエンおよびピシクロ[4.4.0]デカジエン、ピシクロ[4.3.0]ノナトリエンおよびピシクロ[4.4.0]デカトリエンおよびピシクロ[4.4.0]デカテトラエンの非置換および置換モノアザ-、ジアザ-、トリアザ-およびテトラアザ誘導体から選択される。不飽和または芳香族二環二環残基はさらに好ましくは、非置換および置換キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、フタラジニルならびにそれらのジヒドロ-、テトラヒドロ-、ヘキサヒドロ-およびオクタヒドロ誘導体；インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリルならびにそれらのジヒドロ-、テトラヒドロ-およびヘキサヒドロ誘導体；ならびにそれらのオキソ-およびジオキソ誘導体から選択される。アザピシクロ[4.3.0]ノナトリエンのジオキソ誘導体またはジヒドロ-イソインドールのジオキソ誘導体の好ましい例は、フタルイミドイル残基である。

20

30

【0185】

$Het^2$ が飽和または不飽和二環残基である場合、これは好ましくはさらに、ピシクロ[2.2.2]オクタン、ピシクロ[2.2.2]オクテンおよびピシクロ[2.2.2]オクタジエンの非置換および置換モノアザ-、ジアザ-およびトリアザ誘導体から選択され、これらは、群 $=O$ 、 $=S$ および $=N-R^{14}$ から相互に独立に選択されるか、および/またはA、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}COR^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2A$ 、 $COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$ および $S(O)_uA$ からなる群から選択される1種または複数、好ましくは1から4個の置換基を含む。前記のピシクロ[2.2.2]オクタンの非置換誘導体の好ましい例は、3-オキソ-2-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクト-2-イル残基である。

40

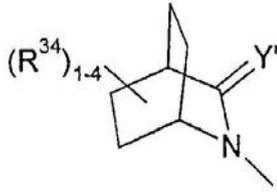
【0186】

$Het^2$ はさらに好ましくは、

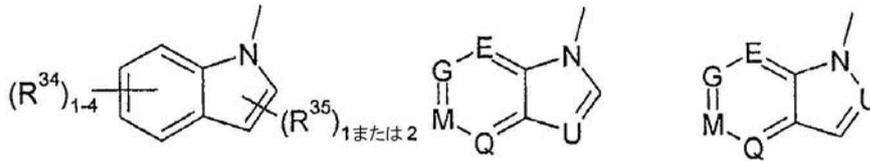
【0187】

【化19】

e)

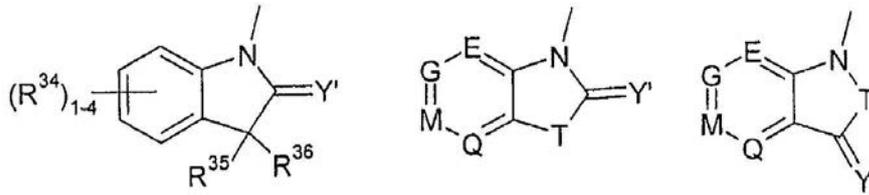


f)



10

g)

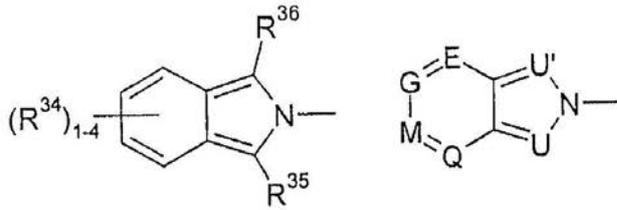


20

【0188】

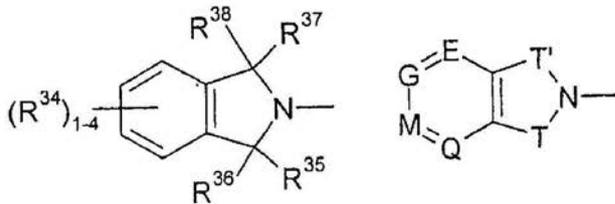
## 【化20】

h)

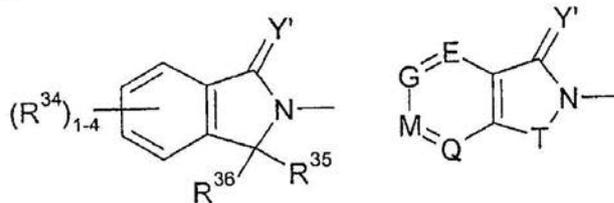


10

i)

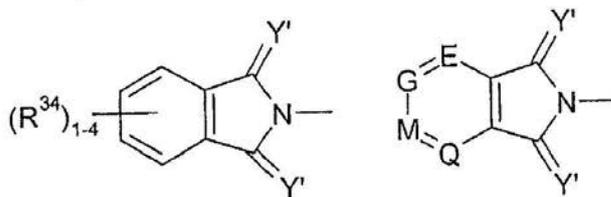


j)



20

およびk)



30

## 【0189】

から選択される

[式中、E、G、M、Q、UおよびU'は、相互に独立に、NおよびCR<sup>30</sup>から選択され、ここで、R<sup>30</sup>は独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択され、TおよびT'は、NR<sup>30</sup>、CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>から選択され、Y'は相互に独立に、=O、=Sおよび=N-R<sup>14</sup>から選択され、ここで、R<sup>14</sup>は上記/下記と同様に定義され、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>および/またはR<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>およびR<sup>38</sup>は独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>1</sup>

40

50

<sup>6</sup>、COOR<sup>15</sup> および CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> から選択されるが、但し E、G、M、Q、U、U'、T および T' のうちの 1 種または複数、2 個以上、特に 3 個以上は、窒素原子以外であり、さらに、残基 Het<sup>2</sup> は、4 個を上回る、好ましくは 3 個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、Het<sup>2</sup> は、全部で 1、2 または 3 個、特に 1 または 2 個の窒素原子を含む]。

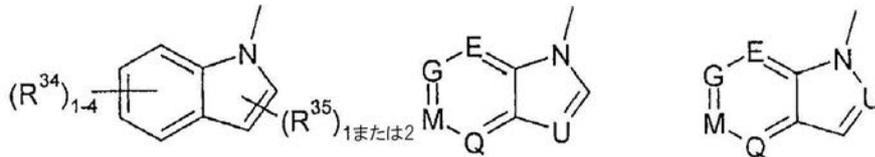
【0190】

Het<sup>2</sup> はさらに好ましくは

【0191】

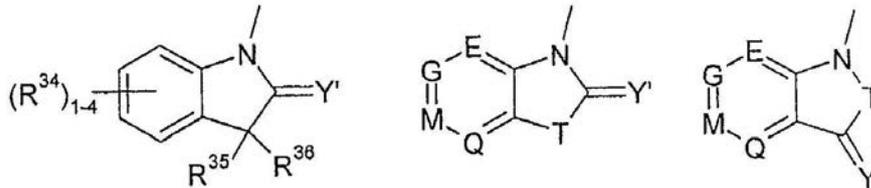
【化21】

f)



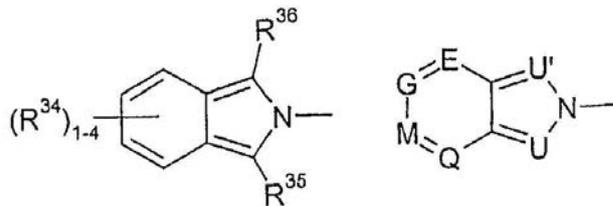
10

g)



20

h)

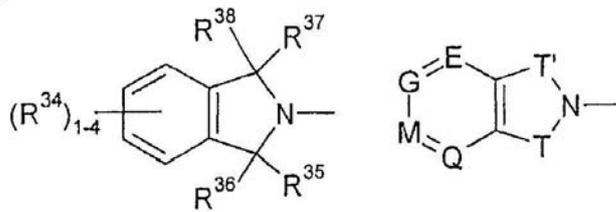


30

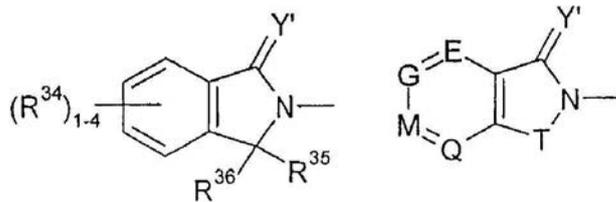
【0192】

## 【化22】

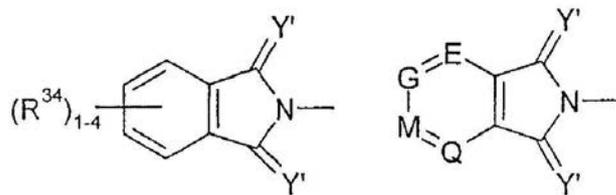
i)



j)



および k)



## 【0193】

から選択される

【式中、E、G、M、Q、UおよびU'は、相互に独立にNおよびCR<sup>30</sup>から選択され、ここで、R<sup>30</sup>は独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択され、TおよびT'はNR<sup>30</sup>、CR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>から選択され、Y'は相互に独立に=O、=Sおよび=N-R<sup>14</sup>から選択され、ここで、R<sup>14</sup>は上記/下記と同様に定義され、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>および/またはR<sup>34</sup>、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>およびR<sup>37</sup>は独立に、A、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>16</sup>SO<sub>2</sub>A、COR<sup>15</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>およびS(O)<sub>u</sub>Aから、特にA、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>およびCONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>から選択されるが、但しE、G、M、Q、U、U'、TおよびT'のうちの1種または複数、2個以上、特に3個以上は窒素原子以外であり、さらに残基Het<sup>2</sup>は、4個を上回る、好ましくは3個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、Het<sup>2</sup>は、全部で1、2または3個、特に1または2個の窒素原子を含む】。

## 【0194】

R<sup>7</sup>では、Het<sup>3</sup>は好ましくは、1から3個、好ましくは1または2個の窒素原子を含み、OおよびSから選択される1または2個の付加的なヘテロ原子を含んでいてもよい飽和5、6または7員の単環残基であり、=O、=Sおよび=N-R<sup>14</sup>からなる群から

10

20

30

40

50



<sup>5</sup>R<sup>16</sup> および S(O)<sub>u</sub>A から、特に A、H、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup> および CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> から選択されるが、但し E、G および Q のうちの 1 種または複数、好ましくは 2 個以上は窒素原子以外であり、さらに、e)、e 1) および e 2) での残基 Het<sup>3</sup> は、4 個を上回る、好ましくは 3 個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、e)、e 1) および e 2) での Het<sup>3</sup> は、全部で 1、2 または 3 個、特に 1 または 2 個の窒素原子を含む]。

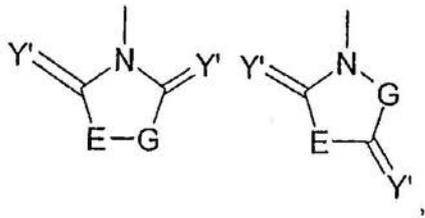
【0198】

さらに一層好ましくは、Het<sup>3</sup> は、

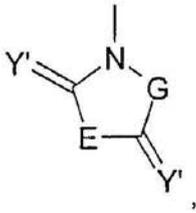
【0199】

【化 2 4】

f)

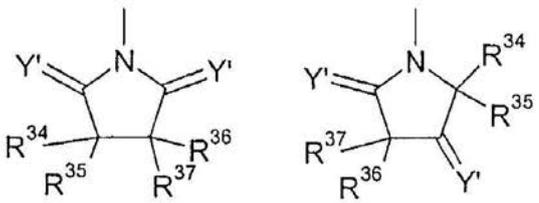


特に

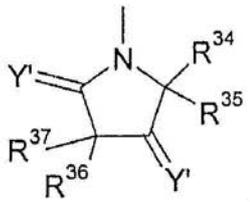


10

f1)



特に

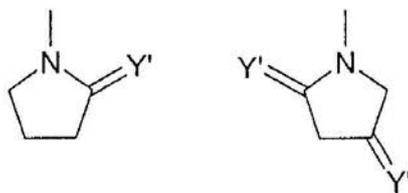


20

30

および

f2)



40

【 0 2 0 0 】

から選択される

[式中、EおよびGは、相互に独立にNR<sup>30</sup>およびCR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>から選択され、ここで、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>およびR<sup>32</sup>は独立にA、R<sup>13</sup>、Hal、NO<sub>2</sub>、CN、OR<sup>15</sup>、NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、COOR<sup>15</sup>、CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、NR<sup>15</sup>COR<sup>16</sup>、NR<sup>1</sup>

50

$^5\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  および  $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$  から、特に  $\text{A}$ 、 $\text{H}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$  および  $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  から選択され、 $\text{Y}'$  は相互に独立に  $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$  および  $=\text{N}-\text{R}^{14}$  から選択され、ここで  $\text{R}^{14}$  は上記/下記と同様に定義され、 $\text{R}^{34}$ 、 $\text{R}^{35}$ 、 $\text{R}^{36}$  および  $\text{R}^{37}$  は独立に  $\text{A}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  および  $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$  から、特に  $\text{A}$ 、 $\text{H}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$  および  $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$  から選択されるが、但し  $\text{E}$  および  $\text{G}$  のうちの 1 個または複数は窒素原子以外であり、さらに、 $f)$ 、 $f1)$  および  $f2)$  での残基  $\text{Het}^3$  は、4 個を上回る、好ましくは 3 個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、 $e)$ 、 $e1)$  および  $e2)$  での  $\text{Het}^3$  は、全部で 1、2 または 3 個、特に 1 または 2 個の窒素原子を含む]。

10

【0201】

好ましくは、 $e)$ 、 $e1)$  および  $e2)$  での残基  $\text{Het}^3$  は、4 個を上回る、好ましくは 3 個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、 $e)$ 、 $e1)$  および  $e2)$  での  $\text{Het}^3$  は、全部で 1、2 または 3 個、特に 1 または 2 個の窒素原子を含む。

【0202】

好ましくは、 $f)$ 、 $f1)$  および  $f2)$  での残基  $\text{Het}^3$  は、3 個を上回る、好ましくは 2 個を上回る窒素原子を含まない。さらに一層好ましくは、 $f)$ 、 $f1)$  および  $f2)$  での  $\text{Het}^3$  は、全部で 1 または 2 個、特に 1 個の窒素原子を含む。

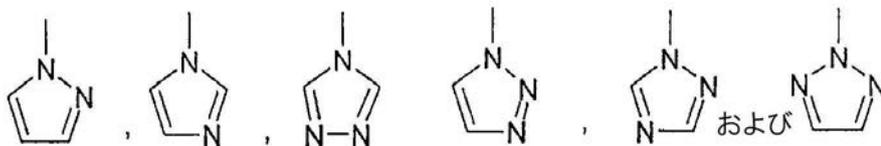
20

【0203】

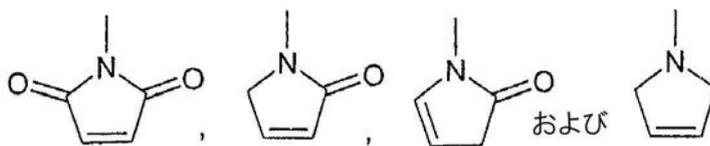
特に好ましくは、 $\text{Het}^1$  は、

【0204】

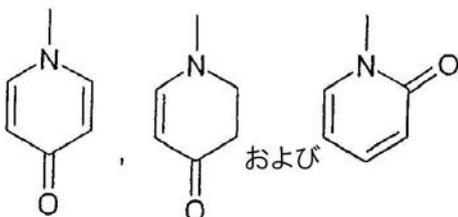
【化25】



および/または



および/または



30

40

【0205】

および/またはこれらの、 $\text{A}$ 、 $\text{R}^{13}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{OR}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{COOR}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  および  $\text{S}(\text{O})_u\text{A}$  から、特に  $\text{A}$ 、 $\text{Hal}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{O}$

50

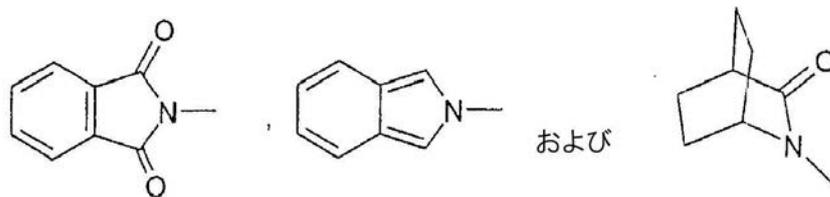
$R^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択される 1 から 4 個、好ましくは 1 から 3 個、特に 1 または 2 個の置換基を含む誘導体から選択される。

【0206】

特に好ましくは、 $Het^2$  は、

【0207】

【化26】



10

【0208】

および/またはこれらの、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2$ 、 $A$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特に  $A$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択される 1 から 4 個、好ましくは 1 から 3 個、特に 1 または 2 個の置換基を含む誘導体から選択される。

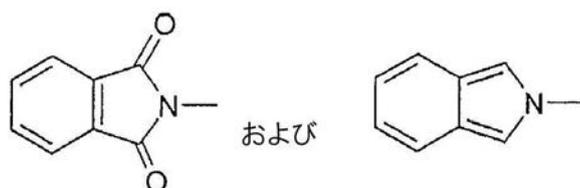
20

【0209】

さらに一層好ましくは、 $Het^2$  は、

【0210】

【化27】



30

【0211】

および/またはこれらの、 $A$ 、 $R^{13}$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2$ 、 $A$ 、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特に  $A$ 、 $Hal$ 、 $NO_2$ 、 $CN$ 、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択される 1 から 4 個、好ましくは 1 から 3 個、特に 1 または 2 個の置換基を含む誘導体から選択される。

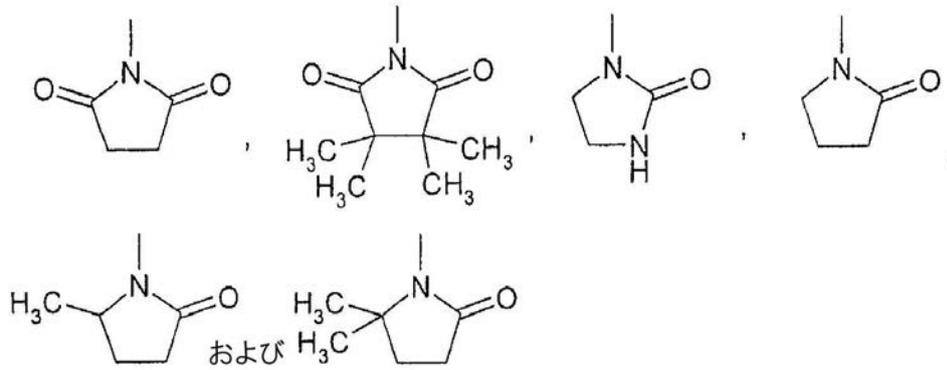
【0212】

特に好ましくは、 $Het^3$  は、

【0213】

40

## 【化28】



10

## 【0214】

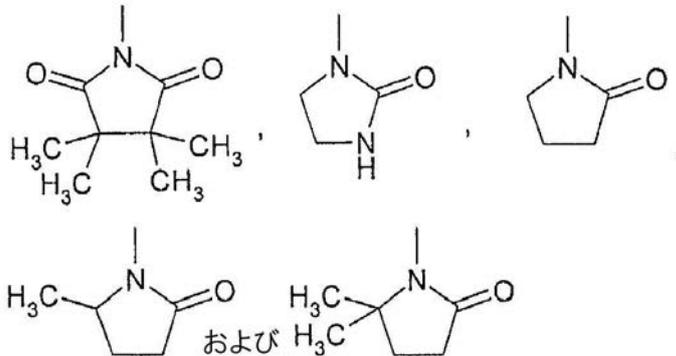
および/またはこれらの、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2$ 、A、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択される1から4個、好ましくは1から3個、特に1または2個の置換基を含む誘導体から選択される。

## 【0215】

特に好ましくは、Het<sup>3</sup>は、

## 【0216】

## 【化29】



30

## 【0217】

および/またはこれらの、A、 $R^{13}$ 、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$ 、 $CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{15}CONR^{15}R^{16}$ 、 $NR^{16}SO_2$ 、A、 $SO_2NR^{15}R^{16}$  および  $S(O)_uA$  から、特にA、Hal、 $NO_2$ 、CN、 $OR^{15}$ 、 $NR^{15}R^{16}$ 、 $COOR^{15}$  および  $CONR^{15}R^{16}$  から選択される1から4個、好ましくは1から3個、特に1または2個の置換基を含む誘導体から選択される。

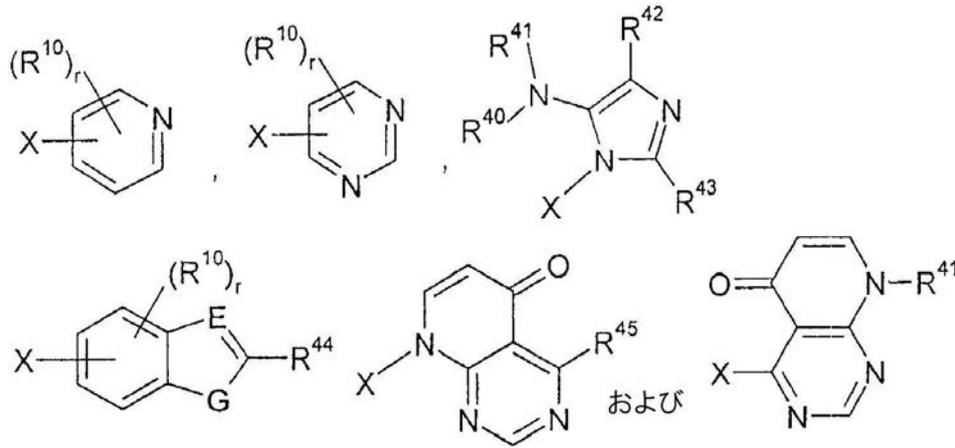
40

## 【0218】

本発明では、X-Ar<sup>3</sup>は好ましくは、

## 【0219】

## 【化30】



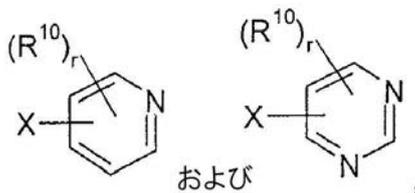
10

## 【0220】

からなるか、さらに好ましくは、

## 【0221】

## 【化31】



20

## 【0222】

からなる群から選択される

[式中、X、 $R^{10}$  および  $r$  は上記/下記と同様に定義され；Eは、Nおよび $CR^{30}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$  は上記/下記と同様に定義され、特にHまたはAであり；Gは $NR^{30}$  および $CR^{31}R^{32}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  および $R^{32}$  は上記/下記と同様に定義され； $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$  および $R^{45}$  は相互に独立に、 $R^8$ 、 $R^9$  および $R^{10}$  に関して示された意味から選択される。さらに好ましくは、Xは結合またはOであり； $R^{10}$  はHであるか、好ましくはA、Hal、 $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$  から、特に $CONR^{11}R^{12}$  から選択され； $r$  は0、1または2、特に1または2であり； $R^{40}$ 、 $R^{41}$  および $R^{43}$  は相互に独立に、H、A および $R^{13}$  から選択され； $R^{10}$  および $R^{42}$  は相互に独立に、H、 $R^{13}$ 、A、Hal および $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$  から、特にH、A、 $CONR^{11}R^{12}$ 、CO 40  
NHA およびCONHMeから選択され； $R^{44}$  は好ましくは、 $(CH_2)_n NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}CONR^{11}R^{12}$  および $(CH_2)_n NR^{11}COOR^{13}$  から、特に $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{13}$  および $NR^{11}COOA$ から選択され； $R^{45}$  は好ましくは、A、Hal、 $(CH_2)_n NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}COOR^{13}$  および $NR^{11}R^{12}$  から、特に $NR^{11}R^{12}$ 、NHA および $NH_2$  から選択される]。

30

40

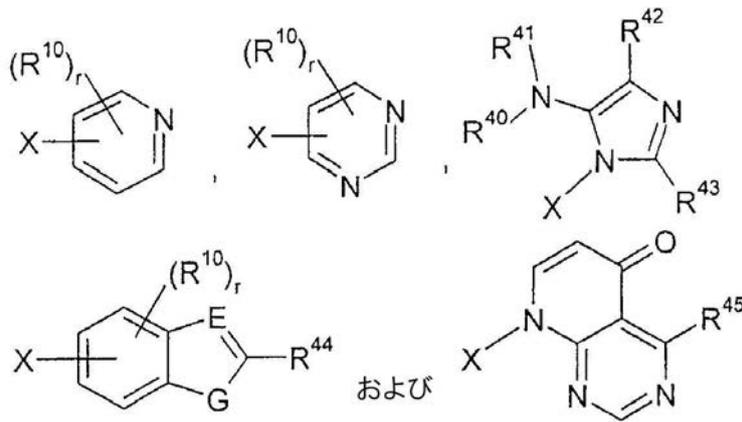
## 【0223】

本発明では、 $X - Ar^3$  は好ましくは、

50

【 0 2 2 4 】

【 化 3 2 】



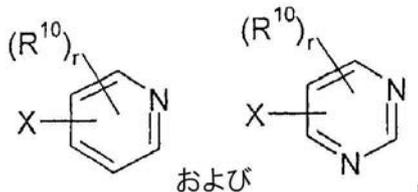
10

【 0 2 2 5 】

からなるか、さらに好ましくは、

【 0 2 2 6 】

【 化 3 3 】



20

【 0 2 2 7 】

からなる群から選択される

[ 式中、X、 $R^{10}$  および  $r$  は上記 / 下記と同様に定義され；E は、N および  $CR^{30}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$  は上記 / 下記と同様に定義され、特に H または A であり；G は  $NR^{30}$  および  $CR^{31}R^{32}$  から選択され、ここで、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$  および  $R^{32}$  は上記 / 下記と同様に定義され； $R^{40}$ 、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$  および  $R^{45}$  は相互に独立に、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  に関して示された意味から選択される。さらに好ましくは、X は結合または O であり； $R^{10}$  は H であるか、好ましくは A、Hal、 $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$  から、特に  $CONR^{11}R^{12}$  から選択され； $r$  は 0、1 または 2、特に 1 または 2 であり； $R^{40}$ 、 $R^{41}$  および  $R^{43}$  は相互に独立に、H、A および  $R^{13}$  から選択され； $R^{10}$  および  $R^{42}$  は相互に独立に、H、 $R^{13}$ 、A、Hal および  $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$  から、特に H、A、 $CONR^{11}R^{12}$ 、CO NHA および CONHMe から選択され； $R^{44}$  は好ましくは、 $(CH_2)_n NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}CONR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_n NR^{11}COOR^{13}$  から、特に  $NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{11}COOR^{13}$  および  $NR^{11}COOA$  から選択され； $R^{45}$  は好ましくは、A、Hal、 $(CH_2)_n NR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}CONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11}COOR^{13}$  および  $NR^{11}R^{12}$  から、特に  $NR^{11}R^{12}$ 、NHA および  $NH_2$  から選択される ]。

30

40

【 0 2 2 8 】

好ましくは、 $(CR^5R^6)_n$  および / または  $(CR^5R^6)_k$  は、直鎖または分枝鎖

50

アルキレン、好ましくは直鎖または分枝鎖  $C_1 \sim C_4$  アルキレンであり、これは、上記ノ下記のように置換されていてもよいが、好ましくは非置換である。

【0229】

本発明の他の好ましい態様は、残基  $R^8$ 、 $R^9$  および/または  $R^{10}$  中で、特に  $R^{10}$  中で  $n$  が 0 である式 I の化合物に関する。

【0230】

本発明の他の好ましい態様は、残基  $R^8$  中で  $n$  が 1、2 または 3、特に 2 である式 I の化合物に関する。

【0231】

本発明の他の好ましい態様は、好ましくは  $Ar^1$  が結合している尿素部分に対してオルト、メタまたはパラ位で  $Ar^1$  に結合している 1 または 2 個、好ましくは 1 個の残基  $R^7$  を含む式 I の化合物に関する。さらに好ましくは、残基  $R^7$  は、 $Ar^1$  が結合している尿素部分に対してオルトまたはパラ位で、特にオルト位で  $Ar^1$  に結合している。

10

【0232】

本発明の他の好ましい態様は、パラ位で  $Ar^1$  に結合している 1 個の残基  $R^7$  を含む式 I の化合物に関する。

【0233】

本発明の他の好ましい態様は、式中の  $X$  が、 $(CR^{11}R^{12})_n$  または  $(CHR^{11})_n - Q' - (CHR^{12})_i$  から選択される架橋基を表す式 I の化合物に関する。

【0234】

本発明は特に、前記の基の少なくとも 1 個が前記の好ましい意味のいずれかを有する式 I の化合物に関する。

20

【0235】

化合物のさらに好ましい群の数種は、式 I に対応する次の亜式 I . 1) から I . 20) により表すことができるが、その際、詳細に記載されていない基は、式 I 中と同様に定義される：但し

I . 1)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

30

I . 2)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

$p$  は、1、2 または 3 であり；

I . 3)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

40

$p$  は、1、2 または 3 であり；

$R^8$  は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、 $Hal$ 、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)$

50



n は、0 または 1 であり；

u は、0 であり；

I . 7 )

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2 または 3 であり；

R<sup>8</sup> は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup> からなる群から選択され；

n は、0 または 1 であり；

u は、0 であり；

q は、0 または 1 であり；

X は、結合であるか、または O、S、NR<sup>1 1</sup>、CHOR<sup>1 1</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは、O、S および CH<sub>2</sub>、特に、O および S からなる群から選択され；

I . 8 )

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2 または 3 であり；

R<sup>8</sup> は、1 から 4 個の炭素原子を含むアルキル、1 から 4 個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、CH<sub>2</sub>Hal、CH(Hal)<sub>2</sub>、1 から 4 個の炭素原子を含むペルハロアルキル、NO<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 1</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1 1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>OR<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sup>1 3</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 1</sup>R<sup>1 2</sup> および (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>u</sub>R<sup>1 3</sup> からなる群から選択され；

n は、0 または 1 であり；

u は、0 であり；

q は、0 または 1 であり；

X は、結合であるか、または O、S、NR<sup>1 1</sup>、CHOR<sup>1 1</sup>、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>O、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、好ましくは O、S および CH<sub>2</sub>、特に O および S からなる群から選択され；

Ar<sup>2</sup> は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

I . 9 )

Ar<sup>1</sup> は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノ

10

20

30

40

50

リニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2または3であり；

$R^8$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$  からなる群から選択され；

n は、0または1であり；

u は、0であり；

q は、0または1であり；

X は、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ 、 $OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、好ましくはO、Sおよび $CH_2$ 、特にOおよびSからなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは、1から4個の炭素原子を有するアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  および特に、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

I. 10)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

p は、1、2または3であり；

$R^8$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$  からなる群から選択され；

n は、0または1であり；

u は、0であり；

q は、0または1であり；

X は、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ 、 $OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、好ましくは、O、Sおよび $CH_2$ 、特に、OおよびSからなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジ

10

20

30

40

50

ニルであり；

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは、1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  および特に、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 11)

$Ar^1$  は、フェニル、ピリジニル、ピリミジル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルまたはイミダゾリル、好ましくはフェニル、ピリジニル、キノリニル、イソキノリニル、チオフェニル、ベンゾチアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサゾリル、さらに好ましくはフェニルまたはピリジニルであり；

pは、1、2または3であり；

$R^8$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$  からなる群から選択され；

nは、0または1であり；

uは、0であり；

qは、0または1であり；

Xは、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ 、 $OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、好ましくは、O、Sおよび $CH_2$ 、特にOおよびSからなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  および特に、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 12)

10

20

30

40

50

p は、1、2または3であり；

$R^8$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$  からなる群から選択され；

n は、0または1であり；

u は、0であり；

q は、0または1であり；

X は、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ 、 $OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、好ましくは、O、Sおよび $CH_2$ 、特に、OおよびSからなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは、1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  および特に、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

n は、0、1または2、好ましくは0または1であり；

r は、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 13)

$R^8$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$  からなる群から選択され；

n は、0または1であり；

u は、0であり；

q は、0または1であり；

X は、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ 、 $OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、好ましくは、O、Sおよび $CH_2$ 、特に、OおよびSからなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは、1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  および特に、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

$O(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、  
 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、  
 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、  
 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、特に $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 14)

$R^8$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、  
 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、  
 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$  からなる群から選択され；

uは、0であり；

qは、0または1であり；

$X$  は、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ 、 $CH_2O$ 、 $OCH_2CH_2$ 、 $CH_2CH_2O$ 、好ましくはO、Sおよび $CH_2$ 、特にOおよびSからなる群から選択され；

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、  
 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、  
 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$ 、好ましくは、1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、  
 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  および、特に $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$  からなる群から選択され；

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 15)

$R^8$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、  
 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nO(CH_2)_kOR^{11}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}(CH_2)_kOR^{12}$ 、 $(CH_2)_nCOR^{13}$ 、  
 $(CH_2)_nCOOR^{13}$ 、 $(CH_2)_nCONR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nS(O)_uNR^{11}R^{12}$ 、 $(CH_2)_nSO_2NR^{11}R^{12}$  および  $(CH_2)_nS(O)_uR^{13}$  からなる群から選択され；

qは、0または1であり；

$X$  は、結合であるか、またはO、S、 $NR^{11}$ 、 $CHOR^{11}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$

10

20

30

40

50

、 $\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、好ましくは $\text{O}$ 、 $\text{S}$ および $\text{CH}_2$ 、特に $\text{O}$ および $\text{S}$ からなる群から選択され；

$\text{Ar}^2$ は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$\text{R}^{10}$ は、 $\text{H}$ 、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、 $\text{Hal}$ 、 $\text{CH}_2\text{Hal}$ 、 $\text{CH}(\text{Hal})_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ および $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ および、特に、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から選択され；

$n$ は、0、1または2、好ましくは0または1であり；

$r$ は、0、1または2、好ましくは0または1であり；

$I$  . 16)

$q$ は、0または1であり；

$X$ は、結合であるか、または $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^{11}$ 、 $\text{CHOR}^{11}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、好ましくは $\text{O}$ 、 $\text{S}$ および $\text{CH}_2$ 、特に $\text{O}$ および $\text{S}$ からなる群から選択され；

$\text{Ar}^2$ は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$\text{R}^{10}$ は、 $\text{H}$ 、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、 $\text{Hal}$ 、 $\text{CH}_2\text{Hal}$ 、 $\text{CH}(\text{Hal})_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ および $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{R}^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ および、特に $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から選択され；

$n$ は、0、1または2、好ましくは0または1であり；

$r$ は、0、1または2、好ましくは0または1であり；

$I$  . 17)

$X$ は、結合であるか、または $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{NR}^{11}$ 、 $\text{CHOR}^{11}$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{OCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、好ましくは、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ および $\text{CH}_2$ 、特に、 $\text{O}$ および $\text{S}$ からなる群から選択され；

$\text{Ar}^2$ は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$\text{R}^{10}$ は、 $\text{H}$ 、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、 $\text{Hal}$ 、 $\text{CH}_2\text{Hal}$ 、 $\text{CH}(\text{Hal})_2$ 、1から4個の炭素原子を有するペルハロアルキル、 $\text{NO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{11}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^{13}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_u\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ および $(\text{C}$

10

20

30

40

50

$H_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  および、特に $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  からなる群から選択され；

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 18)

$Ar^2$  は、フェニル、ピリジニルまたはピリミジニルであり、特にフェニルまたはピリジニルであり；

$R^{10}$  は、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  および、特に $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  からなる群から選択され；

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 19)

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  および、特に $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  からなる群から選択され；

nは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

rは、0、1または2、好ましくは0または1であり；

I. 20)

$R^{10}$  は、H、1から4個の炭素原子を含むアルキル、1から4個の炭素原子を含むアルコキシ、Hal、 $CH_2 Hal$ 、 $CH(Hal)_2$ 、1から4個の炭素原子を含むペルハロアルキル、 $NO_2$ 、 $(CH_2)_n CN$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k OR^{11}$ 、 $(CH_2)_n NR^{11} (CH_2)_k OR^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n S(O)_u NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n SO_2 NR^{11} R^{12}$  および $(CH_2)_n S(O)_u R^{13}$ 、好ましくは1から4個の炭素原子を含むアルキル、 $(CH_2)_n NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n O(CH_2)_k NR^{11} R^{12}$ 、 $(CH_2)_n COR^{13}$ 、 $(CH_2)_n COOR^{13}$ 、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  および、特に、 $(CH_2)_n CONR^{11} R^{12}$  からなる群から選択され；

rは、0、1または2、好ましくは0または1である。

【0236】

10

20

30

40

50

本発明の1つの好ましい実施形態は、 $p$ が1、2または3であり、 $R^8$ が、独立に、メチル、エチル、イソプロピル、 $t$ -ブチル、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、メトキシ、エトキシ、 $t$ -ブトキシ、ペルフルオロ $t$ -ブトキシ( $OC(CF_3)_3$ )、メチルスルファニル( $SC H_3$ )、エチルスルファニル( $SC H_2 C H_3$ )、アセチル( $CO C H_3$ )、プロピオニル( $CO C H_2 C H_3$ )、ブチリル( $CO C H_2 C H_2 C H_3$ )からなる群から選択される式Iおよび好ましくは1個または複数のサブ式I.1)からI.20)の化合物に関する。 $p$ が、2または3である場合、すべての置換基は同一であるかまたは異なることができる。

## 【0237】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $X$ は、S、 $N - R^{21}$ 、 $CH_2$ 、 $CH_2CH_2$ 、 $OCH_2$ および $CH_2O$ からなる群から選択される式I、好ましくは、1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

10

## 【0238】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $X$ は、結合である、即ち $Ar^3$ は、 $Ar^2$ に直接結合している式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0239】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $X$ は、S、 $CH_2$ からなる群から選択される式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0240】

本発明の他のさらに好ましい実施形態は、式中、 $X$ はOである式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

20

## 【0241】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $Y$ は、 $C(R^{22}) - NO_2$ 、 $C(R^{22}) - CN$ および $C(CN)_2$ からなる群から選択される式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0242】

本発明の他のさらに好ましい実施形態は、式中、 $Y$ は、O、Sおよび $NR^{21}$ からなる群から選択される式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

30

## 【0243】

本発明の他のさらに好ましい実施形態は、式中、 $Y$ は、OおよびSからなる群から選択される式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0244】

本発明の他のさらに好ましい実施形態は、式中、 $Y$ はOである式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0245】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^3$ はピリジニルである式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

40

## 【0246】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $r$ は、0または1である式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。 $r$ が1である場合、 $R^{10}$ は好ましくは $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$ 、特に $(CH_2)_n CONR^{11}R^{12}$ であり、ここで、 $n$ は0である。この実施形態では、 $R^{11}$ は、好ましくはHおよびAからなる群から、さらに好ましくはHおよびアルキルからなる群から選択され、 $R^{12}$ は、好ましくはHおよびAからなる群から、さらに好ましくはHおよびアルキルからなる群から選択される。残基 $R^{10}$ として特に好ましいのは、カルバモイル、さらに好ましくはアルキルカルバモイルまたはジアルキルカルバモイル、さらに好ましくはメチルカルバモイルまたはジメチルカルバモイル、エチルカルバモイルまたはジエチルカルバモイルおよび

50

特に好ましくはメチルカルバモイル(-CONHCH<sub>3</sub>)である。Ar<sup>2</sup>がピリジニルである場合にこの実施形態は特に好ましい。Ar<sup>2</sup>がピリジニルである場合、R<sup>10</sup>は、好ましくはピリジニル基の窒素原子に近接した位置で、即ちピリジニル残基の2-および/または6-位に結合している。

## 【0247】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、Ar<sup>1</sup>は、フェニルである式I、好ましくは1種または複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0248】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、Ar<sup>1</sup>は、好ましくはAr<sup>1</sup>が結合している尿素部分に対して3位および/または5位で、1種または複数、好ましくは1個の残基CF<sub>3</sub>で置換されている6員のアリールまたはヘテロアリール部分である式I、好ましくは1種または複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

10

## 【0249】

本発明の他の好ましい実施形態は、Ar<sup>2</sup>がフェニルである式Iの化合物、好ましくは1種または複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0250】

本発明の他の好ましい実施形態は、qが0である、即ち尿素部分に結合しているAr<sup>2</sup>または6員の芳香族E、G、M、QおよびU含有基が非置換である式Iの化合物、好ましくは1種または複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0251】

本発明の他の好ましい実施形態は、残基R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>および/またはR<sup>10</sup>の定義がHを含まない式Iの化合物、好ましくは1種または複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。この実施形態は好ましくは、亜式IaからIzには当てはまらず、特に亜式IaからIz中のR<sup>10</sup>の定義には当てはまらない。それというの、前記の亜式中の定義は明白にHを包含しているためである。同様のことが好ましくはIaaからIssおよび/またはIttからIwwの亜式に当てはまる。

20

## 【0252】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、qは1であり、即ちAr<sup>2</sup>または6員の芳香族であり、尿素成分に結合しているE、G、M、QおよびU含有基は、1個の置換基、好ましくは前記の置換基、さらに好ましくはアルキルおよびhalから、特にCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>およびhalから選択される置換基により置換されている式I、好ましくは1つまたは複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

30

## 【0253】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、(R<sup>8</sup>)<sub>p</sub>-Ar<sup>1</sup>は、5-トリフルオロメチル-フェニル、3-トリフルオロメチル-フェニル、4-メチル-5-クロロ-フェニル、4-クロロ-5-メチル-フェニル、4-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、3-アセチル-フェニル、4-アセチル-フェニル、2-プロモ-フェニル、3-プロモ-フェニル、4-プロモ-フェニル、4-プロモ-2-クロロ-フェニル、4-プロモ-3-メチル-フェニル、4-プロモ-3-トリフルオロメチル-フェニル、2-クロロ-フェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-フェニル、2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル、3-クロロ-フェニル、3-クロロ-4-メチル-フェニル、3-クロロ-4-メトキシ-フェニル、3-クロロ-4-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-クロロ-2-トリフルオロメチル-フェニル、4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル、4-クロロ-2-メチル-フェニル、5-クロロ-2-メチル-フェニル、5-クロロ-2-メトキシ-フェニル、2,3-ジクロロ-フェニル、2,4-ジクロロ-フェニル、2,5-ジクロロ-フェニル、3,4-ジクロロ-フェニル、3,5-ジクロロ-フェニル、2,4,5-トリクロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル、4-エトキシ-フェニル、2-メトキシ-フェニル、2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル、4-メトキシ-フェニル、2,5-ジメトキシ-フェニル、2-ト

40

50

リフルオロメチル - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - トリフルオロメトキシ - フェニル、4 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - トリフルオロメトキシ - フェニル、3,5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル、3 - メトキシ - フェニル、3 - メチルスルファニル - フェニル、4 - メチルスルファニル - フェニル、o - トリル(2 - メチル - フェニル)、m - トリル(3 - メチル - フェニル)、p - トリル(4 - メチル - フェニル)、2,3 - ジメチル - フェニル、2,3 - ジメチル - フェニル、2,5 - ジメチル - フェニル、3,4 - ジメチル - フェニル、3,5 - ジメチル - フェニル、2 - エチル - フェニル、3 - エチル - フェニル、4 - エチル - フェニル、4 - イソプロピル - フェニル、4 - t - プチル - フェニルおよび5 - t - プチル - イソオキサゾール - 3 - イルからなる群から選択される式 I、好ましくは1つまたは複数の亜式 I.1) から I.20) の化合物に関する。

10

## 【0254】

加えて、好ましいのは、式 I、好ましくは1つまたは複数の亜式 I.1) から I.20) の化合物に関し、ここで、 $(R^8)_p - Ar^1$  は、前記の基から選択され、1または2個の、好ましくは1個の置換基  $R^7$ 、特に1または2個、好ましくは1個の、好ましい、さらに好ましいまたは特に好ましいと示されている置換基  $R^7$  を含む。

## 【0255】

本発明の他のさらに好ましい実施形態は、 $(R^8)_p - Ar^1$  が5 - トリフルオロメチル - フェニル、3 - トリフルオロメチル - フェニル、4 - メチル - 5 - クロロ - フェニル、4 - クロロ - 5 - メチル - フェニル、4 - クロロ - 5 - メチル - フェニルおよび4 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルからなる群から選択される式 I の化合物、好ましくは1種または複数の式 I.1) から I.20) の化合物に関する。加えて、 $(R^8)_p - Ar^1$  が前記の残基から選択され、1または2個、好ましくは1個の置換基  $R^7$  を含み、特に本願明細書で好ましい、さらに好ましい、または特に好ましいと記載されている1または2個、好ましくは1個の置換基  $R^7$  を含む式 I の化合物、好ましくは1個または複数の式 I.1) から I.20) の化合物がさらに好ましい。

20

## 【0256】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、 $(R^8)_p - Ar^1$  が5 - トリフルオロメチル - フェニルおよび3 - トリフルオロメチル - フェニルからなる群から選択される式 I の化合物、好ましくは1個または複数の式 I.1) から I.20) の化合物に関する。加えて、 $(R^8)_p - Ar^1$  が前記の残基から選択され、1または2個、好ましくは1個の置換基  $R^7$  を含み、特に、本願明細書で好ましい、さらに好ましい、または特に好ましいと記載されている1または2個、好ましくは1個の置換基  $R^7$  を含む式 I の化合物、好ましくは1種または複数の式 I.1) から I.20) の化合物が特に好ましい。

30

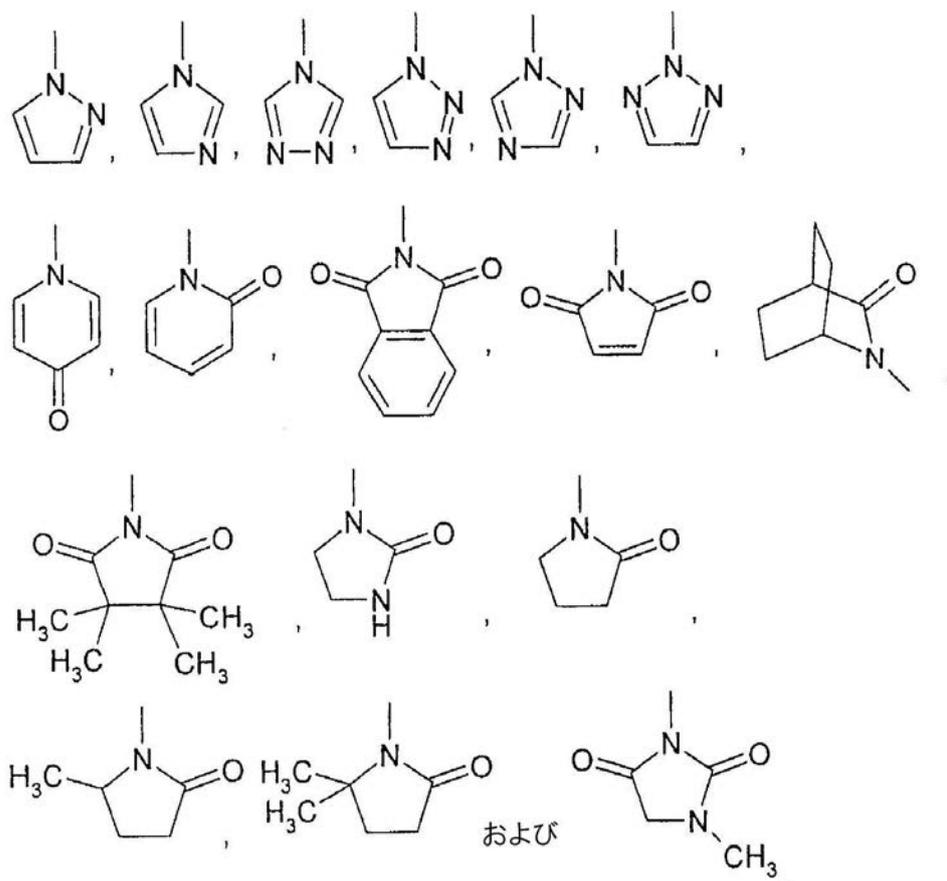
## 【0257】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $(R^8)_p - Ar^1$  は、前記と同様に定義されるが、1種または複数の付加的残基、好ましくは1個の付加的な残基を含む式 I、好ましくは1種または複数の亜式 I.1) から I.20) の化合物に関する。付加的な残基は好ましくは、 $R^7$  に関して示された意味から選択され、さらに好ましくは、

## 【0258】

40

## 【化 3 4】



10

20

## 【0259】

からなる群から選択される。

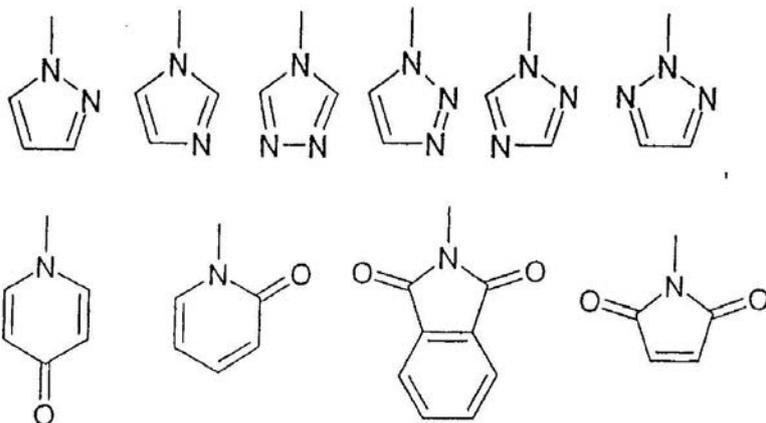
30

## 【0260】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $(R^8)_p - Ar^1$  は、前記と同様に定義されるが、1種または複数の付加的残基、好ましくは1個の付加的な残基を含む式 I、好ましくは1種または複数の亜式 I . 1) から I . 20) の化合物に関する。付加的な残基は好ましくは、 $R^7$  に関して示された意味から、さらに好ましくは、

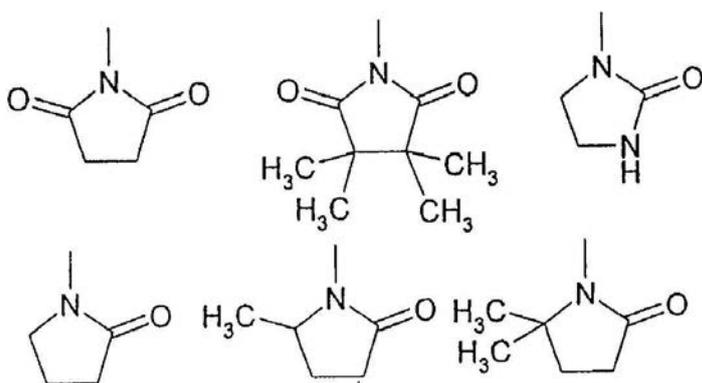
## 【0261】

## 【化 3 5】



10

および/または



20

## 【 0 2 6 2】

から選択される。

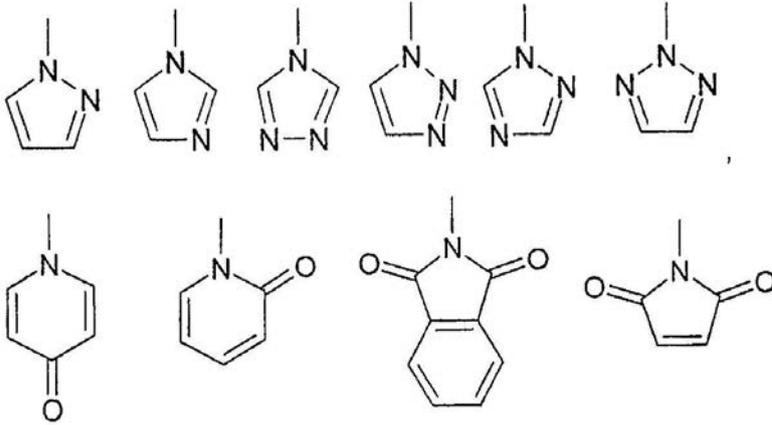
30

## 【 0 2 6 3】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $(R^8)_p - Ar^1$  は、前記と同様に定義されるが、1種または複数の付加的残基、好ましくは1個の付加的な残基を含む式 I、好ましくは1種または複数の亜式 I . 1) から I . 20) の化合物に関する。付加的な残基は好ましくは、 $R^7$  に関して示された意味から、さらに好ましくは、

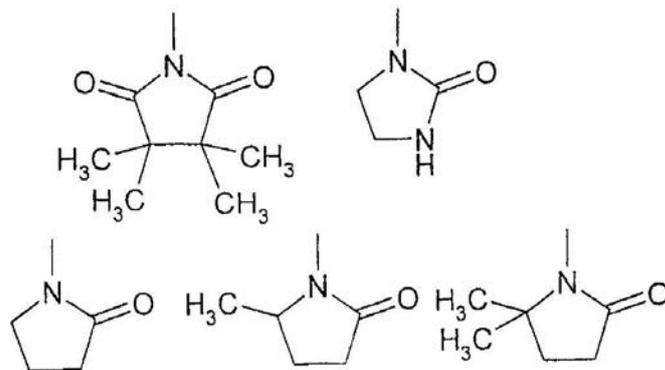
## 【 0 2 6 4】

## 【化36】



10

および/または



20

## 【0265】

から選択される。

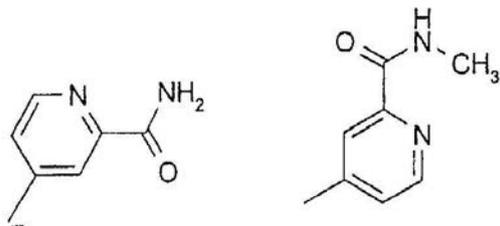
30

## 【0266】

本発明の他の好ましい実施形態は、残基  $Ar^3 - (R^{10})_r$  が、次の式：

## 【0267】

## 【化37】



40

## 【0268】

および/または  $R^{10}$  に関して示された意味から独立に選択される1または2個、好ましくは1個の付加的な置換基を含む前記の構造の残基からなる群から選択される式Iの化合物およびその関連する亜式の化合物、好ましくは1種または複数の式I.1)からI.20)の化合物に関する。

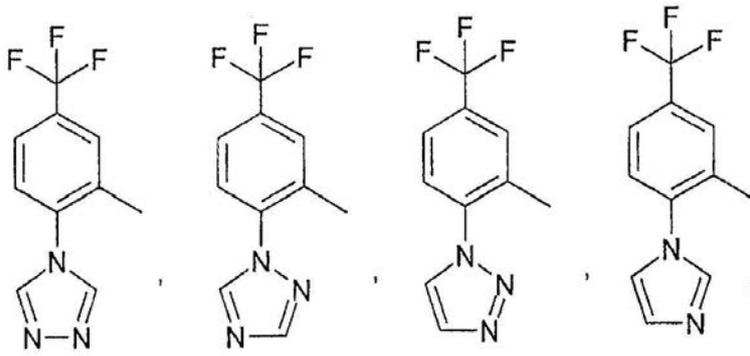
## 【0269】

本発明の他の好ましい実施形態は、残基  $(R^8)_p - Ar^1 - (R^7)_g$  が、次の式：

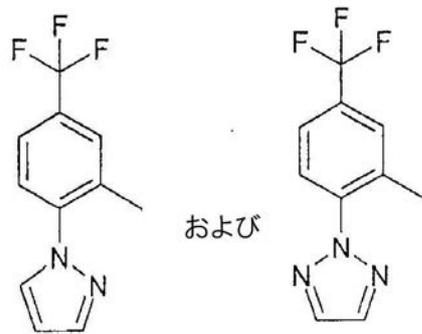
50

【 0 2 7 0 】

【 化 3 8 】



10



20

【 0 2 7 1 】

および / または  $R^7$  および / または  $R^8$  に関して示された意味から独立に選択される 1 または 2 個、好ましくは 1 個の付加的な置換基を含む前記の構造の残基から選択される式 I の化合物およびその関連する亜式の化合物、好ましくは 1 種または複数の式 I . 1 ) から I . 2 0 ) の化合物に関する。

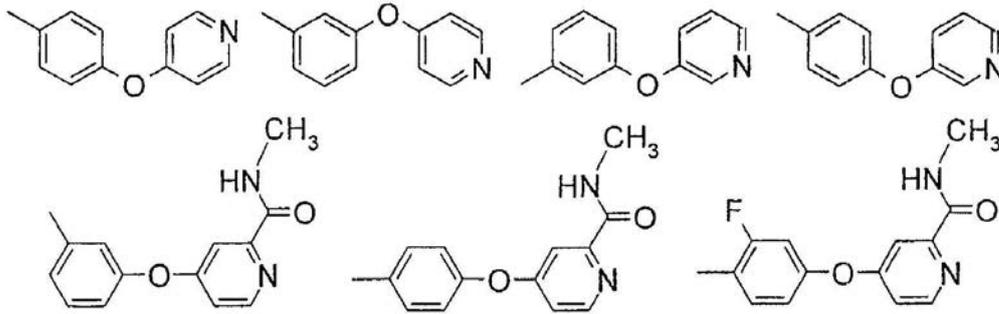
【 0 2 7 2 】

本発明の他の好ましい実施形態は、A が、これに関連する前記のパラグラフで定義された  $(R^8)_p - Ar^1 - (R^7)_g$  の意味から選択され、B が、式：

【 0 2 7 3 】

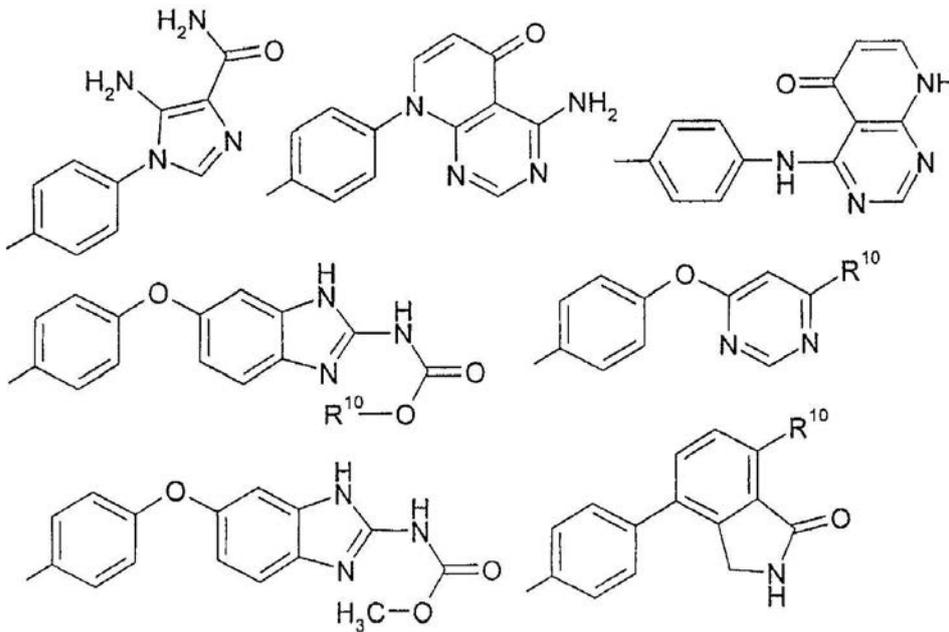
30

## 【化39】



10

および/または



20

30

## 【0274】

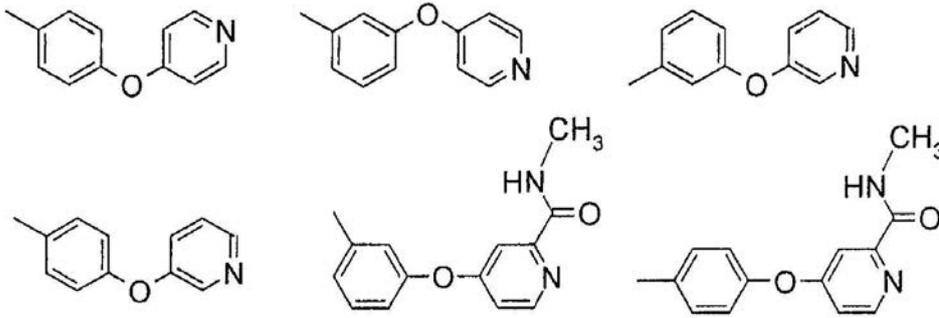
から選択される式 A - NH - CO - NH - B の化合物に関する。

## 【0275】

本発明の他の好ましい実施形態は、A が、これに関連する前記のパラグラフで定義された  $(R^8)_p - Ar^1 - (R^7)_g$  の意味から選択され、B が、式：

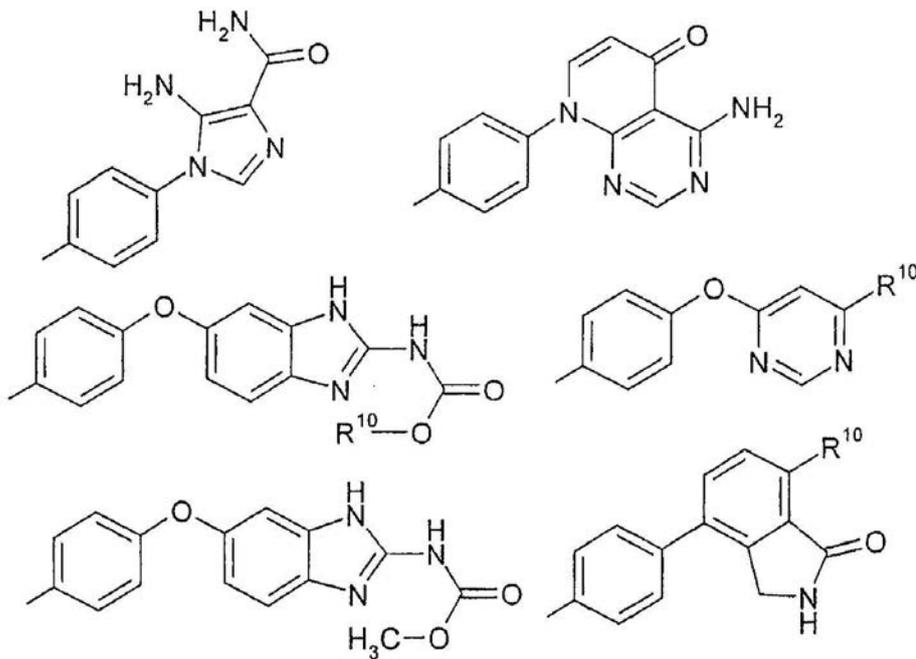
## 【0276】

## 【化40】



10

および/または



20

30

## 【0277】

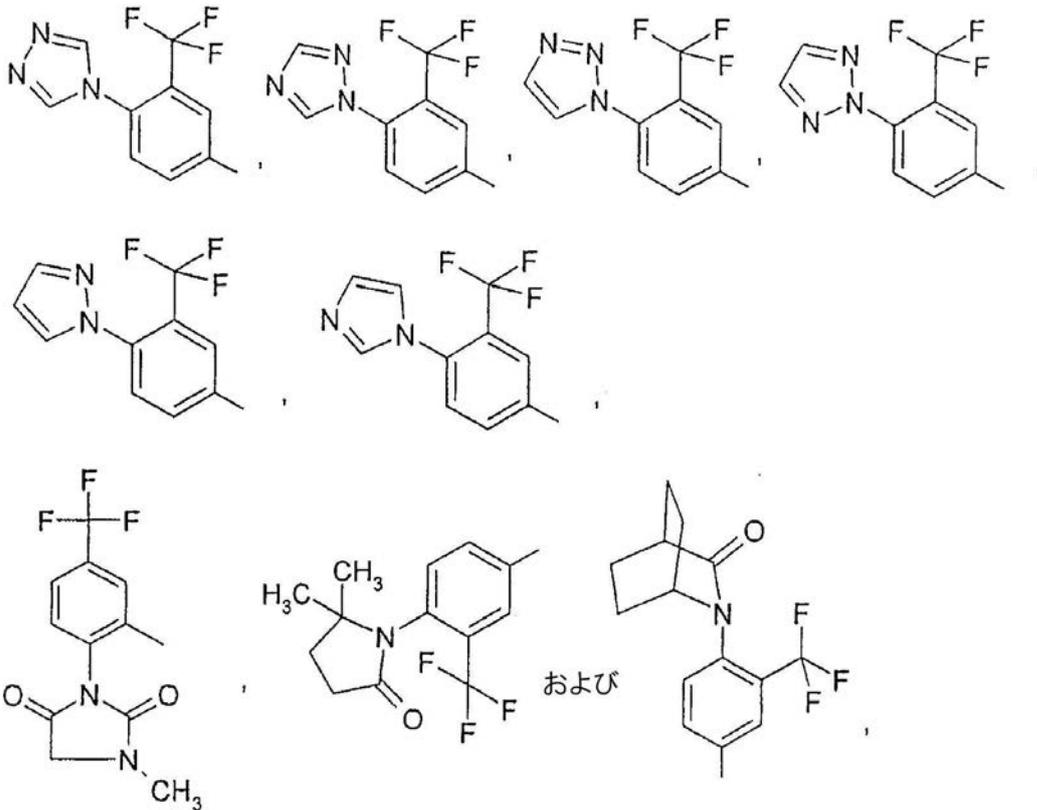
から選択される式 A - NH - CO - NH - B の化合物に関する。

## 【0278】

本発明の他の好ましい実施形態は、Bが、これに関する前記の2つのパラグラフのうちの1つまたは複数から選択され、Aが好ましくは、

## 【0279】

【化41】



10

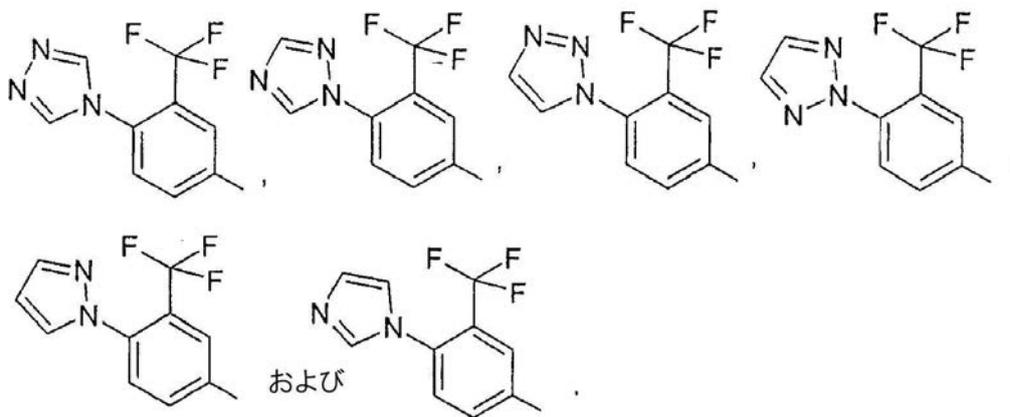
20

【0280】

から選択され、特に、

【0281】

【化42】



30

40

【0282】

から選択される式  $(R^8)_p - Ar^1 - (R^7)_g$  の基である式  $A - NH - CO - NH - B$  の化合物に関する。

【0283】

本発明の他の好ましい実施形態は、Xがパラ-(p-)またはメタ-(m-)位で、尿素部分に直接結合している6員の芳香族E、G、M、QおよびU含有基に結合している式Iの化合物、好ましくは1種または複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

50

## 【0284】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^3$  がピリジニル残基であり、前記のピリジニル残基が、ピリジニル残基の窒素原子に対して3または4位で、好ましくは4位でXに結合している式Iの化合物、好ましくは1種または複数の亜式I.1)からI.20)の化合物に関する。

## 【0285】

本発明の他の好ましい実施形態は、式中、 $Ar^1$  は、1種または複数の置換基 $R^8$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^8$ は、 $SO_2CH_3$ 、 $SO_2CF_3$ 、 $OSO_2CH_3$ 、 $OSO_2CF_3$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $SO_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $SO_2N(CH_3)_2$ 、 $SO_2N(CH_2CH_3)_2$ および4-モルホリン-4-スルホニルからなる群から選択される式I、好ましくは亜式I.1)からI.20)のいずれかまたは複数の化合物に関する。

10

## 【0286】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^3$  が2個以上の縮合6員環系を含まない(即ち、相互に縮合(または縮環)している2個以上の6員の環系を含まない)式Iおよび好ましくはそれに関連する亜式の化合物に関する。

## 【0287】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^3$  が、相互に縮合(または縮環)している6員および5員の環系を含まない式Iおよび好ましくはそれに関連する亜式の化合物に関する。

## 【0288】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^3$  が縮合または縮環している環系を含まない式Iおよび好ましくはそれに関連する亜式の化合物に関する。

20

## 【0289】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $Ar^3$  は、1種または複数の置換基 $R^{10}$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^{10}$ は非置換または置換カルバモイル成分から選択される式I、好ましくは亜式I.1)からI.20)のいずれかまたは複数の化合物に関する。置換カルバモイル成分は、好ましくは $CONHR^{23}$ または $CONR^{23}R^{24}$ 、好ましくは $CONHR^{23}$ から選択され、ここで、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は独立に、 $R^8$ に関して示された定義から選択され、より好ましくはアルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピルおよびブチル、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ および $(CH_2)_nOR^{12}$ から選択され、ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ およびnは前記と同様に定義される。この実施形態では、nは好ましくは0ではなく、さらに好ましくは1から3であり、特に1または2である。 $R^{23}$ の好ましい例は、メチル、エチル、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ および $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群から選択される。

30

## 【0290】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $Ar^3$  は、1種または複数の置換基 $R^{10}$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^{10}$ は、置換カルバモイル基から選択される式I、好ましくは亜式I.1)からI.20)のいずれかまたは複数の化合物に関する。置換カルバモイル基は好ましくは、 $CONHR^{23}$ から選択され、ここで $R^{23}$ は好ましくは、非置換 $C_1 \sim C_4$ -アルキル、特にメチルである。

40

## 【0291】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $Ar^3$  は、1種または複数の置換基 $R^{10}$ を含み、1または2個、好ましくは1個の置換基 $R^{10}$ は、置換カルバモイル基から選択される式I、好ましくは亜式I.1)からI.20)のいずれかまたは複数の化合物に関する。置換カルバモイル基は好ましくは、 $CONHR^{23}$ から選択され、ここで $R^{23}$ は、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ および $(CH_2)_nOR^{12}$ から選択され、ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ およびnは前記と同様に定義される。この実施形態では、nは好ましくは、0ではなく、さらに好ましくは1から3、特に1または2である。 $R^{23}$ の好ましい例は、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$

50

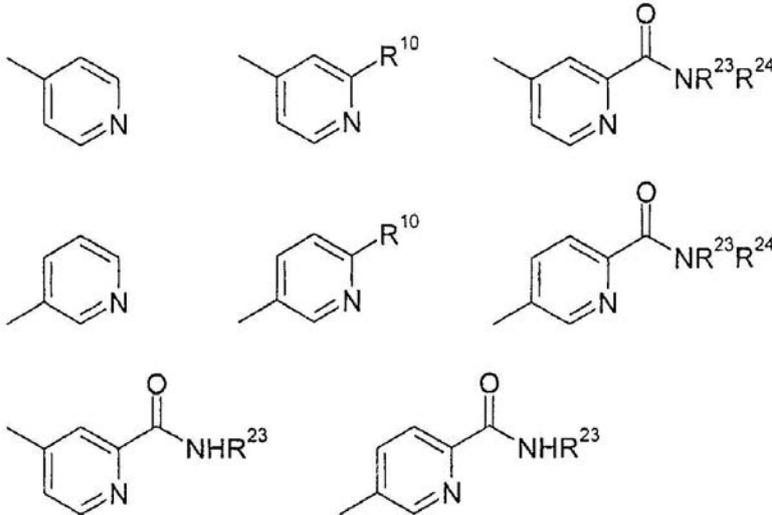
2、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  および  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$  からなる群から選択される。

【0292】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $-\text{Ar}^3 - (\text{R}^{10})$  は

【0293】

【化43】



10

20

【0294】

から選択される式 I、好ましくは亜式 I . 1) から I . 20) のいずれかまたは複数の化合物に関する：

[ 式中、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{23}$  および  $\text{R}^{24}$  は、前記および下記と同様に定義される ]。

【0295】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $\text{R}^7$  は 3 - オキソ - 2 - アザ - ピシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクト - 2 - イルである式 I、好ましくはその関連亜式の化合物に関する

30

【0296】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $\text{R}^7$  は、3 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イルである式 I、好ましくはその関連亜式の化合物に関する。

【0297】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $\text{R}^7$  は、2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イルである式 I、好ましくはその関連亜式の化合物に関する。

【0298】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、 $\text{R}^9$  は、 $\text{Hal}$ 、好ましくは F であり、 $q$  は、前記 / 下記で定義された通り、好ましくは 1 である式 I、好ましくはその関連亜式の化合物に関する。

40

【0299】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、残基  $\text{R}^7$  は、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}$  および / または  $\text{NH}_2$  基を含まない式 I、好ましくはその関連亜式の化合物に関する。

【0300】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、残基  $\text{R}^8$  は、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}$  および / または  $\text{NH}_2$  基を含まない式 I、およびその関連亜式の化合物に関する。

【0301】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、式中、残基  $\text{R}^9$  は、 $\text{OH}$ 、 $\text{NH}$  および / または  $\text{NH}_2$  基を含まない式 I、およびその関連亜式の化合物に関する。

50

## 【0302】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^1$  および / または  $Ar^2$  ( および 6 員の芳香族 E、G、M、Q および U 含有基またはそれぞれ  $Ar^2$  の好ましい意味である尿素部分に結合しているフェニル基 ) が、尿素部分に対してオルト位に OH 基を含まない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

## 【0303】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^1$  および / または  $Ar^2$  ( および 6 員の芳香族 E、G、M、Q および U 含有基またはそれぞれ  $Ar^2$  の好ましい意味である尿素部分に結合しているフェニル基 ) が、尿素部分に対してオルト位に  $-NHSO_2-$  部を含まない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

10

## 【0304】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $Ar^1$  および / または  $Ar^2$  ( および 6 員の芳香族 E、G、M、Q および U 含有基またはそれぞれ  $Ar^2$  の好ましい意味である尿素部分に結合しているフェニル基 ) が、イオン性水素および 10 以下の pKa を有する、尿素部分に対してオルト位の部分を含まない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

## 【0305】

本発明の他の好ましい実施形態は、尿素部分に直接結合している芳香族基が両方とも、OH、 $-NHSO_2-$  部分を含む置換基、イオン性水素および 10 以下の pKa を有する部分を含む置換基から選択される、尿素部分に対してオルト位の置換基を含まない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

20

## 【0306】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $R^7$  が、 $Ar^1$  が結合している尿素部分に対してオルト位で結合している 2, 5 - ジメチルピロル - 1 - イル部分ではない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

## 【0307】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および / または  $Het^9$  が、2, 5 - ジメチルピロル - 1 - イルではない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

## 【0308】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および / または  $Het^9$  が、置換および / または非置換ピロル - 1 - イル部分ではない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

30

## 【0309】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $R^7$  が 2, 5 - ジメチルピロル - 1 - イルではない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

## 【0310】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $R^7$  が置換および / または非置換ピロル - 1 - イル部分ではない式 I および好ましくはそれに関連垂式の化合物に関する。

## 【0311】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、前記および下記に挙げられている実施形態の 1 種または複数の形態が 1 個の化合物で組み合わせられている式 I、好ましくはそれに関連する垂式、さらに好ましくは 1 個または複数の垂式 I . 1 ) から I . 20 ) および / または Ia から Iz の化合物に関する。

40

## 【0312】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、前記および下記にあげられている実施形態の 1 種または複数の形態が 1 つの化合物で組み合わせられている式 I、好ましくはそれに関連する垂式、さらに好ましくは垂式 I . 1 ) から I . 20 )、Iaa から Iss および / または Itt から Iww の化合物に関する。

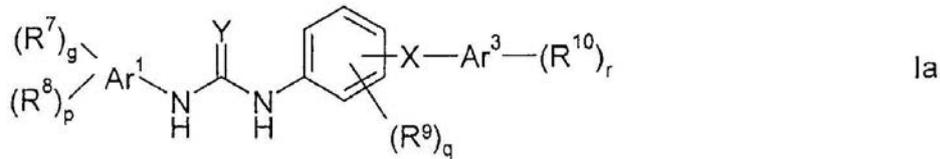
## 【0313】

50

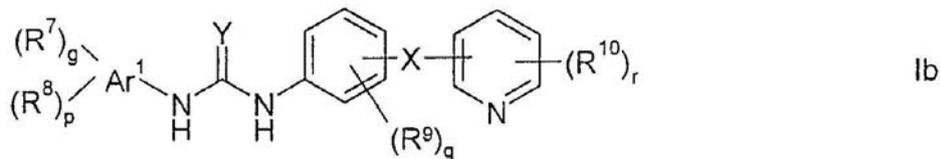
したがって、本発明の主題は好ましくは、式 I a および I b の一方または両方による式 I の化合物、その薬学的に許容できる誘導體、溶媒和物、塩およびあらゆる比の混合物を含む立体異性体、好ましくはその塩および/または溶媒和物、特に好ましくは、その生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である：

【 0 3 1 4 】

【 化 4 4 】



10



20

【 0 3 1 5 】

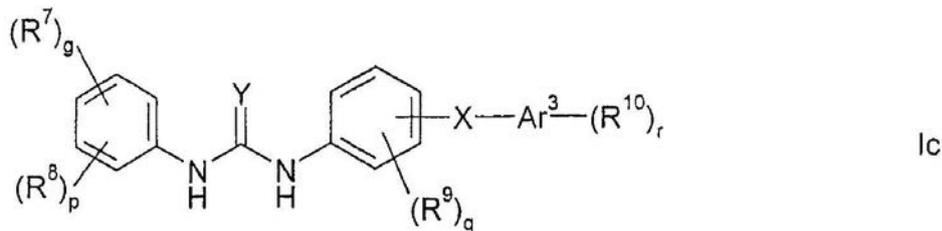
[ 式中、Ar<sup>1</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、p、g、Y、X、R<sup>9</sup>、q、Ar<sup>3</sup>、R<sup>10</sup> および r は前記および下記と同様に、好ましくは亜式 I . 1 ) から I . 2 0 ) およびまたは関連実施形態と同様に定義される ]。

【 0 3 1 6 】

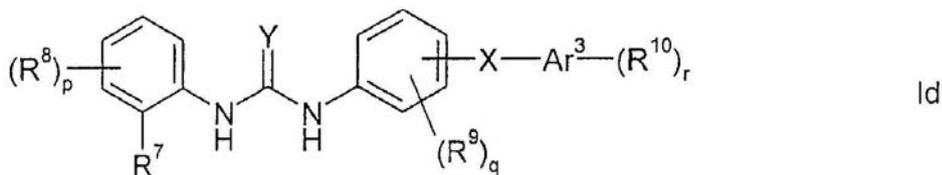
したがって、本発明の対象は特に好ましくは、式 I c、I d および I e のうちの 1 個または複数による式 I の化合物：

【 0 3 1 7 】

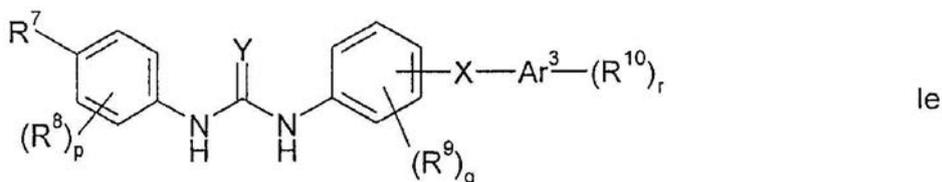
【 化 4 5 】



30



40



50

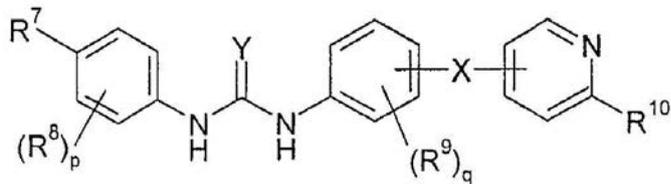
## 【 0 3 1 8 】

[ 式中、 $R^7$ 、 $g$ 、 $R^8$ 、 $p$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^9$ 、 $q$ 、 $Ar^3$  および  $R^{10}$  は、前記および後記と同様に定義され、好ましくは、 $R^{10}$  は垂式 I . 1 ) から I . 2 0 ) および / またはこれに関連する実施形態においてと同様に定義される ] ;

および / または式 I f から I z のうちの 1 個または複数による式 I の化合物 :

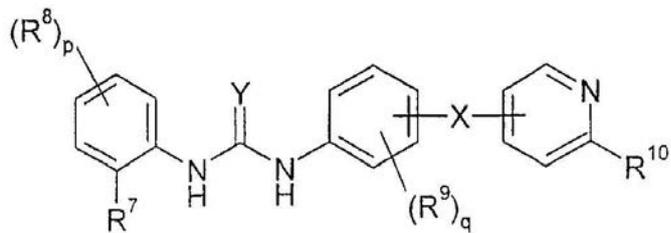
## 【 0 3 1 9 】

## 【 化 4 6 】



If

10

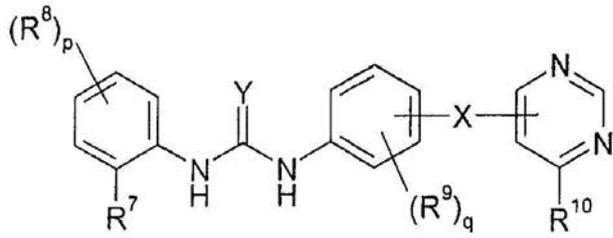


Ig

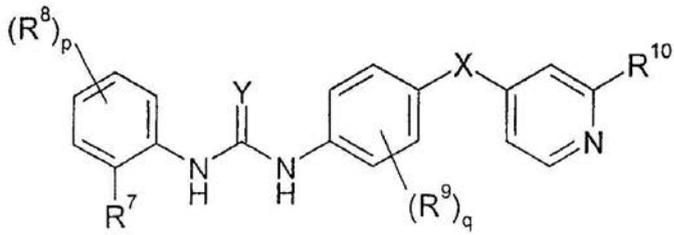
20

## 【 0 3 2 0 】

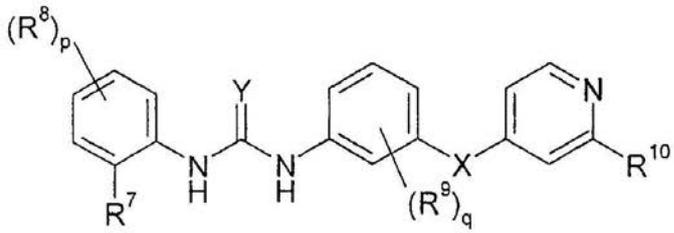
【化47】



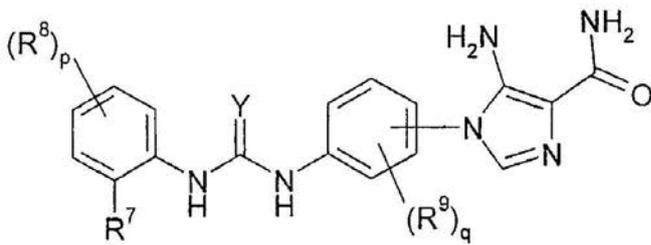
lh



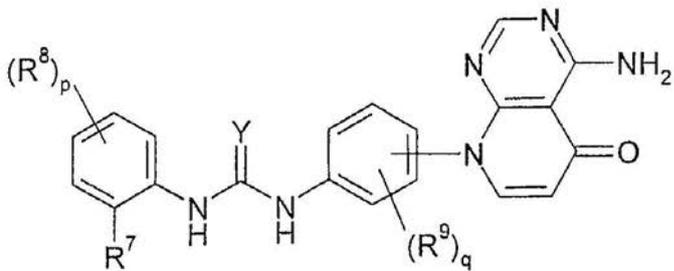
li



lj



lk



ll

【0321】

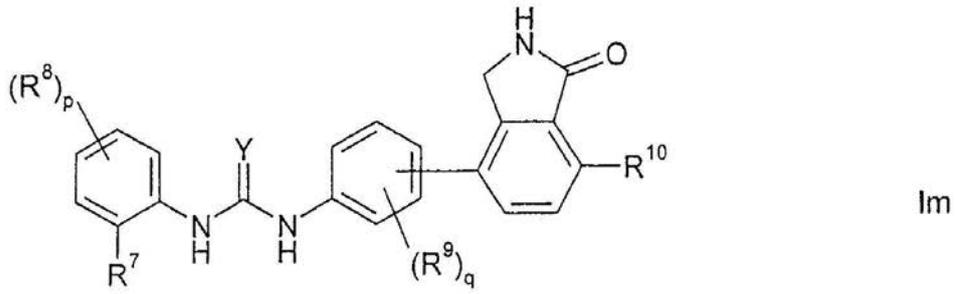
10

20

30

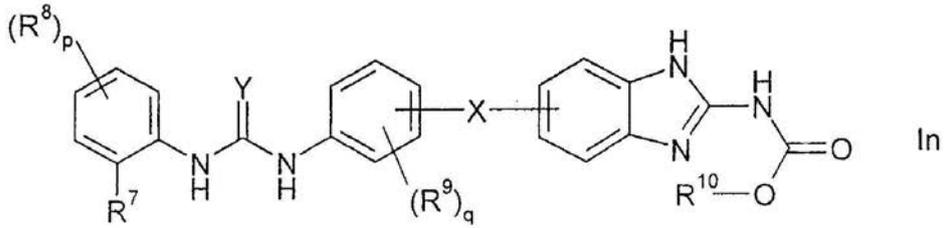
40

## 【化 4 8】



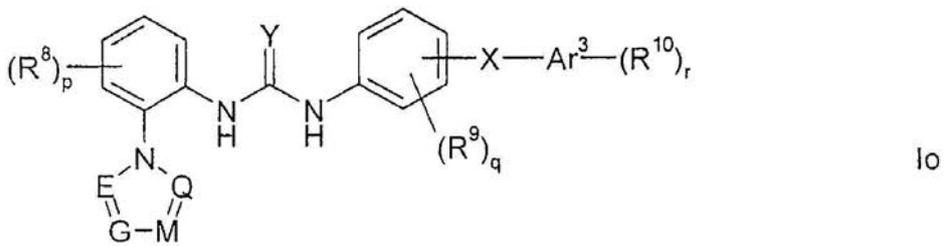
Im

10



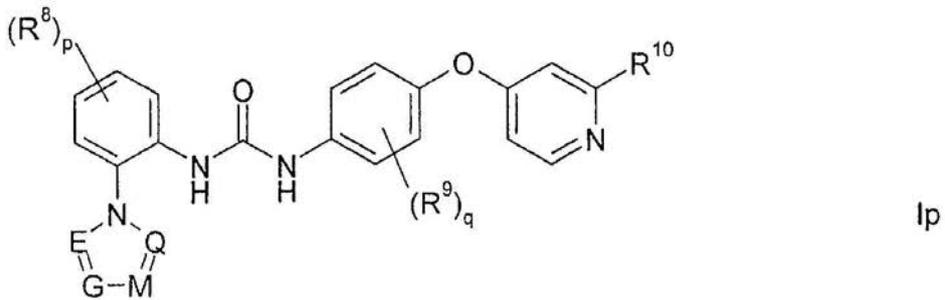
In

20



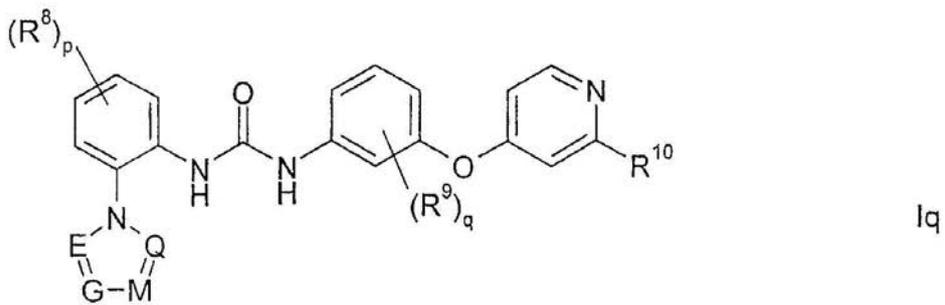
Io

30



Ip

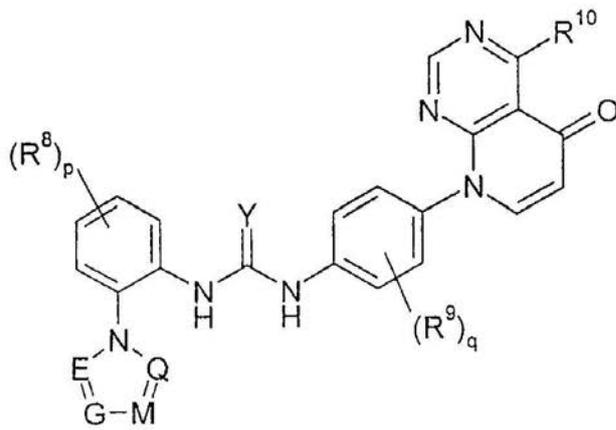
40



Iq

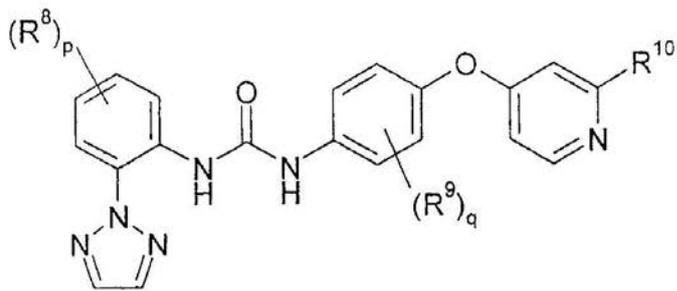
## 【 0 3 2 2 】

【化49】



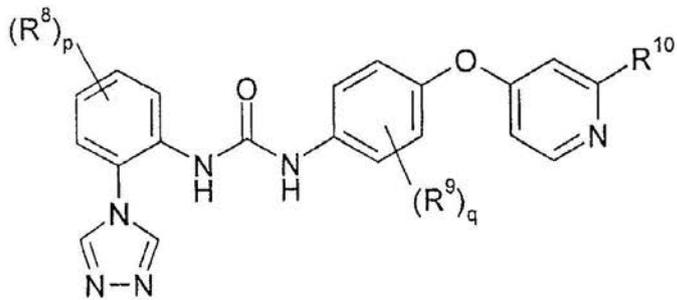
10

Ir



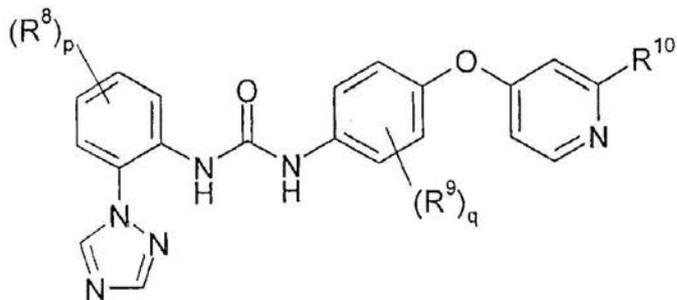
20

Is



30

It

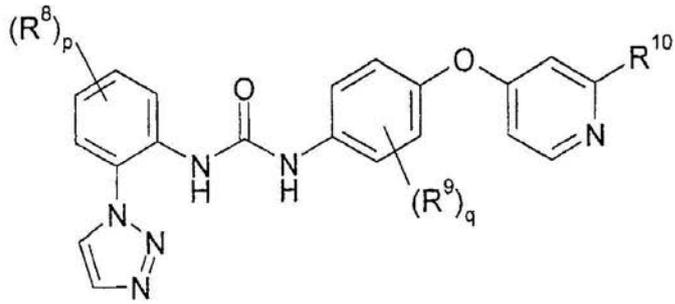


40

Iu

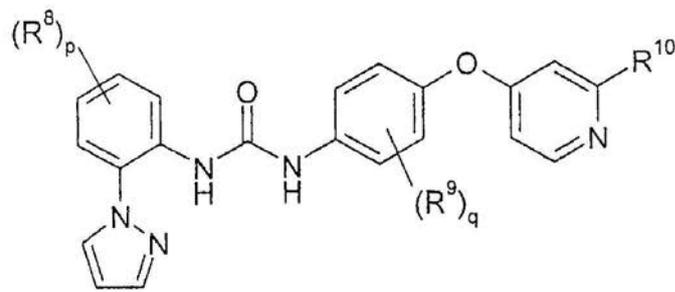
【0323】

【化50】



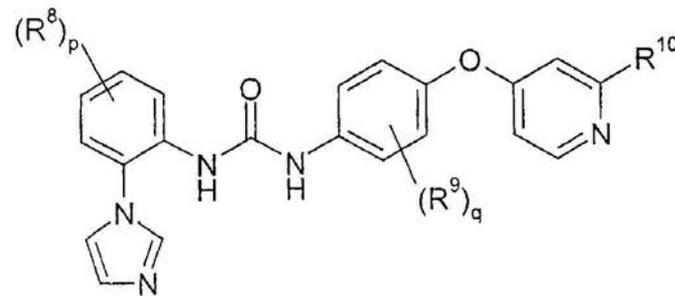
iv

10



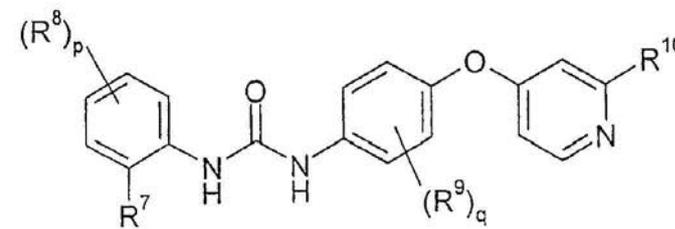
iw

20



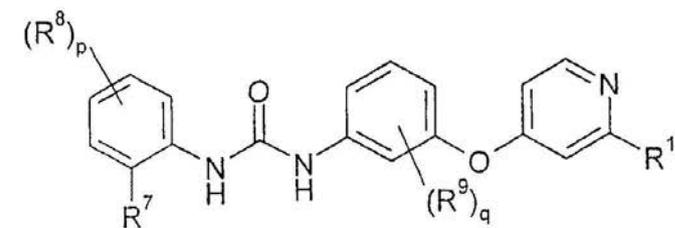
ix

30



iy

40



iz

【0324】

[式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Ar^3$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^9$ 、 $p$ 、 $q$ および $R^{10}$ は、前記および後記と

50

同様に定義され、さらに好ましくは、 $R^{10}$  はHであるか、上記/下記と同様に、好ましくは、垂式 I . 1 ) から I . 2 0 ) および/またはこれに関連する実施形態と同様に定義され、E、G、MおよびQは相互に独立に、Nおよび $CR^{30}$  から、特にNおよびCHから選択されるが；但し、E、G、MおよびQのうちの1種または複数、好ましくは2個以上、特に2個または3個は窒素原子以外である]

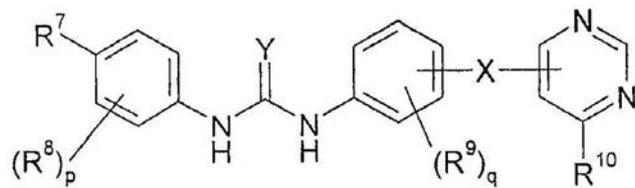
ならびにあらゆる比でのそれらの混合物を含む、それらの薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩および立体異性体、さらに好ましくは、それらの塩および/または溶媒和物、特に好ましくはそれらの生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である。

【0325】

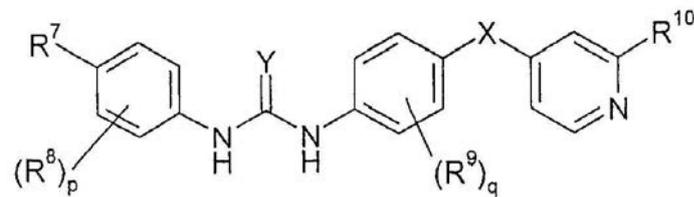
したがって本発明の対象は、式 I a a から I s s のうちの1個または複数による特に好ましい式 I の化合物：

【0326】

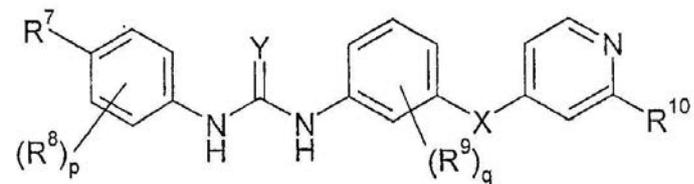
【化51】



Iaa



Ibb



Icc

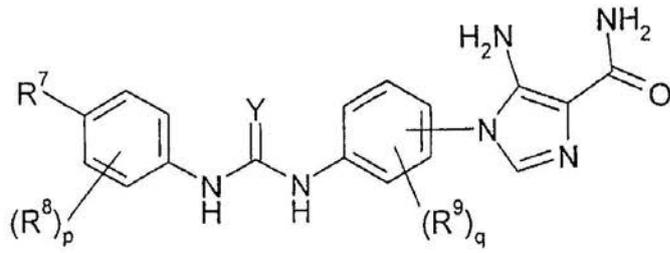
【0327】

10

20

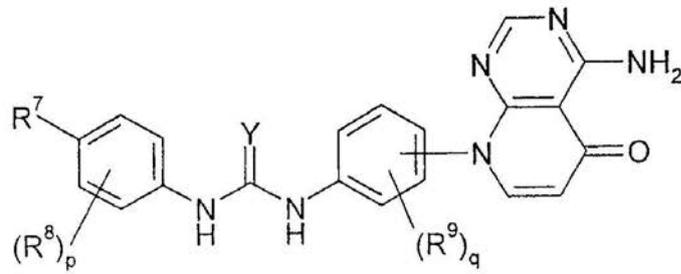
30

【化52】



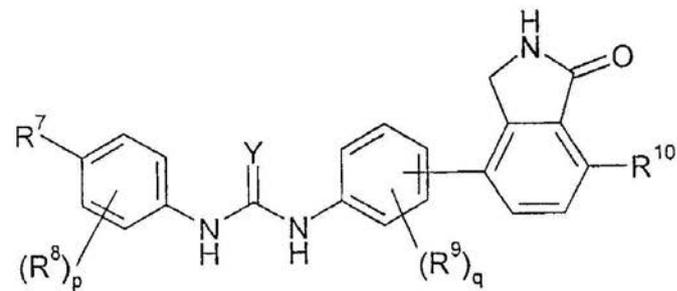
Idd

10



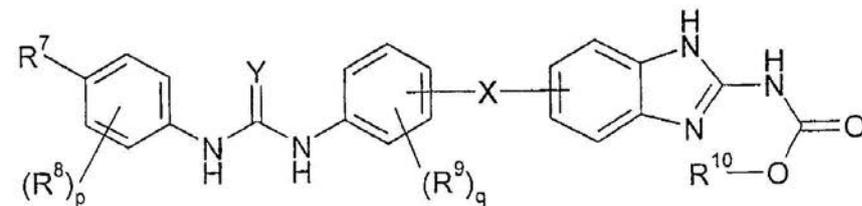
lee

20

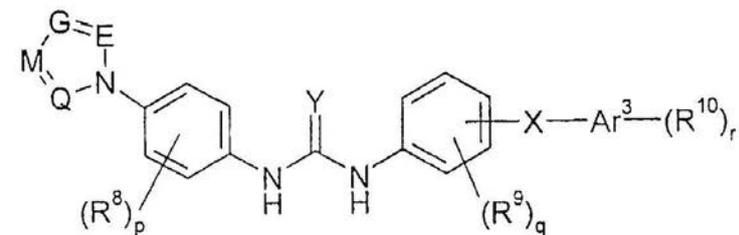


Iff

30



Igg

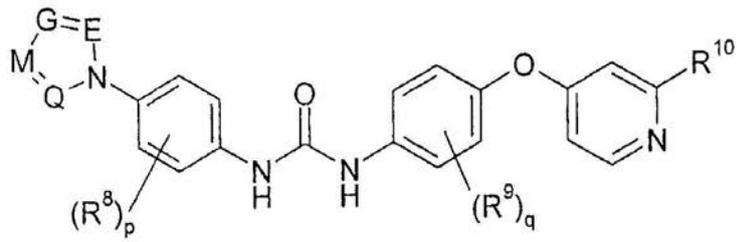


Ihh

40

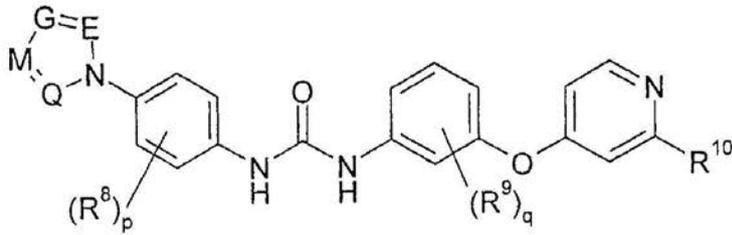
【0328】

【化53】



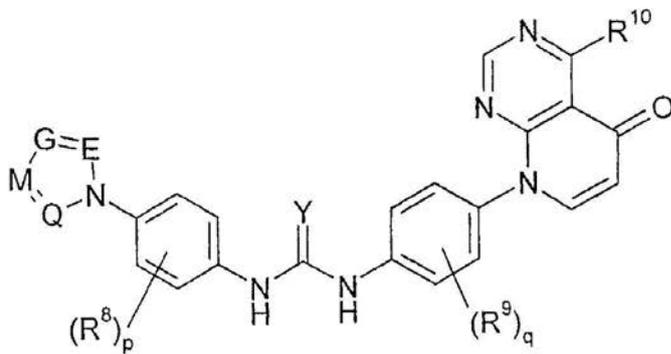
lji

10



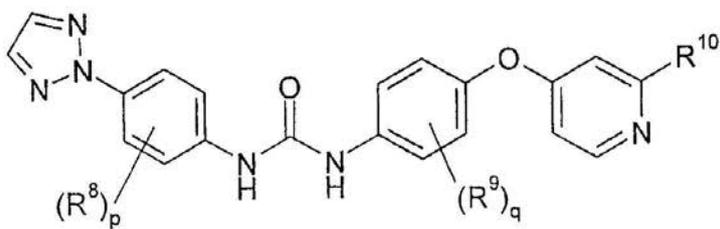
ljj

20



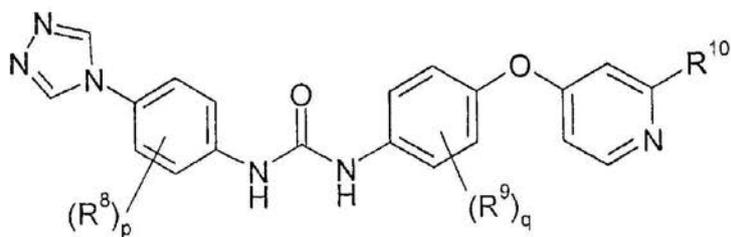
lkj

30



lll

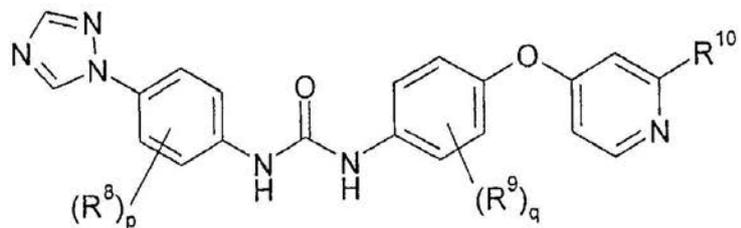
40



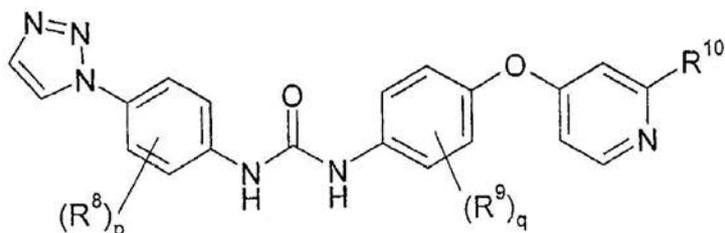
lmm

【0329】

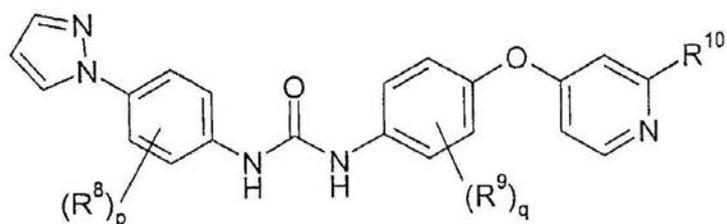
## 【化54】



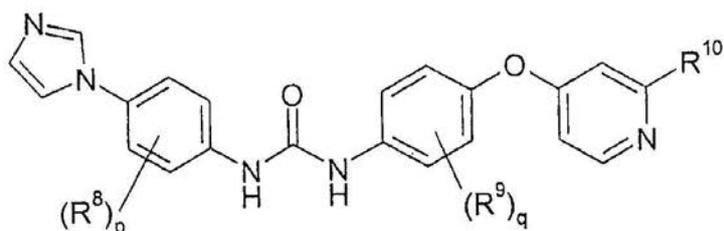
Inn



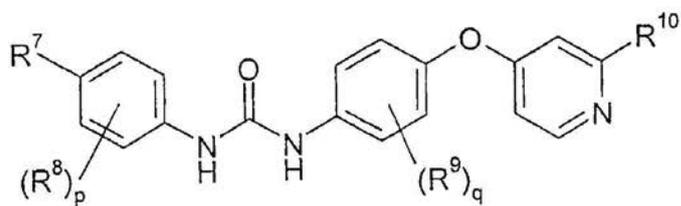
Ioo



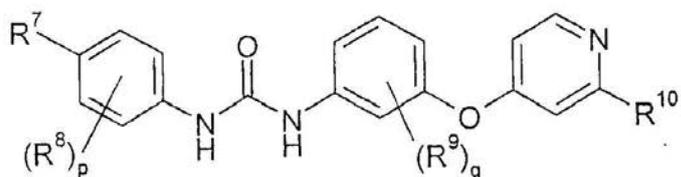
Ipp



Iqq



Irr



Iss

## 【0330】

[式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Ar^3$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^9$ 、 $p$ 、 $q$ および $R^{10}$ は、前記および後記と同様に定義され、さらに好ましくは、 $R^{10}$ はHであるか、上記/下記と同様に、好まし

くは、垂式 I . 1 ) から I . 2 0 ) および / またはこれに関連する実施形態と同様に定義され、E、G、M および Q は相互に独立に、N および C R <sup>3 0</sup> から、特に N および C H から選択されるが ; 但し、E、G、M および Q のうちの 1 種または複数、好ましくは 2 個以上、特に 2 個または 3 個は窒素原子以外である ]

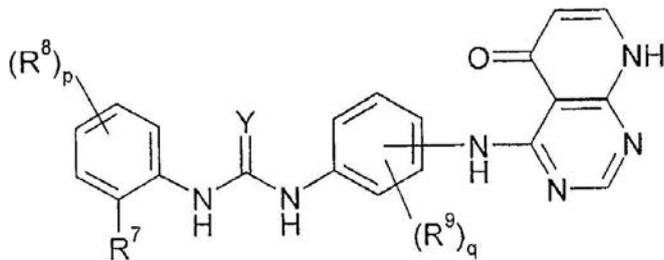
ならびにあらゆる比でのそれらの混合物を含む、それらの薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩および立体異性体、さらに好ましくは、それらの塩および / または溶媒和物、特に好ましくはそれらの生理学的に許容できる塩および / または溶媒和物である。

【 0 3 3 1 】

したがって本発明の対象は、式 I t t から I w w のうちの 1 個または複数による特に好ましい式 I の化合物 :

【 0 3 3 2 】

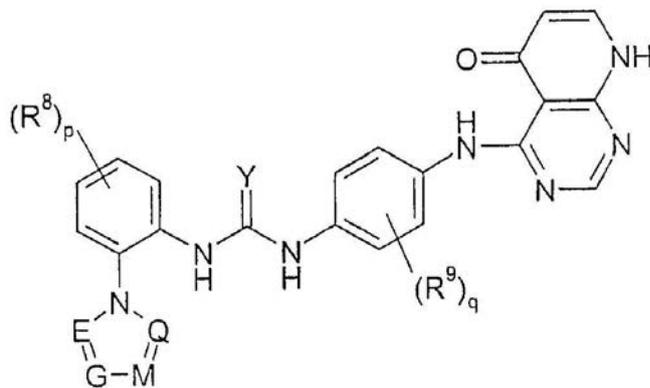
【 化 5 5 】



I tt

10

20

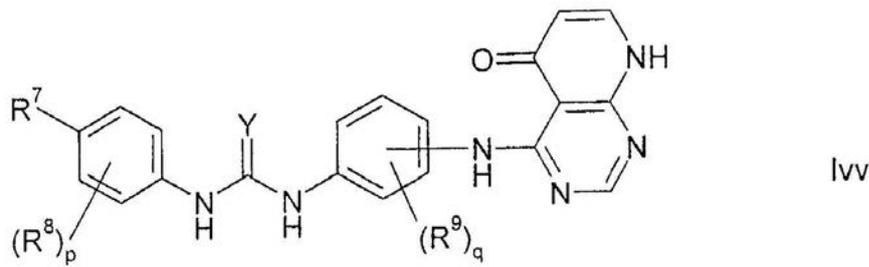


I uu

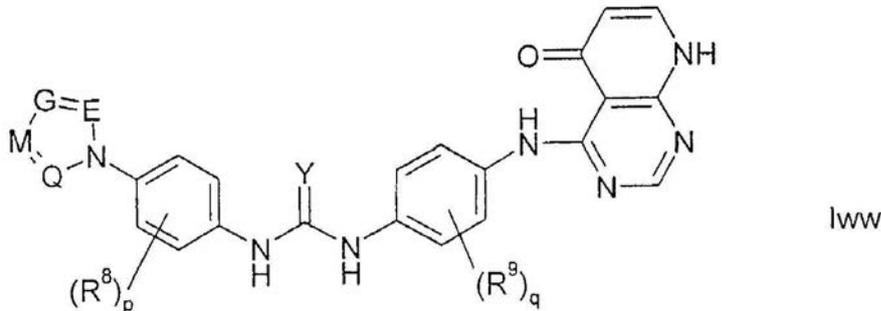
30

【 0 3 3 3 】

## 【化56】



Ivv



Iww

10

20

## 【0334】

[式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y$ 、 $R^9$ 、 $p$ および $q$ は、前記および後記と同様に定義され、好ましくは、亜式I.1)からI.20)および/またはこれに関連する実施形態と同様に定義され、 $E$ 、 $G$ 、 $M$ および $Q$ は相互に独立に、 $N$ および $CR^{30}$ から、特に $N$ および $CH$ から選択されるが；但し、 $E$ 、 $G$ 、 $M$ および $Q$ のうちの1種または複数、好ましくは2個以上、特に2または3個は、窒素原子以外である]

ならびにあらゆる比でのそれらの混合物を含む、それらの薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩および立体異性体、さらに好ましくはそれらの塩および/または溶媒和物、特に好ましくはそれらの生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物である。

## 【0335】

本発明の他の好ましい実施形態は、式Iの化合物に、好ましくは亜式I.1)からI.20)ならびにIb、Ie、If、Ig、Ih、In、Io、Iq、Ir、Is、It、Iu、Iv、Iw、Ix、IyおよびIzのいずれかまたは複数に関し、ここで、 $R^{10}$ は、置換カルバモイル基 $CONHR^{23}$ または $CONR^{23}R^{24}$ 、好ましくは $CONHR^{23}$ であり、ここで、 $R^{23}$ および $R^{24}$ は独立に、 $R^8$ に関して与えられた定義から選択され、さらに好ましくは $CH_3$ および $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ から選択され、ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $n$ は前記と同様に定義される。この実施形態では、 $n$ は好ましくは0ではなく、さらに好ましくは1から3、特に1または2である。 $R^{23}$ の好ましい例は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ および $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ からなる群から選択される。

## 【0336】

好ましくは、この実施形態はさらに亜式Iaa、Ibb、IccおよびIggからIssのうちの1個または複数に関している。

## 【0337】

本発明の他の好ましい実施形態は、 $R^7$ が[1,2,3]トリアゾール-2-イル、[1,2,4]トリアゾール-4-イル、[1,2,4]トリアゾール-1-イル、[1,2,3]トリアゾール-1-イル、2-イミダゾール-1-イル、2-ピラゾール-1-イル、フタルイミド-1-イル、スクシンイミド-1-イル、マレインイミド-1-イル、ピロリジン-2-オン-1-イル、ピリジン-2-オン-1-イル、ピリジン-4-オン-1-

30

40

50

イル、ピロリジン - 2, 5 - ジオン - 1 - イル、3, 3', 4, 4' - テトラメチル - ピロリジン - 2, 5 - ジオン - 1 - イル、5 - メチル - ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル、5, 5' - ジメチル - ピロリジン - 2 - オン - 1 - イルおよびイミアゾリジン - 2 - オン - 1 - イルから選択される式 I、好ましくは亜式 I. 1) から I. 20) および I a から I n、I y および I z のうちの 1 種または複数の化合物に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、亜式 I a a から I g g、I r r および I s s のうちの 1 個または複数に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、亜式 I t t および I v v のうちの 1 個または複数に関する。

【0338】

本発明の他の特に好ましい実施形態は、 $R^7$  が [1, 2, 3] トリアゾール - 2 - イル、[1, 2, 4] トリアゾール - 4 - イル、[1, 2, 4] トリアゾール - 1 - イル、[1, 2, 3] トリアゾール - 1 - イル、2 - イミダゾール - 1 - イル、2 - ピラゾール - 1 - イル、フタルイミド - 1 - イル、マレインイミド - 1 - イル、ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル、ピリジン - 2 - オン - 1 - イル、ピリジン - 4 - オン - 1 - イル、ピロリジン - 2, 5 - ジオン - 1 - イル、3, 3', 4, 4' - テトラメチル - ピロリジン - 2, 5 - ジオン - 1 - イル、5 - メチル - ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル、5, 5' - ジメチル - ピロリジン - 2 - オン - 1 - イルおよびイミアゾリジン - 2 - オン - 1 - イルから選択される式 I、好ましくは亜式 I. 1) から I. 20) および I a から I n、I y および I z のうちの 1 種または複数の化合物に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、亜式 I a a から I g g、I r r および I s s のうちの 1 種または複数に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、亜式 I t t および I v v のうちの 1 種または複数に関する。

【0339】

本発明の他の好ましい実施形態は、それぞれ  $R^{10}$  が独立に、H、Hal、A、 $NR^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $NH_2$  から選択される亜式 I m、I n および I p の化合物に関する。好ましくは、この実施形態はさらに、亜式 I f f、I g g、I i i および I k k のうちの 1 種または複数に関する。

【0340】

基、例えば  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{14}$  または  $R^{23}$  が 1 つまたは複数の式 I および対応する亜式中に 2 回以上含まれている場合、これは、それぞれ相互に独立に、個々の基に与えられた意味から選択されることは理解されるであろう。例えば、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、H、A、 $(CH_2)_m Ar^7$  および  $(CH_2)_m Het^9$  からなる群から独立に選択されると定義される。したがって、 $(CH_2)_n NR^{11}(CH_2)_m NR^{12}R^{12}$  は、 $(CH_2)_n NA(CH_2)_m NA_2$  ( $R^{11} = A$ 、 $R^{12} = A$  および  $R^{12} = A$  の場合)、さらに、 $(CH_2)_n NA(CH_2)_m NHA$  ( $R^{11} = A$ 、 $R^{12} = H$  および  $R^{12} = H$  の場合) または  $(CH_2)_n NA(CH_2)_m NH(CH_2)_m Het^9$  ( $R^{11} = A$ 、 $R^{12} = H$  および  $R^{12} = (CH_2)_m Het^9$  の場合) であってよい。したがって、式 I の化合物が 1 個の基  $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  を含む場合、例えば、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はすべて、 $(CH_2)_n COOR^{13}$  であってよく、ここで、基  $R^{13}$  は同じか(例えば  $CH_2 Hal$ 、ここで Hal は Cl である；したがって、 $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はすべて同じである)、異なるか(例えば  $CH_2 Hal$ 、ここで、 $R^8$  中 Hal は Cl であり； $R^9$  中 Hal は F であり； $R^{10}$  中 Hal は Br であり、したがって基  $R^8$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  はすべて異なる)；または例えば、 $R^8$  は  $(CH_2)_n COOR^{13}$  であり、 $R^9$  は  $NO_2$  であり、 $R^{10}$  は  $(CH_2)_n SR^{11}$  であり、ここで、 $R^{11}$  および  $R^{13}$  は同じか(例えば、両方とも H、両方ともメチルである A である)、異なる(例えば、 $R^{11}$  は H、 $R^{13}$  はメチルである A であってよい)。

【0341】

他に記載がない場合、式 I の化合物に関する言及は、好ましくはそれに関連する亜式、特に亜式、I. 1) から I. 20) および I a から I z も含む。

【0342】

他に記載がない場合、式 I の化合物に関する言及は、好ましくはこれに関連する亜式、

10

20

30

40

50

特に亜式 I a a から I s s および / または I t t から I w w も含む。

【 0 3 4 3 】

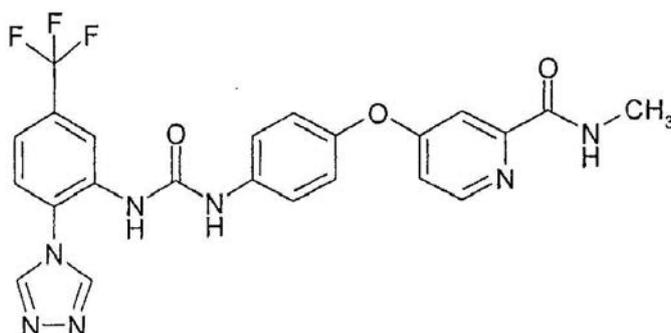
本発明の主題はまた特に、式中、前記の式中で挙げられた基の少なくとも 1 個が、前記および下記で示された好ましいか、特に好ましい意味の 1 つを有する式 I、好ましくはさらにそれに関連する亜式の化合物である。

【 0 3 4 4 】

下記に挙げる化合物が、本発明の化合物、ならびにあらゆる比でのそれらの混合物を含む、それらの薬学的に許容できる誘導体、溶媒和物、塩および立体異性体、さらに好ましくは、それらの塩および / または溶媒和物、特に好ましくはそれらの生理学的に許容できる塩および / または溶媒和物として、特に好ましい：

【 0 3 4 5 】

【 化 5 7 】

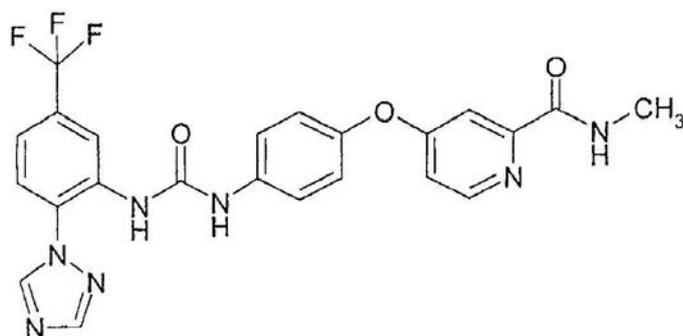


【 0 3 4 6 】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

【 0 3 4 7 】

【 化 5 8 】



【 0 3 4 8 】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

【 0 3 4 9 】

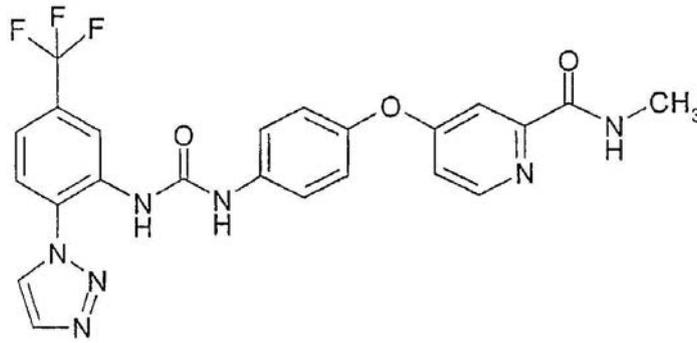
10

20

30

40

【化59】



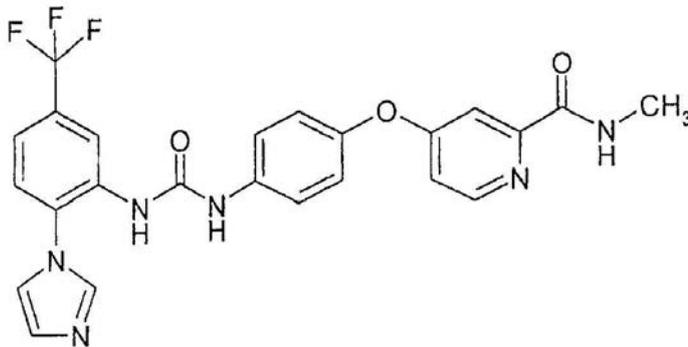
10

【0350】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

【0351】

【化60】



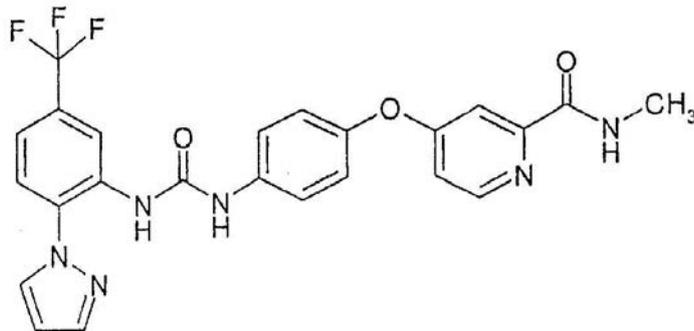
20

【0352】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

【0353】

【化61】



40

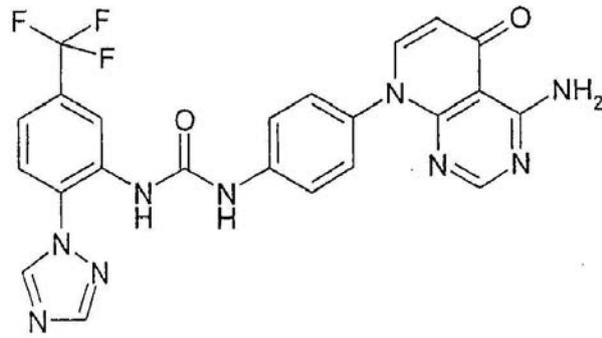
【0354】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド、

50

【 0 3 5 5 】

【 化 6 2 】



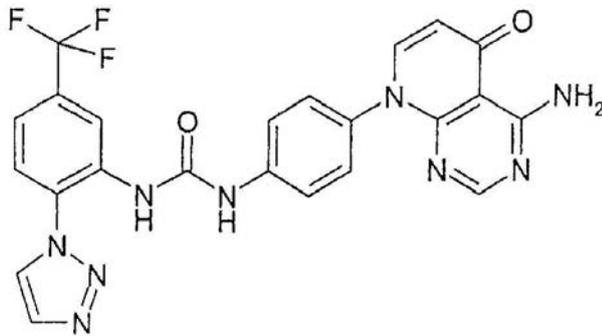
10

【 0 3 5 6 】

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【 0 3 5 7 】

【 化 6 3 】



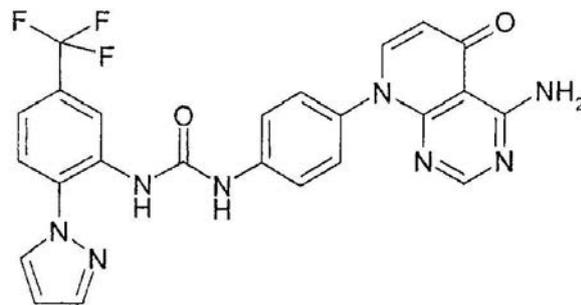
30

【 0 3 5 8 】

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【 0 3 5 9 】

【 化 6 4 】



40

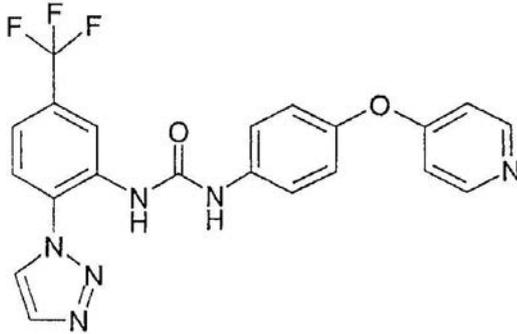
【 0 3 6 0 】

50

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキシ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素

【 0 3 6 1 】

【 化 6 5 】



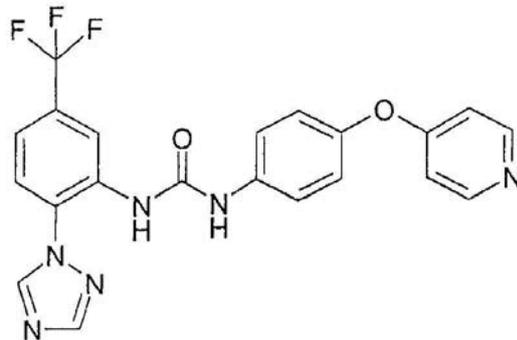
10

【 0 3 6 2 】

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【 0 3 6 3 】

【 化 6 6 】



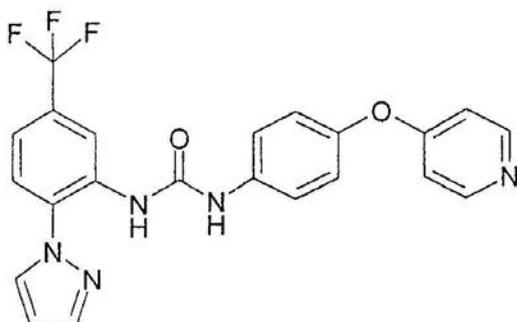
30

【 0 3 6 4 】

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【 0 3 6 5 】

【 化 6 7 】



40

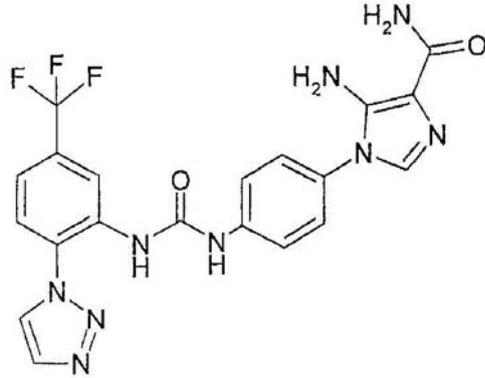
50

【0366】

1 - (2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - 尿素 ;

【0367】

【化68】



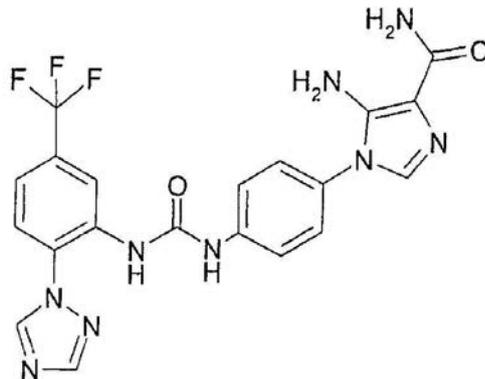
10

【0368】

5 - アミノ - 1 - {4 - [3 - (2 - [1,2,3]トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェニル} - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;

【0369】

【化69】



30

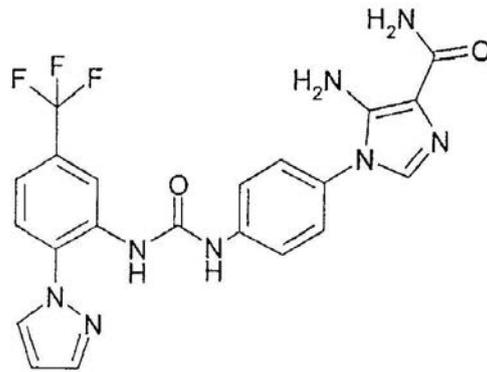
【0370】

5 - アミノ - 1 - {4 - [3 - (2 - [1,2,4]トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ウレイド] - フェニル} - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド ;

【0371】

40

【化70】



10

【0372】

5 - アミノ - 1 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェニル } - 1H - イミダゾール - 4 - カルボン酸アミド。

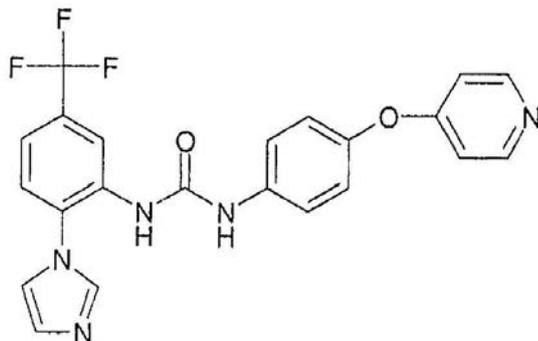
【0373】

本発明のさらに特に好ましい化合物は、下記に挙げる化合物、ならびにあらゆる比でのそれらの混合物を含む、それらの薬学的に許容できる誘導體、溶媒和物、塩および立体異性体、さらに好ましくはそれらの塩および/または溶媒和物、特に好ましくはそれらの生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物から選択される：

20

【0374】

【化71】



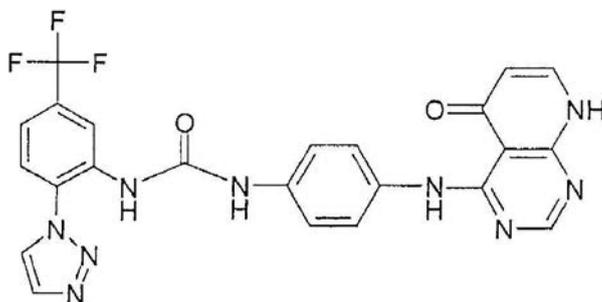
30

【0375】

1 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 3 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 尿素；

【0376】

【化72】



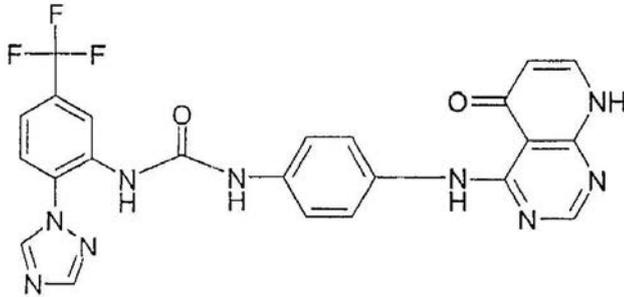
50

【0377】

1 - [ 4 - ( 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0378】

【化73】



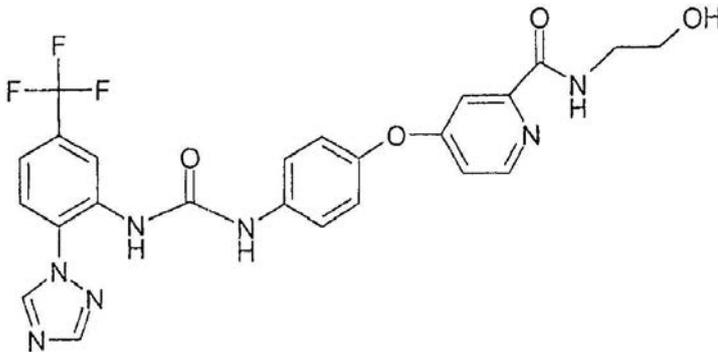
10

【0379】

1 - [ 4 - ( 5 - オキソ - 5 , 8 - ジヒドロ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルアミノ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0380】

【化74】



30

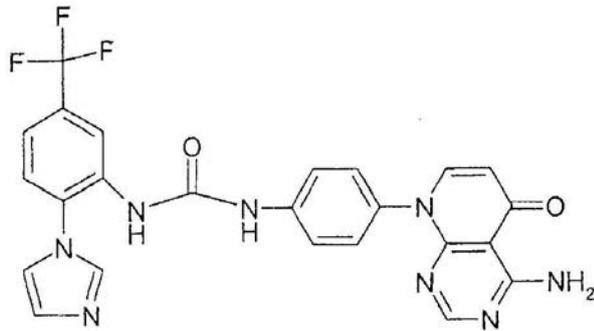
【0381】

4 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - アミド ;

【0382】

40

【化75】



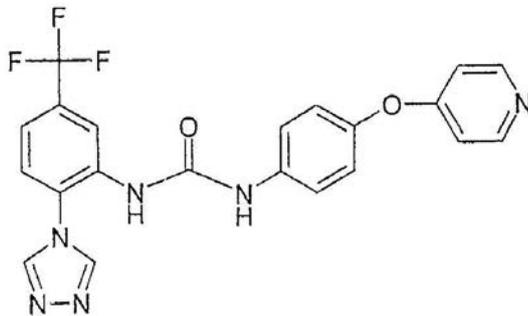
10

【0383】

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

【0384】

【化76】



20

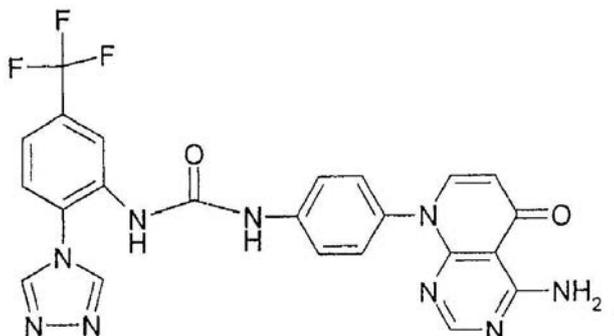
【0385】

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

30

【0386】

【化77】



40

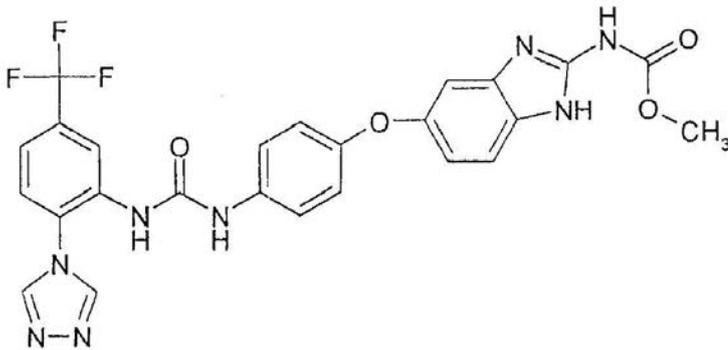
【0387】

1 - [ 4 - ( 4 - アミノ - 5 - オキソ - 5 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 8 - イル ) - フェニル ] - 3 - ( 2 - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - 尿素 ;

50

【 0 3 8 8 】

【 化 7 8 】



10

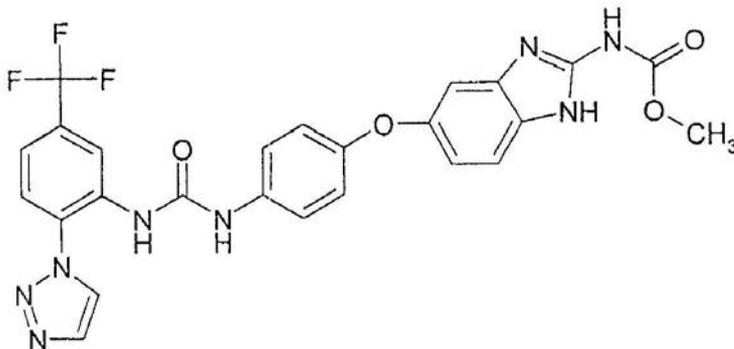
【 0 3 8 9 】

( 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) カルバミン酸メチルエステル ;

【 0 3 9 0 】

【 化 7 9 】

20



30

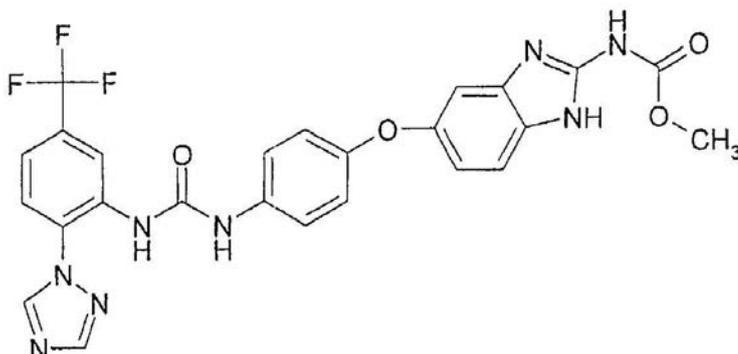
【 0 3 9 1 】

( 5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) カルバミン酸メチルエステル ;

【 0 3 9 2 】

【 化 8 0 】

40



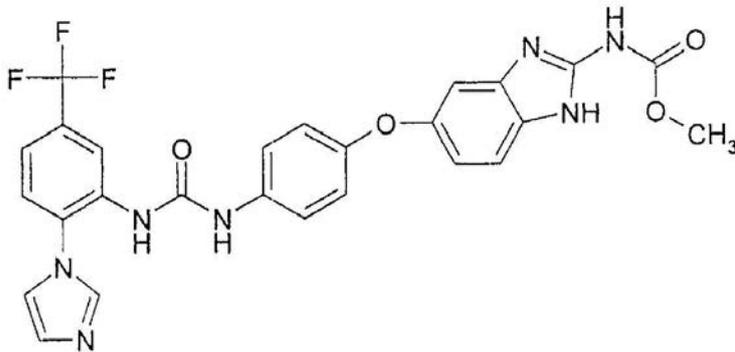
50

【0393】

(5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) カルバミン酸メチルエステル ;

【0394】

【化81】



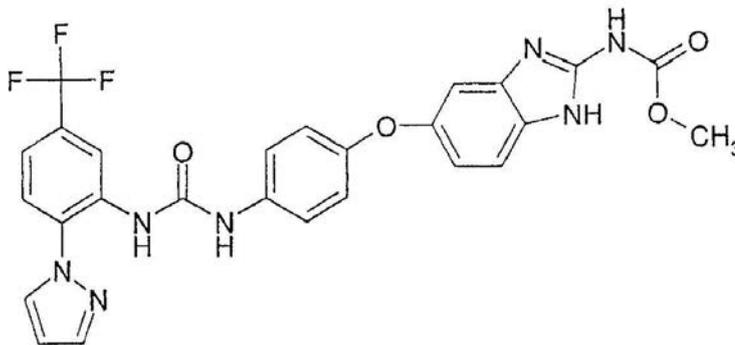
10

【0395】

(5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) カルバミン酸メチルエステル ;

【0396】

【化82】



30

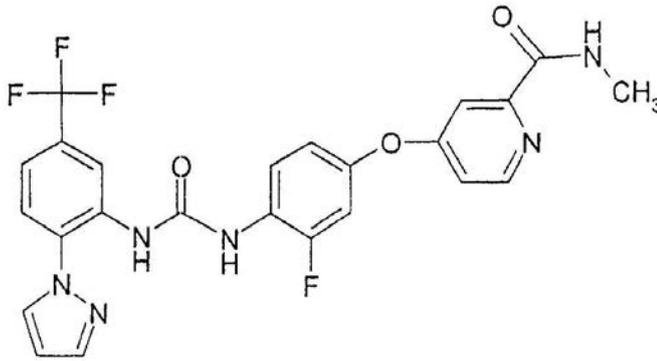
【0397】

(5 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - 1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル ) カルバミン酸メチルエステル ;

【0398】

40

【化83】



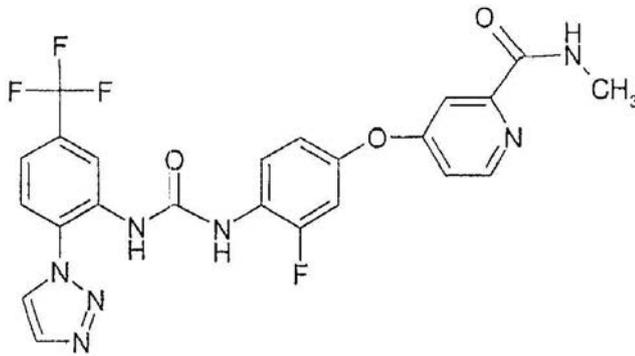
10

【0399】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - ピラゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0400】

【化84】



20

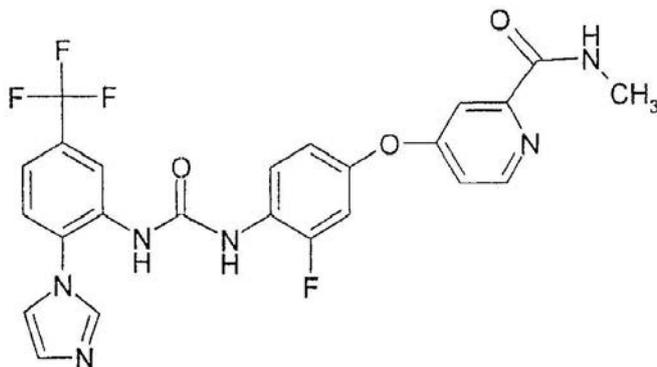
30

【0401】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1,2,3 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0402】

【化85】



40

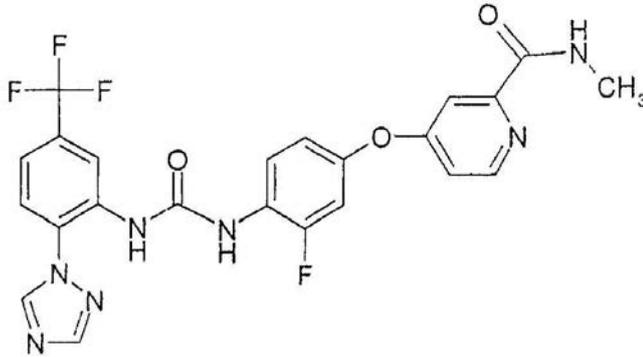
50

【0403】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - イミダゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0404】

【化86】



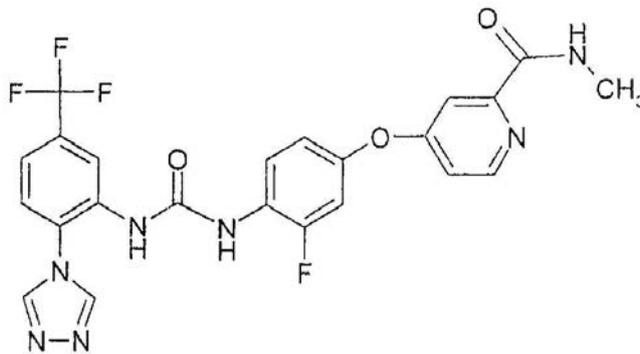
10

【0405】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 1 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0406】

【化87】



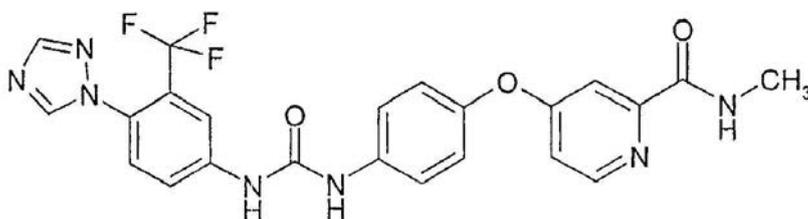
30

【0407】

4 - { 3 - フルオロ - 4 - [ 3 - ( 2 - [ 1,2,4 ] トリアゾール - 4 - イル - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0408】

【化88】



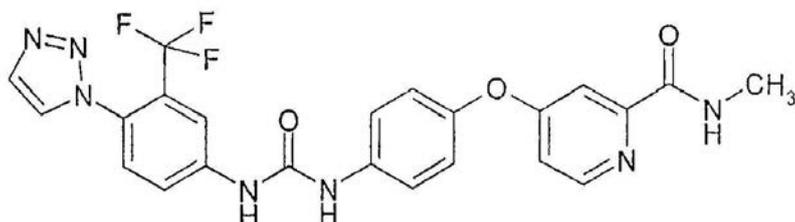
50

【0409】

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1, 2, 4 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

【0410】

【化89】



10

【0411】

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - [ 1, 2, 3 ] トリアゾール - 1 - イル - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。

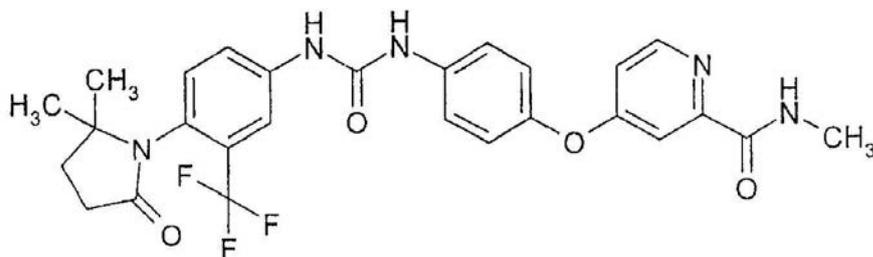
20

【0412】

本発明のさらに特に好ましい化合物は、下記に挙げる化合物、ならびにあらゆる比でのそれらの混合物を含む、それらの薬学的に許容できる誘導體、溶媒和物、塩および立体異性体、さらに好ましくは、それらの塩および/または溶媒和物、特に好ましくはそれらの生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物から選択される :

【0413】

【化90】



30

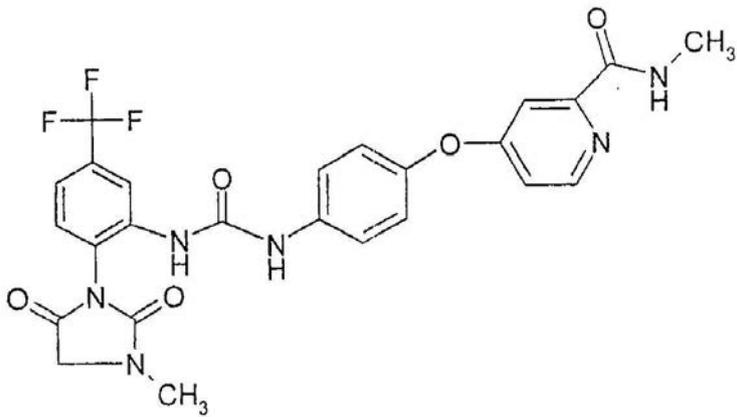
【0414】

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2, 2 - ジメチル - 5 - オキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

40

【0415】

## 【化91】



10

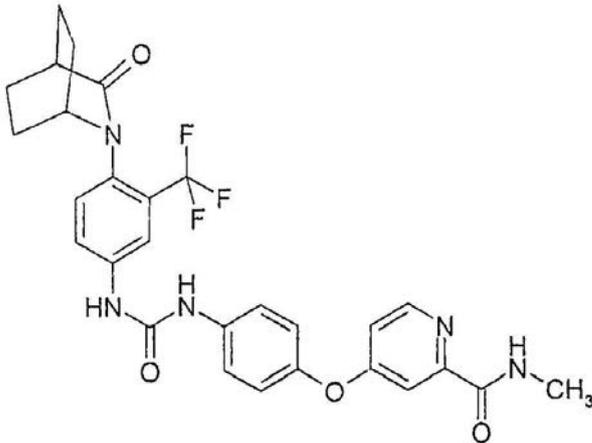
## 【0416】

4 - ( 4 - { 3 - [ 2 - ( 3 - メチル - 2,5 - ジオキソ - イミダゾリジン - 1 - イル ) - 5 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

20

## 【0417】

## 【化92】



30

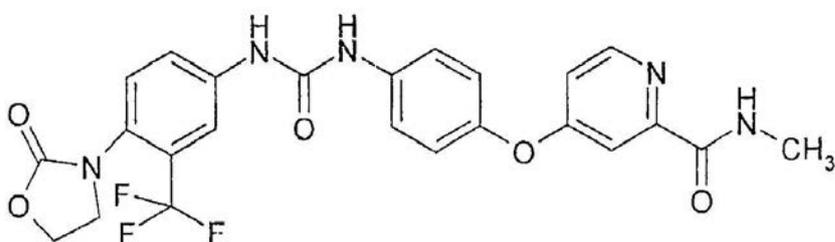
## 【0418】

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ [ 2.2.2 ] オクト - 2 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド ;

40

## 【0419】

## 【化93】



50

## 【0420】

4 - ( 4 - { 3 - [ 4 - ( 2 - オキソ - オキサゾリジン - 3 - イル ) - 3 - トリフルオロメチル - フェニル ] - ウレイド } - フェノキシ ) - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。

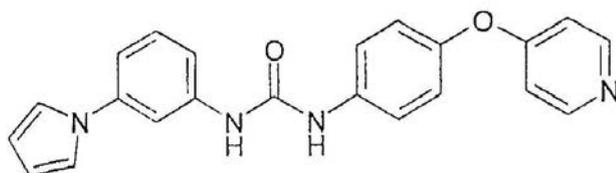
## 【0421】

本発明のさらに好ましい化合物は、下記に挙げる化合物、ならびにあらゆる比でのそれらの混合物を含む、それらの薬学的に許容できる誘導體、溶媒和物、塩および立体異性体、さらに好ましくはそれらの塩および/または溶媒和物、特に好ましくはそれらの生理学的に許容できる塩および/または溶媒和物から選択される：

10

## 【0422】

## 【化94】



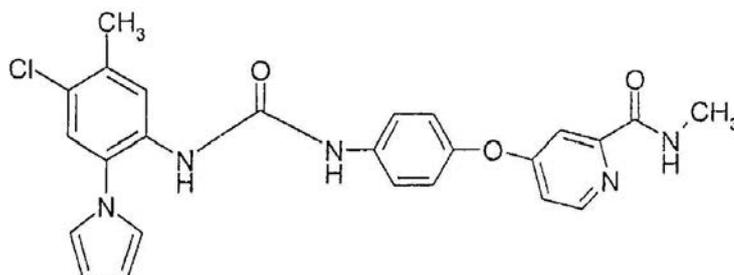
20

## 【0423】

1 - [ 4 - ( ピリジン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ] - 3 - ( 3 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) 尿素；

## 【0424】

## 【化95】



30

## 【0425】

4 - { 4 - [ 3 - ( 4 - クロロ - 5 - メチル - 2 - ピロール - 1 - イル - フェニル ) - ウレイド ] - フェノキシ } - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルアミド。

40

## 【0426】

化合物、特に本発明による化合物を定義するために本明細書で使用される命名法は通常、化学化合物、特に有機化合物に関するIUPAC組織の規則に基づいている。

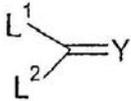
## 【0427】

本発明の他の態様は、式Iの化合物を製造する方法に関しており、これは、

a) 式IIの化合物

## 【0428】

【化96】



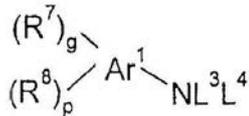
【0429】

[式中、 $L^1$  および  $L^2$  はそれぞれ相互に独立に、脱離基を表すか、一緒になって、脱離基を表し、 $Y$  は上記/下記と同様に定義される]を、

b) 式IIIの化合物

【0430】

【化97】



III

10

20

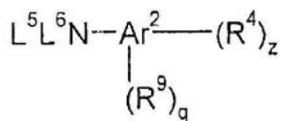
【0431】

[式中、 $L^3$  および  $L^4$  は相互に独立に、Hまたは金属イオンであり、ここで、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $g$ 、 $p$  および  $Ar^1$  は、前記および後記と同様に定義される]および

c) 式IVの化合物

【0432】

【化98】



IV

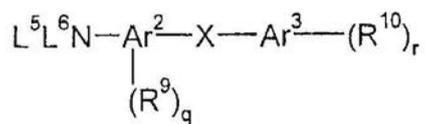
30

【0433】

およびより好ましくは式IV'の化合物

【0434】

【化99】



IV'

40

【0435】

[式中、

$L^5$  および  $L^6$  は、相互に独立に、Hまたは金属イオンであり、 $R^9$ 、 $q$ 、 $Ar^2$ 、 $R^4$  および  $z$ 、より好ましくは  $R^9$ 、 $q$ 、 $Ar^2$ 、 $X$ 、 $Ar^3$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は、前記および後記と同様に定義される]と反応させ、場合によって、

d) 前記の反応により得られた式Iの化合物を、酸を用いて単離および/または処理して、その塩を得ることを特徴とする。

【0436】

50

式 I の化合物およびそれらを調製するための出発材料も、それ自体知られている、即ち、文献（例えば、Houben - Weyl の *Methoden der organischen Chemie* [有機化学の方法]、Georg - Thieme - Verlag, Stuttgart 等の標準的な著作物）に記載されている方法により、正確には既知であって前記反応に適した条件下で調製することができる。それ自体知られている別形を使用することもできるが、ここでさらに詳しく記述することはしない。

## 【0437】

必要に応じて、出発材料はまた、それらが反応混合物から分離せず、それよりむしろ直ちに式 I の化合物にさらに転化するように、*in situ* で形成させることもできる。他方では、反応を段階的に行うことが可能である。

10

## 【0438】

本発明による化合物は、本明細書に記載されている製造方法によって有利な方法で製造または生成させることができる。

## 【0439】

本明細書に記載されている式 I の化合物の製造のための反応は、アミンのカルボニル化反応またはアミンの二酸化炭素、二硫化炭素またはそれらの誘導体もしくは類似体との反応として特徴付けることができる。

## 【0440】

本発明による方法の一態様によれば、式 II の化合物において、 $L^1$  および  $L^2$  は、好ましくは互いに独立に適切な脱離基から選択される。このタイプの反応に対して適切な脱離基  $L^1$  および  $L^2$  は、例えば上で引用した文献から技術的に知られている。より好ましくは、 $L^1$  および  $L^2$  は、独立に、ハロゲン、 $OR^{2,5}$  および  $O-SO_2-OR^{2,5}$  から選択される。残基  $R^{2,5}$  は、置換または非置換アルキル基および置換または非置換アリール基、好ましくは置換アルキル基および置換アリール基から好ましくは選択される。この点でアルキル基として好ましいのは  $C_1 \sim C_4$  アルキル基である。この点でアリール基として好ましいのはフェニルである。置換アルキル基の適切な置換基は、電気陰性および/または電子求引性基から好ましくは選択される。置換アルキル基の電気陰性および/または電子求引性基の例としては、非限定で、ハロゲン、特に  $Cl$  および/または  $F$ 、シアノ基およびニトロ基が挙げられる。置換アリール基の適切な置換基は、アルキル基、好ましくは  $C_1 \sim C_4$  アルキル基および電気陰性および/または電子求引性基から好ましくは選択される。置換アリール基の電気陰性および/または電子求引性基の例としては、非限定で、ハロゲン、特に  $Cl$  および/または  $F$ 、シアノ基およびニトロ基が挙げられる。 $R^{2,5}$  が非置換アルキル基である場合、それは好ましくはメチルである。 $R^{2,5}$  が置換アルキル基である場合、それは好ましくは  $CF_3$  または  $CCl_3$  である。 $R^{2,5}$  が非置換アリール基である場合、それは好ましくはフェニルである。 $R^{2,5}$  が置換アリール基である場合、それは  $p$ -トリル（即ち  $p-Me-C_6H_4$ ）および  $p$ -ニトロフェニル（即ち、 $p-O_2N-C_6H_4$ ）から好ましくは選択される。

20

30

## 【0441】

さらにより好ましくは、脱離基  $OR^{2,5}$  は、 $p$ -トシル（即ち、 $p-Me-C_6H_4-SO_3-$ ）基、 $p$ -ニトロ-フェノレート（即ち、 $p-O_2N-C_6H_4-O-$ ）基およびトリフレート（即ち、 $F_3C-SO_3-$ ）基から選択される。

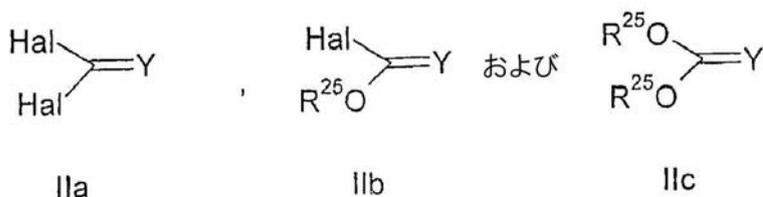
40

## 【0442】

好ましくは、 $L^1$  および  $L^2$  が、適切な脱離基から互いに独立に、選択される式 II の化合物は、化合物 II a、II b および II c

## 【0443】

【化100】



【0444】

10

[式中、Y、HalおよびOR<sup>25</sup>は、上記/下記で示されているものである] から選択される。

【0445】

本発明による方法の別の態様によれば、式IIの化合物において、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、一緒になって脱離基を表す。この態様において、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は一緒になって、脱離基としてのYを好ましくは表し、ここで、脱離基Yは上記/下記で定義されているものであり、より好ましくはOまたはSである。

【0446】

本発明による方法のこの態様によれば、式IIの化合物は、式II'

【0447】

20

【化101】



【0448】

の化合物であり、式中、各Yは、上記/下記で示されている意味から独立に選択され、特にOおよびSから独立に選択される。

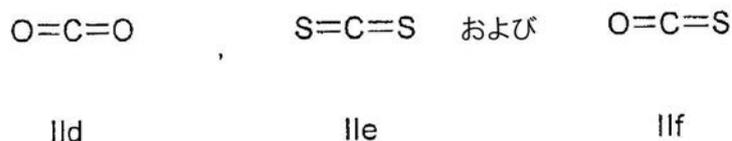
【0449】

30

本発明による方法のこの態様によれば、式IIの化合物は、式II d、式II eおよび式II f、

【0450】

【化102】



40

【0451】

の化合物から好ましくは選択され、より好ましくは式II dおよび式II eから選択される。この態様では式II aの化合物が特に好ましい。

【0452】

式IIの化合物において、Yは、好ましくはOおよびSから、より好ましくはOから選択される。

【0453】

YがO以外である式IIの化合物が、望ましい場合は、YがOである式IIの化合物を

50

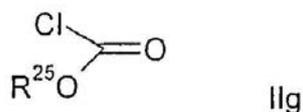
選択する本発明によるその反応を行い、対応する式 I の化合物の C = O 基（即ち、Y が O である C = Y 基）を、例えば、Houben - Weyl の Methods of Organic Chemistry から技術的に知られている方法に従って、C = NR<sup>2 1</sup>、C = C(R<sup>2 2</sup>) - NO<sub>2</sub>、C = C(R<sup>2 2</sup>) - CN または C = C(CN)<sub>2</sub> 基に変性もしくは転化するものがまた一方で有利である。

【0454】

本発明による製造方法において、式 I I の化合物はさらにより好ましくは、式 I I g

【0455】

【化103】



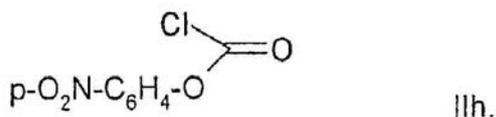
10

【0456】

（式中、R<sup>2 5</sup> は、上 / 下で定義されているものである）の化合物、特に式 I I h、

【0457】

【化104】



20

【0458】

の化合物である。

30

【0459】

式 I V の化合物において、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup> および / または L<sup>3</sup> は、H またはそれが結合しているアミノ基を活性化する部分、例えば金属イオンである。適当な金属イオンは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンおよびアルミニウムイオンからなる群から好ましくは選択される。特に好ましい金属イオンはアルカリ金属イオンであり、Li、Na および K のものが特に好ましい。多価金属イオンの場合、その金属イオンならびに式 I V の化合物は、1 種または複数の式 I V の化合物および 1 種または複数の金属イオンを含有する錯体を形成し、ここで、式 I V の化合物と金属イオンの間の比率は、化学量論および / または電気的中性の規則に従う金属イオン（単数または複数）のイオン価に依存している。好ましくは、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup> および L<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 個、さらに好ましくは L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup> および L<sup>3</sup> のうちの少なくとも 2 個、より好ましくは L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup> および L<sup>3</sup> は水素である。

40

【0460】

詳細には、式 I I、式 I I I および式 I V の化合物の反応は、好ましくは不活性溶媒の存在下または不存在下で、約 - 20 と約 200 の間、好ましくは 10 と 150 の間、特に 0 または室温（25）と 120 の間の温度で行う。多くの場合においては、式 I I I の 1 種の化合物を式 I V の 1 化合物と、与えられた温度範囲の下端、好ましくは - 20 と 75 の間、より好ましくは 0 と 60 の間、特に 10 と 40 の間、例えばほぼ室温で組合せ、その混合物を与えられた温度範囲の上端、好ましくは 65 と 180 の間、より好ましくは 75 と 150 の間、特に 80 と 120 の間、例え

50

ば約 80、約 90 または約 100 の温度まで加熱することが有利である。式 I I の化合物が式 I I ' の化合物の場合にはこのような方法での処置は有利である。式 I I の化合物が式 I I ' の化合物ではない場合には、その反応は、通常は、より高い温度まで加熱を長引かせることなく行うことができる。例えば、それは、-10 と 60 の間、より好ましくは -5 と 40 の間、さらにより好ましくは約 0 またはほぼ室温で好ましくは行うことができる。この与えられた温度範囲は、式 I I の化合物が式 I I a、I I b、I I c の化合物から選択され、特に式 I I g または I I h の化合物である場合に特に有利である。

#### 【0461】

本発明による製造法は、酸結合手段、例えば 1 個または複数の塩基の存在下で好ましくは行われる。これは、式 I I の化合物が、式 I I a ~ I I c の化合物から選択される場合に特に有利であり、その化合物が式 I I g または式 I I h の化合物から選択される場合には、さらに好ましい。

10

#### 【0462】

適当な酸結合手段は技術的に知られている。酸結合手段として好ましいのは、無機塩基および特に有機塩基である。無機塩基の例は、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムまたはセシウムの、アルカリまたはアルカリ土類水酸化物、アルカリまたはアルカリ土類炭酸塩およびアルカリおよびアルカリ土類重炭酸塩または弱酸とアルカリまたはアルカリ土類金属のその他の塩である。有機塩基の例は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A)、ジアザビシクロウンデセン (D B U)、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリンである。有機塩基を使用する場合、反応中に用いられる最高の反応温度より高い沸点を有する塩基を使用するのが一般に有利である。有機塩基として特に好ましいのは、ピリジンおよび D I P E A である。多くの場合、2 つの異なる有機塩基を用いること、特にピリジンと D I P E A を使用するのが有利である。

20

#### 【0463】

反応時間はそれぞれの化合物の反応性およびそれぞれの反応条件により、一般に数分から数日の間の範囲である。適当な反応時間は、技術的に知られている方法、例えば反応モニタリングにより容易に決定することができる。上に示した反応温度に基づいて、適当な反応時間は、一般に 10 分と 36 時間の間、好ましくは 30 分と 24 時間の間、特に 45 分と 18 時間の間の範囲にあり、例えば約 1 時間、約 2 時間、約 4 時間、約 6 時間または約 18 時間である。

30

#### 【0464】

好ましくは、式 I I I と I V の化合物の反応は、それぞれの反応条件下で好ましくは不活性である適当な溶媒の存在下で行う。適当な溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等の炭化水素類；トリクロロエタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタン等の塩素化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはt-ブタノール等のアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F) またはジオキサン等のエーテル類；エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム) 等のグリコールエーテル類；アセトンまたはブタノン等のケトン類；アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチルホルムアミド (D M F) または N-メチルピロリドン (N M P) 等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド (D M S O) 等のスルホキシド類；ニトロメタンまたはニトロベンゼン等のニトロ化合物類；酢酸エチル等のエステル類、あるいは前記溶媒の混合物である。極性溶媒が一般に好ましい。適当な極性溶媒の例は、塩素化炭化水素類、アルコール類、グリコールエーテル類、ニトリル類、アミド類およびスルホキシド類またはそれらの混合物である。より好ましいのは、塩素化炭化水素類、特にジクロロメタンおよびアミド類、特に D M F である。

40

#### 【0465】

一般に、式 I I I および / または式 I V の化合物は新規である。いずれの場合もそれら

50

は技術的に周知の方法によって調製することができる。

【0466】

式IIIの化合物は、技術的に周知の方法に従って得ることができる。1つの有利な方式において、それらは以下の反応経路の1種または複数によって容易に得ることができる。

下記に示されている合成シーケンスにより、容易に式IIIの化合物を得ることができる：

式(A)の誘導体：

【0467】

【化105】



10

【0468】

[式中、HalはCl、BrまたはFであり、特にFであり、g、R<sup>8</sup>、pおよびAr<sup>1</sup>は上記/下記と同様に定義される]と式(B)の化合物：



20

[式中、R<sup>7</sup>は上記/下記と同様に定義され、L<sup>7</sup>は好ましくは、L<sup>7</sup>がR<sup>7</sup>の酸素原子に、またはR<sup>7</sup>の窒素原子に結合している場合には、Hまたは金属イオンから選択され、L<sup>7</sup>がR<sup>7</sup>の炭素原子に結合している場合には、炭素原子活性化基から選択される]とを反応させると、式(C)の化合物が生じる：

【0469】

【化106】



30

【0470】

このタイプの反応に適した炭素原子活性化基は当技術分野で知られている。適切な金属イオンは好ましくは、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンおよびアルミニウムイオンからなる群から選択される。好ましい金属イオンはアルカリ金属イオンであり、このうちLi、Naおよび/またはKが特に好ましい。HがL<sup>7</sup>としてより好ましい。

【0471】

したがって、本発明による製法のために好ましい式(B)の化合物は、ヒドロキシ基、1級アミノ基または2級アミノ基を含む化合物である。したがって、HO-、H<sub>2</sub>N-基、HNR<sup>11</sup>-基またはHNR<sup>12</sup>-基を含む式(B)の化合物、特に末端HO-、H<sub>2</sub>N-基、HNR<sup>11</sup>-基またはHNR<sup>12</sup>-基を含む化合物が特に好ましく、ここでR<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は上記/下記と同様に定義される。

40

【0472】

このタイプの反応は通常芳香族置換として知られている。式(A)の化合物と式(B)の化合物とを反応させるために適した反応条件は当技術分野で知られている。

【0473】

次いで、式(C)の化合物を当技術分野で知られている方法により式IIIの化合物に変える。

50

【0474】

有利には次いでニトロ化反応により式(C)の化合物を、式(D)の化合物に変える：

【0475】

【化107】



10

【0476】

ニトロ化反応のための適切な方法および反応条件は当技術分野で知られている。有利には、式(D)の化合物は式(C)の化合物とニトロ化酸とをまたは濃硫酸および硝酸カリウムとの組合せとを反応させることにより得ることができる。濃硫酸と硝酸カリウムとの組合せを使用する場合には、相対的に低い温度、例えば -20 から +50、好ましくは -10 から室温、さらに好ましくは -5 から 0 で反応を行うことが有利である。

【0477】

次いで、好ましくは還元反応または水素化反応、好ましくは水素化反応により、式(D)の化合物を式中の  $L^3$  および  $L^4$  が水素である式(III)の化合物に変えることができる。NO<sub>2</sub>基をNH<sub>2</sub>基に水素化する方法および反応条件は当技術分野で知られている。通常、適切な触媒、例えばPd/Cまたはラネーニッケル、好ましくはラネーニッケルの存在下で、水素雰囲気中で水素化反応を実施することが有利である。通常このような水素化反応は適切な溶剤中で実施する。水素化反応のための適切な溶剤は当技術分野で知られている。適切な溶剤は例えば、アルコール、特にメタノールおよびエタノールならびにエーテル、特にTHFならびにこれらの混合物である。溶媒として好ましくは、THF/メタノールの混合物であり、好ましくはほぼ等量で存在する。通常水素化反応を、ほぼ標準圧またはやや高い圧力で、例えば標準圧力から3バール圧力(約300kPa)の圧力で実施する。水素化反応を通常、-20 から 150、好ましくは0 から 50 の温度範囲で実施する。式中の  $L^3$  および  $L^4$  が水素である得られた式IIIの化合物を場合によつて、単離および/または精製し、次いで場合によっては例えば本明細書に記載の方法および反応条件に従い、式中の  $L^3$  および  $L^4$  が水素以外である式IIIの化合物に変えることもできる。

20

30

【0478】

式Vおよび/または式VIの出発原料のうちの数種は知られており好ましくは市販されている。これらが知られていない場合には、自体公知の方法でこれらを調製することができる。

【0479】

通常、当技術分野で知られている方法に従い式IVおよび/またはIV'の化合物を得ることができる。例えば、これらは、Jerchelet al., Chem. Ber. 1956, 2921~2928、国際公開第02/044156号、国際公開第03/099771号、国際公開第00/42012号、Curtin et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (印刷中)に記載されている方法に従い、または同様の方法で調製することができる。

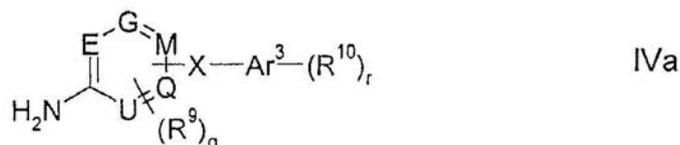
40

【0480】

式IVの化合物が、式IVaの化合物である場合には：

【0481】

【化108】



【0482】

これを、式VIIaの化合物

10

【0483】

【化109】



【0484】

20

[式中、R<sup>9</sup>およびqは上記/下記と同様に定義される]と

式VIIIの化合物：



[式中、L<sup>8</sup>はHまたは金属イオン、好ましくはアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンおよびアルミニウムイオン、特に好ましくはアルカリ金属イオンから選択される金属イオンであり、このうち、Li、NaおよびKが特に好ましく、より好ましくはHである]

とを反応させ、

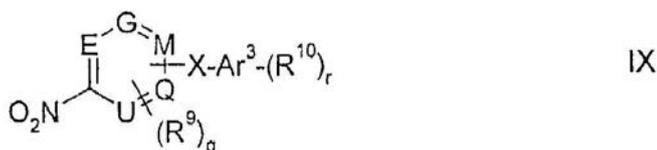
場合により、反応生成物を単離し、

得られた式IXの反応生成物を

30

【0485】

【化110】



【0486】

40

好ましくは、式IXの化合物のNO<sub>2</sub>基を水素化してNH<sub>2</sub>基にすることにより、式IVaの化合物に変えることにより、容易に得ることができる。前記のNO<sub>2</sub>基をNH<sub>2</sub>基に水素化するための方法および反応条件は当技術分野で知られている。通常、水素化反応を水素雰囲気中、適切な触媒、好ましくはパラジウム触媒、例えばPd/Cの存在下で実施することが有利である。通常、このような水素化反応は適切な溶剤中で実施する。水素化反応に適した適切な溶剤は当技術分野で知られている。適切な溶剤は、例えばアルコール、特にメタノールおよびエタノールならびにエーテル、特にTHFならびにこれらの混合物である。通常、水素化反応をほぼ標準圧またはやや高い圧力で、例えば標準圧力から3バール圧力(約300kPa)の圧力で実施する。水素化反応を通常、-20 から150、好ましくは0 から50 の温度範囲で実施する。

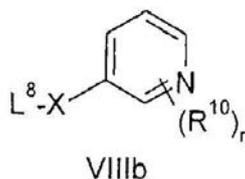
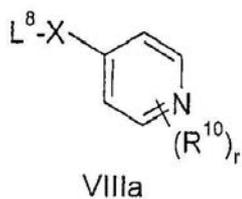
50

【0487】

$Ar^3$  は好ましくはピリジニルである。したがって式VIIIIの化合物は好ましくは、式VIIIIaおよびVIIIIb:

【0488】

【化111】



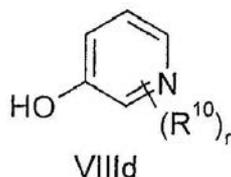
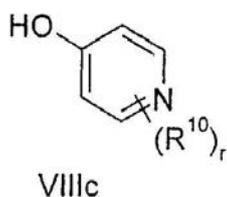
10

【0489】

[式中、 $L^8$ 、 $X$ 、 $R^{10}$ および $r$ は前記と同様に定義される]からなる群から、特に好ましくは、式VIIIIcおよびVIIIId:

【0490】

【化112】



20

【0491】

[式中、 $R^{10}$ および $r$ は前記と同様に定義される]からなる群もしくはそのアルカリ金属塩および特に、ナトリウムまたはカリウム塩から選択される。

【0492】

したがって、式IVa、VIIII、VIIIIa、VIIIIbおよびIX中、架橋基 $X$ は好ましくは、 $O$ 、 $S$ 、 $OCH_2$ および $OCH_2CH_2$ であり、特に $O$ である。

【0493】

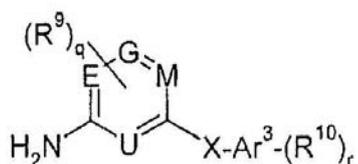
式VIIII、VIIIIaおよびVIIIIbでは、 $L^8$ は好ましくは $H$ であるか、 $Na$ 、 $K$ および $Cs$ からなる群から選択され、 $H$ が特に好ましい。

【0494】

通常、この反応は式IVaaの化合物:

【0495】

【化113】



40

【0496】

[式中、 $R^9$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $Ar^3$ 、 $R^{10}$ および $r$ は上記/下記と同様に定義される]を製造するために有利である。

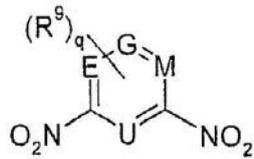
50

【0497】

式IVaaの化合物を得るために、式VIIa:

【0498】

【化114】



VIIa

10

【0499】

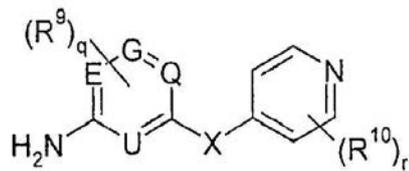
の化合物から選択される式VIIの化合物を使用し、上記/下記の反応を進めることが適当である。

【0500】

したがって、式VIIaの化合物および式VIIIaの化合物から出発することにより、この反応は好ましくは、式IVaaaの化合物:

【0501】

【化115】



IVaaa

20

【0502】

[式中、R<sup>9</sup>、q、X、R<sup>10</sup>およびrは上記/下記と同様に定義される]

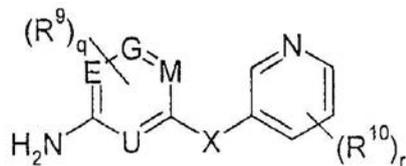
をもたらす。

【0503】

したがって、式VIIaの化合物および式VIIIbの化合物から出発することにより、この反応は好ましくは、式IVaabの化合物:

【0504】

【化116】



IVaab

40

【0505】

[式中、R<sup>9</sup>、q、X、R<sup>10</sup>およびrは上記/下記と同様に定義される]

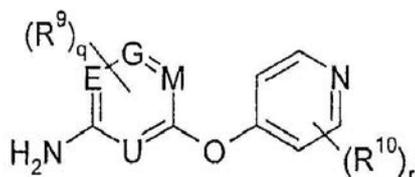
をもたらす。

【0506】

したがって、VIIaの化合物と式VIIIcの化合物から出発することにより、この反応は好ましくは、式IVaacの化合物:

【0507】

## 【化 1 1 7】



IVaac

## 【 0 5 0 8 】

[ 式中、 $R^9$ 、 $q$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は上記 / 下記と同様に定義される ]  
をもたらす。

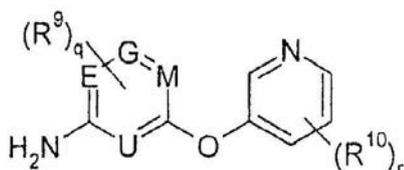
10

## 【 0 5 0 9 】

したがって、式VIIaの化合物と式VIIIdの化合物から出発することにより、この反応は好ましくは、式IVaadの化合物：

## 【 0 5 1 0 】

## 【化 1 1 8】



IVaad

20

## 【 0 5 1 1 】

[ 式中、 $R^9$ 、 $q$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は上記 / 下記と同様に定義される ]  
をもたらす。

## 【 0 5 1 2 】

式VIIおよび/または式VIIIdの出発原料のうちの数種は知られており、好ましくは市販されている。これらが知られていない場合、自体公知の方法により調製することができる。

30

## 【 0 5 1 3 】

式VIIとVIIIdの化合物との反応は好ましくは、 $0$  から  $250$ 、さらに好ましくは室温から  $200$ 、例えば約  $120$ 、約  $150$  または約  $180$  の温度で実施する。反応時間は個々の反応物および個々の反応温度に左右されるが、通常  $30$  分から  $36$  時間、好ましくは  $3$  時間から  $24$  時間、さらに好ましくは  $8$  時間から  $20$  時間、例えば約  $10$  時間、約  $16$  時間または約  $18$  時間である。

## 【 0 5 1 4 】

反応を、溶剤の不在下で、または好ましくは溶剤、好ましくは個々の反応条件下に不活性である溶剤の存在下で実施することができる。反応を実施するために適した不活性溶剤は当技術分野で知られている。適切な溶剤の例は、高沸点の脂肪族炭化水素、高沸点の芳香族炭素、例えば、トルエン、キシレン、高沸点の塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、テトラクロロエタン、ペンタクロロエタンおよびヘキサクロロエタン；高沸点のエーテル、例えば、エチレングリコールおよびプロピレングリコール；グリコールエーテル、例えば、エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；アミド、例えば、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（DMF）またはN-メチルピロリジノン（NMP）；スルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）；もしくは前記の溶剤の混合物である。アミド、特にジメチルホルムアミド（DMF）が好ましい。

40

50

## 【0515】

好ましくは反応を塩基の存在下で実施する。適切な塩基は当技術分野で知られている。好ましい塩基は有機塩基、特に無機塩基である。無機塩基の例は、アルカリまたはアルカリ土類水酸化物、アルカリまたはアルカリ土類炭酸塩ならびにアルカリまたはアルカリ土類重炭酸塩もしくは弱酸とアルカリまたはアルカリ土類との、好ましくはカリウム、ナトリウム、カルシウムまたはセシウムの塩である。好ましい無機塩基は、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $MgCO_3$ 、 $CaCO_3$ 、 $NaOH$ および $KOH$ であり、特に好ましくは $K_2CO_3$ である。有機塩基の例は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ジメチルアニリン、ピリジンまたはキノリンである。有機塩基を使用する場合、通常、反応の間に使用される最も高い反応温度よりも高い沸点を有する塩基を使用することが有利である。

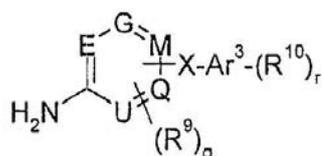
10

## 【0516】

もしくは、式IVの化合物が、式IVbによる化合物である場合：

## 【0517】

## 【化119】



IVb

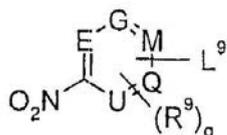
20

## 【0518】

これは、式VIIbの化合物：

## 【0519】

## 【化120】



VIIb

30

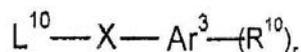
## 【0520】

[式中、 $R^9$  および  $q$  は上記 / 下記と同様に定義され、 $L^9$  は、 $L^1$  に関して示された意味から、好ましくはハロゲンから独立に選択され、特に  $Cl$  である]と、

式VIIbの化合物：

## 【0521】

## 【化121】



VIIIb

40

## 【0522】

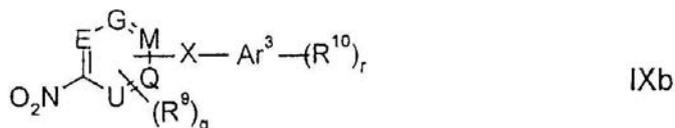
[式中、 $L^{10}$  は、 $H$  または金属イオン、好ましくは金属イオン、さらに好ましくはアルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンおよびアルミニウムイオン、特に好ましくはアルカリ金属イオンから選択される金属イオンであり、このうち、 $Li$ 、 $Na$  および  $K$  が特に好ましく； $Ar^3$ 、 $R^{10}$ 、 $r$  および  $X$  は上記 / 下記と同様に定義される]

50

とを反応させ、  
 場合により、反応生成物を単離し、  
 好ましくは、式 X の化合物の  $\text{NO}_2$  基を水素化して  $\text{NH}_2$  基にすることにより、得られた式 IX b の反応生成物：

【0523】

【化122】



10

【0524】

を式 IV a の化合物に変えることによる有利な方法で容易に得ることができる。前記の  $\text{NO}_2$  基を水素化して  $\text{NH}_2$  基にする方法および反応条件は当技術分野で知られている。通常、水素化反応を水素雰囲気中、適切な触媒、好ましくはパラジウム触媒、例えば Pd/C の存在下で実施することが有利である。通常このような水素化反応は適切な溶剤中で実施する。水素化反応に適した適切な溶剤は当技術分野で知られている。適切な溶剤は、例えばアルコール、特にメタノールおよびエタノールならびにエーテル、特に THF ならびにこれらの混合物である。通常、水素化反応をほぼ標準圧またはやや高い圧力で、例えば標準圧力から 3 バール圧力 (約 300 kPa) の圧力で実施する。水素化反応を通常、-20 から 150、好ましくは 0 から 50 の温度範囲で実施する。

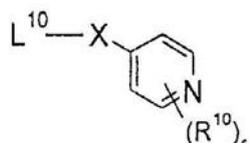
20

【0525】

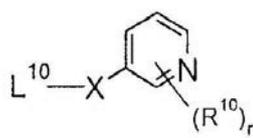
$\text{Ar}^3$  は好ましくはピリジニルである。したがって、式 VII I b の化合物は好ましくは、式 VII I e および VII I f からなる群から：

【0526】

【化123】



VIIIe



VIII f

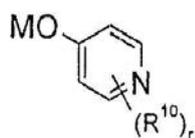
30

【0527】

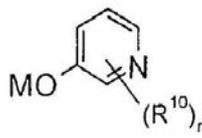
[ 式中、 $\text{L}^{10}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^{10}$  および  $r$  は前記と同様に定義される ]、好ましくは式 VII I g および VII I h からなる群：

【0528】

【化124】



VIIIg



VIIIh

40

【0529】

[ 式中、 $\text{R}^{10}$  および  $r$  は前記と同様に定義され、 $\text{M}$  は、アルカリ金属イオン、特にナト

50

リウムまたはカリウムである ] もしくはその対応するアルコールから選択される。

【 0 5 3 0 】

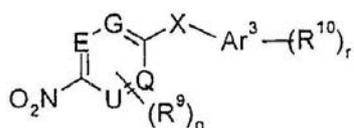
したがって、式 I V b、V I I I b、V I I I e、V I I I f および I X b 中、架橋基 X は、好ましくは O、S、O C H<sub>2</sub> および O C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> であり、特に O である。

【 0 5 3 1 】

通常、このもう 1 つの反応は、式 I V b b の化合物を製造するために有利である :

【 0 5 3 2 】

【 化 1 2 5 】



IVbb

10

【 0 5 3 3 】

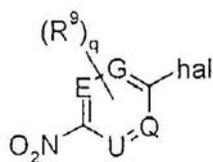
[ 式中、R<sup>9</sup>、q、X、A r<sup>3</sup>、R<sup>10</sup> および r は上記 / 下記と同様に定義される ]。

【 0 5 3 4 】

式 I V b b の化合物を得るためには、式 V I I b b の化合物 :

【 0 5 3 5 】

【 化 1 2 6 】



VIIbb

20

【 0 5 3 6 】

[ 式中、h a l は、上記 / 下記と同様に定義され特に C l である ]

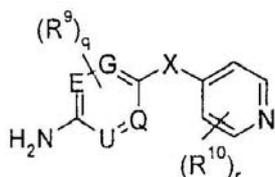
から選択される式 V I I b の化合物を使用し、上記 / 下記と同様にこのもう 1 つの反応を進行させることが適切である。

【 0 5 3 7 】

したがって、式 V I I b b の化合物および式 V I I I e の化合物から出発することにより、反応は好ましくは式 I V b b e の化合物をもたらす :

【 0 5 3 8 】

【 化 1 2 7 】



IVbbe

40

【 0 5 3 9 】

[ 式中、R<sup>9</sup>、q、X、R<sup>10</sup> および r は上記 / 下記と同様に定義される ]。

【 0 5 4 0 】

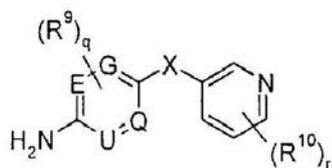
したがって、式 V I I b b の化合物および式 V I I I f の化合物から出発することによ

50

り、反応は好ましくは式 I V b b f の化合物をもたらす：

【 0 5 4 1 】

【 化 1 2 8 】



IVbbf

10

【 0 5 4 2 】

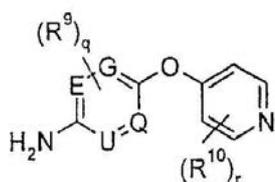
[ 式中、 $R^9$ 、 $q$ 、 $X$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は上記 / 下記と同様に定義される ]。

【 0 5 4 3 】

したがって、式 V I I b b の化合物および式 V I I I g の化合物から出発することにより、反応は好ましくは式 I V b b g の化合物をもたらす：

【 0 5 4 4 】

【 化 1 2 9 】



IVbbg

20

【 0 5 4 5 】

[ 式中、 $R^9$ 、 $q$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は上記 / 下記と同様に定義される ]。

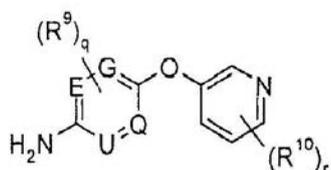
【 0 5 4 6 】

したがって、式 V I I b の化合物および式 V I I I h の化合物から出発することにより、反応は好ましくは式 I V b b h の化合物をもたらす：

30

【 0 5 4 7 】

【 化 1 3 0 】



IVbbh

40

【 0 5 4 8 】

[ 式中、 $R^9$ 、 $q$ 、 $R^{10}$  および  $r$  は上記 / 下記と同様に定義される ]。

【 0 5 4 9 】

式 V I I b および / または式 V I I I b の出発原料のうちの数種は知られており、好ましくは市販されている。これらが知られていない場合には自体公知の方法により調製することができる。

【 0 5 5 0 】

式 V I I b と V I I I b の化合物との反応は好ましくは、 $0$  から  $250$ 、さらに好ましくは  $50$  から  $220$ 、例えば約  $90$ 、約  $120$ 、約  $160$ 、約  $180$  または約  $200$  の温度で実施する。反応時間は、個々の反応物および個々の反応温度に左

50

右されるが、通常は10分から24時間、好ましくは30分から12時間、さらに好ましくは1時間から6時間、例えば約1.5時間、約3時間、約4時間または約5時間である。

#### 【0551】

反応を溶剤の不在下で、または好ましくは溶剤、好ましくは個々の反応条件下に不活性である溶剤の存在下で実施することができる。反応を実施するために適した不活性溶剤は当技術分野で知られている。適切な溶剤の例は、高沸点の脂肪族炭化水素、芳香族炭素、例えばトルエン、キシレン、高沸点の塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン、トリクロロメタン、トリクロロエチレン、テトラクロロエタン、ペンタクロロエタンおよびヘキサクロロエタン；エーテル、例えばジエチルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、エチレングリコールおよびプロピレングリコール；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）；ニトリル、例えばアセトニトリル、アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（DMF）または*N*-メチルピロリジノン（NMP）；スルホキシド、例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）；もしくは前記の溶剤の混合物である。

#### 【0552】

好ましくは、反応を触媒の存在下で実施する。適切な触媒は当技術分野で知られている。触媒活性な金属、特に銅が好ましい。

#### 【0553】

好ましくは、1種の式VIIbの化合物および1種の式VIIIbの化合物を含有する反応混合物を、好ましくは所定の反応範囲の上限であり、さらに好ましくは150 から200 の範囲、例えば約180 である適切な反応温度まで、好ましくは適切な触媒の存在下で、特に銅の存在下で加熱することにより、反応を実施する。この温度での反応時間は好ましくは、前記と同様であり、特に1時間から5時間の範囲、例えば約3時間である。好ましくは次いで、反応混合物を放置して、所定の温度の下限の温度まで、さらに好ましくは50 から150 の範囲の温度、例えば約90 に冷却する。好ましくは次いで、適切な溶剤、好ましくは*t*-ブチルメチルエーテルを加え、反応混合物を好ましくは、ほぼ同じ温度にしばらく、好ましくは30分から2時間、さらに好ましくは約1時間保持する。

#### 【0554】

選択された反応経路とは独立して、多くの場合に、基 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および/または $R^{10}$ を前記の1種または複数の化合物に導入するか、化合物がすでに1種または複数の基 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および/または $R^{10}$ を含む場合には、付加的な残基 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および/または $R^{10}$ を前記の化合物に導入することが可能であるか、適している。当技術分野で知られている方法により、特に、芳香族置換、例えば求核性芳香族置換または求電子芳香族置換により、付加的な残基の導入を容易に行うことができる。例えば、 $Ar^1$ を含み、この $Ar^1$ が1種または複数のハロゲン、好ましくはフッ素置換基を有する化合物では、1種または複数のハロゲン/フッ素置換基を、ヒドロキシ、チオおよび/またはアミノ置換炭化水素、および/または化合物 $H-R^7$ ならびにこれらの金属塩で置換することができる。

#### 【0555】

他方で、多くの場合に、基 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および/または $R^{10}$ を元々存在するもの以外の基 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ および/または $R^{10}$ に変質または誘導体化することが可能であるか、適している。例えば、 $CH_3$ 基を酸化させて、アルデヒド基またはカルボン酸基、チオ原子含有基にすることができ、例えば、*S*-アルキルまたは*S*-アリール基をそれぞれ酸化させて、 $SO_2$ -アルキルまたは $SO_2$ -アリール基にすることができ、カルボン酸基を誘導体化して、カルボン酸エステル基またはカルボン酸アミド基にすることができ、カルボン酸エステル基またはカルボン酸アミド基を加水分解して、対応するカルボン酸基にすることができ、このような変形または誘導体化を行う方法は、当技術分野で、

10

20

30

40

50

例えば Houben - Weyl、Methodsof Organic Chemistry から知られている。

【0556】

本明細書に記載のすべての反応ステップの後に、1種または複数の後処理手順および/または単離手順を続けることができる。適切なこのような手順は、当技術分野で、Houben - Weyl、Methodender organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry]、Georg - Theme - Verlag、Stuttgart)などの標準的な研究から知られている。このような手順の例には、これらに限られないが、溶剤の蒸発、蒸留、結晶化、分別結晶化、抽出手順、洗浄手順、温浸手順、濾過手順、クロマトグラフィー、HPLCによるクロマトグラフィーおよび乾燥手順、特に真空および/または高温での乾燥手順が含まれる。

10

【0557】

式Iの塩基を、酸を使用して、例えば、当量の塩基と酸とを好ましくはエタノールなどの不活性溶剤中で反応させ、続いて蒸発させることにより、関連酸付加塩に変えることができる。この反応のための適切な酸は特に、生理学的に許容できる塩をもたらすものである。したがって、無機酸、例えば、硫酸、亜硫酸、ジチオン酸、硝酸、塩化水素酸または臭化水素酸などのハロゲン化水素酸、例えばオルトリン酸などのリン酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に、脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族または複素環式一塩基性または多塩基性カルボン酸、スルホン酸または硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、オクタン酸、デカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタン - またはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリメトキシ安息香酸、アダマンタンカルボン酸、p - トルエンスルホン酸、グリコール酸、エンボン酸、クロロフェノキシ酢酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、プロリン、グリオキシル酸、パルミチン酸、パラクロロフェノキシイソ酪酸、シクロヘキサンカルボン酸、1 - リン酸グルコース、ナフタレンモノ - および - ジスルホン酸またはラウリルスルホン酸を使用することができる。生理学的に許容されない酸との塩、例えば、ピクリン酸塩を、式Iの化合物を単離および/または純粋するために使用することもできる。他方で、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)を使用して、式Iの化合物を、対応する金属塩、特に、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩に、もしくは対応するアンモニウム塩に変えることもできる。適切な塩はさらに、置換アンモニウム塩、例えば、ジメチル - 、ジエチル - およびジイソプロピルアンモニウム塩、モノエタノール - 、ジエタノール - およびジイソプロパノールアンモニウム塩、シクロヘキシル - およびジシクロヘキシルアンモニウム塩、ジベンジルエチレンジアンモニウム塩、さらに例えば、アルギニンまたはリシンの塩である。

20

30

【0558】

他方では、望ましい場合には、塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)を使用して、式Iの遊離塩基をその塩から遊離させることができる。

40

【0559】

本発明は、医薬品としての式Iの化合物ならびにその生理学的に許容できる塩および溶媒和物に関する。

【0560】

さらに本発明は、キナーゼ阻害剤としての式Iの化合物ならびにその生理学的に許容できる塩および溶媒和物に関する。

【0561】

さらに本発明は、薬剤組成物および/または薬剤製剤を、特に非化学的方法で調製するために、式Iの化合物ならびにその生理学的に許容できる塩および溶媒和物を使用することに関する。この場合、本発明による1種または複数の化合物を、少なくとも1種の固体

50

、液体および/または半固体賦形剤または補助剤を用いて、望ましい場合には、1種または複数の他の活性成分と組み合わせて、適切な剤形に変えることができる。

【0562】

さらに本発明は、薬剤組成物および/または薬剤製剤を、特に非化学的経路により調製するために、遊離塩基としての式Iの化合物、式Iの化合物の溶媒和物、式Iの化合物の塩からなる群から選択される1種または複数の本発明による化合物を使用することに関する。通常、薬剤組成物および/または薬剤製剤を調製するための非化学的経路は、1種または複数の本発明による化合物をそのような治療を必要とする患者に投与するために適した剤形に変える当技術分野で知られている適切な機械的手段での処理ステップを含む。通常、1種または複数の本発明による化合物をこのような剤形に変えることは、担体、賦形剤、補助剤および本発明による化合物以外の薬剤活性成分からなる群から選択される1種または複数の化合物を加えることを含む。適切な処理ステップには、これらに限らないが、個々の活性および非活性成分の組合せ、粉碎、混合、顆粒化、溶解、分散、均質化、キャストリングおよび/または圧縮が含まれる。このことに関して、活性成分は好ましくは、少なくとも1種の本発明による化合物ならびに有効な薬剤特性を示す本発明による化合物以外の1種または複数の付加的な化合物、好ましくは本明細書に開示されている本発明による化合物以外の薬剤活性剤である。

10

【0563】

薬剤組成物および/または薬剤製剤を調製するためのプロセスは好ましくは、組合せ、粉碎、混合、顆粒化、溶解、分散、均質化、キャストリングおよび圧縮からなる群から選択される1種または複数のプロセスステップを含む。1種または複数のプロセスステップを好ましくは、好ましくは本発明による薬剤組成物および/または薬剤製剤を生じさせるための1種または複数の成分で行う。より好ましくは、前記のプロセスステップを、本発明による薬剤組成物および/または薬剤製剤を生じさせるための2種以上の成分で行うが、この際、前記の成分は、本発明による1種または複数の化合物および付加的に、好ましくは本発明による化合物以外の活性成分、賦形剤、補助剤、助剤および担体からなる群から選択される1種または複数の化合物を含む。前記のプロセスステップを行うための機械的手段は、当技術分野で、例えば、Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry、5th Editionから知られている。

20

【0564】

好ましくは、賦形剤、補助剤、助剤および担体、特に固体、液体および/または半液体賦形剤、補助剤、助剤および担体からなる群から選択される少なくとも1種の化合物と共に、さらに望ましい場合には、1種または複数のさらなる成分と組み合わせて、本発明による1種または複数の化合物を適切な剤形に変える。

30

【0565】

適切な剤形には、これらに限らないが、例えば下記に示されるような、当技術分野で知られている方法により製造することができる錠剤、カプセル、半固体、坐薬、エアロゾルが含まれる：

錠剤

活性成分(1つまたは複数)と助剤を混合し、前記混合物を圧搾して錠剤にする(直接圧搾)、場合により混合物を一部顆粒化した後圧搾する。

40

【0566】

カプセル剤

活性成分(1つまたは複数)と助剤を混合し、流動性粉末を得、場合により粉末を顆粒化し、粉末/顆粒を開放カプセルに充填し、カプセルに蓋をする。

【0567】

半固体(軟膏、ジェル、クリーム)

水性または脂肪担体中で活性成分(1つまたは複数)を溶解/分散させる。その後、水相/脂肪相を補足的脂肪質のそれぞれの水相と混合し、均質化する(クリームのみ)。

【0568】

50

## 座薬（直腸および膣）

加熱して液化した担体材料中に活性成分（１つまたは複数）を溶解／分散させ（直腸：担体の材料は通常ワックス；膣：担体は通常ゲル化剤の加熱した溶液）、前記混合物を座薬の型に注ぎ込み、アニールして型から座薬を引き出す。

## 【 0 5 6 9 】

## エアロゾル

推進剤中に活性成分（１つまたは複数）を分散／溶解させ、前記混合物をアトマイザ中に瓶詰めする。

## 【 0 5 7 0 】

本発明は、したがって、少なくとも１つの式Ⅰの化合物および／またはその生理学的に許容される塩および／または溶媒和物を含む医薬品組成物および／または医薬品製剤に関する。

10

## 【 0 5 7 1 】

好ましくは、本発明による医薬品組成物および／または医薬品製剤は、本発明による１種または複数の化合物の治療上の有効量を含む。前記本発明による１種または複数の化合物の治療上の有効量は、熟練した職人には知られている方法、または技術的に知られている標準的な方法により容易に決定することができる。例えば、本発明による化合物は、r a f キナーゼ阻害剤として有効な他の化合物と類似の方法、特に、W O 0 0 / 4 2 0 1 2 (Bayer) に記載されている化合物と類似の方法により患者に投与することができる。

通常、治療的に有効である適切な投与量は、１投与量単位当たり 0 . 0 0 0 5 m g と 1 0 0 0 m g の間の範囲にあり、好ましくは 0 . 0 0 5 m g と 5 0 0 m g の間、特に 0 . 5 と 1 0 0 m g の間である。１日当たりの投与量は、好ましくは 0 . 0 0 1 m g を超え、より好ましくは 0 . 0 1 m g を超え、さらにより好ましくは 0 . 1 m g を超え、特に 1 . 0 m g を超え、例えば 2 . 0 m g を超え、5 m g を超え、1 0 m g を超え、2 0 m g を超え、5 0 m g を超えまたは 1 0 0 m g を超え、好ましくは 1 5 0 0 m g 未満であり、より好ましくは 7 5 0 m g 未満、さらにより好ましくは 5 0 0 m g 未満、例えば 4 0 0 m g 未満、2 5 0 m g 未満、1 5 0 m g 未満、1 0 0 m g 未満、5 0 m g 未満または 1 0 m g 未満である。

20

## 【 0 5 7 2 】

個々の患者に対する特定の投与量は、しかしながら多数の要因、例えば使用する特定の化合物の効能、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食習慣の種類、投与の時間と経路、排泄速度、投与および投与する剤形の種類、医薬品の組合せ、ならびにその治療が関係する特定の障害の重症度に依存する。個々の患者に対する特定の治療有効投与量は、日常的な実験により、例えばその治療上の処置に助言または参加する医者または内科医により容易に決定され得る。

30

## 【 0 5 7 3 】

しかしながら、各患者に対する特定の投与量は、多種多様な要因、例えば使用する特定の化合物の効能、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食習慣の種類、投与の時間と方法、排泄の速度、薬剤の組合せ、ならびにその治療を適用する特定の疾患の重症度に依存する。非経口的投与が好ましい。経口投与は、特に好ましい。

40

## 【 0 5 7 4 】

これらの組成物および／または製剤は、ヒトにおける薬剤または獣医薬として使用することができる。適当な賦形剤は、腸内（例えば、経口）、非経口または局所投与に適した有機または無機物質であり、該新規な化合物と反応しない、例えば、水、植物油、ベンジルアルコール、アルキレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトースまたはデンプン等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはワセリンである。特に経口投与に適する適当な剤形の例は、とりわけ、錠剤、ピル、被覆錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ、ジュースまたは点滴剤である。直腸投与に特に適する適当な剤形のさらなる例は、座薬であり、非経口的投与に特に適する適当な剤形のさらなる例は、溶液、好ましくは油性または水性溶液、さらに懸濁液

50

、エマルションまたはインプラントであり、局所適用に適するのは、軟膏、クリームまたは粉剤である。該新規化合物はまた、凍結乾燥し、得られた凍結乾燥物は、例えば注射用製剤を調製するために使用してもよい。当該組成物および/または製剤は、殺菌し、かつ/または潤滑剤、防腐剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を加減するための塩、緩衝物質、染料および香味料ならびに/または1種または複数のさらなる活性成分、例えば1種または複数のビタミンなどの助剤を含んでもよい。

【0575】

吸入スプレーとして投与するためには、活性成分を1つの噴霧ガスまたは噴霧ガスの混合物(例えば、CO<sub>2</sub>またはクロロフルオロカーボン)中に溶解させるかまたは懸濁させたスプレーを使用することが可能である。活性成分は、ここでは、微細化した形で有利に使用され、この場合、1つまたは複数のさらなる生理学的に許容される溶媒、例えばエタノールを存在させてもよい。吸入溶液は通常の吸入器を用いて投与することができる。

10

【0576】

式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容される塩および溶媒和物は、1種または複数の疾患、例えば、アレルギー性疾患、乾癬およびその他の皮膚疾患、特に黒色腫、自己免疫疾患、例えば関節リウマチ、多発性硬化症、クローン病、糖尿病または潰瘍性大腸炎などの治療に使用することができる。

【0577】

一般に、本発明による物質は、好ましくは一投与単位当たり1と500mgの間、特に5と100mgの間の化合物ロリプラムに対応する投与量で投与される。1日の投与量は、好ましくは体重1kg当たり約0.02と10mgの間である。しかしながら、各患者に対する特定の投与量は、多種多様の要因、例えば使用する特定の化合物の効能、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食習慣の種類、投与の時間と方法、排泄速度、薬剤の組合せ、ならびにその治療を適用する特定の疾患の重症度に依存する。経口投与が好ましい。

20

【0578】

請求項1に記載の式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容される塩はまた、特に腫瘍、再狭窄、糖尿病性網膜症、黄斑変性疾患または関節リウマチにおける血管新生により維持または伝播される病理学的過程においても使用される。

【0579】

当業者であれば容易に理解することであるが、投与量水準は、特定の化合物、症状の重症度および対象の副作用の感受性に依りて変動し得る。ある特定の化合物は、他よりも一層効能がある。与えられた化合物についての好ましい投与量は、当業者によりさまざまな手段によって簡単に決定することができる。1つの好ましい手段は与えられた化合物の生理学的効能を測定することである。

30

【0580】

主題の方法における使用に対して、その主題の化合物は、本発明による化合物以外の薬剤活性作用物質、特にその他の転移抑制性、制癌性または抗血管新生作用物質と共に製剤化してもよい。該当する血管新生抑制性化合物には、アンジオスタチン、エンクロスタチン、コラーゲンのカルボキシ末端ペプチド(XV)などが含まれる。該当する細胞毒性薬および細胞静止薬には、アドリアマイシン、アレラン(aleran)、Ara-C、BICNU、ブスルファン、CNNU、シスプラチン、サイトキサン、ダウノルピシン、DTIC、5-FU、ハイドレア、イフォスファミク、イホスファミド、メトトレキセート、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ナイトロジェンマスタード、ベルバン(velban)、ピンクリスチン、ピンブラスチン、VP-16、カルボプラチン、フルダラビン、ゲムシタピン、イダルピシン、イリノテカン、ロイスタチン、ナベルピン、タキソール、タキソテール、トポテカンなどが含まれる。

40

【0581】

本発明の化合物は、生体内異種移植片腫瘍モデルにおいて増殖抑制効果を有することが示されている。主題の化合物は、過剰増殖性障害を有する患者に、例えば、腫瘍成長を阻害するため、リンパ増殖性障害を伴う炎症を減少するため、組織修復による組織不適合性

50

または神経障害を抑制するために投与される。当該化合物は、予防または治療目的に対して有用である。本明細書で使用する用語「治療」とは、疾患の予防および既存の状態の治療の両方を指す。増殖の阻止は、顕在的な疾患の進行の前に主題の化合物を投与することによって達成され、例えば、腫瘍の再生の防止、転移性増殖の防止、心臓血管手術と関係する再狭窄の軽減等がもたらされる。別法では、その化合物は、患者の臨床症状を安定化または改善することによって進行中の疾患を治療するために使用される。

【0582】

宿主、または患者は、任意の哺乳類の種、例えば、霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含む齧歯類；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコ；その他の由来であってもよい。動物モデルは、ヒトの疾患の治療のためのモデルを提供する実験的研究のために重要である。

10

【0583】

主題の化合物による治療に対する特定の細胞の感受性は、インビトロ試験により測定してもよい。一般的には、細胞の培養液を主題の化合物とさまざまな濃度で、活性な作用物質が細胞死を誘発するか遊走を阻止することを可能にする十分な時間、通常約1時間と1週間の間にならって組み合わせる。インビトロ試験に対しては、パイオプシー試料からの培養細胞を使用することができる。処理した後に残った生存細胞を次に数える。

【0584】

投薬量は、利用する特定の化合物、特定の障害、患者の状態等によって変化する。一般的に、薬用量は、標的組織中の望ましくない細胞集団を実質的に減少させ、その間ずっと患者の生存を維持するのに十分なものである。治療は、一般に、実質的な減少、例えば少なくとも50%の細胞負荷の減少があるまで継続し、体内で検知される望ましくない細胞が基本的になくなるまで続けてもよい。

20

【0585】

本発明による化合物は、好ましくはヒトまたはヒト以外の動物に、より好ましくは哺乳類の動物、特にヒトに投与される。

【0586】

該化合物にはまた、タンパク質キナーゼにより媒介されるシグナル伝達経路の特異的阻害における使用も見出される。タンパク質キナーゼは、細胞外シグナルおよび細胞周期チェックポイントへの応答といった重要な細胞活性に対するシグナル伝達経路に關与する。特定のタンパク質キナーゼの阻害は、例えば、細胞外シグナルの影響を遮断すること、細胞周期チェックポイントから細胞を放出すること等のこれらのシグナル伝達経路中に介入する手段を提供した。タンパク質キナーゼの活性の欠損は、タンパク質キナーゼにより媒介されるシグナル伝達に異常があるさまざまな病的または臨床的状态を伴う。上記状態としては、細胞周期の調節または細胞外シグナルに対する応答における異常と関係するもの、例えば、免疫障害、自己免疫疾患および免疫不全症；乾癬、関節炎、炎症、子宮内膜症、癍痕、癌、その他を含み得る過剰増殖性障害が挙げられる。本発明の化合物は、精製キナーゼタンパク質、好ましくは本願明細書中で検討されているようなキナーゼ、特にraf-キナーゼ、Tie-キナーゼ、PDGFR-キナーゼおよびVEGFR-キナーゼから選択されるキナーゼを阻害する活性を示し、例えば、該化合物の存在下では特定基質のリン酸化の減少が存在する。本発明の化合物はまた、シグナル伝達またはこの出願書類を通して記載されている臨床的障害のいずれかを研究するための試薬としても有用であり得る。

30

40

【0587】

細胞増殖の調節不全を伴う多くの障害が存在する。重要な状態としては、非限定で、以下の状態が挙げられる。主題の化合物は、平滑筋細胞および/または炎症細胞の血管の内膜層中への増殖および/または遊走が存在して、その血管中の血液の流れの抑制、例えば新生内膜閉塞性損傷をもたらすようなさまざまな状態の治療に役立つ。重要な閉塞性の血管状態としては、アテローム性動脈硬化症、移植後のグラフト冠動脈血管疾患、静脈移植片狭窄、吻合部周囲補綴移植片狭窄、血管形成術またはステント留置術後の再狭窄および

50

同種のものが挙げられる。

【0588】

生殖組織の過剰増殖および組織のリモデリングまたは修復が存在する疾患、例えば、子宮癌、精巣癌および卵巣癌、子宮内膜症、扁平上皮癌および子宮頸部の腺上皮癌などは、主題の化合物の投与によって細胞数が減少する。神経系細胞の成長および増殖もまた重要である。

【0589】

腫瘍細胞は、無制約成長、周囲組織への侵入および遠隔部位への転移性伝播を特徴とする。成長と拡大は、増殖するだけでなく、細胞死（アポトーシス）を下方調節し、血管新生を活発にして腫瘍新生血管系を生み出す能力を必要とする。

10

【0590】

治療についての対象となる腫瘍としては、癌腫、例えば、大腸癌、十二指腸癌、前立腺癌、乳癌、黒色腫、乳管癌、肝臓癌、膵臓癌、腎臓癌、子宮内膜癌、胃癌、異型口腔粘膜癌、ポリープ症、浸潤性口腔癌、非小細胞肺癌、移行上皮および扁平上皮尿路癌等；神経悪性腫瘍、例えば、神経芽細胞腫、神経膠腫など；血液悪性腫瘍、例えば、小児急性白血病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、悪性皮膚T細胞、菌状息肉腫、非MF皮膚T細胞リンパ腫、リンパ腫様丘疹症、T細胞に富む皮膚リンパ球腫、水疱性類天疱瘡、円板状エリテマトーデス、扁平苔癬、その他および同種のものが挙げられる。

【0591】

神経組織の腫瘍、例えば神経膠腫、神経腫などは、特に重要である。特に重要ないくつかの癌としては、本来腺癌の亜型である乳癌類が挙げられる。腺管癌は非侵襲性乳癌の最も普通のタイプである。DCISにおいては、悪性細胞は管の壁を通過して胸部の脂肪組織中に転移していない。浸潤（または侵襲性）腺管癌（IDC）は管の壁を通過して転移しており、胸部の脂肪組織中に侵入している。浸潤（または侵襲性）小葉癌（ILC）は、IDCと類似しており、その場合、それは体内の他所に転移する可能性を有する。侵襲性乳癌の約10%から15%が侵襲性小葉癌である。

20

【0592】

同様に重要なのは非小細胞肺癌である。非小細胞肺癌（NSCLC）は肺癌の3つの一般的なサブタイプにより構成されている。類表皮癌（扁平上皮癌とも呼ばれる）は通常、より大きい気管支の1つで始まり、比較的ゆっくり成長する。これらの腫瘍の大きさはごく小さいものからかなり大きいものまで変動し得る。腺癌は肺の外層近くで成長を開始し、大きさおよび成長速度の両方はさまざまであり得る。ゆっくり成長する腺癌のあるものは肺胞細胞癌として記載される。大細胞癌は、肺の表面近くで始まり、急速に成長し、その成長は、診断する時点で通常はかなり大きくなっている。その他のあまり一般的ではない肺癌の種類は、カルチノイド、円柱腫、粘表皮癌および悪性中皮腫である。

30

【0593】

黒色腫はメラニン細胞の悪性腫瘍である。殆どの黒色腫は皮膚で起こるが、それらはまた粘膜面または神経堤細胞が遊走するその他の部位においても起こり得る。黒色腫は大部分が成人で発生し、半分を超える場合で皮膚の明らかな正常域に起こる。予後は、臨床および組織学的要因ならびに損傷の解剖学的位置により影響される。黒色腫の浸潤の厚さおよび/または程度、分裂指数、腫瘍浸潤リンパ球および原発部位における潰瘍形成または出血が予後に影響を及ぼす。臨床病期は、腫瘍が局所リンパ節または遠隔部位まで広がったかどうかに基づく。臨床的に原発部位に限定された疾患については、黒色腫の局所侵入の厚さおよび深さが大きいほどリンパ節転移の機会が高く、予後は悪い。黒色腫は局所拡大（リンパ管を介する）および/または遠隔部位への血行経路により広がることもあり得る。いずれの臓器も転移に関係し得るが、肺および肝臓がよく起こる部位である。

40

【0594】

その他の重要な過剰増殖性疾患は、表皮性の過剰増殖、組織、リモデリングおよび修復に関係する。例えば、乾癬の慢性皮膚炎は、増殖性の外皮性ケラチノサイトならびにCD4陽性記憶T細胞、好中球およびマクロファージを含む浸潤性単核細胞と関連している。

50

## 【0595】

免疫細胞の増殖は多数の自己免疫性およびリンパ増殖性障害を伴う。重要な疾患としては、多発性硬化症、関節リウマチおよびインスリン依存性糖尿病が挙げられる。証拠により、アポトーシスの異常が全身性エリテマトーデス（SLE）の発病の一翼を担っていることが示されている。その他のリンパ増殖状態としては、1つの自己免疫リンパ増殖性症候群であるリンパ球アポトーシスの遺伝的障害、ならびに多数の白血病およびリンパ腫がある。環境および食品の作用物質に対するアレルギー症候群、ならびに炎症性大腸炎もまた、本発明の化合物により緩和し得る。

## 【0596】

意外にも、本発明によるビスアリアル尿素誘導体は、シグナル伝達経路、特に本明細書に記載のシグナル伝達経路、好ましくはTie-2、VEGFR-2および/またはrafキナーゼシグナル伝達経路と相互に作用することができることを見出された。本発明によるビスアリアル尿素誘導体は、例えば酵素に基づくアッセイによる技術的に知られている方法に従って容易に証明することができる有利な生物活性を好ましくは示す。適当なアッセイ法は例えば本明細書に引用した文献およびその文献に引用されている参照から技術的に知られているか、それと類似の方法で展開しおよび/または実施することができる。上記の酵素に基づくアッセイにおいて、本発明によるビスアリアル尿素誘導体は、好ましくはマイクロモルの範囲、より好ましくはナノモルの範囲である適当な範囲のIC<sub>50</sub>値により通常は記録される好ましくは調節および特に阻害効果である効果を示す。

## 【0597】

一般に、本発明による化合物は、特に、それらが、1つまたは複数のキナーゼ、好ましくは1つまたは複数のrafキナーゼに対して、IC<sub>50</sub>値として測定して100 μmol以下、好ましくは10 μmol以下、より好ましくは3 μmol以下、さらにより好ましくは1 μmol以下、最も好ましくはナノモルの範囲に好ましくはある効果または活性を示す場合に、本発明による適切なキナーゼ調節物質、特に適切なキナーゼ阻害剤として認識すべきである。本発明による使用について特に好ましいのは、1種または複数のキナーゼ、好ましくは本明細書で定義されているキナーゼに対して、より好ましくはTie-2、VEGFR-2および/またはrafキナーゼを含む、またはそれらからなる1種または複数のキナーゼに対して、IC<sub>50</sub>値として測定した活性を、0.5 μmol以下の範囲、特に0.1 μmol以下の範囲で示す上記/下記で定義されているキナーゼ阻害剤である。多くの場合、所定の範囲の下限でのIC<sub>50</sub>値が有利であり、場合によっては、IC<sub>50</sub>値は可能な限り小さいか、IC<sub>50</sub>値は可能な限り小さいことが特に望ましいが、通常は、0.0001 μmolの範囲の前記の上限と下限との間であり、0.001 μmol、0.01 μmolまたは0.1 μmolが、所望の薬剤活性を示すために十分である。しかしながら、測定される活性は選択される個々の試験系またはアッセイに応じて変動し得る。

## 【0598】

別法では、本発明による化合物の有利な生物活性は、インビトロ増殖アッセイ法またはインビトロ成長アッセイ法等のインビトロアッセイ法において容易に証明することができる。適当なインビトロアッセイ法は、例えば本明細書に引用した文献およびその文献に引用されている参照から技術的に知られているか、以下に記載のように実施することができる、またはそれと類似の方法で展開しおよび/または実施することができる。

## 【0599】

インビトロ成長アッセイ法についての例として、ヒト腫瘍細胞株、例えば、変異K-Ras遺伝子を含むHCT116、DLD-1またはMiaPaCaを、例えばプラスチック上の足場依存性成長または軟寒天中の足場非依存性の標準的な増殖アッセイ法で使用することができる。ヒト腫瘍細胞株は、例えばATCC(ロックビル、米国メリーランド州)から市販されており、技術的に知られている方法により、例えば、10%の熱で非活性化されたウシ胎仔血清および200 mMのグルタミンによるRPMI中で培養することができる。細胞培養媒体、ウシ胎仔血清および添加剤類は、例えばInvitrogen

10

20

30

40

50

n / G i b c o / B R L (カルルスルーエ、ドイツ)および/またはQ R H B i o s c i e n c e s (レネクサ、米国カンザス州)から市販されている。足場依存性成長に対する標準的な増殖アッセイにおいては、 $3 \times 10^3$  個の細胞を96ウェルの組織培養プレート中に播種し、例えば5%  $\text{CO}_2$  インキュベーター中に37 で一晩置いたままにすることができる。化合物は、希釈系列をなす媒体中に滴下し、96ウェルの細胞培養液に加えることができる。細胞は、例えば1日から5日間成長させ、一般的には、媒体を含有する新鮮な化合物を成長期間の約半分の時間、例えば細胞を5日間成長させる場合は3日目に供給する。増殖は、技術的に知られている方法、例えば $1 \mu\text{Cu}$ の $^3\text{H}$ チミジンによる8時間の培養の後の $^3\text{H}$ チミジンのDNA中への取り込みを、細胞をセルハーベスターを用いてガラス繊維マット上に収穫し、液体シンチレーション計測によるか、クリスタルヴァイオレット染色等の染色法によって $^3\text{H}$ チミジンの取り込みを測定することによる、標準的なELISAプレートリーダーによりOD490/560において測定される標準的なXTT比色アッセイ(Boehringer Mannheim)による代謝活性の測定などにより観察することができる。他の適当な細胞アッセイシステムも技術的に知られている。

10

#### 【0600】

足場非依存性細胞成長に対する別法では、細胞は、例えば24ウェルの組織培養プレート中で、RPMI完全培地中にわずか0.64%の寒天を含有する底層を覆っているRPMI完全培地中の0.4%のシープラーク(Seaplaque)アガロース中に $1 \times 10^3$  個から $3 \times 10^3$  個を蒔くことができる。希釈した一連の化合物を加えた完全培地をウェルに加え、例えば5%  $\text{CO}_2$  インキュベーター中に37 で十分な時間、例えば10~14日間、化合物を含有する新鮮な媒体の供給を一般的には3~4日の間隔で好ましくは繰り返しながら培養することができる。当技術分野で知られた方法、例えばイメージプロプラス(Image Pro Plus)またはメディアサイバネティクス(mediaCybernetics)等のイメージキャプチャー技術およびイメージ分析ソフトウェアを使用して、コロニー形成および全体の細胞集団は、観察することができ、平均のコロニーの大きさおよびコロニーの数を、定量化することができる。

20

#### 【0601】

本発明による化合物の有利な特性を、他の適切なアッセイ系、例えば下記に記載のアッセイ系で追加的に示すこともできる。好ましくは、本発明による活性化合物は、1種または複数のアッセイ系で阻害活性を示す。適切なアッセイは文献から知られており、当分野の技術者は容易に実施することができる(例えばDhanabale et al., Cancer Res. 59: 189~197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116~9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435~4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237~248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413~427; Nicosia et al., In Vitro 18: 538~549 参照)。

30

#### 【0602】

実施例に記載の本発明による化合物を、以下に記載のアッセイによって試験し、キナーゼ阻害活性を有することを見出した。他のアッセイは文献から知られており、当分野の技術者は容易に実施することができる(例えばDhanabale et al., Cancer Res. 59: 189~197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274: 9116~9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18: 4435~4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38: 237~248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52: 413~427; Nicosia et al., In Vitro 18: 538~549 参照)。

40

#### 【0603】

VEGF受容体キナーゼアッセイ

4:1のポリグルタミン酸/チロシン基質(pEY)に、放射性標識リン酸を組み込む

50

ことによって、VEGF受容体キナーゼ活性を測定する。そのリン酸化pEY生成物を濾過膜にトラップし、放射性標識リン酸の組み込みを、シンチレーションカウントによって定量する。

【0604】

材料：

VEGF受容体キナーゼ

ヒトKDR (Terman, B.I. et al., Oncogene (1991) Vol. 6, 1677~1683頁) およびFlt-1 (Shibuya, M. et al., Oncogene (1990) Vol. 5, 519~524頁) の細胞内チロシンキナーゼドメインを、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST) 遺伝子融合タンパク質としてクローン化した。これは、KDRキナーゼの細胞質ドメインを、GST遺伝子のカルボキシ末端においてインフレーム融合としてクローニングすることによって行った。可溶性組換えGST-キナーゼドメイン融合タンパク質を、バキュロウイルス発現ベクター(pAcG2T, Pharmingen)を用いて、Spodoptera frugiperda (Sf21) 昆虫細胞(Invitrogen)に発現させた。

10

【0605】

溶解緩衝液

50 mMのトリス(pH 7.4)、0.5 MのNaCl、5 mMのDTT、1 mMのEDTA、0.5%のトリトンX-100、10%のグリセロール、ロイペプチン、ペプスタチン、アプロチニンの各10 mg/ml、および1 mMのフェニルメチルスルホニルフッ化物(すべてSigma社)。

20

【0606】

洗浄緩衝液

50 mMのトリス(pH 7.4)、0.5 MのNaCl、5 mMのDTT、1 mMのEDTA、0.05%のトリトンX-100、10%のグリセロール、ロイペプチン、ペプスタチン、アプロチニンの各10 mg/ml、および1 mMのフェニルメチルスルホニルフッ化物

透析用緩衝液

50 mMのトリス(pH 7.4)、0.5 MのNaCl、5 mMのDTT、1 mMのEDTA、0.05%のトリトンX-100、50%のグリセロール、ロイペプチン、ペプスタチン、アプロチニンの各10 mg/ml、および1 mMのフェニルメチルスルホニルフッ化物。

30

【0607】

10×反応緩衝液

200 mMのトリス(pH 7.4)、1.0 MのNaCl、50 mMのMnCl<sub>2</sub>、10 mMのDTTおよび5 mg/mlのウシ血清アルブミン[BSA](Sigma社)

酵素希釈緩衝液

50 mMのトリス(pH 7.4)、0.1 MのNaCl、1 mMのDTT、10%のグリセロール、100 mg/mlのBSA。

【0608】

10×基質

750 μg/mlのポリ(グルタミン酸/チロシン; 4:1)(Sigma社)

停止溶液

30%トリクロロ酢酸、0.2 Mのピロリン酸ナトリウム(いずれもFisher社)

洗浄溶液

15%トリクロロ酢酸、0.2 Mのピロリン酸ナトリウム

フィルタープレート

ミリポア#MAFC NOB、GF/Cグラスファイバー 96-ウェルプレート。

40

【0609】

方法A - タンパク質精製

50

1. Sf21細胞に、5ウイルス粒子/細胞の感染多重度の組換えウイルスにより感染させ、27 で48時間培養した。

【0610】

2. すべてのステップを4 で実施した。感染した細胞は、1000×gで遠心分離することにより収集し、1/10容の溶解緩衝液により4 で30分間溶解させ、続いて100.000×gで1時間の遠心分離をした。その上清を次に溶解緩衝液で平衡化させたグルタチオンセファローズカラム(Pharmacia社)に通し、5容の同じ緩衝液、続いて5容の洗浄緩衝液で洗浄した。組換え型GST-KDRタンパク質を洗浄緩衝液/10mMの還元グルタチオン(Sigma社)により溶出し、透析用緩衝液に向かって透析させた。

【0611】

方法B-VEGF受容体キナーゼアッセイ

1. 50% DMSO中のアッセイに5μlの阻害薬または対照を加える
2. 5μlの10×反応緩衝液、5μlの25mM ATP/10μCi [<sup>33</sup>P]ATP (Amersham社) および5μlの10×基質を含有する35μlの反応混合物を加える
3. 酵素希釈緩衝液中の10μlのKDR(25nM)を添加することにより反応を開始させる
4. 混合し、室温で15分間培養する
5. 50μlの停止溶液を加えて反応を停止させる
6. 4 で15分間培養する
7. 90μlのアリコートをフィルタープレートに移す
8. 吸引し、洗浄溶液により3回洗浄する
9. 30μlのシンチレーションカクテルを加え、プレートをシールし、Wallace Microbet シンチレーションカウンターで数える。

【0612】

ヒト臍静脈内皮細胞有糸分裂誘発アッセイ

増殖因子に対して細胞分裂応答を仲介するVEGF受容体の発現は、血管内皮細胞に大部分は限定される。培養液中のヒト臍静脈内皮細胞(HUVEC)は、VEGFの処置により増殖し、VEGF刺激に対するKDRキナーゼ阻害薬の影響を数量化するアッセイ系として使用することができる。記載されているアッセイにおいて、静止状態のHUVECの単層は、VEGFまたは塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)の添加2時間前に、媒体または試験化合物で処理する。VEGFまたはbFGFに対する細胞分裂の応答は、[<sup>3</sup>H]チミジンの細胞DNAへの取り込みを計量することによって測定する。

【0613】

材料

HUVEC

初代培養単離品としての凍結HUVECを、クロネティクス社(CloneticsCorp.)から購入する。その細胞は、内皮増殖培地(EGM;クロネティクス社)で得られ、継代3~7における分裂促進アッセイに使用する。

【0614】

培養皿

NUNC LON 96ウェルポリスチレン組織培養皿(NUNC #167008)

アッセイ培地

1g/mlのグルコース(低グルコースDMEM; Mediatech社)と10%(V/V)のウシ胎仔血清(Clonetics社)を含有するダルベッコ変法イーグル培地

試験化合物

試験化合物の作業原液は、100%ジメチルスルホキシド(DMSO)中に、それらの望ましい最終濃度の400倍の大きさに希釈する。1倍濃度への最終の希釈は、細胞に加える直前にアッセイ培地中で行った。

【0615】

10×増殖因子

ヒト V E G F 1 6 5 ( 5 0 0 n g / m l ; R & D Systems社)および b F G F ( 1 0 n g / m l ; R & D Systems社)の溶液をアッセイ培地中で調製する。

1 0 × [ <sup>3</sup> H ] チミジン

[メチル - <sup>3</sup> H ] チミジン ( 2 0 C i / m m o l ; Dupont-NEN社)を低グルコース D M E M培地中 8 0 μ C i / m l に希釈する。

【 0 6 1 6 】

細胞洗浄培地

1 m g / m l のウシ血清アルブミン(Boehringer-Mannheim社)を含有するハンクの平衡塩類溶液(Hank's balanced salt solution)

細胞溶解液

1 N N a O H 、 2 % ( w / v ) の N a <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 。

【 0 6 1 7 】

方法 1

E G M中に保存した H U V E C単層を、トリプシン化によって収集し、96ウェルプレートに1ウェル当たり 1 0 0 μ l のアッセイ培地につき 4 0 0 0 個の細胞密度で蒔く。5%の C O <sub>2</sub> を含有する湿った雰囲気中、37 °C で24時間にわたり細胞増殖を阻止する。

【 0 6 1 8 】

方法 2

増殖阻止培地を、媒体(0.25% [ v / v ] の D M S O)または望ましい最終濃度の試験化合物のいずれかを含有する 1 0 0 μ l のアッセイ培地により置換する。測定はすべて3回繰り返して行う。細胞を次に、試験化合物が細胞に入るようにするため、37 °C / 5 % C O <sub>2</sub> で2時間培養する。

【 0 6 1 9 】

方法 3

2時間にわたる前処理の後、細胞を、アッセイ培地、10× V E G F溶液または10× b F G F溶液のいずれかの 1 0 μ l / ウェルを添加して刺激する。細胞を次に37 °C / 5 % C O <sub>2</sub> で培養する。

【 0 6 2 0 】

方法 4

24時間後、増殖因子の存在下、10× [ <sup>3</sup> H ] チミジン ( 1 0 μ l / ウェル)を加える。

【 0 6 2 1 】

方法 5

[ <sup>3</sup> H ] チミジンの添加3日後、培地を吸引により除去し、細胞を細胞洗浄培地で2度洗浄する(400 μ l / ウェルに続いて200 μ l / ウェル)。洗浄した接着細胞を、次に、細胞溶解液(100 μ l / ウェル)を加え、37 °C に30分加温して可溶化する。細胞溶解物を、150 μ l の水を含有する7mlのシンチレーションガラス瓶に移す。シンチレーションカクテル(5ml / ガラス瓶)を加え、細胞関連放射能を液体シンチレーション分光法により測定する。

【 0 6 2 2 】

これらのアッセイによれば、式 I の化合物は V E G F の阻害薬であり、したがって、眼疾患、例えば糖尿病性網膜症の治療、および癌腫、例えば固形腫瘍の治療等における血管新生の阻害に適している。本化合物は、培養液中のヒト血管内皮細胞の V E G F 刺激の有糸分裂誘発を 0 . 0 1 ~ 5 . 0 μ M の I C 5 0 値で阻害する。これらの化合物はまた、関係するチロシンキナーゼについての選択性を示す(例えば、F G F R 1 および S r c ファミリー ; S r c キナーゼと V E G F R キナーゼの関係、E l i c e i r i ら、M o l e c u l a r C e l l , V o l . 4 , p p . 9 1 5 ~ 9 2 4 , D e c e m b e r 1 9 9 9 参照)。

【 0 6 2 3 】

T I E - 2 酵素アッセイ ( T I E 2 - E )

T I E - 2 酵素アッセイは、L A N C E 法 ( W a l l a c ) および G S T - T I E 2 (

10

20

30

40

50

G S Tにより標識されているヒトT I E 2の細胞内ドメインのバキュロウイルス発現組換え構成体(アミノ酸762~1104、GenBank Accession# L06139)を使用する。この方法により、ATPからの -リン酸の、ビオチン化合物ペプチドのD1~15(ビオチン-C6-LEARLVAYEGWVAGKKKアミド)内のチロシン基への移動を触媒する精製酵素の能力を測定する。次の手順を使用してこのペプチドリソ酸化を検出する: 酵素予備活性化のために、G S T - T I E 2を室温で、2 mMのATP、5 mMのMgCl<sub>2</sub>および12.5 mMのD T Tと共に、22.5 mMのH E P E S緩衝液(pH 7.4)中で30分間インキュベーションする。予備活性化されたG S T - T I E 2を室温で、96ウェルプレート中、1 μMのD1~15ペプチド、80 μMのATP、10 mMのMgCl<sub>2</sub>、0.1 mg/mlのB S Aおよび試験化合物(DMSO中、10 mMストックから希釈、最終DMSO濃度は2.4%)と共に、1 mMのH E P E S (pH 7.4)中で30分間インキュベーションする。E D T A (最終濃度45 mM)を加えることにより、反応を停止する。次いで、ストレプトアビジン結合 - A P C (アロフィコシアニン、分子プローブ)およびユーロピウム標識 - 抗リン酸化チロシン抗体(Wallac)をそれぞれ最終濃度17 μg/ウェルおよび2.1 μg/ウェルで加える。A R V Oマルチラベルカウンタ(例えばWallac Berthold Japan)を使用して、A P Cシグナルを測定する。活性の阻害パーセントを、ブランクの対照ウェルに対して算出する。非線形回帰(Levernberg - Marquardt)および式:  $y = V_{max} (1 - x / (K + x)) + Y_2$  (ここで「K」はI C<sub>50</sub>に等しい)を使用して、活性の50%を阻害する試験化合物の濃度(I C<sub>50</sub>)を補間する。次いで、I C<sub>50</sub>値を好ましくは、p I C<sub>50</sub>値に、即ちモル濃度で - log I C<sub>50</sub>に変換する。

10

20

## 【0624】

本明細書で検討されているように、これらのシグナリング経路は様々な障害に関している。したがって、1種または複数の前記のシグナリング経路と相互作用することにより、本発明によるビスアリアル尿素誘導体は、前記のシグナリング経路に依存している障害を予防および/または治療する際に使用することができる。

## 【0625】

本発明による化合物は、好ましくはキナーゼ調節剤、さらに好ましくはキナーゼ阻害剤である。本発明による化合物はさらに好ましくは、キナーゼ、好ましくはセリン/トレオニンキナーゼおよび受容体チロシンキナーゼからなる群から選択されるキナーゼの調節剤、特に阻害剤である。

30

## 【0626】

本発明では、受容体チロシンキナーゼは好ましくは、T i e - キナーゼ、V E G F R - キナーゼおよびP D G F R - キナーゼから選択される。

## 【0627】

本発明では、セリン/トレオニンキナーゼは好ましくは、r a f - キナーゼ、S A P K - キナーゼおよびp 3 8 - キナーゼから選択される。

## 【0628】

本発明では、キナーゼには、これらに限らないが、1種または複数のR a fキナーゼ、1種または複数のT i eキナーゼ、1種または複数のV E G F Rキナーゼ、1種または複数のP D G F R - キナーゼ、p 3 8キナーゼおよび/またはS A P K 2 が含まれる。

40

## 【0629】

これに関連するR a fキナーゼには好ましくは、A - R a f、B - R a fおよびc - R a f 1が含まれるか、それからなる。

## 【0630】

これに関連するT i eキナーゼには好ましくは、T i e - 2キナーゼが含まれるか、それからなる。

## 【0631】

これに関連するV E G F Rキナーゼには好ましくは、V E G F R - 2キナーゼが含まれ

50

るか、それらからなる。

【0632】

したがって、本発明による化合物は好ましくは、A - R a f、B - R a f、c - R a f 1、T i e - 1、T i e - 2、T i e - 3、P D G F R、V E G F R - 1、V E G F R - 2、V E G F R - 3、p 3 8キナーゼおよびL t k - キナーゼからなる群から選択される1種または複数のキナーゼの調節剤、さらに好ましくは阻害剤である。

【0633】

さらに好ましくは、本発明による化合物は、両特異性またはオリゴ特異性調節剤であり、さらに好ましくは、A - R a f、B - R a f、c - R a f 1、T i e - 1、T i e - 2、T i e - 3、P D G F R、V E G F R - 1、V E G F R - 2、V E G F R - 3、p 3 8 - キナーゼおよびL t k - キナーゼからなる群から選択されるか、さらに好ましくはT i e - 2、P D G F R、V E G F R - 2およびp 3 8 - キナーゼから選択されるか、特にT i e - 2、P D G F RおよびV E G F R - 2から選択される2種以上のキナーゼ、好ましくは2種、3種または4種のキナーゼの阻害剤である。

10

【0634】

さらに一層好ましくは、本発明による化合物は、T i e - 2、V E G F R - 2および/またはP D G F Rキナーゼの高度に強力および/または特異的な阻害剤である。

【0635】

特に好ましくは、本発明による化合物は、T i e - 2およびV E G F R - 2の高度に強力および/または特異的な阻害剤である。

20

【0636】

本発明による化合物のキナーゼ調節または阻害特性により、本発明の化合物は好ましくは、シグナリング経路をダウンレギュレーションするか阻害することにより、好ましくは細胞シグナリング経路である1種または複数のシグナリング経路と相互作用する。このようなシグナリング経路の例には、これらに限らないが、r a f - キナーゼ経路、T i e キナーゼ経路、V E G F Rキナーゼ経路、P D G F Rキナーゼ経路、p 3 8キナーゼ経路、S A P K 2 経路および/またはR a s 経路が含まれる。

【0637】

r a fキナーゼ経路の調節は、様々な癌および非癌疾患、好ましくは皮膚腫瘍、血液腫瘍、肉腫、扁平上皮癌、胃癌、頭癌、首癌、食道癌、リンパ腫、卵巣癌、子宮癌および/または前立腺癌などの癌疾患において重要な役割を果たす。r a fキナーゼ経路の調節は、黒色腫、結腸直腸癌、肺癌、脳癌、膵臓癌、乳癌、婦人科学的癌、卵巣癌、甲状腺癌、慢性白血病および急性白血病、膀胱癌、肝臓癌および/または腎臓癌などのr a fキナーゼ依存性シグナリング経路の構成的活性化を示す様々な癌種においてさらに重要な役割を果たす。r a fキナーゼ経路の変調はさらに、感染疾患、好ましくは、上記/下記の感染疾患、特に、消化性潰瘍疾患の間のヘリコバクターピロリ感染などのヘリコバクターピロリ感染において重要な役割を果たす。

30

【0638】

T i e - 2 - キナーゼ経路の調節は、様々な癌性および非癌性疾患、好ましくは癌性疾患、特に新生血管形成および/または血管透過性を伴う疾患の領域において細胞増殖を特徴とする疾患において重要な役割を果たし、このような障害には好ましくは、関節炎および再狭窄を含む血管増殖疾患；肝硬変およびアテローム硬化症を含む線維疾患；糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性細小血管症候群、臓器移植拒絶および糸球体症を含むメサングウム細胞増殖障害；ならびに乾癬、真性糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性疾患を含む代謝障害が含まれる。

40

【0639】

上記/下記のシグナリング経路、特にV E G F Rキナーゼ経路のうちの1種または複数は、血管形成において重要な役割を果たす。したがって、本発明による化合物のキナーゼ変調または阻害特性により、本発明による化合物は、例えば抗血管形成をもたらすことにより、血管形成により引き起こされ、媒介され、伝播する病理学的プロセスまたは障害を

50

予防および/または治療するために適している。血管形成により引き起こされ、媒介され、伝播する病理学的プロセスには、これらに限らないが特に、固形腫瘍、関節炎、特に関節リウマチまたは慢性関節リウマチ、糖尿病性網膜症、乾癬、再狭窄；線維形成障害；メサンギウム細胞増殖障害、糖尿病性腎症、悪性腎硬化、血栓性細小血管症候群、臓器移植拒絶、糸球体症、メタボリック障害、炎症および神経変性疾患、特に固形腫瘍、関節リウマチ、糖尿病性網膜症および乾癬が含まれる。

【0640】

p38シグナリング経路の調節は、様々な癌で、さらに線維症、アテローム硬化症、再狭窄、血管疾患、心臓血管疾患、炎症、腎疾患および/または血管形成、特に、慢性関節リウマチ、炎症、自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息および/または炎症性腸疾患などの非癌障害などの様々な非癌障害で重要な役割を果たす。

10

【0641】

PDGFシグナリング経路の変調は、様々な癌で、さらに慢性関節リウマチ、炎症、自己免疫疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息および/または炎症性腸疾患などの非癌障害、特に、線維症、アテローム硬化症、再狭窄、血管疾患、心臓血管疾患、炎症、腎疾患および/または血管形成などの非癌障害などの様々な非癌障害で重要な役割を果たす。

【0642】

本発明のさらに好ましい主題は、A - r a f、B - r a fおよびc - r a f 1からなる群から選択される1種または複数のr a fキナーゼの促進剤または阻害剤、好ましくは阻害剤としての本発明によるビスアリアル尿素誘導体である。本発明の特に好ましい主題は、c - r a fキナーゼまたはB - r a fの促進剤または阻害剤、好ましくは阻害剤としての本発明によるビスアリアル尿素誘導体である。

20

【0643】

したがって、本発明の主題は医薬品としての本発明によるビスアリアル尿素誘導体である。本発明の主題は医薬品活性成分としての本発明によるビスアリアル尿素誘導体である。本発明のさらなる主題は、製剤としての1種または複数の本発明によるビスアリアル尿素誘導体の使用である。本発明の他の主題は、疾患、好ましくは本願明細書に記載の疾患、さらに好ましくは本願明細書で検討されたシグナル経路により誘発、媒介および/または伝播される疾患、さらに一層好ましくは、好ましくはセリン/トレオニンキナーゼおよび受容体チロシンキナーゼから選択される1種または複数のキナーゼにより誘発、媒介および/または伝播される疾患、特に、r a f - キナーゼ、特にB - r a fおよび/またはc - r a f 1、T i e - キナーゼ、特にT i e - 2および/またはV E G F R - キナーゼ、特にV E G F R - 2により誘発、媒介および/または伝播される疾患の治療および/または予防における本発明による1種または複数のビスアリアル尿素誘導体の使用である。

30

【0644】

通常、本明細書に検討されている疾患は、2つの群、過剰増殖性疾患および非過剰増殖性疾患に分けられる。これに関連して、乾癬、関節炎、炎症、子宮内膜症、癍痕化、良性前立腺過形成、免疫疾患、自己免疫疾患および免疫不全疾患は、非癌疾患と見なすことができ、そのうち、関節炎、炎症、免疫疾患、自己免疫疾患および免疫不全疾患は通常、非高増殖性疾患と見なされる。これに関連して、脳癌、肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、結腸直腸癌、乳癌、頭癌、首癌、食道癌、婦人科癌、甲状腺癌、リンパ腫、慢性白血病および急性白血病は、癌疾患と見なすことができ、これらはすべて通常、過剰増殖性疾患と見なされる。特に、癌細胞増殖、特にr a fキナーゼにより媒介される癌細胞増殖は、本発明のターゲットとなる疾患である。したがって、本発明の主題は、前記の障害を治療および/または予防する際の医薬品および/または医薬品活性成分としてのビスアリアル尿素誘導体ならびに前記疾患を治療および/または予防するための製剤を製造するための本発明によるビスアリアル尿素誘導体の使用、さらに、本発明による1種または複数のビスアリアル尿素誘導体を、そのような投与を必要とする患者に投与することを含む前記疾患の治療法である。したがって本発明の主題は、前記疾患を治療および/または予防する際の医薬品および/または医薬品活性成分としてのビスアリアル

40

50

尿素誘導体ならびに前記疾患を治療および/または予防するための製剤を製造するための本発明によるビスアリアル尿素誘導体の使用、さらに、本発明による1種または複数のビスアリアル尿素誘導体を、そのような投与を必要とする患者に投与することを含む前記疾患の治療法である。

## 【0645】

したがって、本発明の主題は、本発明による1種または複数のビスアリアル尿素誘導体を含む薬剤組成物である。本発明の主題は特に、本発明による1種または複数のビスアリアル尿素誘導体ならびに好ましくは、生理学的に許容できる賦形剤、補助剤、助剤、担体および本発明による化合物以外の薬剤活性な成分からなる群から選択される1種または複数のさらなる化合物(本発明による化合物以外)を含有する薬剤組成物である。

10

## 【0646】

したがって、本発明の主題は、本発明による1種または複数のビスアリアル尿素誘導体ならびに好ましくは、担体、賦形剤、補助剤、助剤および本発明による化合物以外の薬剤活性な成分からなる群から選択される1種または複数の化合物(本発明による化合物以外)を含有する薬剤組成物を製造する方法である。

## 【0647】

したがって、高繁殖性障害の治療において本発明による化合物の使用は、本発明の主題である。

## 【0648】

したがって、過剰増殖性疾患を治療するための医薬品を製造するために本発明による化合物を使用することは、本発明の主題である。

20

## 【0649】

本発明による化合物を好ましくは、有利な方法で、知られている抗癌剤と組み合わせることもできる。このような知られている抗癌剤には、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、レチノイド受容体調節剤、細胞毒性剤、抗増殖剤、プレニルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、さらに血管新生阻害剤が含まれる。好ましくは、本発明による化合物は放射線療法と組み合わせて投与するのに特に適している。

## 【0650】

「エストロゲン受容体調節剤」との用語は、好ましくは、個々の作用機序にかかわらず、エストロゲンと個々の受容体との結合を干渉するかまたは好ましくは阻害する化合物を指す。これに関して、エストロゲン受容体調節剤の例には、これらに限られないが、タモキシフェン、ラロキシフェン、イドキシフェン、LY353381、LY117081、トレミフェン、フルベストラント、4-[7-(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ-4-メチル-2-[4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]フェニル]-2H-1-ベンゾピラン-3-イル]フェニル-2,2-ジメチル-プロパノエート、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンおよびSH646が含まれる。

30

## 【0651】

「アンドロゲン受容体調節剤」との用語は、好ましくは個々の作用機序にかかわらず、アンドロゲンと個々の受容体との結合を干渉または好ましくは阻害する化合物を指す。これに関して、アンドロゲン受容体調整剤には、これらに限られないが、5-レダクターゼ阻害剤、ニルタミド、フルタミド、ピカルタミド、リアロゾールおよび酢酸アピラテロンが含まれる。

40

## 【0652】

「レチノイド受容体調節剤」との用語は好ましくは、個々の作用機序にかかわらず、レチノイドと個々の受容体との結合を干渉または好ましくは阻害する化合物を指す。これに関して、レチノイド受容体調節剤には、これらに限られないが、ベキサロテン、トレチノイン、13-シス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、-ジフルオロメチルオルニチン、ILX23-7553、トランス-N-(4'-ヒドロキシフェニル)レチナミ

50

ドおよびN - 4 - カルボキシフェニルレチナミドが含まれる。

【0653】

「細胞毒性剤」との用語は好ましくは、細胞機能に対する好ましくは直接作用によって細胞死(アポトーシス)を引き起こすか、あるいは細胞減数分裂を調整または好ましくは阻害する化合物を指す。これに関して、細胞毒性剤には、これらに限られないが、アルキル化剤、腫瘍壊死因子、インターカレータ、マイクロチューブリン阻害剤およびトポイソメラーゼ阻害剤が含まれる。

【0654】

これに関して、細胞毒性剤の例には、これらに限られないが、チラパジミン(tirapazine)、セルテネフ、カケクチン、イホスファミド、タソネルミン、ロニダミン、カルボプラチン、アルトレタミン、プレドニムスチン、ジプロモダルシトール、ラニムスチン、フォテムスチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、テモゾロミド、ヘプタプラチン、エストラムスチン、トシル酸インプロスルファン、トロフォスファミド、ニムスチン、塩化ジブロスピジウム(dibrospidium chloride)、プミテパ(pumitepa)、ロバプラチン、サトラプラチン、プロフィロマイシン(profiromycin)、シスプラチン、イロフルベン、デキシフォスファミド(dexifosfamide)、シス - アミノジクロロ(2 - メチルピリジン)白金、ベンジルグアニン、グルフォスファミド、GPX100、(トランス,トランス,トランス) - ビス - μ - (ヘキサン - 1,6 - ジアミン) - μ - [ジアミン - 白金(II)]ビス[ジアミン(クロロ)白金(II)] - テトラクロリド、ジアリジジニルスペルミン、三酸化ヒ素、1 - (11 - ドデシルアミノ - 10 - ヒドロキシウンデシル) - 3,7 - ジメチルキサンチン、ゾルピシン、イダルピシン、ダウノルピシン、ピスアントレン、ミトキサントロン、ピラルピシン、ピナフィド(pinafide)、バルルピシン、アムルピシン、アンチネオプラストン、3' - デアミノ - 3' - モルホリノ - 13 - デオキソ - 10 - ヒドロキシカルミノマイシン、アナマイシン、ガラルピシン(galarubicin)、エリナフィド、MEN10755および4 - デメトキシ - 3 - デアミノ - 3 - アジリジニル - 4 - メチルスルホニルダウノルピシンが含まれる(例えば国際公開第00/50032号参照)。

【0655】

これに関して、マイクロチューブリン阻害剤の例には、これらに限られないが、パクリタキセル、硫酸ビンデシン、3',4' - ジデヒドロ - 4' - デオキシ - 8' - ノルピンカロイコブラスチン、ドセタキソール、リゾキシシン、ドラスタチン、イセチオン酸ミボプリン、アウリスタチン(auristatin)、セマドチン、RPR109881、BMS184476、ピンフルニン、クリプトフィシン、2,3,4,5,6 - ペンタフルオロ - N - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル)ベンゼンスルホンアミド、無水ビンブラスチン、N,N - ジメチル - L - バリル - L - バリル - N - メチル - L - バリル - L - プロリル - L - プロリン - t - プチルアミド、TDX258およびBMS188797が含まれる。

【0656】

これに関して、トポイソメラーゼ阻害剤の例は、これらに限られないが、トポテカン、ヒカプタミン(hycaptamine)、イリノテカン、ルピテカン、6 - エトキシプロピオニル - 3',4' - O - エキソ - ベンジリデン - シャールトルーシン、9 - メトキシ - N,N - ジメチル - 5 - ニトロピラゾロ[3,4,5 - k1]アクリジン - 2 - (6H)プロパンアミン、1 - アミノ - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 2,3 - ジヒドロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 1H,12H - ベンゾ[de]ピラノ - [3',4':b,7]インドリジノ[1,2b]キノリン - 10,13(9H,15H) - ジオン、ルルトテカン(lurtotecan)、7 - [2 - (N - イソプロピルアミノ)エチル] - (20S)カンプトテシン、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、リン酸エトボシド、テニボシド、ソブゾキサシン、2' - ジメチルアミノ - 2' - デオキシ - エトボシド、GL331、N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - 9 - ヒドロキシ - 5,6 - ジメチル - 6H - ピリド[4,3 - b]カルバゾール - 1 - カルボキサミド、アスラクライン(asulacrine)、(5a,5aB,8aa,9b) - 9 - [2 - [N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - メチルアミノ]エチル] - 5 - [4 - ヒドロキシ - 3,5 - ジメトキシフェニル] - 5,5

10

20

30

40

50

a, 6, 8, 8 a, 9 - ヘキソヒドロフロ ( 3', 4' : 6, 7 ) ナフト ( 2, 3 - d ) - 1, 3 - ジオキソール - 6 - オン、 2, 3 - ( メチレン - ジオキシ ) - 5 - メチル - 7 - ヒドロキシ - 8 - メトキシベンゾ [ c ] フェナントリジニウム、 6, 9 - ビス [ ( 2 - アミノエチル ) アミノ ] ベンゾ [ g ] イソキノリン - 5, 10 - ジオン、 5 - ( 3 - アミノプロピルアミノ ) - 7, 10 - ジヒドロキシ - 2 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノメチル ) - 6 H - ピラゾロ [ 4, 5, 1 - d e ] - アクリジン - 6 - オン、 N - [ 1 - [ 2 ( ジエチルアミノ ) エチルアミノ ] - 7 - メトキシ - 9 - オキソ - 9 H - チオ - キサンテン - 4 - イルメチル ] ホルムアミド、 N - ( 2 - ( ジメチル - アミノ ) - エチル ) アクリジン - 4 - カルボキサミド、 6 - [ [ 2 - ( ジメチルアミノ ) - エチル ] アミノ ] - 3 - ヒドロキシ - 7 H - インデノ [ 2, 1 - c ] キノリン - 7 - オンおよびジメスナである。

10

## 【 0 6 5 7 】

「抗増殖剤」との用語には好ましくは、これらに限られないが、siRNA、アンチセンスRNAおよびDNAオリゴヌクレオチド、例えばG3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231およびINX3001など、ならびに代謝拮抗剤、例えばエノシタピン、カルモフル、テガフル、ペントスタチン、ドキシフルリジン、トリメトレキサート、フルダラビン、カペシタピン、ガロシタピン、シタラビン - オクホスフェート、フォステアピン (fosteabine) - ナトリウム水和物、ラルチトレキセド、パルチトレキシド (paltitrexid)、エミテフル、チアゾフリン、デシタピン、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ネルザラビン、2' - デオキシ - 2' - メチリデンシチジン、2' - フルオロメチレン - 2' - デオキシシチジン、N - [ 5 - ( 2, 3 - ジヒドロベンゾフリル ) スルホニル ] - N' - ( 3, 4 - ジクロロフェニル ) 尿素、N6 - [ 4 - デオキシ - 4 - [ N2 - [ 2 ( E ), 4 ( E ) - テトラデカジエノイル ] グリシルアミノ ] - L - グリセロ - B - L - マンノ - ヘプト - ピラノシル ] アデニン、アプリジン、エクテイナシディン、トロキサシタピン (troxacitabine)、4 - [ 2 - アミノ - 4 - オキソ - 4, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3 H - ピリミジノ [ 5, 4 - b ] [ 1, 4 ] チアジン - 6 - イル - ( S ) - エチル ] - 2, 5 - チエノイル - L - グルタミン酸、アミノプテリン、5 - フルオロウラシル、アラノシン、11 - アセチル - 8 - (カルバモイルオキシメチル) - 4 - ホルミル - 6 - メトキシ - 14 - オキサ - 1, 11 - ジアザテトラシクロ - ( 7. 4. 1. 0. 0 ) - テトラデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 9 - イル酢酸エステル、スワインソニン、ロメトレキソール、デクスラゾキサソ、メチオニナーゼ、2' - シアノ - 2' - デオキシ - N4 - パルミトイル - 1 - B - D - アラビノフラノシルシトシンおよび3 - アミノピリジン - 2 - カルボキシアルデヒド - チオセミカルバゾンなどが含まれる。「抗増殖剤」には好ましくはさらに、トラスツズマブなど「血管新生阻害剤」に関して挙げた抗体以外の増殖因子に対するモノクローナル抗体、ならびに組換えウイルス媒介遺伝子導入を介して投与され得るp53などの腫瘍抑制遺伝子が含まれる (例えば米国特許第6069134号参照)。

20

30

## 【 0 6 5 8 】

本発明による化合物は好ましくは、有利な方法で、放射線療法および/または知られている抗癌剤、好ましくは本願明細書に記載されている知られている抗癌剤と組み合わせることができる。

## 【 0 6 5 9 】

放射線療法との用語の意味は当技術分野では知られている。本発明では、放射線療法との用語には好ましくは、これらに限られないが、外部ビーム放射線、放射性同位元素放射性核種などの放射性材料の投与および/またはラジオイムノ治療 (RIT) が含まれる。

40

## 【 0 6 6 0 】

したがって、本発明の化合物を既存の癌化学療法との相加または好ましくは相乗作用をもたらすために使用することができ、および/または既存の癌化学療法および放射線の効力を回復させるために使用することができる。

## 【 0 6 6 1 】

前記および後記において温度はすべて で示されている。下記の実施例において、「慣用の後処理」とは、有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液で、望ましい場合には水および飽和N

50

a C l 溶液で洗浄し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させ、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより、分取 H P L C により、および/または結晶化により、生成物を精製することを意味する。

【 0 6 6 2 】

本発明は、式 I のビスアリアル尿素誘導体、1 種または複数のキナーゼの阻害剤としての式 I の化合物の使用、薬剤組成物を製造するための式 I の化合物の使用、前記の薬剤組成物を患者に投与することを含む治療法に関する。

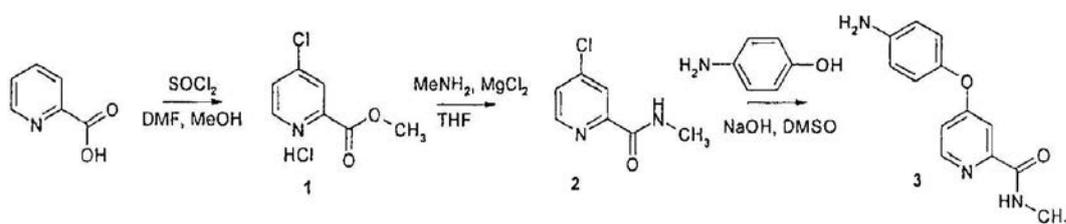
【 0 6 6 3 】

( 実施例 )

i ) ピリジン単位の合成

【 0 6 6 4 】

【 化 1 3 1 】



10

20

【 0 6 6 5 】

a ) 塩化チオニル 7 5 0 m l を N<sub>2</sub> 雰囲気下に 4 5 ° に加熱し、DMF 2 3 m l を滴加する。ピリジン - 2 - カルボン酸 2 5 0 g ( 2 . 0 3 1 m o l ) を次いで少量ずつ加え、反応混合物を 4 5 ° でさらに 1 5 分間、8 0 ° で 2 4 時間攪拌する。黄色の懸濁液を蒸発させ、残留物をトルエンと共に複数回連行する。油性残留物をトルエン 1 8 0 m l に溶かし、溶液を 0 ° に冷却し、メタノール 1 1 0 m l を滴加する。懸濁液をさらに 1 時間攪拌し、沈殿した固体を吸引濾別し、トルエンでリンスする。生じた粗製生成物をアセトンから複数回再結晶させ、乾燥キャビネット中で真空乾燥させる

収量 : 1 1 4 0 g ( 3 3 % )、淡色の結晶。

30

【 0 6 6 6 】

b ) 1 4 0 g ( 0 . 6 7 3 m o l ) の上記 1 を塩化マグネシウム 3 2 g ( 0 . 3 3 6 m o l ) および THF 2 l と共に室温で攪拌する。5 分後に、メチルアミン 1 . 3 6 l ( 2 . 3 6 9 m o l ) を 2 0 分かけて滴加する。懸濁液を室温でさらに 1 6 時間攪拌する。水 1 . 3 l および 1 N の H C l 溶液 6 8 0 m l を反応混合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出する ( 3 × 1 l ) 。合わせた有機相を飽和 N a C l 溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、濾過し、蒸発させる。粗製生成物を酢酸エチル 3 0 0 m l に入れ、1 N の H C l 溶液 2 0 0 m l で抽出する。2 5 % N H<sub>4</sub> O H 溶液を使用して、水性相を p H 9 に調節し、酢酸エチル ( 2 × 4 0 0 m l ) で抽出する。有機相を、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、濾過し、蒸発する

収量 : 2 9 3 g ( 8 1 % )、茶色のオイル。

40

【 0 6 6 7 】

c ) 5 0 g ( 0 . 2 9 3 m o l ) の上記 2 および 3 2 . 6 g ( 0 . 2 9 3 m o l ) の 4 - アミノフェノールを D M S O に溶解し、水酸化ナトリウム 2 9 . 3 g ( 0 . 7 3 3 m o l ) を徐々に加える。次いで、溶液を 1 0 0 ° に一晩加熱する。水酸化ナトリウム 2 9 . 3 g ( 0 . 7 3 3 m o l ) を加えた後に、反応混合物を再び、1 0 0 ° で一晩攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、氷水を加え、混合物をジエチルエーテルで複数回抽出する。合わせた有機相を、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、濾過し、蒸発させる

収量 : 3 3 6 g ( 5 1 % )、茶色のオイル。

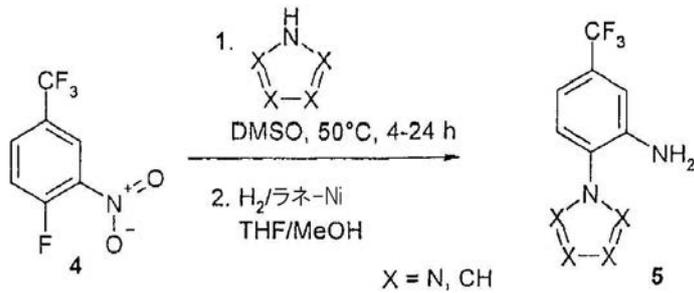
【 0 6 6 8 】

50

## ii) アニリンの合成

【0669】

【化132】



10

【0670】

4-フルオロ-3-ニトロベンゾ三フッ化物をDMSO(1.5ml/mmol)に溶解し、個々のアゾール1当量で処理し、50℃で4~24時間攪拌する。反応混合物を室温まで冷却し、水(5~10ml/mmol)で処理し、酢酸エチル(10~20ml/mmol)で2回抽出する。有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させる。残留物をさらに、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

20

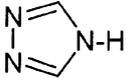
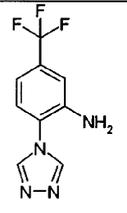
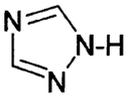
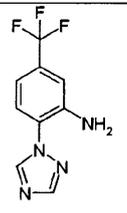
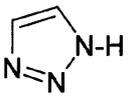
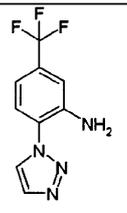
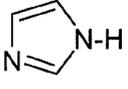
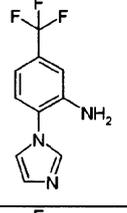
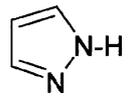
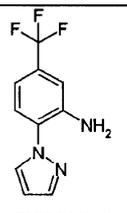
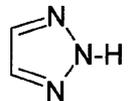
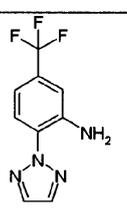
【0671】

こうして得られたニトロ化合物を、H<sub>2</sub>および炭素上のPd(5%、水で加湿)を用いて、THF中、室温で、完全な変換が達成されるまで、水素化する。濾過により触媒を除去し、メタノールでリンスし、濾液を乾燥するまで蒸発させる。得られた残留物をさらに精製することなく、次のステップで使用することができる。

【0672】

【表 1】

表 1

No.	R <sup>7</sup> -H	構造	HPLC	HPLC-MS
5a			2.20 (方法A)	229 (M+H)
5b			2.35 (方法A)	229 (M+H)
5c			2.47 (方法A)	229 (M+H)
5d			2.06 (方法A)	228 (M+H)
5e			2.39 (方法B)	228 (M+H)
5f				

10

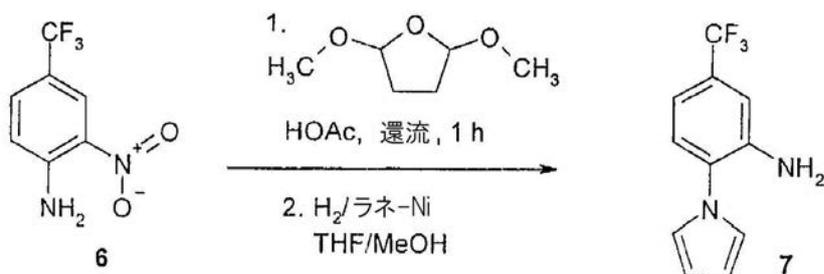
20

30

40

【 0 6 7 3 】

## 【化133】



10

## 【0674】

4-フルオロ-2-ニトロアニリン6(1.03g、5mmol)を酢酸10mlに溶解し、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(647 $\mu$ l、5mmol)で慎重に処理し、還流のために60分加熱した。反応混合物を冷却させた後に、溶剤を減圧下に蒸留により除去する。残留物を酢酸エチル50mlに入れ、生じた溶液を半濃縮NaHCO<sub>3</sub>溶液30mlおよびブライン30mlで洗浄し、硫酸ナトリウムを使用して乾燥させ、乾燥するまで蒸発させる

収率：1.12g、茶色のオイル、HPLC：2.85(方法B)、HPLC-MS：257(M+H)。

## 【0675】

こうして得られたニトロ化合物を、H<sub>2</sub>および炭素上のPd(5%、水で加湿)を用いて、THF中、室温で、完全な変換が達成されるまで、水素化する。濾過により触媒を除去し、メタノールでリンスし、濾液を乾燥するまで蒸発させる。

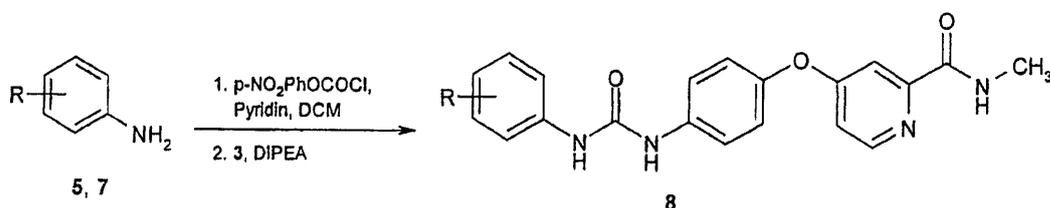
## 【0676】

収率：1.0g、茶色のオイル、HPLC：2.81(方法B)、HPLC-MS：227(M+H)

尿素の合成

## 【0677】

## 【化134】



30

40

## 【0678】

個々のアニリン5a~eまたは200 $\mu$ molの上記7をクロロギ酸p-ニトロフェニル220 $\mu$ molと共にジクロロメタンに溶解し、ピリジン220 $\mu$ molで室温で処理し、20~35分攪拌する。反応が完了した後に、200 $\mu$ molの上記3およびDIPEA400 $\mu$ molを加え、完全な変換が達成されるまで(30分~17時間)、反応混合物を室温で攪拌する。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、順次、1NのNaOHで2回、水で1回、ブラインで1回抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、蒸発させる。こうして得られた粗製生成物を次の態様に従い精製する：

態様A：残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製する

態様B：残留物を分取HPLC(水/アセトニトリル、0.01%HCOOH)により

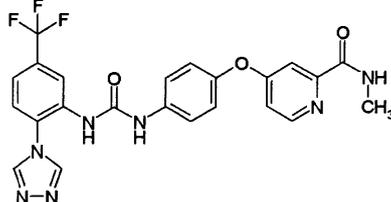
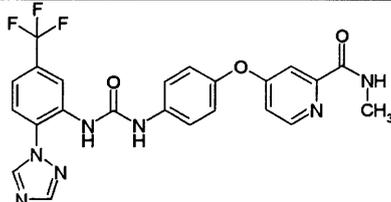
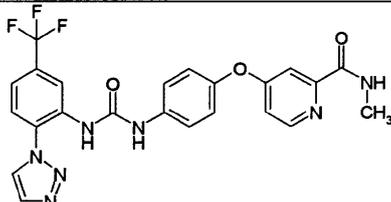
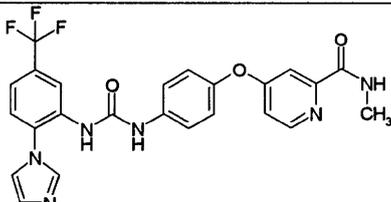
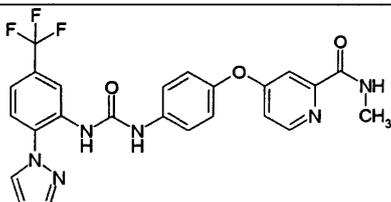
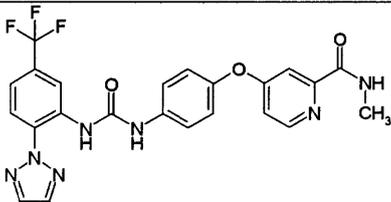
50

精製する。

【 0 6 7 9 】

【 表 2 】

表 2 :

No.	構造	HPLC	HPLC-MS
8a		2.50 (方法A)	498 (M+H)
8b		2.65 (方法A)	498 (M+H)
8c		2.47 (方法A)	498 (M+H)
8d		2.38 (方法A)	497 (M+H)
8e		2.85 (方法B)	497 (M+H)
8f			

10

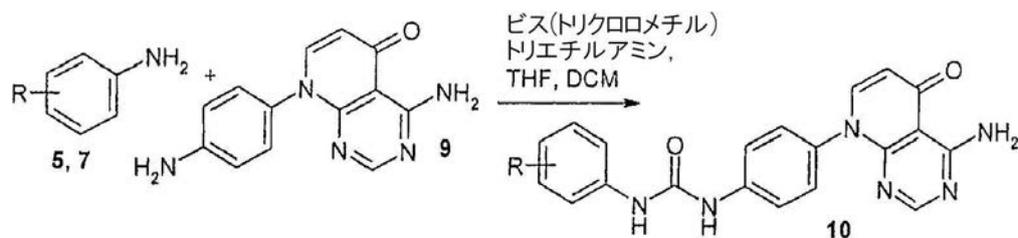
20

30

40

【 0 6 8 0 】

## 【化 1 3 5】



10

## 【0681】

個々のアニリン5a~eまたは上記7をTHF(10~20ml/mmol)および2.5当量のDIPEAに溶解し、0.33当量のトリホスゲンのTHF溶液(10~20ml/アニリンmmol)に徐々に滴加する。攪拌を-70で15分継続し、次いで、上記9のTHF溶液(10~20ml/mmol、塩を適用する場合には化合物9を1.25当量のDIPEAで中和する)を滴加する。攪拌を-70で1時間継続する。続いて、冷却浴を外し、反応混合物を攪拌しながら、徐々に室温まで加温する。20時間後に、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルおよび5%KHSO<sub>4</sub>溶液に入れ、5%のKHSO<sub>4</sub>溶液および5%のNaHCO<sub>3</sub>溶液で2回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発させる。

20

## 【0682】

## 【表3】

表3

No.	構造	HPLC	HPLC-MS
10a		2.65 (方法C)	508 (M+H)

30

## 【0683】

本願明細書に記載の保持時間(Rt)は、他に記載のない限り、次の方法により得られるHPLC保持時間(分)である:

HPLC法:

方法A:流速:3ml/分;0.0~0.5分:99:1:(水+0.1容量%TFA): (アセトニトリル+0.1容量%TFA);0.5~3.5分:99:1から0:100への勾配(水+0.1容量%TFA):(アセトニトリル+0.1容量%TFA);3.5~4.5分:アセトニトリル+0.1容量%TFA;カラム:Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6;波長:220nm。

40

## 【0684】

方法B:流速:3ml/分;0.0~3.5分:90:10から0:100への勾配(水+0.1容量%TFA):(アセトニトリル+0.1容量%TFA);3.5から4.3分:アセトニトリル+0.1容量%TFA;カラム:Chromolith SpeedROD RP18e 50-4.6;波長:220nm。

50

## 【0685】

方法C：流速：2 ml/分；0.0～3.5分：80：200から0：100への勾配（水+0.1容量% TFA）：（アセトニトリル/水 9：1+0.1容量% TFA）；3.5から5分：アセトニトリル/水 9：1+0.1容量% TFA；カラム：Chromolith Speed ROD RP18e 50-4.6；波長：220 nm。

## 【0686】

本明細書に開示されている化合物を好ましくは、本明細書に記載の手順に従い、または同様の方法で製造することができる。

## 【0687】

実施例A：注射バイアル

式Iの活性化化合物100 gおよびリン酸水素二ナトリウム5 gの溶液を、二重蒸留水3 l中で、2 Nの塩酸を用いてpH 6.5に調製し、滅菌濾過し、注射バイアルに分取し、無菌条件下に凍結乾燥させ、無菌密封する。各注射バイアルは、活性化化合物5 mgを含有する。

10

## 【0688】

実施例B：坐薬

式Iの活性化化合物20 gの混合物を、大豆レシチン100 gおよびカカオバター1400 gと共に溶融し、型に注ぎ、冷却する。各坐薬は、活性化化合物20 mgを含有する。

## 【0689】

実施例C：溶液

式Iの活性化化合物1 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  9.38 g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  28.48 gおよび塩化ベンズアルコニウム0.1 gからなる二重蒸留水940 ml中の溶液を調製する。これを、pH 6.8に調製し、1 lにし、放射線により滅菌する。この溶液は、点眼剤の形態で使用することができる。

20

## 【0690】

実施例D：軟膏

式Iの活性化化合物500 mgを無菌条件下に、石油ゼリー99.5 gと混合する。

## 【0691】

実施例E：錠剤

式Iの活性化化合物1 kg、ラクトース4 kg、馬鈴薯デンプン1.2 kg、タルク0.2 kgおよびステアリン酸マグネシウム0.1 kgからなる混合物を圧縮して、各錠剤が活性化化合物10 mgを含有するように慣用の方法で錠剤を得る。

30

## 【0692】

実施例F：コーティング錠剤

実施例Eと同様に、錠剤を圧縮し、次いで、スクロース、馬鈴薯デンプン、タルク、トラガカントおよび着色剤を含むコーティング剤を使用して慣用の方法でコーティングする。

## 【0693】

実施例G：カプセル

各カプセルが活性化化合物20 mgを含有するように慣用の方法で、式Iの活性化化合物2 kgを、硬質ゼラチンカプセルに分取する。

40

## 【0694】

実施例H：アンプル

式Iの活性化化合物1 kgの二重蒸留水60 l溶液を無菌濾過し、アンプルに分取し、無菌条件下に凍結乾燥させ、無菌密封する。各アンプルは、活性化化合物10 mgを含有する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 P 13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
		A 6 1 P 19/04	

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 シュティーバー、 フランク

ドイツ連邦共和国 6 9 1 2 1 ハイデルベルク マクス - レガー - シュトラーセ 1 6

(72)発明者 ヨンクツィク、 アルフレット

ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 5 ダルムシュタット シェップ アレー 5 7

(72)発明者 ヘールツェマン、 ギューンター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ゼーハイム - ユーゲンハイム グテンベルクシュトラーセ 6 ベー

(72)発明者 ブフスタラー、 ハンス - ペーター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 7 グリースハイム ネッカーシュトラーセ 6

(72)発明者 ブルクドルフ、 ラルス トーレ

ドイツ連邦共和国 6 0 3 8 9 フランクフルト アム マイン ガベルスベルガーシュトラーセ 2 1

(72)発明者 ラウテンベルク、 ヴィルフリート

ドイツ連邦共和国 6 4 3 5 4 ラインハイム マグデブルガー シュトラーセ 1 3

(72)発明者 グライナー、 ハルトムト

ドイツ連邦共和国 6 4 3 3 1 ヴァイターシュタット クロイツシュトラーセ 5 7

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 4 4 2 7 8 ( U S , A 1 )

米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 1 4 7 5 6 ( U S , A 1 )

国際公開第 0 3 / 0 6 8 2 2 3 ( W O , A 1 )

特表 2 0 0 4 - 5 1 7 0 8 0 ( J P , A )

特表2003-521543(JP,A)  
特表2001-526258(JP,A)  
国際公開第03/099771(WO,A1)  
特表2001-526276(JP,A)  
米国特許出願公開第2004/0048844(US,A1)  
特表2004-530690(JP,A)  
特表2003-514808(JP,A)  
特表2003-519676(JP,A)  
国際公開第03/059258(WO,A1)  
特開2000-143629(JP,A)  
特表2001-515075(JP,A)  
特表2002-505330(JP,A)  
国際公開第99/009845(WO,A1)  
特開平10-193798(JP,A)  
ポーランド国特許発明第147987(PL,B1)  
Manley P. W., Urea derivatives of ST1571 as inhibitor of Bcr-Abl and PDGFR kinases, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2004年, 14(23), p. 5793-5797

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

CAplus/REGISTRY(STN)