

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6173430号
(P6173430)

(45) 発行日 平成29年8月2日(2017.8.2)

(24) 登録日 平成29年7月14日(2017.7.14)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C O 7 D 519/00	3 O 1
A 6 1 K 31/5025	(2006.01)	C O 7 D 519/00	C S P
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 O 5
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	

請求項の数 18 (全 71 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-503825 (P2015-503825)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月27日 (2013. 3. 27)
 (65) 公表番号 特表2015-512429 (P2015-512429A)
 (43) 公表日 平成27年4月27日 (2015. 4. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/056532
 (87) 国際公開番号 W02013/149909
 (87) 国際公開日 平成25年10月10日 (2013.10.10)
 審査請求日 平成28年3月25日 (2016. 3. 25)
 (31) 優先権主張番号 12163170.9
 (32) 優先日 平成24年4月4日 (2012. 4. 4)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 514298139
 バイエル・ファルマ・アクティエンゲゼル
 シャフト
 ドイツ・13353・ベルリン・ミュラー
 シュトラーセ・178
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦
 (72) 発明者 クヌート・アイス
 ドイツ13587ベルリン、フィヒテンヴ
 ェーク1番

最終頁に続く

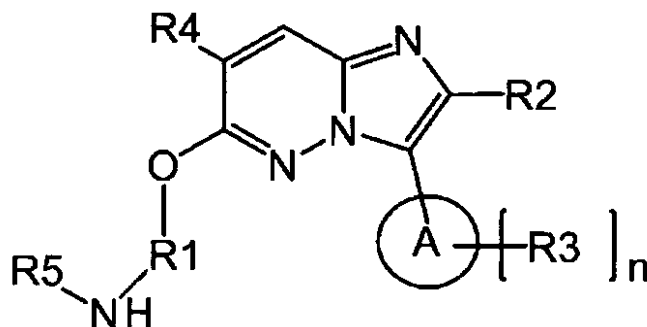
(54) 【発明の名称】 アミノ置換イミダゾピリダジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



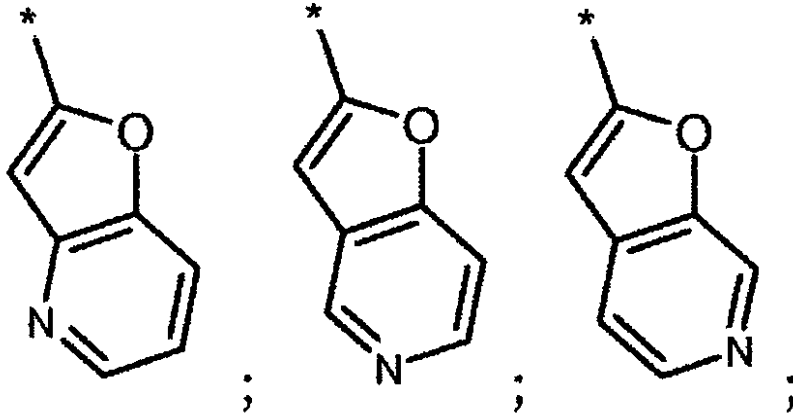
[式中、

【化2】



は、

【化3】



10

20

から選択される基を表し；

ここで、*は、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R1は、直鎖C₁-C₆-アルキル-、分枝C₃-C₆-アルキル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し、これらは、所望により、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-C₁-C₆-アルキルオキシ-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

30

R2は、水素原子を表し；

R3は、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基から選択される置換基を表し；

40

R4は、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シ

50

クロアルキル -、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル -、所望により互いに独立した R 置換基で 1 回以上置換されているアリール -；所望により互いに独立した R 置換基で 1 回以上置換されているヘテロアリール -；- C(=O)NH₂、- C(=O)N(H)R'、- C(=O)N(R')R"、- C(=O)OR'、- NH₂、- NHR'、- N(R')R"、- N(H)C(=O)R'、- N(R')C(=O)R'、- N(H)C(=O)NH₂、- N(H)C(=O)NHR'、- N(H)C(=O)N(R')R"、- N(R')C(=O)NH₂、- N(R')C(=O)NHR'、- N(R')C(=O)N(R')R"、- N(H)C(=O)OR'、- N(R')C(=O)OR'、- NO₂、- N(H)S(=O)R'、- N(R')S(=O)R'、- N(H)S(=O)₂R'、- N(R')S(=O)₂R'、- N=S(=O)(R')R"、- OH、C₁-C₆-アルコキシ -、C₁-C₆-ハロアルコキシ -、- OC(=O)R'、- OC(=O)NH₂、- OC(=O)NHR'、- OC(=O)N(R')R"、- SH、C₁-C₆-アルキル - S -、- S(=O)R'、- S(=O)₂R'、- S(=O)₂NH₂、- S(=O)₂NHR'、- S(=O)₂N(R')R"、- S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を表し；

10

Rは、ハロゲン原子、- CN、C₁-C₆-アルキル -、C₁-C₆-ハロアルキル -、C₂-C₆-アルケニル -、C₂-C₆-アルキニル -、C₃-C₁₀-シクロアルキル -、3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール -、- C(=O)R'、- C(=O)NH₂、- C(=O)N(H)R'、- C(=O)N(R')R"、- C(=O)OR'、- NH₂、- NHR'、- N(R')R"、- N(H)C(=O)R'、- N(R')C(=O)R'、- N(H)C(=O)NH₂、- N(H)C(=O)NHR'、- N(H)C(=O)N(R')R"、- N(R')C(=O)NH₂、- N(R')C(=O)NHR'、- N(R')C(=O)N(R')R"、- N(H)C(=O)OR'、- N(R')C(=O)OR'、- NO₂、- N(H)S(=O)R'、- N(R')S(=O)R'、- N(H)S(=O)₂R'、- N(R')S(=O)₂R'、- N=S(=O)(R')R"、- OH、C₁-C₆-アルコキシ -、C₁-C₆-ハロアルコキシ -、- OC(=O)R'、- OC(=O)NH₂、- OC(=O)NHR'、- OC(=O)N(R')R"、- SH、C₁-C₆-アルキル - S -、- S(=O)R'、- S(=O)₂R'、- S(=O)₂NH₂、- S(=O)₂NHR'、- S(=O)₂N(R')R"、- S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を表し；

20

R'およびR"は、互いに独立して、C₁-C₆-アルキル -、C₃-C₁₀-シクロアルキル -、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

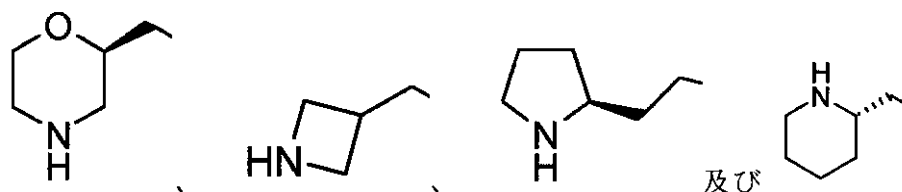
R₅は、C₁-C₆-アルキル -、C₁-C₆-ハロアルキル -、C₂-C₆-アルケニル -、C₂-C₆-アルキニル -、C₃-C₁₀-シクロアルキル -、C₃-C₁₀-シクロアルキル - C₁-C₆-アルキル -、アリール -、- C(=O)NH₂、- C(=O)N(H)R'、- C(=O)N(R')R"、- S(=O)R'、- S(=O)₂R'基から選択される置換基を表すか；

30

あるいは、

R₅-NH-R₁-が、

【化 4】



40

から成る群から選択される第 2 級アミン基を表し；

nは、整数 0、1、2、3、4 または 5 を表す。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩

【請求項 2】

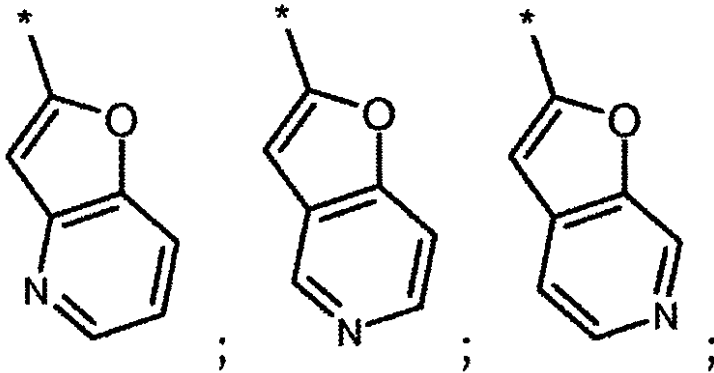
50

【化5】



が、

【化6】



10

20

から選択される基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R1が、直鎖C₁-C₆-アルキル-、分枝C₃-C₆-アルキル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-C₁-C₆-アルキルオキシ-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

30

R2が、水素原子を表し；

R3が、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-基から選択される置換基を表し；

R4が、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、

40

50

、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基から選択される置換基を表し；

Rが、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基から選択される置換基を表し；

10

R'およびR"が、互いに独立して、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

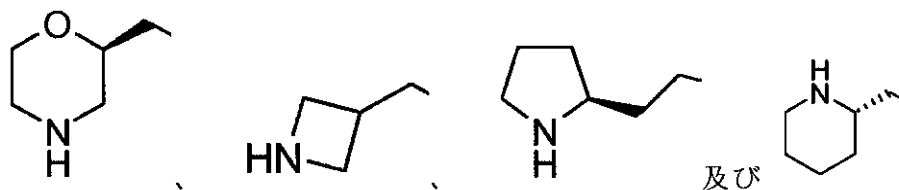
R5が、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_1 - C_6$ -ハロアルキル-、 $C_2 - C_6$ -アルケニル-、 $C_2 - C_6$ -アルキニル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル- $C_1 - C_6$ -アルキル-、アリール-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基から選択される置換基を表すか；

20

あるいは

R5-NH-R1-が、

【化7】



30

から成る群から選択される第2級アミン基を表し；

nが、整数0、1、2、3、4または5を表す、

請求項1に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩。

【請求項3】

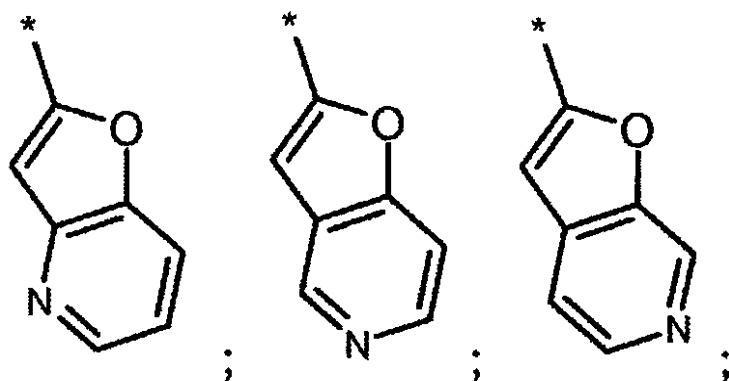
40

【化8】



が、

【化9】



10

から選択される基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R1が、直鎖C₁-C₆-アルキル-、分枝C₃-C₆-アルキル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-C₁-C₆-アルキルオキシ-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

20

R2が、水素原子を表し；

R3が、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-基から選択される置換基を表し；

30

R4が、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-基から選択される置換基を表し；

Rが、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基から選択される置換基を表し；

40

R'およびR''が、互いに独立して、C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

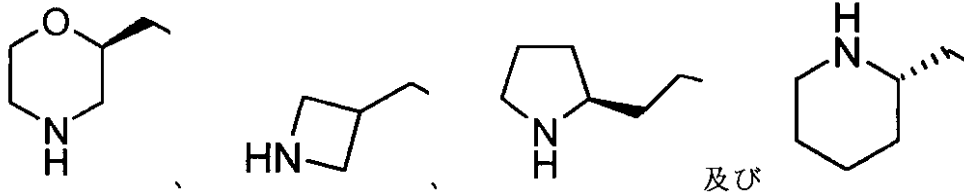
50

R 5 が、C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - ハロアルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、C₂ - C₆ - アルキニル -、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル -、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - C₁ - C₆ - アルキル -、アリール -、- C(=O)NH₂、- C(=O)N(H)R'、- C(=O)N(R')R''、- S(=O)R'、- S(=O)₂R' 基から選択される置換基を表すか；

あるいは、

R 5 - NH - R1 - が、

【化 1 0】



10

から成る群から選択される第 2 級アミン基を表し；

n が、整数 0 または 1 を表す、

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩。

20

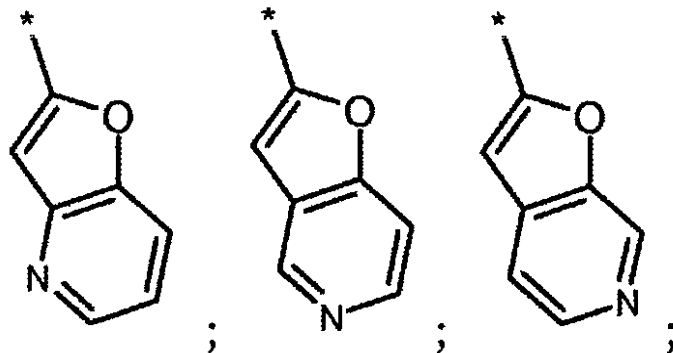
【請求項 4】

【化 1 1】



が、

【化 1 2】



30

40

から選択される基を表し、

ここで、* が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R 1 が、直鎖 C₁ - C₅ - アルキル -、分枝 C₃ - C₅ - アルキル - または C₄ - C₆ - シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、C₁ - C₆ - アルキル - 基または所望により互いに独立した R 置換基で 1 回以上置換されているアリール - 基から選択される互いに独立した置換基で 1 回以上置換されており；

R 2 が、水素原子を表し；

R 3 が、ハロゲン原子、- CN、C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - ハロアルキル -、- OH、C₁ - C₆ - アルコキシ -、C₁ - C₆ - ハロアルコキシ - 基から選択される置換基を表し；

50

R⁴が、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-基から選択される置換基を表し；

Rが、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R"、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R"、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R"、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R"、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R"、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R"、-S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を表し；

10

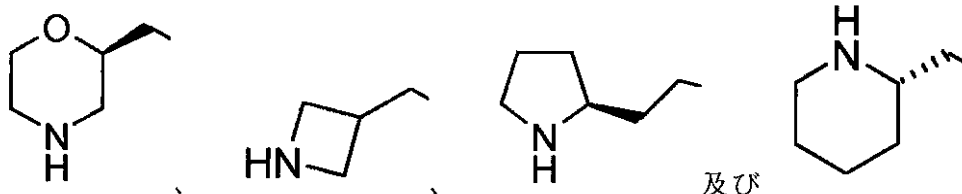
R'およびR"が、互いに独立して、C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

R⁵が、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル-、アリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基から選択される置換基を表すか；

20

R⁵-NH-R¹-が、

【化13】



30

から成る群から選択される第2級アミン基を表し、

nが、整数0または1を表す、

請求項1、2または3の何れか1項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩。

【請求項5】

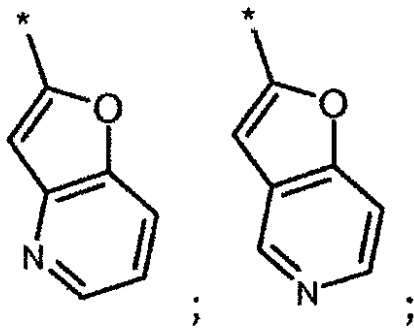
【化14】



40

が、

【化 1 5】



10

から選択される基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R 1が、直鎖C₁ - C₅ - アルキル -、分枝C₃ - C₅ - アルキル - またはC₄ - C₆ - シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、C₁ - C₆ - アルキル - 基または所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリアル - 基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

R 2が、水素原子を表し；

R 3が、C₁ - C₆ - アルコキシ - 基から選択される置換基を表し；

20

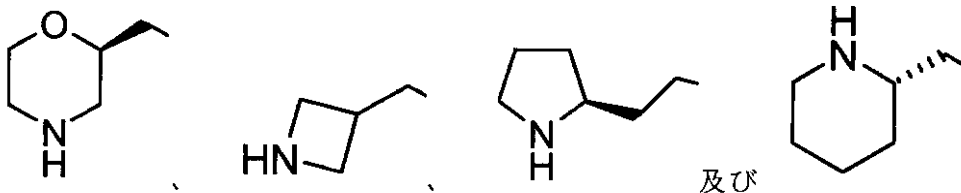
R 4が、水素原子を表し；

R が、ハロゲン原子から選択される置換基を表し；

R 5が、C₁ - C₆ - アルキル -、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - 基から選択される置換基を表すか；

R 5 - NH - R 1 - が、

【化 1 6】



30

から成る群から選択される第2級アミン基を表し；

nが、整数0または1を表す、

請求項1～4の何れか1項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩。

【請求項6】

3 - (4 - メトキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - 6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イルメトキシ]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン；

40

6 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 3 - (4 - メトキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - b] - ピリダジン；

1 - {[3 - (4 - メトキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン - 6 - イル]オキシ} - N - メチルプロパン - 2 - アミン；

3 - (フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - 6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イルメトキシ]イミダゾ[1, 2 - b] - ピリダジン；

3 - (フロ[3, 2 - b]ピリジン - 2 - イル) - 6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イルメトキシ]イミダゾ[1, 2 - b] - ピリダジン；

3 - (フロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - 6 - {2 - [(2 S) - ピロリジン - 2 - イル]

50

エトキシ}イミダゾ[1,2-b]-ピリダジン；

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-{[3-(4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]-ピリダジン-6-イル]オキシ}エチル]シクロプロパンアミン；および

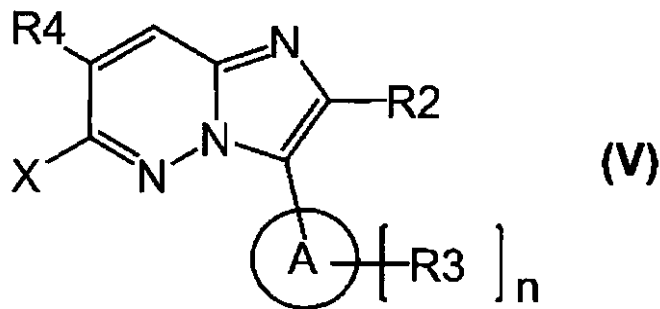
3-(4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-6-[(2S)-ピペリジン-2-イルメトキシ]イミダゾ[1,2-b]-ピリダジン

からなる群から選択される、請求項1～5の何れか1項に記載の化合物、その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩。

【請求項7】

請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物の製造方法であって、一般式(V)：

【化17】



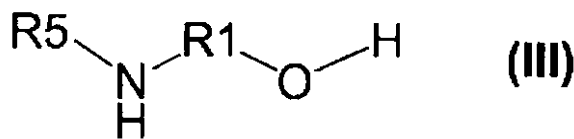
[式中、

A、R2、R3、R4およびnは、請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義した通りであり、

Xは、ハロゲン原子またはパーフルオロアルキルスルホネート基を表す。]

の中間体化合物を、一般式(III)：

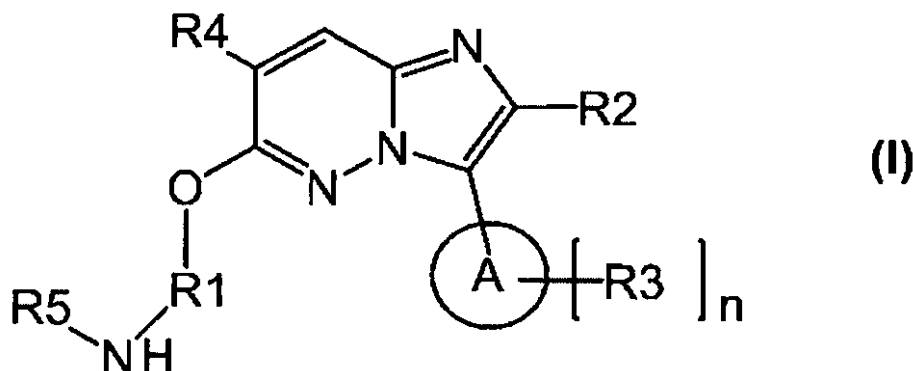
【化18】



[式中、R1およびR5は、請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義したものである。]

の化合物と反応させ、一般式(I)：

【化19】



10

20

30

40

50

[式中、A、R1、R2、R3、R4、R5およびnは、請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物について定義した通りである。]

の化合物を得る工程を含む方法。

【請求項8】

Xが塩素、臭素もしくはヨウ素原子またはトリフルオロメチルスルホネート基もしくはノナフルオロブチルスルホネート基を表す、請求項7に記載の製造方法。

【請求項9】

請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、および、薬学的に許容される希釈剤または担体を含む医薬組成物。

10

【請求項10】

疾患の処置または予防に使用するための、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

疾患が、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

疾患が、白血病、骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、脳腫瘍、脳転移、胸部の腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍、他の婦人科腫瘍、腎腫瘍、膀胱腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、もしくは肉腫、ならびに/またはその転移である、請求項11に記載の医薬組成物。

20

【請求項13】

請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物から選択される1種以上の第1活性成分；および
化学療法抗癌剤から選択される1種以上の第2活性成分
を含む医薬組み合わせ剤。

【請求項14】

疾患を予防または処置する医薬を製造するための、請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩の使用。

【請求項15】

当該疾患が、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である、請求項14に記載の使用。

30

【請求項16】

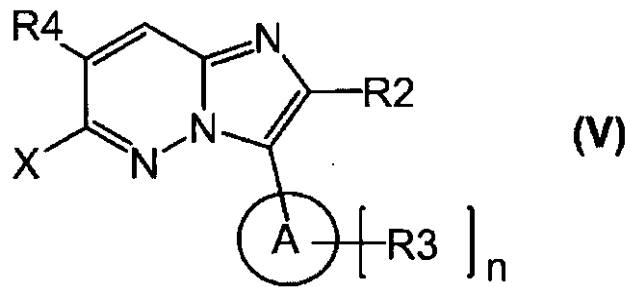
当該疾患が、白血病、骨髓異形成症候群、悪性リンパ腫、頭頸部腫瘍、脳腫瘍、脳転移、胸部の腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺腫瘍、他の婦人科腫瘍、腎腫瘍、膀胱腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、もしくは肉腫、ならびに/またはその転移である、請求項15に記載の使用。

【請求項17】

請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)の化合物を製造するための、一般式(V)
:

40

【化 2 0】



10

[式中、

A、R₂、R₃、R₄およびnは、請求項1～6の何れか1項に記載の一般式(I)について定義した通りであり、

Xは、ハロゲン原子または、パーフルオロアルキルスルホネート基を表す。]

の化合物の使用。

【請求項18】

Xが塩素、臭素もしくはヨウ素原子またはトリフルオロメチルスルホネート基もしくはノナフルオロブチルスルホネート基を表す、請求項17に記載の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載し、かつ定義した一般式(I)のアミノ置換イミダゾピリダジン化合物、当該化合物を製造する方法、当該化合物の製造に有用な中間体化合物、当該化合物を含む医薬組成物および組合せ剤、単一の薬物としてまたは他の活性成分との組み合わせで、疾患、特に過剰増殖性および/または血管新生障害を処置または予防するための医薬組成物を製造するための当該化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

本発明は、MKNK1キナーゼ(MAPキナーゼ相互作用キナーゼ、Mnk1としても知られる)およびMKNK2キナーゼ(MAPキナーゼ相互作用キナーゼ、Mnk2としても知られる)を阻害する化合物に関する。ヒトMKNKは、選択的スプライシングによって、2つの遺伝子(遺伝子記号：MKNK1およびMKNK2)によってコードされる4つのタンパク質の群を含む。b型は、C末端に位置するMAPキナーゼ結合ドメインを欠いている。MKNK1とMKNK2の触媒ドメインは非常に類似しており、サブドメインVIに独特のDFD(Asp-Phe-Asp)モチーフを含み、他のタンパク質キナーゼでは、通常DFG(Asp-Phe-Gly)であり、これは、ATP結合を変化させることを示唆している[Jauch et al., Structure 13, 1559-1568, 2005 および Jauch et al., EMBO J25, 4020-4032, 2006]。MKNK1aは、JNK1ではなく、ERKおよびp38MAPキナーゼに結合して活性化される。MKNK2aは、ERKに結合して、それのみによって活性化される。MKNK1bは全ての条件下で低い活性を有し、MKNK2bは、ERKまたはp38MAPキナーゼから独立した基礎活性(basal activity)を有する[Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008]。

30

40

【0003】

MKNKは、真核生物翻訳開始因子4E(eIF4E)、ヘテロ核RNA結合タンパク質A1(hnRNP A1)、ポリピリミジントラクト結合タンパク質関連スプライシング因子(PSF)、細胞質ホスホリパーゼA2(cPLA2)およびSprouty2(hSPRY2)をリン酸化することが示された[Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-

50

5374, May 1, 2008].

【 0 0 0 4 】

e I F 4 E は、ノックアウトマウス試験で示された通り、多くの癌で増幅され、専ら M K N K タンパク質によってリン酸化される癌遺伝子である [Konicek et al., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008; Ueda et al., Mol Cell Biol 24, 6539-6549, 2004]。e I F 4 E は、細胞 m R N A の翻訳を可能とする際に極めて重要な役割を有する。e I F 4 E は、細胞 m R N A の 5'末端の 7 - メチルグアノシンキャップに結合し、e I F 4 G および e I F 4 A を含む e I F 4 F 複合体の一部として、それらをリボソームに運ぶ。全てのキャップされた m R N A が、翻訳に e I F 4 E を必要とするが、m R N A のプールは、翻訳について e I F 4 E 活性上昇に非常に依存している。これらのいわゆる “弱い m R N A ” は、その長く複雑な 5' U T R 領域のために、通常は、あまり効果的に翻訳されず、これらは、V E G F、F G F - 2、c - M y c、サイクリン D 1、サバイピン、B C L - 2、M C L - 1、M M P - 9、ヘパラナーゼなどを含む悪性腫瘍の全ての局面で重要な役割を果たすタンパク質をコードする。e I F 4 E の発現および機能は、多種のヒト癌で増加し、疾患の進行に直接関係する [Konicek et al., Cell Cycle 7:16, 2466-2471, 2008]。

10

【 0 0 0 5 】

M K N K 1 および M K N K 2 は、e I F 4 E を Ser209 でリン酸化することが知られている唯一のキナーゼである。全翻訳速度は、e I F 4 E リン酸化に影響されないが、e I F 4 E リン酸化が、最終的に、より効果的な “弱い m R N A ” の翻訳を可能とするポリソーム (すなわち 1 個の m R N A 上の複数のリボソーム) の形成に寄与することが示唆されている [Buxade M et al., Frontiers in Bioscience 5359-5374, May 1, 2008]。あるいは、M K N K タンパク質による e I F 4 E のリン酸化は、開始コドンの位置に付くために、4 8 S 複合体が “弱い m R N A ” に沿って移動できるように、e I F 4 E が 5' キャップから放れるのを容易にするのかもしれない [Blagden SP and Willis AE, Nat Rev Clin Oncol. 8(5):280-91, 2011]。従って、増大した e I F 4 E リン酸化から、非小細胞肺癌患者における予後不良が予測される [Yoshizawa et al., Clin Cancer Res. 16(1):240-8, 2010]。マウスの胚線維芽細胞において、キナーゼ機能欠失型 (kinase-dead) M K N K 1 ではなく構成的に活性な M K N K 1 の過剰発現が腫瘍形成を加速することから、さらなるデータが発癌における M K N K 1 の機能的役割を示している [Chrestensen C. A. et al., Genes Cells 12, 1133-1140, 2007]。さらに、M K N K タンパク質のリン酸化増加と活性亢進は、乳癌における H E R 2 の過剰発現と相関する [Chrestensen, C. A. et al., J. Biol. Chem. 282, 4243-4252, 2007]。キナーゼ機能欠失型ではなく構成的に活性な M K N K 1 はまた、マウスで腫瘍を生じさせる E μ - M y c トランスジェニック造血幹細胞を用いたモデルにおいて腫瘍成長を加速させた。S209D 変異を有する e I F 4 E を分析したとき、同等の結果を達成した。S209D 変異は、M K N K 1 リン酸化部位でのリン酸化を模倣する。対照的に、e I F 4 E のリン酸化不可能な形態は腫瘍成長を減弱させた [Wendel HG, et al., Genes Dev. 21(24):3232-7, 2007]。e I F 4 E リン酸化を遮断する選択的 M K N K 阻害剤は、アポトーシスを誘発し、インビトロで癌細胞の増殖および軟寒天成長を抑制する。この阻害剤は、体重に影響を及ぼすことなく、実験的 B 1 6 黒色腫肺転移の増殖および皮下 H C T 1 1 6 結腸癌異種移植片腫瘍の成長を抑制する [Konicek et al., Cancer Res. 71(5):1849-57, 2011]。要約すると、M K N K タンパク質活性を介した e I F 4 E リン酸化は、細胞増殖および生存を促進することができ、悪性形質転換に重大なものである。M K N K 活性の阻害は、扱い易い癌治療アプローチを提供し得る。

20

30

40

【 0 0 0 6 】

WO 2007/025540 A2 (Bayer Schering Pharma AG) は、キナーゼ阻害剤、特に P K C (タンパク質キナーゼ C) 阻害剤、特に P K C 阻害剤としての、置換イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジンに関する。

【 0 0 0 7 】

WO 2007/025090 A2 (Kalypsis, Inc.) は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (M A P K) / 細胞外シグナル制御タンパク質キナーゼ (E r k) キナーゼ (“ M E K ” と略す)

50

の阻害剤として有用なヘテロ環化合物に関する。特に、WO 2007/025090 A2は、とりわけイミダゾ[1,2-b]ピリダジンに関する。

【0008】

WO 2007/013673 A1 (Astellas Pharma Inc.)は、リンパ球タンパク質チロシンキナーゼ (“ L C K ” と略す)の阻害剤としての縮合ヘテロ環に関する。特に、WO 2007/013673 A1は、とりわけイミダゾ[1,2-b]ピリダジンに関する。

【0009】

WO 2007/147646 A1 (Bayer Schering Pharma AG)は、キナーゼ阻害剤、特に P K C (タンパク質キナーゼ C)阻害剤、特に P K C 阻害剤としての、オキソ置換イミダゾ[1,2-b]ピリダジンに関する。

10

【0010】

WO 2008/025822 A1 (Cellzome (UK) Ltd.)は、キナーゼ阻害剤としてのジアゾロジアジン誘導体に関する。特に、WO 2008/025822 A1は、キナーゼ阻害剤としての、特に誘導性 T 細胞キナーゼ (“ I t k ” と略す)阻害剤としての、イミダゾ[1,2-b]ピリダジンに関する。

【0011】

WO 2008/030579 A2 (Biogen Idec MA Inc.)は、インターロイキン - 1 (I L - 1) 受容体関連キナーゼ (“ I R A K ” と略す)のモジュレーターに関する。特に、WO 2008/030579 A2は、とりわけイミダゾ[1,2-b]ピリダジンに関する。

【0012】

WO 2008/058126 A2 (Supergen, Inc.)は、とりわけ、タンパク質キナーゼ阻害剤、特に P I M キナーゼ阻害剤としての、イミダゾ[1,2-b]ピリダジン誘導体に関する。

20

WO 2009/060197 A1 (Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas (C N I O)) は、タンパク質キナーゼ阻害剤、例えば P I M ファミリーキナーゼ阻害剤としての、イミダゾピリダジンに関する。

【0013】

US 4,408,047 (Merck & Co., Inc.)は、とりわけ、 β -アドレナリン遮断活性を有する 3 - アミノ - 2 - O R - プロボキシ置換基を有する、イミダゾピリダジンに関する。

WO 03/018020 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.)は、とりわけ、イミダゾ[1,2-b]-ピリダジンである化合物を含む、c - J u n N 末端キナーゼに対する阻害剤に関する。

30

【0014】

WO 2008/052734 A1 (Novartis AG)は、抗炎症剤としてのヘテロ環化合物に関する。特に、該化合物は、とりわけ、イミダゾ[1,2-b]ピリダジンである。該化合物は、A L K - 5 および / または A L K - 4 受容体が介在する疾患を処置するのに有用であり、また、P I 3 K 受容体、J A K - 2 受容体および T R K 受容体が介在する疾患を処置するのに有用である。

【0015】

WO 2008/072682 A1 (Daiichi Sankyo Company, Limited)は、T N F - 産生を阻害する作用を有し、炎症性疾患および / または自己免疫疾患の病理学的モデルで効果を示すイミダゾ[1,2-b]ピリダジン誘導体に関する。

40

【0016】

WO 2008/079880 A1 (Alcon Research, Ltd.)は、緑内障および高眼圧症を処置するための R h o - キナーゼ阻害剤としての 6 - アミノイミダゾ[1,2-b]ピリダジンアナログに関する。

【0017】

WO 2009/091374 A2 (Amgen Inc.)は、縮合ヘテロ環誘導体に関する。選択された化合物は、疾患、例えば肝細胞増殖因子 (“ H G F ”) 疾患の予防および処置に有効である。

【0018】

J. Med. Chem., 2005, 48, 7604-7614は、“ Structural Basis of Inhibitor Specific

50

ity of the Protooncogene Proviral Insertion Site in Moloney Murine Leukemia Virus (P I M - 1) Kinase” という表題の論文であり、とりわけ、それに記載された研究で用いられる阻害剤の構造としてイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジンを開示している。

【0019】

J. Med. Chem., 2010, 53, 6618-6628は、“Discovery of Mitogen-Activated Protein Kinase-Interacting Kinase 1 Inhibitors by a Comprehensive Fragment-Oriented Virtual Screening Approach” という表題の論文であり、とりわけ、表1に、MKNK-1阻害剤と確認された化合物として、幾つかの特定のイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジンを開示している。

【0020】

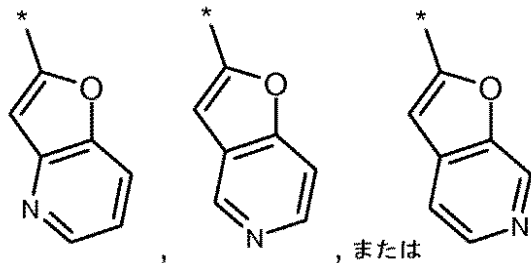
Cancer Res March 1, 2011, 71, 1849-1857は、“Therapeutic inhibition of MAP kinase interacting kinase blocks eukaryotic initiation factor 4E phosphorylation and suppresses outgrowth of experimental lung metastases” という表題の論文であり、とりわけ、既知の抗菌剤であるセルコスポラミドが、MKNK1の阻害剤であることを開示している。

【0021】

しかし、上記先行文献は、本明細書に定義した本発明の一般式(I)の特定の置換イミダゾピリダジン化合物、すなわち、本明細書に記載し、かつ定義した、

3位に、

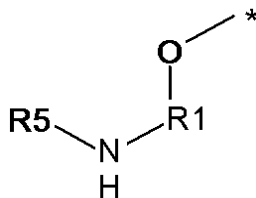
【化1】



(式中、*は、当該基の分子の残りへの結合点を示す、
の基を有し、

6位に、構造：

【化2】



(式中、

*は、当該基の分子の残りへの結合点を示し、

R1は、直鎖C₁ - C₆ - アルキル - 、分枝C₃ - C₆ - アルキル - またはC₃ - C₆ - シクロアルキル - 基を表し、これらは、所望により、本明細書で定義した通りに置換されており、

R5は、本明細書で定義した置換基を表すか、

あるいは、それが結合している窒素原子およびR1の炭素原子と一体となって、本明細書で定義した3～7員環状第2級アミン基を形成する。)

の基を有するイミダゾ[1, 2 - b]ピリダジニル部分を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物または塩、またはそれらの混合物(以後、“本発明の化合物”と呼ぶ)またはそれらの薬理的活性を記載していない。

【発明の概要】

【 0 0 2 2 】

本発明は、本発明の化合物が驚くべきかつ有利な特性を有することを見出し、その事実が本発明の基礎となっている。

【 0 0 2 3 】

特に、本発明の化合物は、驚くべきことに、MKNK - 1 キナーゼを有効に阻害することが分かった。従って、本発明の化合物は、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答の疾患、または、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答を伴う疾患、特に制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答がMKNK - 1 キナーゼによって媒介される疾患、例えば血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、消化器腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫および/またはその転移の処置または予防に用いられ得る。

10

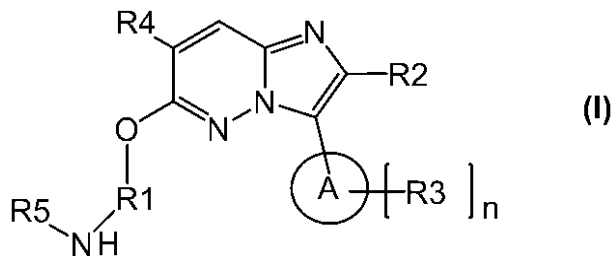
【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 4 】

本発明の説明

第一の局面に従って、本発明は、一般式 (I) :

【 化 3 】



20

[式中、

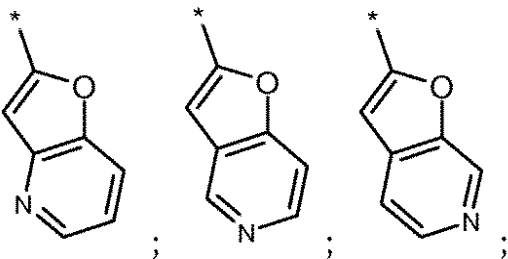
【 化 4 】



30

は、

【 化 5 】



40

から選択される基を表し；

ここで、* は、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R 1 は、直鎖 C₁ - C₆ - アルキル -、分枝 C₃ - C₆ - アルキル - または C₃ - C₆ - シクロアルキル基を表し、これらは、所望により、ハロゲン原子、-CN、C₁ - C₆ - アルキル -、C₁ - C₆ - ハロアルキル -、C₂ - C₆ - アルケニル -、C₂ - C₆ - アルキニル -、C₃ - C₁₀ - シクロアルキル - ；所望により互いに独立した R 置換基で 1 回以上置換されているアリール - ；所望により互いに独立した R 置換基で 1 回以上置換されているアリール - C₁ - C₆ - アルキルオキシ - ；所望により互いに独立した R 置換基

50

で1回以上置換されているヘテロアリール - ; - C(=O)NH₂、 - C(=O)N(H)R'、
 - C(=O)N(R')R"、 - C(=O)OH、 - C(=O)OR'、 - NH₂、 - NHR'、 -
 N(R')R"、 - N(H)C(=O)R'、 - N(R')C(=O)R'、 - OH、 C₁ - C₆ - アル
 コキシ -、 C₁ - C₆ - ハロアルコキシ -、 - OC(=O)R'、 - OC(=O)NH₂、 -
 OC(=O)NHR'、 - OC(=O)N(R')R"、 - SH、 C₁ - C₆ - アルキル - S - 基
 から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており ;

【0025】

R₂は、水素原子を表し ;

R₃は、ハロゲン原子、 - CN、 C₁ - C₆ - アルキル -、 C₁ - C₆ - ハロアルキル -
 、 C₂ - C₆ - アルケニル -、 C₂ - C₆ - アルキニル -、 - C(=O)R'、 - C(=O) 10
 NH₂、 - C(=O)N(H)R'、 - C(=O)N(R')R"、 - NH₂、 - NHR'、 - N(R'
)R"、 - N(H)C(=O)R'、 - N(R')C(=O)R'、 - N(H)C(=O)NH₂、 - N(H)
)C(=O)NHR'、 - N(H)C(=O)N(R')R"、 - N(R')C(=O)NH₂、 - N(R')
 C(=O)NHR'、 - N(R')C(=O)N(R')R"、 - N(H)C(=O)OR'、 - N(R')C
 (=O)OR'、 - NO₂、 - N(H)S(=O)R'、 - N(R')S(=O)R'、 - N(H)S(=
 O)₂R'、 - N(R')S(=O)₂R'、 - N=S(=O)(R')R"、 - OH、 C₁ - C₆ - アル
 コキシ -、 C₁ - C₆ - ハロアルコキシ -、 - OC(=O)R'、 - SH、 C₁ - C₆ -
 アルキル - S -、 - S(=O)R'、 - S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂
 NHR'、 - S(=O)₂N(R')R"、 - S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を
 表し ; 20

R₄は、水素原子、ハロゲン原子、 - CN、 C₁ - C₆ - アルキル -、 C₁ - C₆ - ハロ
 アルキル -、 C₂ - C₆ - アルケニル -、 C₂ - C₆ - アルキニル -、 C₃ - C₁₀ - シ
 クロアルキル -、 3 ~ 10員ヘテロシクロアルキル -、 所望により互いに独立したR置換
 基で1回以上置換されているアリール - ; 所望により互いに独立したR置換基で1回以上
 置換されているヘテロアリール - ; - C(=O)NH₂、 - C(=O)N(H)R'、 - C(=O)
)N(R')R"、 - C(=O)OR'、 - NH₂、 - NHR'、 - N(R')R"、 - N(H)C(=O)
)R'、 - N(R')C(=O)R'、 - N(H)C(=O)NH₂、 - N(H)C(=O)NHR'、 -
 N(H)C(=O)N(R')R"、 - N(R')C(=O)NH₂、 - N(R')C(=O)NHR'、 -
 N(R')C(=O)N(R')R"、 - N(H)C(=O)OR'、 - N(R')C(=O)OR'、 - NO
 2、 - N(H)S(=O)R'、 - N(R')S(=O)R'、 - N(H)S(=O)₂R'、 - N(R') 30
 S(=O)₂R'、 - N=S(=O)(R')R"、 - OH、 C₁ - C₆ - アルコキシ -、 C₁ -
 C₆ - ハロアルコキシ -、 - OC(=O)R'、 - OC(=O)NH₂、 - OC(=O)NHR'
 、 - OC(=O)N(R')R"、 - SH、 C₁ - C₆ - アルキル - S -、 - S(=O)R'、 -
 S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH₂、 - S(=O)₂NHR'、 - S(=O)₂N(R')R"、
 - S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を表し ;

【0026】

Rは、ハロゲン原子、 - CN、 C₁ - C₆ - アルキル -、 C₁ - C₆ - ハロアルキル -、
 C₂ - C₆ - アルケニル -、 C₂ - C₆ - アルキニル -、 C₃ - C₁₀ - シクロアルキル
 -、 3 ~ 10員ヘテロシクロアルキル -、 アリール -、 ヘテロアリール -、 - C(=O)R' 40
 、 - C(=O)NH₂、 - C(=O)N(H)R'、 - C(=O)N(R')R"、 - C(=O)OR'
 、 - NH₂、 - NHR'、 - N(R')R"、 - N(H)C(=O)R'、 - N(R')C(=O)R'、
 - N(H)C(=O)NH₂、 - N(H)C(=O)NHR'、 - N(H)C(=O)N(R')R"、 -
 N(R')C(=O)NH₂、 - N(R')C(=O)NHR'、 - N(R')C(=O)N(R')R"、 -
 N(H)C(=O)OR'、 - N(R')C(=O)OR'、 - NO₂、 - N(H)S(=O)R'、 - N
 (R')S(=O)R'、 - N(H)S(=O)₂R'、 - N(R')S(=O)₂R'、 - N=S(=O)(
 R')R"、 - OH、 C₁ - C₆ - アルコキシ -、 C₁ - C₆ - ハロアルコキシ -、 - OC(
 =O)R'、 - OC(=O)NH₂、 - OC(=O)NHR'、 - OC(=O)N(R')R"、 - S
 H、 C₁ - C₆ - アルキル - S -、 - S(=O)R'、 - S(=O)₂R'、 - S(=O)₂NH
 2、 - S(=O)₂NHR'、 - S(=O)₂N(R')R"、 - S(=O)(=NR')R"基から選
 択される置換基を表し ; 50

R'およびR"は、互いに独立して、C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

R₅は、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル-、アリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基から選択される置換基を表すか；

あるいは、それが結合している窒素原子およびR₁の炭素原子と一体となって、3~7員環状第2級アミン基を形成し、該基は、所望によりハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、アリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R"、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R"、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R"、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R"基から選択される置換基で置換されており；

nは、整数0、1、2、3、4または5を表す。]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0027】

本明細書に記載する用語は、好ましくは、次の意味を有する。

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

【0028】

用語“C₁-C₆-アルキル”は、好ましくは、1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和一価炭化水素基を意味すると理解されるべきであり、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチルまたは1,2-ジメチルブチル基またはその異性体である。特に、当該基は、1個、2個、3個または4個の炭素原子を有し(“C₁-C₄-アルキル”)、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基であり、より具体的には、1個、2個または3個の炭素原子を有し(“C₁-C₃-アルキル”)、例えばメチル、エチル、n-プロピル-またはイソプロピル基である。

【0029】

用語“ハロ-C₁-C₆-アルキル”は、好ましくは、用語“C₁-C₆-アルキル”が上で定義したものであり、かつ、1個以上の水素原子が、同一または異なるハロゲン原子によって、すなわち互いに独立しているハロゲン原子によって、置き換えられている直鎖または分枝鎖の飽和一価炭化水素基を意味すると理解されるべきである。特に、当該ハロゲン原子はFである。当該ハロ-C₁-C₆-アルキル基は、例えば、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃または-CH₂CF₃である。

【0030】

10

20

30

40

50

用語“ $C_1 - C_6$ -アルコキシ”は、好ましくは、式： $-O$ -アルキル(ここで、用語“アルキル”は上で定義したものである。)の直鎖または分枝鎖の飽和一価炭化水素基を意味すると理解されるべきであり、例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシまたは n -ヘキソキシ基またはその異性体である。

【0031】

用語“ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ”は、好ましくは、1個以上の水素原子が同一または異なるハロゲン原子によって置き換えられている、上で定義した直鎖または分枝鎖の飽和一価 $C_1 - C_6$ -アルコキシ基を意味すると理解されるべきである。特に、当該ハロゲン原子はFである。当該ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ基は、例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2CF_3$ または $-OCH_2CF_3$ である。

10

【0032】

用語“ $C_1 - C_6$ -アルコキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル”は、好ましくは、1個以上の水素原子が、上で定義した同一または異なる $C_1 - C_6$ -アルコキシ基によって置き換えられている、上で定義した直鎖または分枝鎖の飽和一価アルキル基を意味すると理解されるべきであり、例えばメトキシアルキル、エトキシアルキル、プロピルオキシアルキル、イソプロポキシアルキル、ブトキシアルキル、イソブトキシアルキル、*tert*-ブトキシアルキル、*sec*-ブトキシアルキル、ペンチルオキシアルキル、イソペンチルオキシアルキル、ヘキシルオキシアルキル基であり、ここで、用語“ $C_1 - C_6$ -アルキル”は、上で定義したものであるか、またはその異性体である。

20

【0033】

用語“ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル”は、好ましくは、1個以上の水素原子が同一または異なるハロゲン原子によって置き換えられている、上で定義した直鎖または分枝鎖の飽和一価 $C_1 - C_6$ -アルコキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル基を意味すると理解されるべきである。特に、当該ハロゲン原子はFである。当該ハロ- $C_1 - C_6$ -アルコキシ- $C_1 - C_6$ -アルキル基は、例えば、 $-CH_2CH_2OCF_3$ 、 $-CH_2CH_2OCHF_2$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2F$ 、 $-CH_2CH_2OCF_2CF_3$ または $-CH_2CH_2OCH_2CF_3$ である。

【0034】

用語“ $C_2 - C_6$ -アルケニル”は、好ましくは、1個以上の二重結合を含み、かつ、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する、特に2個または3個の炭素原子を有する(“ $C_2 - C_3$ -アルケニル”)、直鎖または分枝鎖の一価炭化水素基を意味すると理解されるべきであり、当該アルケニル基が1個より多い二重結合を含む場合、当該二重結合は互いに孤立していても共役していてもよいと理解される。当該アルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、(E)-2-メチルビニル、(Z)-2-メチルビニル、ホモアリル、(E)-ブタ-2-エニル、(Z)-ブタ-2-エニル、(E)-ブタ-1-エニル、(Z)-ブタ-1-エニル、ペンタ-4-エニル、(E)-ペンタ-3-エニル、(Z)-ペンタ-3-エニル、(E)-ペンタ-2-エニル、(Z)-ペンタ-2-エニル、(E)-ペンタ-1-エニル、(Z)-ペンタ-1-エニル、ヘキサ-5-エニル、(E)-ヘキサ-4-エニル、(Z)-ヘキサ-4-エニル、(E)-ヘキサ-3-エニル、(Z)-ヘキサ-3-エニル、(E)-ヘキサ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-2-エニル、(E)-ヘキサ-1-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、イソプロペニル、2-メチルプロパ-2-エニル、1-メチルプロパ-2-エニル、2-メチルプロパ-1-エニル、(E)-1-メチルプロパ-1-エニル、(Z)-1-メチルプロパ-1-エニル、3-メチルブタ-3-エニル、2-メチルブタ-3-エニル、1-メチルブタ-3-エニル、3-メチルブタ-2-エニル、(E)-2-メチルブタ-2-エニル、(Z)-2-メチルブタ-2-エニル、(E)-1-メチルブタ-2-エニル、(Z)-1-メチルブタ-2-エニル、(E)-3-メチルブタ-1-エニル、(Z)-3-メチルブタ-1-エニル、(E)-2-メチルブタ-1-エニル、(Z)-2-メチルブタ-1-エニル、(E)-1-メチルブタ-1-エニル、(Z)-1-メチルブタ-1-エニル、1,1-ジメチルプロパ-2-エニル、1-エチルプロパ-1-エニル

30

40

50

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

【 0 0 3 5 】

用語 “ C₂ - C₆ - アルキニル ” は、好ましくは、 1 個以上の三重結合を含み、かつ、
 2 個、 3 個、 4 個、 5 個または 6 個の炭素原子を含む、特に 2 個または 3 個の炭素原子を
 含む (“ C₂ - C₃ - アルキニル ”)、直鎖または分枝鎖の一価炭化水素基を意味すると理
 解されるべきである。当該 C₂ - C₆ - アルキニル基は、例えば、エチニル、プロパ - 1
 - イニル、プロパ - 2 - イニル、ブタ - 1 - イニル、ブタ - 2 - イニル、ブタ - 3 - イニ
 ル、ペンタ - 1 - イニル、ペンタ - 2 - イニル、ペンタ - 3 - イニル、ペンタ - 4 - イニ
 ル、ヘキサ - 1 - イニル、ヘキサ - 2 - イニル、ヘキサ - 3 - イニル、ヘキサ - 4 - イニ
 ル、ヘキサ - 5 - イニル、 1 - メチルプロパ - 2 - イニル、 2 - メチルブタ - 3 - イニル
 、 1 - メチルブタ - 3 - イニル、 1 - メチルブタ - 2 - イニル、 3 - メチルブタ - 1 - イ
 ニル、 1 - エチルプロパ - 2 - イニル、 3 - メチルペンタ - 4 - イニル、 2 - メチルペン
 タ - 4 - イニル、 1 - メチルペンタ - 4 - イニル、 2 - メチルペンタ - 3 - イニル、 1 -
 メチルペンタ - 3 - イニル、 4 - メチルペンタ - 2 - イニル、 1 - メチルペンタ - 2 - イ
 ニル、 4 - メチルペンタ - 1 - イニル、 3 - メチルペンタ - 1 - イニル、 2 - エチルブタ
 - 3 - イニル、 1 - エチルブタ - 3 - イニル、 1 - エチルブタ - 2 - イニル、 1 - プロピ
 ルプロパ - 2 - イニル、 1 - イソプロピルプロパ - 2 - イニル、 2, 2 - ジメチルブタ -
 3 - イニル、 1, 1 - ジメチルブタ - 3 - イニル、 1, 1 - ジメチルブタ - 2 - イニルまた
 は 3, 3 - ジメチルブタ - 1 - イニル基である。特に、当該アルキニル基は、エチニル、
 プロパ - 1 - イニルまたはプロパ - 2 - イニルである。

【 0 0 3 6 】

用語 “ C₃ - C₁₀ - シクロアルキル ” は、 3 個、 4 個、 5 個、 6 個、 7 個、 8 個、 9
 個または 10 個の炭素原子を含む (“ C₃ - C₁₀ - シクロアルキル ”)、飽和一価単環式

10

20

30

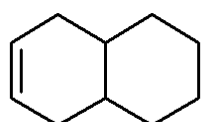
40

50

または二環式炭化水素環を意味すると理解されるべきである。当該 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルまたはシクロデシルであるか、あるいは、二環式炭化水素環、例えばパーヒドロペンタレニレンまたはデカリン環である。特に、当該環は、3個、4個、5個または6個の炭素原子を含む (“ $C_3 - C_6$ - シクロアルキル”)。

【0037】

用語 “ $C_4 - C_{10}$ - シクロアルケニル” は、好ましくは、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子を含み、かつ、当該シクロアルケニル環のサイズが許せば、共役しているかまたは共役していない1個、2個、3個または4個の二重結合を含む、一価単環式または二環式炭化水素環を意味すると理解されるべきである。当該 $C_4 - C_{10}$ - シクロアルケニル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルであるか、あるいは、二環式炭化水素、例えば



である。

【0038】

用語 “3 ~ 10員ヘテロシクロアルキル” は、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個または9個の炭素原子を含み、かつ、 $C(=O)$ 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NR^a (ここで、 R^a は水素原子または $C_1 - C_6$ - アルキル - または八員 - $C_1 - C_6$ - アルキル - 基を表す。) から選択される1個以上のヘテロ原子含有基を含む、飽和一価単環式または二環式炭化水素環を意味すると理解されるべきであり；当該ヘテロシクロアルキル基では、何れか1つの炭素原子、または、存在するならば窒素原子を介して、分子の残りに結合することができる。

【0039】

特に、当該3 ~ 10員ヘテロシクロアルキルは、2個、3個、4個または5個の炭素原子および1個以上の上記ヘテロ原子含有基 (“3 ~ 6員ヘテロシクロアルキル”) を含んでよく、より具体的には、当該ヘテロシクロアルキルは、4個または5個の炭素原子および1個以上の上記ヘテロ原子含有基を含んでよい (“5 ~ 6員ヘテロシクロアルキル”)。

【0040】

特に、これらに限定されることなく、当該ヘテロシクロアルキルは、4員環、例えばアゼチジニル、オキセタニル、または、5員環、例えばテトラヒドロフラニル、ジオキサソリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、または、6員環、例えばテトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルホリニル、ピペラジニルもしくはトリチアニル、または、7員環、例えばジアゼパニル環などであり得る。所望により、当該ヘテロシクロアルキルは、ベンゾ縮合してよい。

【0041】

当該ヘテロシクロアルキルは、二環式であってよく、例えば、これらに限定されることなく、5,5 - 員環、例えばヘキサヒドロシクロペンタ[*c*]ピロール - 2(1H) - イル環または5,6 - 員二環式環、例えばヘキサヒドロピロロ[1,2 - *a*]ピラジン - 2(1H) - イル環である。

【0042】

上で記載した通り、当該窒素原子含有環は、部分的に不飽和であってよく、すなわち、1個以上の二重結合を含んでよく、例えば、これらに限定されることなく、2,5 - ジヒドロ - 1H - ピロリル、4H - [1,3,4]チアジアジニル、4,5 - ジヒドロオキサゾリル、または、4H - [1,4]チアジニル環などであるか、あるいは、ベンゾ縮合してよく、例えば、これに限定されることなく、ジヒドロイソキノリニル環などである。

【0043】

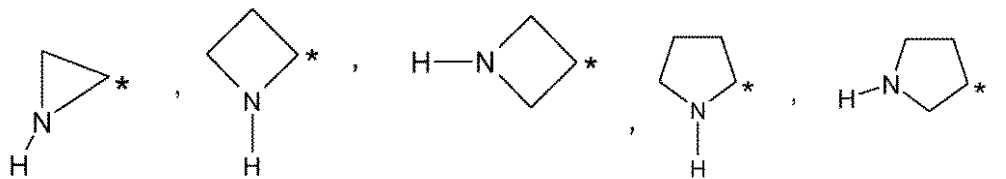
用語“4～10員ヘテロシクロアルケニル”は、3個、4個、5個、6個、7個、8個または9個の炭素原子、および、C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NR^a(ここで、R^aは、水素原子またはC₁-C₆-アルキル-またはハロ-C₁-C₆-アルキル-基を表す。)から選択される1個以上のヘテロ原子含有基を含む、不飽和一価単環式または二環式炭化水素環を意味すると理解されるべきであり；当該ヘテロシクロアルケニル基では、何れか1つの炭素原子、または、存在するならば窒素原子を介して、分子の残りに結合することができる。当該ヘテロシクロアルケニルの例は、1個以上の二重結合を含んでよく、例えば4H-ピラニル、2H-ピラニル、3H-ジアジリニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、[1,3]ジオキサソリル、4H-[1,3,4]チアジアジニル、2,5-ジヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロチオフエニル、2,3-ジヒドロチオフエニル、4,5-ジヒドロオキサゾリルまたは4H-[1,4]チアジニル基であってよいか、あるいは、ベンゾ縮合していてもよい。

10

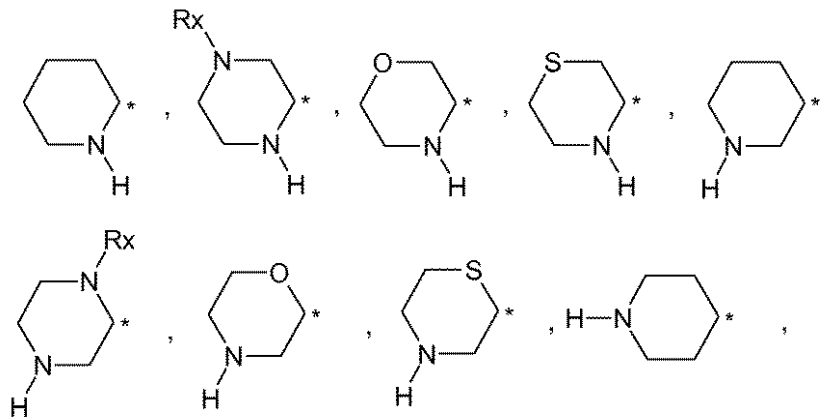
【0044】

用語“3～7員環状第2級アミン基”は、

【化7】

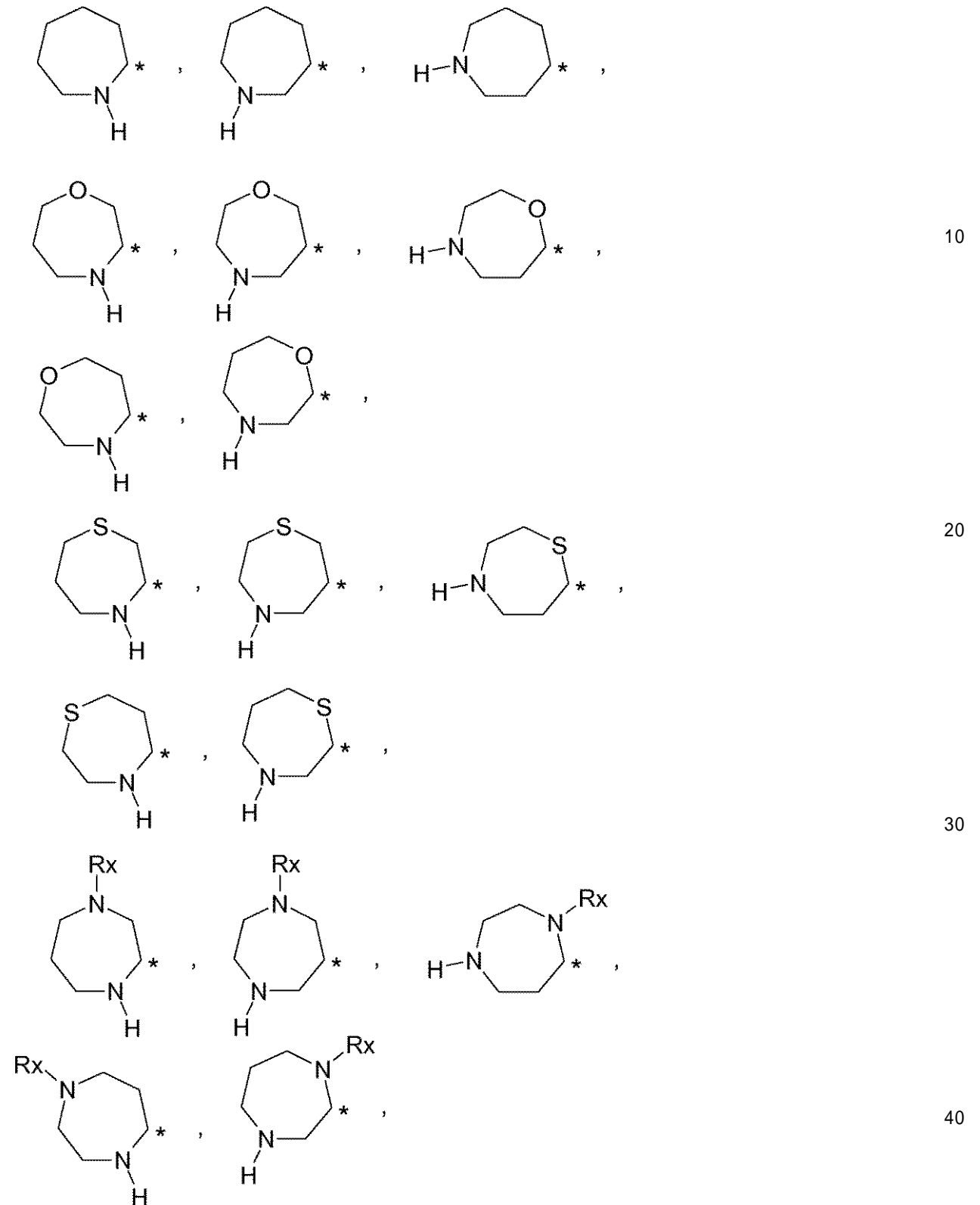


20



30

【化 8】



(式中、 R^x は、水素原子、 $C_1 - C_6$ - アルキル - または八口 - $C_1 - C_6$ - アルキル - 基を表し；

* は、当該基の分子の残りへの結合点を示す。)

から選択される基を意味すると理解されるべきである。

【0045】

用語“アリール”は、好ましくは、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の炭素原子を有する、一価の芳香族または部分的芳香族単環式また

は二環式または三環式炭化水素環(“ $C_6 - C_{14}$ - アリール”基)、特に6個の炭素原子を有する環(“ C_6 - アリール”基)、例えばフェニル基またはピフェニル基、または9個の炭素原子を有する環(“ C_9 - アリール”基)、例えばインダニルまたはインデニル基、または10個の炭素原子を有する環(“ C_{10} - アリール”基)、例えばテトラリニル、ジヒドロナフチルまたはナフチル基、または13個の炭素原子を有する環(“ C_{13} - アリール”基)、例えばフルオレニル基、または14個の炭素原子を有する環(“ C_{14} - アリール”基)、例えばアントラニル基を意味すると理解されるべきである。

【0046】

用語“ヘテロアリール”は、好ましくは、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の環原子を有し(“5～14員ヘテロアリール”基)、特に5個または6個または9個または10個の原子を有し、かつ、少なくとも1個の同一であっても異なってもよいヘテロ原子を含む、一価の単環式、二環式または三環式芳香環系を意味すると理解され、当該ヘテロ原子は、例えば酸素、窒素または硫黄であり、さらに、それぞれの場合でベンゾ縮合してよい。特に、ヘテロアリールは、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリルなど、およびそれらのベンゾ誘導体、例えばベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリルなど；またはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど、およびそれらのベンゾ誘導体、例えばキノリニル、キナゾリニル、イソキノリニルなど；または、アゾシニル、インドリジニル、プリニルなど、およびそれらのベンゾ誘導体；またはシンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフタピリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キサンテニルまたはオキセピニルなどから選択される。

【0047】

一般的に、特に断りのない限り、ヘテロアリール基またはヘテロアリーレン基は、その全ての可能な異性体の形態、例えばその位置異性体を含む。従って、幾つかの非限定的な実例において、用語ピリジニルまたはピリジニレンは、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレン、ピリジン-4-イルおよびピリジン-4-イレンを含み；または、用語チエニルまたはチエニレンは、チエン-2-イル、チエン-2-イレン、チエン-3-イルおよびチエン-3-イレンを含む。

【0048】

用語“ $C_1 - C_6$ ”は、本明細書を通して、例えば“ $C_1 - C_6$ - アルキル”、“ $C_1 - C_6$ - ハロアルキル”、“ $C_1 - C_6$ - アルコキシ”または“ $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ”の定義の内容において用いられるとき、1～6個の限定数の炭素原子、すなわち1個、2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらに、当該用語“ $C_1 - C_6$ ”は、それに含まれるあらゆるサブ範囲、例えば $C_1 - C_6$ 、 $C_2 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ を含むと解釈されるべきであり；特に $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$ 、 $C_1 - C_4$ 、 $C_1 - C_5$ 、 $C_1 - C_6$ であり；より具体的には $C_1 - C_4$ であり；“ $C_1 - C_6$ - ハロアルキル”または“ $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ”の場合には、さらにより具体的には $C_1 - C_2$ であると理解されるべきである。

【0049】

同様に、本明細書で用いられるとき、用語“ $C_2 - C_6$ ”は、本明細書を通して、例えば“ $C_2 - C_6$ - アルケニル”および“ $C_2 - C_6$ - アルキニル”の定義の内容において用いられるとき、2～6個の限定数の炭素原子、すなわち2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するアルケニル基またはアルキニル基を意味すると理解されるべきである。さらに、当該用語“ $C_2 - C_6$ ”は、それに含まれるあらゆるサブ範囲、例えば $C_2 - C_6$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_2 - C_3$ 、 $C_2 - C_4$ 、 $C_2 - C_5$ を含むと解

10

20

30

40

50

積されるべきであり；特に $C_2 - C_3$ であると理解されるべきである。

【0050】

さらに、本明細書で用いられるとき、用語“ $C_3 - C_6$ ”は、本明細書を通して、例えば“ $C_3 - C_6$ -シクロアルキル”の定義の内容において用いられるとき、3～6個の限定数の炭素原子、すなわち3個、4個、5個または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味すると理解されるべきである。さらに、当該用語“ $C_3 - C_6$ ”は、それに含まれるあらゆるサブ範囲、例えば $C_3 - C_6$ 、 $C_4 - C_5$ 、 $C_3 - C_5$ 、 $C_3 - C_4$ 、 $C_4 - C_6$ 、 $C_5 - C_6$ を含むと解釈されるべきであり；特に $C_3 - C_6$ であると理解されるべきである。

【0051】

用語“置換”は、指定した原子が存在する状況下でその通常の原子価を越えない条件で、かつ置換が安定な化合物をもたらす条件で、指定した原子上の1個以上の水素が、示した基から選択される基で置き換えられていることを意味する。置換基および/または可変基の組み合わせは、当該組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0052】

用語“所望により置換されている”は、特定の基または部分による任意の置換を意味する。

【0053】

環系置換基は、例えば、環系上の利用可能な水素を置き換える、芳香環系または非芳香環系に結合した置換基を意味する。

【0054】

本明細書で用いられるとき、例えば本発明の一般式の化合物の置換基の定義において、用語“1回以上”は、“1回、2回、3回、4回または5回、特に1回、2回、3回または4回、より具体的には1回、2回または3回、さらに具体的には1回または2回”を意味すると理解される。

【0055】

本発明はまた、本発明の化合物の全ての適当な同位体化合物(isotopic variations)を含む。本発明の化合物の同位体化合物は、少なくとも1個の原子が、同じ原子番号を有するが、天然で通常にまたは主に見られる原子質量と異なる原子質量を有する原子で置き換えられているものと定義する。本発明の化合物に組み込める同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体を含み、例えば、それぞれ ^2H (重水素)、 ^3H (トリチウム)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I および ^{131}I である。或る本発明の化合物の同位体化合物、例えば1個以上の放射性同位体、例えば ^3H または ^{14}C が組み込まれたものは、薬物および/または基質組織分布試験に有用である。トリチウムおよび炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、特に、その製造し易さおよび検出可能性のために好ましい。さらに、重水素のような同位体での置換は、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の延長または必要投与量の減少を提供し得て、従って、幾つかの状況で好ましい。本発明の化合物の同位体化合物は、一般的に当業者に既知の慣用の方法によって、例えば例示的な方法によって、または、適当な反応材の適切な同位体化合物を使用して下の実施例に記載した製造によって製造できる。

【0056】

化合物、塩、多形、水和物、溶媒和物などの単語の複数形を本明細書で用いるとき、これは、1個の化合物、塩、多形、異性体、水和物、溶媒和物なども意味するとされる。

【0057】

“安定な化合物”または“安定な構造”は、反応混合物からの有用な純度での単離や、有効な治療剤への製剤化にも存続できる程十分に強固な化合物を意味する。

【0058】

本発明の化合物は、種々の所望の置換基の位置および性質に応じて、1個以上の不斉中

10

20

30

40

50

心を含んでよい。不斉炭素原子は(R)配置で存在しても(S)配置で存在してもよく、1個の不斉中心の場合にはラセミ混合物を得て、複数個の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合物を得る。或る例では、ある結合、例えば、特定の化合物の2個の置換芳香環に隣接する中央の結合についての回転制限によっても不斉が存在し得る。

【0059】

本発明の化合物は、不斉な硫黄原子を含んでもよく、例えば、

【化9】



10

(式中、*は、分子の残りに結合できる原子を示す。)

の構造の不斉なスルホキシドまたはスルホキシイミン基などである。

【0060】

環上の置換基はまた、cis型で存在してもtrans型で存在してもよい。全てのこのような立体配置(エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)が本発明の範囲内に含まれることを意図している。

【0061】

好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性を生じるものである。本発明の化合物の分離した純粋なまたは一部精製した異性体および立体異性体、または、ラセミ混合物またはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。このような物質の精製および分離は、当分野で既知の標準的な方法によって達成できる。

20

【0062】

光学異性体は、慣用的な方法に従って、例えば、光学活性な酸または塩基を使用したジアステレオアイソマー塩の形成または共有結合ジアステレオマーの形成によって、ラセミ混合物を分割することによって得ることができる。適切な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。ジアステレオアイソマー混合物を、物理的および/または化学的相違に基づいて、当分野で既知の方法によって、例えば、クロマトグラフィー法または分別結晶によって、個々のジアステレオマーに分離できる。光学活性な塩基または酸を、次いで、分離したジアステレオマー塩から遊離させる。所望の異性体を分離するための異なる方法は、エナンチオマーの分離を最大にするよう最適に選択された慣用の誘導体化を伴うまたは伴わない、キラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用を含む。適当なキラルHPLCカラムは、Daicelによって製造され、例えば、とりわけChiracel ODおよびChiracel OJであり、全て通常通り選択できる。誘導体化を伴うまたは伴わない酵素の分離もまた有用である。光学活性な本発明の化合物は、同様に、光学活性な出発物質を使用するキラル合成によって得ることができる。

30

【0063】

種々のタイプの異性体を互いに限定するために、IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11 30, 1976)を参照する。

40

【0064】

本発明は、単一の立体異性体としてまたはあらゆる比率の該立体異性体のあらゆる混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な立体異性体、例えばR-またはS-異性体、または、E-またはZ-異性体を含む。本発明の化合物の単一の立体異性体、例えば単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーの単離は、例えばクロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどの、あらゆる適当な当分野の方法によって達成され得る。

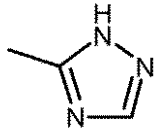
【0065】

さらに、本発明の化合物は、互変異性体として存在し得る。例えば、ヘテロアリアル基

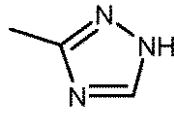
50

としてピラゾール部分を含む本発明の化合物は何れも、例えば 1 H - 互変異性体または 2 H - 互変異性体として、または、さらにあらゆる量の 2 個の互変異性体の混合物として存在でき、あるいは、トリアゾール部分は、例えば 1 H - 互変異性体、2 H - 互変異性体または 4 H - 互変異性体、即ち

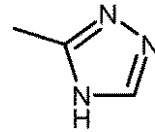
【化 1 0】



1H-互変異性体



2H-互変異性体



4H-互変異性体

10

として、またはあらゆる量の該 1 H - 、2 H - および 4 H - 互変異性体の混合物として存在できる。

【0066】

本発明は、単一の互変異性体またはあらゆる比率の該互変異性体のあらゆる混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な互変異性体を含む。

【0067】

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

20

【0068】

本発明はまた、本明細書に開示した化合物の有用な形態、例えば代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に薬学的に許容される塩、インピボで加水分解可能なエステルおよび共沈殿物に関する。

【0069】

本発明の化合物は、本発明の化合物が極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールなどを化合物の結晶格子の構成要素として含む、水和物または溶媒和物として存在できる。極性溶媒、特に水の量は、化学量論比で存在しても非化学量論比で存在してもよい。化学量論的溶媒和物、例えば水和物の場合、それぞれ、ヘミ(セミ)、一、セスキ、二、三、四、五などの溶媒和物または水和物が可能である。本発明は全てのこのような水和物または溶媒和物を含む。

30

【0070】

さらに、本発明の化合物は、遊離形で、例えば遊離塩基または遊離酸として、または双性イオンとして存在できるか、あるいは、塩の形態で存在できる。当該塩は、有機付加塩または無機付加塩の何れの塩であってもよく、特に、薬学で通例用いられる何れかの薬学的に許容される有機または無機付加塩である。。

【0071】

用語“薬学的に許容される塩”は、本発明の化合物の、比較的毒性のない無機または有機酸付加塩をいう。例えば、S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照のこと。

40

【0072】

本発明の化合物の適当な薬学的に許容される塩は、例えば十分に塩基性である、例えば鎖内または環内に窒素原子を持つ本発明の化合物の酸付加塩であり得る。例えば、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、リン酸または硝酸との酸付加塩、または、有機酸、例えば蟻酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - 安息香酸、樟脳酸、桂皮酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、3 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、過硫酸、3 - フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、2 - ヒ

50

ドロキシエタンスルホン酸、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタリンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸またはチオシアン酸などとの酸付加塩であり得る。

【0073】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の他の適当な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩またはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩、アンモニウム塩または生理学的に許容されるカチオンを提供する有機塩基との塩、例えばN-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リジン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、ソバック塩基、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールとの塩である。さらに、塩基性窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチル；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、硫酸ジエチルおよび硫酸ジブチル；および硫酸ジアミル、ハロゲン化長鎖、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル、ハロゲン化アラキル、例えば臭化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの反応材で四級化され得る。

【0074】

当業者は、さらに、請求項の化合物の酸付加塩が、多くの既知の方法の何れかを介して、本化合物を適当な無機または有機酸と反応させることによって製造され得ることを認識する。あるいは、本発明の酸性化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、多様な既知の方法を介して、本発明の化合物を適当な塩基と反応させることによって製造される。

【0075】

本発明は、単一の塩としてまたはあらゆる比率の塩のあらゆる混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な塩を含む。

【0076】

本明細書で使用されるとき、用語“インビボで加水分解可能なエステル”は、カルボキシまたはヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステル、例えば、ヒトまたは動物体内で加水分解されて親酸またはアルコールを生じる薬学的に許容されるエステルを意味すると理解される。カルボキシについての適当な薬学的に許容されるエステルは、例えばアルキル、シクロアルキルおよび所望により置換されているフェニルアルキル、特にベンジルエステル、 $C_1 - C_6$ アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、 $C_1 - C_6$ アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 $C_3 - C_8$ シクロアルコキシ-カルボニルオキシ- $C_1 - C_6$ アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチル；および $C_1 - C_6$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルを含み、本発明の化合物中の何れのカルボキシ基と形成してもよい。

【0077】

ヒドロキシ基を含む本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルは、無機エステル、例えばリン酸エステルおよびアシルオキシアルキルエーテル、および、エステルのインビボ加水分解の結果、分解して親ヒドロキシ基を生じる関連化合物を含む。アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシを含む。ヒドロキシについてインビボで加水分解可能なエステル

10

20

30

40

50

形成基の選択肢は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル(炭酸アルキルエステルを生じる)、ジアルキルカルバモイルおよびN-(ジアルキルアミノエチル)-N-アルキルカルバモイル(カルバミン酸エステルを生じる)、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルを含む。本発明は全てのこのようなエステルを包含する。

【0078】

さらに、本発明は、単一の多形としてまたはあらゆる比率の1種を越える多形の混合物としての、本発明の化合物の全ての可能な結晶形態または多形を含む。

【0079】

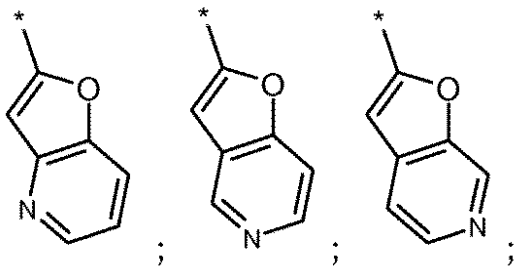
第一の局面の第二の態様に従って、本発明は、

【化11】



が、

【化12】



から選択される基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R1が、直鎖C₁-C₆-アルキル-、分枝C₃-C₆-アルキル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し、これが、所望により、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-C₁-C₆-アルキルオキシ-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R"、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R"、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

【0080】

R2が、水素原子を表し；

R3が、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-基から選択される置換基を表し；

R4が、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R"、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-

10

20

30

40

50

$N(H)C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 C_1-C_6 -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基から選択される置換基を表し；

【0081】

Rが、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、
 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、
 $3\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)R'$ 、
 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OR'$ 、
 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、
 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)NHR'$ 、 $-N(H)C(=O)N(R')R''$ 、
 $-N(R')C(=O)NH_2$ 、 $-N(R')C(=O)NHR'$ 、 $-N(R')C(=O)N(R')R''$ 、
 $-N(H)C(=O)OR'$ 、 $-N(R')C(=O)OR'$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、
 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、
 $-OH$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコキシ-、 $-OC(=O)R'$ 、
 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、
 $-SH$ 、 C_1-C_6 -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、
 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 、 $-S(=O)(=NR')R''$ 基から選
 択される置換基を表し；

R'およびR"が、互いに独立して、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_3-C_{10} -シクロアル
 キル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

R5が、 C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_2-C_6 -アルケニ
 ル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、 C_3-C_{10} -シ
 クロアルキル- C_1-C_6 -アルキル-、アリール-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N$
 $(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基から選択される置
 換基を表すか；

あるいは、それが結合している窒素原子およびR1の炭素原子と一体となって、 $3\sim 7$ 員
 環状第2級アミン基を形成し、該基は、所望によりハロゲン原子、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -
 アルキル-、 C_1-C_6 -ハロアルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アル
 キニル-、 C_3-C_{10} -シクロアルキル-、アリール-、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)$
 $N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、
 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S$
 $(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、
 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ-、 C_1-C_6 -ハロアルコ
 キシ-、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N$
 $(R')R''$ 、 $-SH$ 、 C_1-C_6 -アルキル-S-、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、
 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基から選択される置
 換基で置換されており；

nが、整数0、1、2、3、4または5を表す；

上記一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶
 媒和物または塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0082】

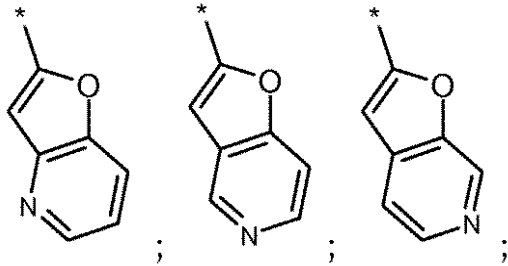
第一の局面の第三の態様に従って、本発明は、

【化13】

A

が、

【化14】



から選択される基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R1が、直鎖C₁-C₆-アルキル-、分枝C₃-C₆-アルキル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-C₁-C₆-アルキルオキシ-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

R2が、水素原子を表し；

R3が、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-基から選択される置換基を表し；

R4が、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-基から選択される置換基を表し；

【0083】

Rが、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R''、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R''、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N(R')S(=O)R'、-N(H)S(=O)₂R'、-N(R')S(=O)₂R'、-N=S(=O)(R')R''、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR'、-S(=O)₂N(R')R''、-S(=O)(=NR')R''基から選択される置換基を表し；

10

20

30

40

50

R'およびR"が、互いに独立して、C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

R₅が、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル-、アリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基から選択される置換基を表すか；

あるいは、それが結合している窒素原子およびR₁の炭素原子と一体となって、3~7員環状第2級アミン基を形成し；

nが、整数0または1を表す、

上記一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0084】

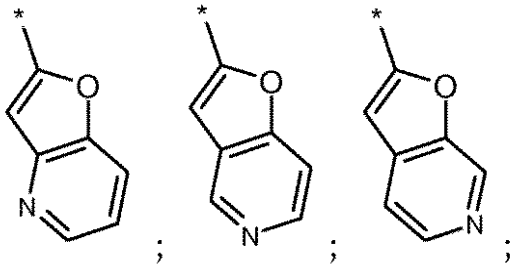
第一の局面の第四の態様に従って、本発明は、

【化15】



が、

【化16】



から選択される基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R₁が、直鎖C₁-C₅-アルキル-、分枝C₃-C₅-アルキル-またはC₄-C₆-シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、C₁-C₆-アルキル-基または所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

R₂が、水素原子を表し；

R₃が、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-基から選択される置換基を表し；

R₄が、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-基から選択される置換基を表し；

【0085】

Rが、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R"、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR'、-N(H)C(=O)N(R')R"、-N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR'、-N(R')C(=O)N(R')R"、-N(H)C(=O)OR'、-N(R')C(=O)OR'、-NO₂、-N(H)S(=O)R'、-N

10

20

30

40

50

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

R'およびR"が、互いに独立して、C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表し；

R₅が、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル-、アリール-、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R"、-S(=O)R'、-S(=O)₂R'基から選択される置換基を表すか；

10

あるいは、それが結合している窒素原子およびR₁の炭素原子と一体となって、3~7員環状第2級アミン基を形成し；

nが、整数0または1を表す、

上記一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0086】

第一の局面の第五の態様に従って、本発明は、

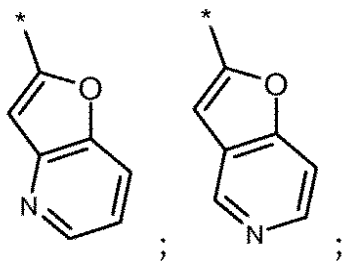
20

【化17】



が、

【化18】



30

から選択される基を表し；

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示し；

R₁が、直鎖C₁-C₅-アルキル-、分枝C₃-C₅-アルキル-またはC₄-C₆-シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、C₁-C₆-アルキル-基、または、所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されており；

40

R₂が、水素原子を表し；

R₃が、C₁-C₆-アルコキシ-基から選択される置換基を表し；

R₄が、水素原子を表し；

Rが、ハロゲン原子から選択される置換基を表し；

R₅が、C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-基から選択される置換基を表すか；

あるいは、それが結合している窒素原子およびR₁の炭素原子と一体となって、3~7員環状第2級アミン基を形成し；

nが、整数0または1を表す、

上記一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶

50

媒和物または塩、またはそれらの混合物を包含する。

【0087】

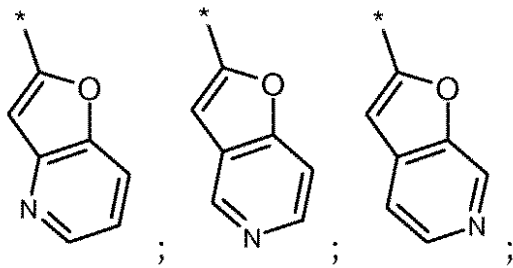
上記局面のさらなる態様において、本発明は、

【化19】



が、

【化20】



10

から選択される基を表し；

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示す、式(I)の化合物に関する。

20

【0088】

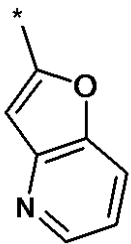
上記局面のさらなる態様において、本発明は、

【化21】



が、

【化22】



30

基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示す、式(I)の化合物に関する。

【0089】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、

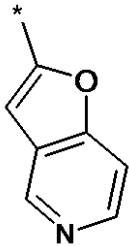
【化23】



が、

40

【化24】



基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示す、式(I)の化合物に関する。

10

【0090】

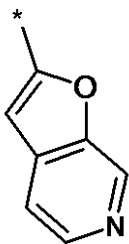
上記局面のさらなる態様において、本発明は、

【化25】



が、

【化26】



20

基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示す、式(I)の化合物に関する。

【0091】

30

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R₁が、直鎖C₁-C₆-アルキル-、分枝C₃-C₆-アルキル-またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-C₁-C₆-アルキルオキシ-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=O)N(R')R''、-C(=O)OH、-C(=O)OR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')R''、-N(H)C(=O)R'、-N(R')C(=O)R'、-OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R'、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR'、-OC(=O)N(R')R''、-SH、C₁-C₆-アルキル-S-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されている、式(I)の化合物に関する。

40

【0092】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R₂が、水素原子を表す、式(I)の化合物に関する。

【0093】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R₃が、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R'、-C(=

50

O)N(R')R", -NH₂、-NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂、-N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R', -SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0094】

10

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R₄が、水素原子、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているアリール-；所望により互いに独立したR置換基で1回以上置換されているヘテロアリール-；-C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂、-NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂、-N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R', -OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を表す、式(I)の化合物に関する。

20

【0095】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R₄が、ハロゲン原子、-CN、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、3~10員ヘテロシクロアルキル-、アリール-、ヘテロアリール-、-C(=O)R', -C(=O)NH₂、-C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R", -C(=O)OR', -NH₂、-NHR', -N(R')R", -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂、-N(H)C(=O)NHR', -N(H)C(=O)N(R')R", -N(R')C(=O)NH₂、-N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R", -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -NO₂、-N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R', -N=S(=O)(R')R", -OH、C₁-C₆-アルコキシ-、C₁-C₆-ハロアルコキシ-、-OC(=O)R', -OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R", -SH、C₁-C₆-アルキル-S-、-S(=O)R', -S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R", -S(=O)(=NR')R"基から選択される置換基を表す、式(I)の化合物に関する。

30

40

【0096】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R'₁およびR"₁が、互いに独立して、C₁-C₆-アルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル基から選択される置換基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0097】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R₅が、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-ハロアルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-、C₃-C₁₀-シクロアルキル-C₁-C₆-アルキル-

50

、アリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基から選択される置換基を表すか；あるいは、それが結合している窒素原子および R 1 の炭素原子と一体となって、3 ~ 7 員環状第 2 級アミン基を形成し、該基が、所望によりハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、アリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基から選択される置換基で置換されている、式 (I) の化合物に関する。

【0098】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R 5 が、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル - $C_1 - C_6$ - アルキル -、アリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 基から選択される置換基を表す、式 (I) の化合物に関する。

【0099】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R 5 が、それが結合している窒素原子および R 1 の炭素原子と一体となって、3 ~ 7 員環状第 2 級アミン基を形成し、該基が、所望によりハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $C_2 - C_6$ - アルケニル -、 $C_2 - C_6$ - アルキニル -、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、アリール -、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(H)R'$ 、 $-C(=O)N(R')R''$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR'$ 、 $-N(R')R''$ 、 $-N(H)C(=O)R'$ 、 $-N(R')C(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)R'$ 、 $-N(R')S(=O)R'$ 、 $-N(H)S(=O)_2R'$ 、 $-N(R')S(=O)_2R'$ 、 $-N=S(=O)(R')R''$ 、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ -、 $-OC(=O)R'$ 、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR'$ 、 $-OC(=O)N(R')R''$ 、 $-SH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル - S -、 $-S(=O)R'$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')R''$ 基から選択される置換基で置換されている、式 (I) の化合物に関する。

【0100】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、n が、整数 0、1、2、3、4 または 5 を表す、式 (I) の化合物に関する。

【0101】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R 3 が、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル -、 $-OH$ 、 $C_1 - C_6$ - アルコキシ -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルコキシ - 基から選択される置換基を表す、式 (I) の化合物に関する。

【0102】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R 4 が、水素原子、ハロゲン原子、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ - アルキル -、 $C_1 - C_6$ - ハロアルキル、 $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキル -、アリール -、ヘテロアリール - 基から選択される置換基を表す、式 (I) の化合物に関する。

【0103】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、R 5 が、それが結合している窒素原子および R 1 の炭素原子と一体となって、3 ~ 7 員環状第 2 級アミン基を形成する、式 (I) の

化合物に関する。

【0104】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、 n が、整数0または1を表す、式(I)の化合物に関する。

【0105】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、 R_1 が、直鎖 $C_1 - C_5$ -アルキル-、分枝 $C_3 - C_5$ -アルキル-または $C_4 - C_6$ -シクロアルキル基を表し、これらが、所望により、 $C_1 - C_6$ -アルキル-基または所望により互いに独立した R 置換基で1回以上置換されているアリール-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されている、式(I)の化合物に関する。

10

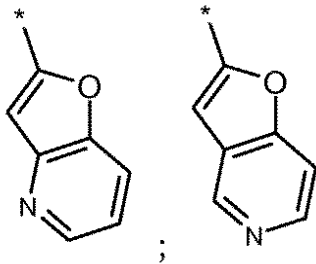
【0106】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、
【化27】



が、

【化28】



20

から選択される基を表し、

ここで、*が、当該基の分子の残りへの結合点を示す、式(I)の化合物に関する。

【0107】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、 R_1 が、直鎖 $C_1 - C_6$ -アルキル-、分枝 $C_3 - C_6$ -アルキル-または $C_3 - C_6$ -シクロアルキル基を表し、これが、所望により、 $C_1 - C_6$ -アルキル-基、または、所望により互いに独立した R 置換基で1回以上置換されているアリール-基から選択される互いに独立した置換基で1回以上置換されている、式(I)の化合物に関する。

30

【0108】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、 R_3 が、 $C_1 - C_6$ -アルコキシ-基から選択される置換基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0109】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、 R_4 が、水素原子を表す、式(I)の化合物に関する。

40

【0110】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、 R が、ハロゲン原子から選択される置換基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0111】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、 R_5 が、 $C_1 - C_6$ -アルキル-、 $C_3 - C_{10}$ -シクロアルキル-基から選択される置換基を表す、式(I)の化合物に関する。

【0112】

上記局面のさらなる態様において、本発明は、上記態様のいずれかに従う式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、 N -オキシド、水和物、溶媒和物または塩、また

50

はそれらの混合物に関する。

【0113】

本発明は、上記一般式(I)の本発明の化合物のあらゆる態様または局面におけるあらゆるサブコンビネーションに関する理解されるべきである。

さらに具体的には、本発明は、本明細書の下記の実験の章に開示した一般式(I)の化合物を包含する。

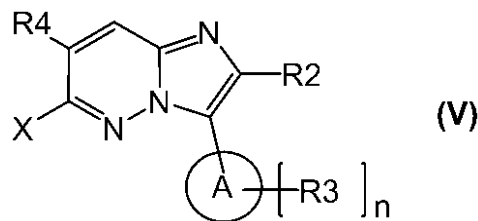
【0114】

他の局面に従って、本発明は、本明細書の実験の章に記載した工程を含む、本発明の化合物を製造する方法を包含する。

【0115】

さらなる態様に従って、本発明は、特に、本明細書に記載した方法において、一般式(I)の本発明の化合物の製造に有用な中間体化合物を包含する。特に、本発明は、一般式(V)：

【化29】



[式中、

A、R2、R3、R4およびnは、上記一般式(I)の化合物について定義した通りであり、

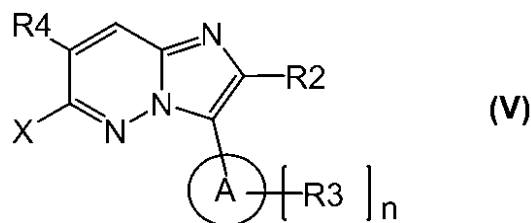
Xは、脱離基、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素またはヨウ素原子、または、パーフルオロアルキルスルホネート基、例えば、トリフルオロメチルスルホネート基またはノナフルオロブチルスルホネート基を表す。]

の化合物を包含する。

【0116】

また、他の局面に従って、本発明は、上で定義した一般式(I)の化合物の製造における一般式(V)：

【化30】



[式中、

A、R2、R3、R4およびnは、上記一般式(I)の化合物について定義した通りであり、

Xは、脱離基、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素またはヨウ素原子、またはパーフルオロアルキルスルホネート基、例えばトリフルオロメチルスルホネート基を表す。]

の中間体化合物の使用を包含する。

【0117】

実験の章

下記の表は、この章と実施例で用いられる略号を記載している。

10

20

30

40

【表 1】

略号	意味
DMSO	ジメチルスルホキシド
THF	テトラヒドロフラン
NMR	核磁気共鳴
MS	質量分析
R _t	保持時間
HPLC, LC	高速液体クロマトグラフィー
h	時間
min	分

10

【0118】

化合物の合成(概要):

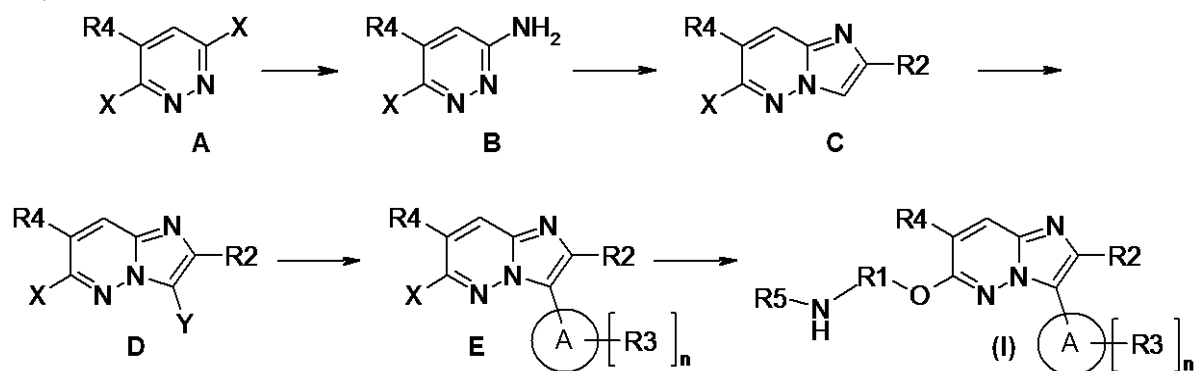
本発明の化合物は、下の章に記載する通りに製造できる。スキーム 1 および下記の手順は、本発明の一般式 (I) の化合物の一般的な合成経路を例示するものであり、これに限定されることを意図しない。スキーム 1 に例示する変換の順序は、種々な方法で修飾できることは当業者に明らかである。それ故に、スキーム 1 に例示する変換の順序は、これに限定されることを意図しない。さらに、何れかの置換基 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ および A の相互変換は、例示した変換の前および/または後に達成できる。これらの修飾は、例えば保護基の導入、保護基の開裂、官能基の交換、還元または酸化、ハロゲン化、メタレーション、置換、または当業者に既知の他の反応などであり得る。これらの変換は、置換基のさらなる相互変換を可能にする官能基を導入するものを含む。適切な保護基およびその導入および開裂は当業者には周知である(例えば T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999を参照のこと)。具体例を次の段落に記載する。さらに、2つ以上の連続する工程は、当業者に周知であるように、工程間で後処理を行うことなく実施すること、例えば“ワンポット”反応を行うことが可能である。

20

【0119】

スキーム 1:

【化 3 1】



40

ここで、A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ および n は、上で定義した通りであり、X および Y は、脱離基、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素またはヨウ素原子、またはパーフルオロアルキルスルホネート基、例えばトリフルオロメチルスルホネート基、ノナフルオロブチルスルホネート基を表す。

【0120】

第 1 工程では、式 A の化合物、すなわち適当な X 置換基を有するジクロロピリダジンを、昇温および昇圧で、アンモニアと反応させ、一般式 B の化合物を得る [WO200733080 と類似、引用文献としてその全体が本明細書に組み込まれる]。

50

【 0 1 2 1 】

第2工程では、一般式Bの化合物を、例えばクロロアセトアルデヒドまたはプロモアセトアルデヒド ジアセタールと反応させ、二環式環系Cを得る [DE102006029447と類似、引用文献としてその全体が本明細書に組み込まれる]。

【 0 1 2 2 】

二環式系の3位の活性化により一般式Dの化合物を得ることは、例えば、それぞれN - プロモ - スクシンイミドまたはN - ヨード - スクシンイミドを用いた一般式Cの化合物の臭素化またはヨウ素化によって達成できる。

【 0 1 2 3 】

第4工程では、基A - [R3]_nの導入は、例えばボロン酸またはスタンナンを用いた適当に触媒されたクロスカップリング反応を用いて達成でき、一般式Eの化合物を生じる。

【 0 1 2 4 】

一般式Eの化合物は、アルコール官能基を含む種々の側鎖を導入するための中心的な中間体として提供し、一般式(I)のイミダゾピリダジニル - エーテルを生じる。側鎖の導入は、例えば塩基、例えば水素化ナトリウムを用いることによって達成できる。側鎖の性質に応じて、これらの反応を昇温で行う必要がある。また、望ましい反応を妨げない適当な保護基を官能基上に有する側鎖を導入する必要がある。

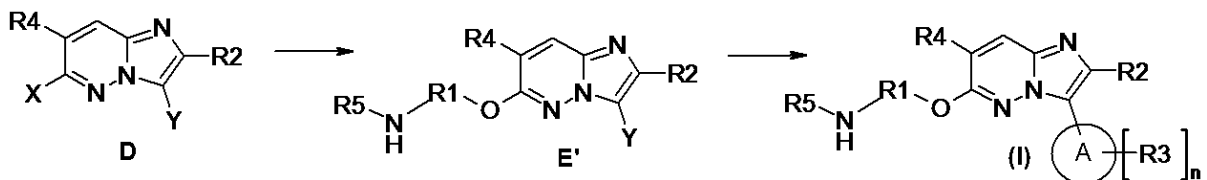
【 0 1 2 5 】

記載した順序の第4および第5工程はまた、スキーム2に示した通りに、相互変換され得る。

【 0 1 2 6 】

スキーム2

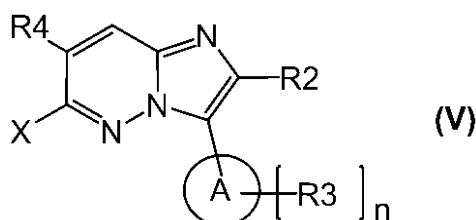
【化32】



【 0 1 2 7 】

一つの態様に従って、本発明はまた、上で定義した一般式(I)の化合物を製造する方法であって、一般式(V)：

【化33】



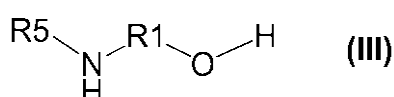
[式中、

A、R2、R3、R4およびnは、上記一般式(I)の化合物について定義した通りであり、

Xは、脱離基、例えばハロゲン原子、例えば塩素、臭素またはヨウ素原子、またはパーフルオロアルキルスルホネート基、例えばトリフルオロメチルスルホネート基またはノナフルオロブチルスルホネート基を表す。]

の中間体化合物を、一般式(III)：

【化34】



10

20

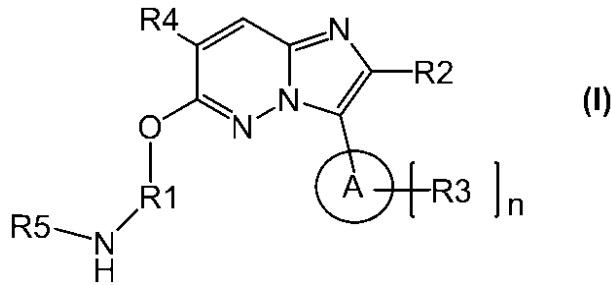
30

40

50

[式中、R1およびR5は、上記一般式(I)の化合物について定義したものである。]の化合物と反応させ、それによって、一般式(I)：

【化35】



10

[式中、A、R1、R2、R3、R4、R5およびnは、上記一般式(I)の化合物について定義した通りである。]

の化合物を得る工程を含む方法に関する。

【0128】

一般的な部分

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

【0129】

HPLC方法：

方法1：

装置：Waters Acquity UPLCMS ZQ4000；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50 \times 2.1mm；溶出液A：水+0.05vol%蟻酸、溶出液B：アセトニトリル+0.05vol%蟻酸、濃度勾配：0~1.6分 1~99% B、1.6~2.0分 99% B；流速：0.8ml/分；温度：60；注入：2 μ l；DADスキャン：210~400nm；ELSD

20

【0130】

方法2：

装置：Waters Acquity UPLCMS SQD 3001；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50 \times 2.1mm；溶出液A：水+0.1vol%蟻酸(95%)、溶出液B：アセトニトリル、濃度勾配：0~1.6分 1~99% B、1.6~2.0分 99% B；流速：0.8ml/分；温度：60；注入：2 μ l；DADスキャン：210~400nm；ELSD

30

【0131】

方法3：

装置：Waters Acquity UPLCMS SQD；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m, 50 \times 2.1mm；溶出液A：水+0.05vol%蟻酸(95%)、溶出液B：アセトニトリル+0.05vol%蟻酸(95%)、濃度勾配：0~1.6分 1~99% B、1.6~2.0分 99% B；流速：0.8ml/分；温度：60；注入：2 μ l；DADスキャン：210~400nm；ELSD

【0132】

方法4：

装置：Waters Acquity UPLC-MS SQD；カラム：Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ 50 \times 2.1mm；溶出液A：水+0.1vol%蟻酸(99%)、溶出液B：アセトニトリル、濃度勾配：0~1.6分 1~99% B、1.6~2.0分 99% B；流速：0.8ml/分；温度：60；注入：2 μ l；DADスキャン：210~400nm；ELSD

40

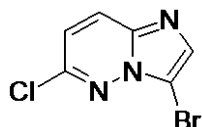
【0133】

中間体

中間体1

3-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化36】

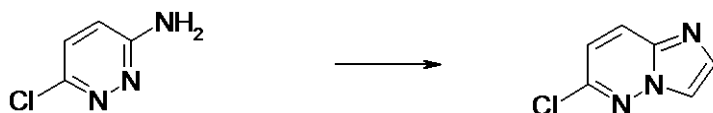


3 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンを、例えばWO 2007/147646またはDE 10 2006 029447に記載された通りに、例えば下記の通り合成した。

【0134】

工程1： 6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンの製造

【化37】



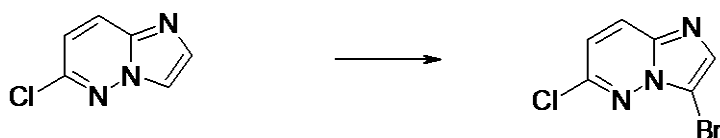
5.0 g (38.6 mmol)の3 - アミノ - 6 - クロロピリダジンを、15 mlのn - ブタノール中の4.7 ml (40 mmol)のクロロアセトアルデヒド(濃度55%、水中)と共に、120℃で5日間加熱した。反応が完了した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に加え、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を真空で除去した。最後にシリカゲルのクロマトグラフィーによって精製し、4.17 g (70%)の所望の生成物を非晶質の白色固体の形態で単離した。

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

【0135】

工程2： 3 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンの製造

【化38】



478 mg (3.11 mmol)の6 - クロロイミダゾ[1,2 - b]ピリダジンを、アルゴン下で、氷で冷却しながら、10 mlのクロロホルムに導入し、664 mg (3.73 mmol)のN - ブロモスクシンイミドを加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水および酢酸エチルと混合し、飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加後、相を分離した。水相を酢酸エチルで3回以上抽出した。合わせた相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。最後に、真空で溶媒を除去して、所望の生成物を定量的な収率で非晶質の白色固体の形態で単離した。これをさらにクロマトグラフィー精製することなく次の反応に用いた。

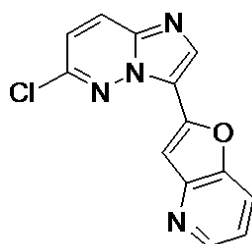
¹H-NMR (クロロホルム-d): [ppm] = 7.12 (1H); 7.79 (1H); 7.90 (1H).

【0136】

中間体2

6 - クロロ - 3 - (フロ[3,2 - b]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1,2 - b]ピリダジン

【化39】



乾燥THF(100 ml)中の2.0 g (16.8 mmol)のフロ[3,2 - b]ピリジンの混合物を-78℃に冷却した。10.1 ml (25.2 mmol)のヘキサン中1.6 Mのn - プチルリチ

10

20

30

40

50

ウム溶液を加え、得られた混合物を - 78 で 1 時間攪拌した。6.8 ml (25.2 mmol) の塩化トリブチル錫を - 78 で加えた。冷却浴を除去し、反応物を室温で一夜攪拌した。メタノールを注意深く加え、溶媒を蒸発させた。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィによって精製し、7.4 g の粗生成物の対応する 2 - スタンニルベンゾフランを得た。これをさらに精製することなく用いた。

【 0 1 3 7 】

不活性雰囲気中で、100 ml の THF 中の 3.0 g (12.9 mmol) の 3 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン、6.85 g (16.8 mmol) の粗製の 2 - スタンニルフロ[3,2-b]ピリジン、246 mg (1.29 mmol) のヨウ化銅(I)および 453 mg (0.645 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)を、85 で密封した加圧管中で一夜攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた固体をジクロロメタン/メタノール中で温浸し、濾過した。固体を、メタノールで、そしてヘキサンで洗浄し、2 g の表題化合物を固体物質として得た。

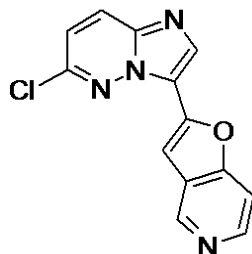
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 7.35-7.45 (1H), 7.57-7.64 (1H), 7.65-7.70 (1H), 8.08-8.15 (1H), 8.40-8.47 (1H), 8.47-8.52 (1H), 8.54-8.62 (1H).

LCMS (方法 3): $R_t = 0.91$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 271$ [M+H] $^+$.

【 0 1 3 8 】

中間体 3

6 - クロロ - 3 - (フロ[3,2-c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン
【化 4 0】



6 - クロロ - 3 - (フロ[3,2-c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、6 - クロロ - 3 - (フロ[3,2-b]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンと類似の方法で、314 mg (1.35 mmol) の 3 - ブロモ - 6 - クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンから出発して製造し、62% の固体物質を得た。

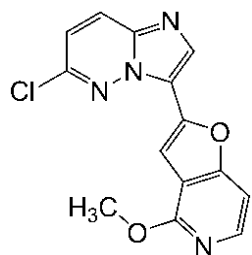
LCMS (方法 2): $R_t = 0.60$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 271$ [M+H] $^+$.

【 0 1 3 9 】

中間体 4

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシフロ[3,2-c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 4 1】



【 0 1 4 0 】

方法 A :

6 - クロロ - 3 - (4 - メトキシフロ[3,2-c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを、6 - クロロ - 3 - (フロ[3,2-b]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンと類似の方法で、2.4 g (10.3 mmol) の 3 - ブロモ - 6 - クロロ

イミダゾ[1,2-b]ピリダジンから出発して製造し、2.64 gの固体物質を得た。これを粗生成物として用いた。

LCMS (方法3): $R_t = 1.24$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 301$ [M+H]⁺.

【0141】

方法B:

工程1: -78℃で、40 ml (100 mmol)のn-ブチルリチウム(ヘキサン中2.5 M)を、150 mlのTHF中の10 g (67 mmol)の4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジンに加えた。90分間-78℃で撹拌を続けた。18.9 g (100 mmol)のホウ酸トリイソプロピルを加え、混合物を室温で18時間撹拌した。53 mlの2 N 塩酸を加えた。室温で1時間撹拌を続けた。沈殿が起こるまで溶媒を蒸発させた。沈殿物を濾過し、水で、そしてジクロロメタンで洗浄し、40℃で、真空下、乾燥オープン中で乾燥させ、14.3 gの粗生成物を得た。これをさらに精製することなく工程2に用いた。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 3.97 (3H), 7.25 (1H), 7.43 (1H), 7.98 (1H).

LCMS (方法3): $R_t = 0.64$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 194$ [M+H]⁺.

【0142】

工程2: 543 mlの1,4-ジオキサン中の14.8 g (64 mmol)の3-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジンおよび12.9 gの工程1から得た粗生成物に、2.95 g (2.55 mmol)のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)および96 ml (192 mmol)の2 M 炭酸ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を100℃で15時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。300 mlの水および200 mlの酢酸エチルを加えた。混合物を激しく撹拌した。沈殿物を濾過した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を蒸発させた。残渣をメタノールで温浸し、11 g (57%)の表題化合物を得た。

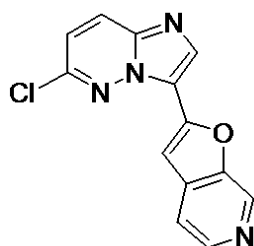
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 4.02 (3H), 7.37 (1H), 7.46-7.56 (2H), 8.02-8.09 (1H), 8.34-8.40 (2H).

LC MS (方法3): $R_t = 1.23$ 分, MS (ESIpos) $m/z = 301$ [M+H]⁺.

【0143】

中間体5

6-クロロ-3-(フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン
【化42】



乾燥THF(45 ml)中のフロ[2,3-c]ピリジン(918 mg, 7.7 mmol)の混合物を、-78℃に冷却した。ヘキサン中のn-ブチルリチウム溶液(4.6 ml, c = 2.5 M, 11.6 mmol)を加え、得られた混合物を-78℃で1時間撹拌した。塩化トリブチル錫(3.1 ml, 11.6 mmol)を-78℃で加えた。冷却浴を除き、反応混合物を室温で2時間撹拌した。メタノールを加え、溶媒を蒸発させた。aminophase-silica-gelのクロマトグラフィーで、1.9 gの粗製の2-(トリブチルスタンニル)フロ[2,3-c]ピリジンを得た。これをさらに精製することなく用いた。

【0144】

THF(20 ml)中の粗製の2-(トリブチルスタンニル)フロ[2,3-c]ピリジン(1.9 g)の溶液に、撹拌しながら、不活性雰囲気中で、3-プロモ-6-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(676 mg, 2.9 mmol)、ヨウ化銅(I)(55 mg, 0.29 mmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(102 mg, 0.145 mmol)およびトリフェニルホスフィン(38 mg, 0.145 mmol)を加えた。混合物を2時間還流した。溶媒を

真空で除去した。残渣を真空で除去した。残渣をジクロロメタンおよびメタノールの混合物に溶解し、aminophase-silica-gelカラムで濾過し、溶媒を真空で除去した。シリカゲルのクロマトグラフィーで、固体を得た。これを酢酸エチルおよびヘキサンの混合物で磨砕し、343mgの表題化合物を得た。これをさらに精製することなく用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d): [ppm] = 7.24 (1H), 7.62 (1H), 7.71 (1H), 8.07 (1H), 8.43 (1H), 8.48 (1H), 8.95 (1H).

LCMS (方法3): $R_t = 0.63$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 271$ [M+H] $^+$.

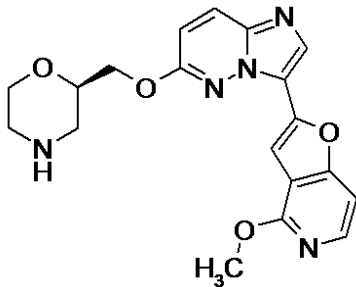
【実施例】

【0145】

実施例 1

3 - (4 - メトキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - 6 - [(2 R) - モルホリン - 2 - イルメトキシ]イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジン

【化43】



1.75 g (1.5 mmol)の(2R)-モルホリン-2-イルメタノールを50 mlの無水DMFに溶解した。0~5 で600 mg (1.5 mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)を加えた。氷浴上で10分後、1.5 g (4.04 mmol)の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ[3, 2 - c]-ピリジン-2-イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジンを加えた。氷浴を除き、それを室温で24時間攪拌した。次いで、80 mg (2.0 mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)を加え、6時間後、溶媒を除去した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、それをジクロロメタンで4回抽出した。合わせた有機相を水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルによって精製し(ジクロロメタンおよびメタノール)、930 mg (60%)の物質と、360 mg (22%)の僅かに不純な物質を得た。これをHPLCによって精製し、さらに207 mg (13%)の生成物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 2.55-2.65 (1H), 2.65-2.73 (2H), 2.92-3.00 (1H), 3.44-3.55 (1H), 3.74-3.82 (1H), 3.83-3.92 (1H), 4.02 (3H), 4.35-4.46 (2H), 7.02-7.09 (1H), 7.33-7.38 (1H), 7.48 (1H), 8.00-8.06 (1H), 8.11-8.20 (2H).

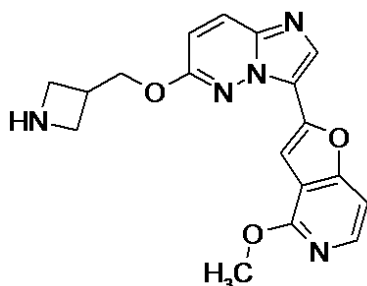
LC-MS (方法2): $R_t = 0.69$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 382$ [M+H] $^+$.

【0146】

実施例 2

6 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 3 - (4 - メトキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - b] - ピリダジン

【化44】



0 で、64 mg (0.52 mmol)の3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン塩酸塩を、4 mlの

10

20

30

40

50

無水THF中の42mg(1.04mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)に加えた。氷浴上で15分間攪拌した後、65mg(0.26mmol)の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを加えた。混合物を40℃で72時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、7mgの表題化合物を固体物質として得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm] = 2.81-3.00 (1H), 3.57-3.69 (2H), 3.86-3.96 (2H), 4.11-4.25 (2H), 4.79-4.92 (1H), 6.74-6.83 (1H), 7.32-7.41 (1H), 7.43-7.53 (1H), 7.90-8.10 (3H).

LC-MS (方法3): R_t = 0.84分; MS (ESIpos) m/z = 352 [M+H]⁺.

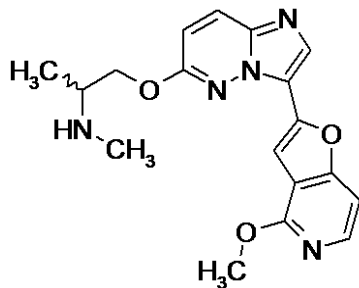
10

【0147】

実施例3

1-{[3-(4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル]オキシ}-N-メチルプロパン-2-アミン

【化45】



20

0~5℃で、75mg(0.84mmol)の2-(メチルアミノ)プロパン-1-オールを、7mlの無水DMF中の40mg(1.0mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)に加えた。氷浴上で10分間攪拌した後、150mg(0.50mmol)の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを加えた。氷浴を除き、それを室温で3時間攪拌した。反応混合物を半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、不溶性物質をワットマン濾紙で濾過した。濾液を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣および不溶性物質をHPLCによって精製し、31mg(18%)の生成物を得た。

30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 1.09-1.17 (3H), 2.37 (3H), 2.99-3.11 (1H), 4.00 (3H), 4.22-4.30 (1H), 4.36-4.44 (1H), 6.99-7.06 (1H), 7.32-7.37 (1H), 7.44-7.47 (1H), 8.00-8.06 (1H), 8.10-8.17 (2H).

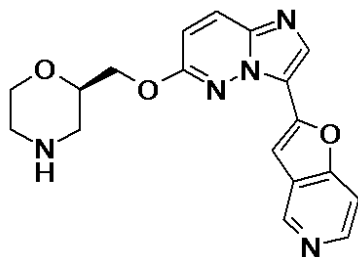
LC-MS (方法2): R_t = 0.72分; MS (ESIpos) m/z = 354 [M+H]⁺.

【0148】

実施例4

3-(フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-6-[(2R)-モルホリン-2-イルメトキシ]イミダゾ[1,2-b]-ピリダジン

【化46】



40

0℃で、212mg(1.77mmol)の(2R)-モルホリン-2-イルメタノールを、4.5mlの無水THF中の71mg(1.77mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)

50

に加えた。氷浴上で15分間攪拌した後、120mg(0.44mmol)の6-クロロ-3-(フロ[2,3-c]-ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを加えた。氷浴を除き、混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、23mgの表題化合物を固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 2.59-2.74 (3H), 2.93 (1H), 3.40-3.55 (1H), 3.70-3.92 (2H), 4.44 (2H), 7.09 (1H), 7.66-7.76 (2H), 8.10-8.24 (2H), 8.47 (1H), 9.01 (1H).

LC-MS (方法3): $R_t = 0.49$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 352$ [M+H] $^+$.

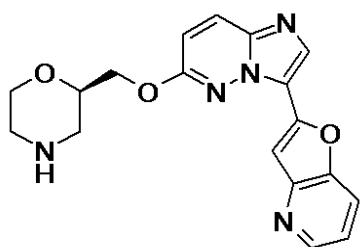
【0149】

10

実施例5

3-(フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-6-[(2R)-モルホリン-2-イルメトキシ]イミダゾ[1,2-b]-ピリダジン

【化47】



20

0 で、80mg(0.28mmol)の(2R)-モルホリン-2-イルメタノールを、4mlの無水THF中の22mg(0.56mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)に加えた。氷浴上で15分間攪拌した後、80mg(0.28mmol)の6-クロロ-3-(フロ[3,2-b]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを加えた。氷浴を除き、混合物を40 で72時間攪拌した。反応混合物を半飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、49mgの表題化合物を固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), [ppm]= 2.65-2.76 (2H), 2.94-3.02 (1H), 3.49-3.57 (2H), 3.78-3.84 (1H), 3.85-3.93 (1H), 4.48 (2H), 7.13 (1H), 7.33-7.40 (1H), 7.70 (1H), 8.05-8.10 (1H), 8.19-8.28 (2H), 8.52-8.57 (1H).

30

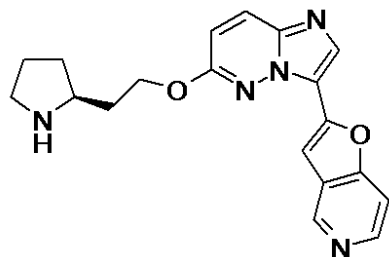
LC-MS (方法3): $R_t = 0.58$ 分; MS (ESIpos) $m/z = 352$ [M+H] $^+$.

【0150】

実施例6

3-(フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-6-{2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]エトキシ}イミダゾ[1,2-b]-ピリダジン

【化48】



40

【0151】

工程1: 116mlのTHF中の9.3g(40.4mmol)の[(2S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル]酢酸に、40mlのボラン-ジメチルスルフィド錯体を滴下した。得られた混合物を80 で2時間攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いだ。水層をメチル-tert-ブチルエーテルで抽出した。合わせた有

50

機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、6.2 gの粗生成物を得た。これをさらに精製することなく工程2に用いた。

【0152】

工程2： 氷浴中で、179 mg(0.83 mmol)の工程1から得た粗生成物を、7 mlの無水THF中の44 mg(1.1 mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)に加えた。氷浴中で15分間攪拌した後、150 mg(0.55 mmol)の6-クロロ-3-(フロ[2,3-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを加えた。氷浴を除き、反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物(298 mg)を、さらに精製することなく工程3に用いた。

10

【0153】

工程3： 6 mlのジクロロメタン中の298 mgの工程2から得た粗生成物に、1.2 mlのトリフルオロ酢酸を加えた。混合物を90分間攪拌した。混合物が塩基性pHに至るまでアンモニア水溶液を加えた。塩水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、13 mgの生成物を固体物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 1.48-1.67 (1H), 1.72-1.97 (2H), 2.23 (2H), 2.93-3.23 (2H), 3.45-3.62 (2H), 4.53-4.74 (2H), 6.99-7.17 (1H), 7.66-7.86 (2H), 8.12-8.28 (2H), 8.28-8.45 (1H), 8.45-8.60 (1H), 8.93-9.14 (1H).

LC-MS (方法3): R_t = 0.49分; MS (ESIpos) m/z = 350 [M+H] $^+$.

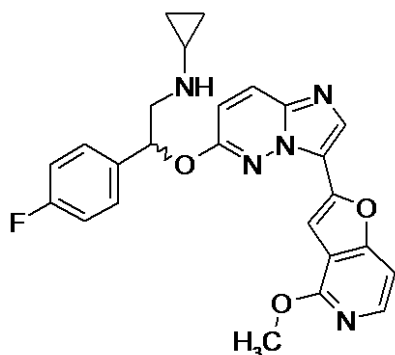
20

【0154】

実施例7

N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-{[3-(4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]-ピリダジン-6-イル]オキシ}エチル]シクロプロパンアミン

【化49】



30

0~5 で、27 mg(0.67 mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)を、4 mlの無水DMF中の130 mg(0.67 mmol)の2-(シクロプロピルアミノ)-1-(4-フルオロフェニル)エタノールに加えた。氷浴上で5分間攪拌した後、100 mg(0.33 mmol)の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを加えた。氷浴を除き、それを室温で一夜攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、それを酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機相を塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をHPLCによって精製し、50 mg(29%)の生成物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6), [ppm]= 0.21-0.28 (2H), 0.34-0.43 (2H), 2.19-2.24 (1H), 2.99-3.05 (1H), 3.17-3.24 (1H), 4.15 (3H), 6.03-6.08 (1H), 7.15-7.23 (3H), 7.25 (1H), 7.34-7.37 (1H), 7.57-7.62 (2H), 8.06 (1H), 8.11 (1H), 8.18-8.22 (1H).
LC-MS (方法2): R_t = 0.89分; MS (ESIpos) m/z = 360 [M+H] $^+$.

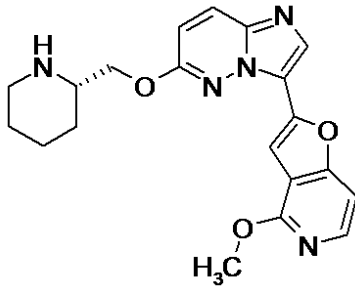
【0155】

実施例8

50

3 - (4 - メトキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル) - 6 - [(2 S) - ピペリジン - 2 - イルメトキシ]イミダゾ - [1, 2 - b]ピリダジン

【化50】



10

0 で、8.6 mg (0.44 mmol)の(2S)-ピペリジン-2-イルメタノールを、4 mlの無水THF中の13.2 mg (3.3 mmol)の水素化ナトリウム(ミネラルオイル中60%)に加えた。氷浴上で15分間攪拌した後、14.1 mg (0.33 mmol)の6-クロロ-3-(4-メトキシフロ[3, 2 - c]ピリジン - 2 - イル)イミダゾ[1, 2 - b]ピリダジンを加えた。氷浴を除き、混合物を40 で72時間攪拌した。反応混合物を半飽和塩水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、8.4 mgの表題化合物を固体物質として得た。

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆), [ppm]= 1.22 - 1.31 (2H), 1.36 - 1.43 (2H), 1.57 (1H), 1.78 - 1.86 (2H), 2.57 - 2.63 (1H), 3.02 (1H), 3.10 (1H), 4.05 (3H), 4.31 (1H), 4.41 (1H), 7.06 (1H), 7.38 - 7.40 (1H), 7.49 (1H), 8.07 (1H), 8.17 (1H), 8.19 (1H).

20

LC-MS (方法4): R_t = 0.75分; MS (ESIpos) m/z = 380 [M+H]⁺.

【0156】

さらに、本発明の式(I)の化合物は、当業者に既知の何れかの方法によって、本明細書に記載した何れかの塩に変換できる。同様に、本発明の式(I)の化合物の何れかの塩は、当業者に既知の何れかの方法によって、遊離化合物に変換できる。

【0157】

本発明の化合物の医薬組成物

本発明はまた、1種以上の本発明の化合物を含む医薬組成物に関する。これらの組成物を利用して、それを必要とする患者に投与することによって、所望の薬理学的効果を達成できる。本発明の目的において、患者は、特定の状態または疾患の処置を必要とする、ヒトを含む哺乳動物である。それ故に、本発明は、薬学的に許容される担体および薬学的に有効量の本発明の化合物またはその塩からなる医薬組成物を含む。薬学的に許容される担体は、好ましくは、活性成分の有効活性と調和する濃度で患者に対し相対的に非毒性であり、かつ無害であり、故に担体に起因する何らかの副作用が活性成分の有益な効果を損なわない、担体である。薬学的に有効量の化合物は、好ましくは処置される特定の状態に対して結果を生じるまたは影響を与える量である。本発明の化合物は、当分野で周知の薬学的に許容される担体と、即時放出、遅延放出および持続放出製剤を含むあらゆる有効な慣用の投与単位形を使用して、経口で、非経腸で、局所に、鼻に、眼に、耳に、舌下に、直腸に、膣などに投与できる。

30

40

【0158】

経口投与のために、本化合物を固体または液体製剤、例えばカプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、溶融物、散剤、溶液剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤に製剤でき、医薬組成物の製造のための当分野で既知の方法に従って製造できる。固体単位投与形は、例えば、界面活性剤、滑沢剤および不活性充填剤、例えば乳糖、ショ糖、リン酸カルシウムおよびとうもろこし澱粉を含む、通常硬殻または軟殻ゼラチンタイプであり得るカプセル剤であり得る。

【0159】

他の態様において、本発明の化合物は、慣用の錠剤基剤、例えば乳糖、ショ糖およびと

50

うもろこし澱粉と共に、結合剤、例えばアカシア、とうもろこし澱粉またはゼラチン、投与後に錠剤の破壊および溶解を助けることを意図する崩壊剤、例えばじゃがいも澱粉、アルギン酸、とうもろこし澱粉およびグアーガム、トラガカント・ゴム、アカシア、錠剤造粒の流動を改善し、錠剤物質の錠剤の型や抜き型表面への付着を防ぐことを意図する滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムもしくはステアリン酸亜鉛、錠剤の美的質を高め、患者に受け入れやすくすることを意図する色素、着色料および風味剤、例えばペパーミント、冬緑油またはサクランボ風味剤を組み合わせ打錠してよい。経口液体投与形での使用に適した添加物は、リン酸二カルシウムおよび希釈剤、例えば水およびアルコール、例えば、エタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールを、薬学的に許容される界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤を伴いまたは伴わずに含む。種々の他の物質がコーティングとしてまたは他の方法で投与単位の物理的形態を修飾するために存在してよい。例えば、錠剤、丸剤またはカプセル剤は、セラック、糖またはその両方でコーティングしてよい。

10

【0160】

分散性粉末および顆粒は、水性懸濁液の製造に適している。それらは、活性成分を分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1種以上の保存料との混合物で提供する。適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、すでに上に記載したものによって例示される。また、さらなる添加物、例えば上記甘味剤、風味剤および着色料が存在してもよい。

【0161】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であってよい。油相は、植物油、例えば液体パラフィンまたは複数植物油の混合物であってよい。適当な乳化剤は、(1)天然に存在するゴム、例えばアラビアゴムおよびトラガカント・ゴム、(2)天然に存在するリン脂質、例えば大豆およびレシチン、(3)脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、(4)エチレンオキシドと当該部分エステルの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであってよい。エマルジョンはまた、甘味剤および風味剤を含んでよい。

20

【0162】

油性懸濁液は、活性成分を、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ごま油またはココナッツ油、または、ミネラルオイル、例えば液体パラフィンに懸濁させることによって製剤化してよい。油性懸濁液は、濃化剤、例えば蜜蝋、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含んでよい。懸濁液はまた、1種以上の保存料、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル；1種以上の着色料；1種以上の風味剤および1種以上の甘味剤、例えばショ糖またはサッカリンを含んでよい。

30

【0163】

シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖と共に製剤化してよい。このような製剤はまた、粘滑剤および保存料、例えばメチルパラベンおよびプロピルパラベン、および、風味剤および着色料を含んでよい。

【0164】

本発明の化合物はまた、非経腸で、すなわち、皮下に、静脈内に、眼内に、滑液嚢内に、筋肉内にまたは腹腔内に、化合物の注射用投与として、好ましくは、薬学的に許容される界面活性剤、例えば石鹼または界面活性剤、懸濁化剤、例えばベクチン、カルボマー、メチセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはカルボキシメチルセルロースまたは乳化剤および他の医薬アジュバントを伴うまたは伴わない、滅菌液体または液体混合物、例えば水、食塩水、水性デキストロースおよび関連糖溶液、アルコール、例えばエタノール、イソプロパノールまたはヘキサデシルアルコール、グリコール、例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール、グリセロールケタール、例えば2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール、エーテル、例えばポリ(エチレングリコール)400、油、脂肪酸、脂肪酸エステルまたは脂肪酸グリセリドまたはアセチル化脂肪酸グリセリドであり得る生理学的に許容される希釈剤と医薬担体中の化合物の注射

40

50

用投与として投与し得る。

【0165】

本発明の非経腸製剤に使用できる油の実例は、石油由来、動物由来、植物由来または合成由来の油、例えば、落花生油、大豆油、ごま油、綿実油、コーン油、オリーブ油、ペトロラタムおよびミネラルオイルである。適当な脂肪酸は、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸およびミリスチン酸を含む。適当な脂肪酸エステルは、例えばオレイン酸エチルおよびミリスチン酸イソプロピルである。適当な石鹼は、脂肪酸のアルカリ金属塩、アンモニウム塩およびトリエタノールアミン塩を含み、適当な界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、例えばハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウムおよびアルキルアミンアセテート；アニオン性界面活性剤、例えばスルホン酸アルキル、スルホン酸アリールおよびスルホン酸オレフィン、硫酸アルキル、硫酸オレフィン、硫酸エーテルおよび硫酸モノグリセリド、およびスルホスクシネート；非イオン性界面活性剤、例えば、脂肪アミノオキシド、脂肪酸アルカノールアミド、および、ポリ(オキシエチレン-オキシプロピレン)またはエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドコポリマー；および、両性界面活性剤、例えば、-アミノプロピオン酸アルキルおよび2-アルキルイミダゾリンの4級アンモニウム塩、ならびに混合物を含む。

10

【0166】

本発明の非経腸組成物は、典型的に、約0.5重量%~約25重量%の活性成分を溶液中に含む。保存料および緩衝剤も有利に使用し得る。注射部位の刺激を最小化または排除するために、このような組成物は、好ましくは約12~約17の親水性・親油性バランス(HLB)を有する非イオン性界面活性剤を含み得る。このような製剤中の界面活性剤の量は、好ましくは、約5重量%~約15重量%の範囲である。界面活性剤は、上記HLBを有する単一の成分でも、所望のHLBを有する2種以上の成分の混合物でもよい。

20

【0167】

非経腸製剤に使用される界面活性剤の実例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルのクラス、例えばモノオレイン酸ソルビタン、および、プロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合によって形成されたエチレンオキシドと疎水性塩基の高分子量付加物である。

【0168】

医薬組成物は、滅菌注射用水性懸濁液の形態であってよい。このような懸濁液は、既知の方法に従って、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカント・ゴムおよびアラビアゴム；天然に存在するリン脂質、例えばレシチン、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレン、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシルから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、または、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシル無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る分散剤または湿潤剤を使用して製剤化され得る。

30

40

【0169】

滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経腸で許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であってよい。用いられ得る希釈剤および溶媒は、例えば水、リンゲル液、等張性塩化ナトリウム溶液および等張性ブドウ糖溶液である。さらに、滅菌固定油が、慣例的に、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むあらゆる無刺激性固定油を用い得る。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸を注射剤の製造に使用できる。

【0170】

本発明の組成物はまた、薬物の直腸投与のための坐薬の形態で投与してよい。これらの組成物は、薬物を、常温では固体であるが、直腸温度では液体であり、それ故に直腸内で

50

融解して薬物を放出する適当な非刺激性添加物と混合することによって製造できる。このような物質は、例えば、カカオバターおよびポリエチレングリコールである。

【0171】

本発明の方法で用いられる他の製剤は、経皮送達デバイス(“パッチ”)を使用する。このような経皮パッチを使用して、制御された量で本発明の化合物の連続的または不連続的注入を提供し得る。薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は当分野で周知である(例えば、米国特許第5,023,252号(1991年6月11日発行)(引用により本明細書に組み込まれる)を参照のこと)。このようなパッチは、薬剤の連続送達、パルス送達またはオンデマンド送達のために構築され得る。

【0172】

非経腸投与のための制御放出製剤は、当分野で既知のリポソーム、ポリマーマイクロスフェアおよびポリマーゲル製剤を含む。

【0173】

医薬組成物を機械的送達を介して患者に導入することが望ましいまたは必要であり得る。薬剤送達用の機械的送達デバイスの構築および使用は、当分野で周知である。例えば、薬物の脳への直接送達のための直接方法は、通常、血液脳関門を迂回するための患者の脳室系への薬物送達カテーテルの設置を含む。体の特定の解剖学的領域への薬物の輸送に使用される一つのこのようなインプラント可能な送達系は、米国特許第5,011,472号(1991年4月30日発行)に記載されている。

【0174】

本発明の組成物はまた、必要に応じてもしくは所望により、一般的に担体または希釈剤と呼ばれる他の慣用の薬学的に許容される配合成分も含み得る。このような組成物を適切な投与形で製造する慣用の方法を利用できる。このような成分および方法は、次の参考文献に記載されたものを含む: Powell, M.F. et al., “Compendium of Excipients for Parenteral Formulations”, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G., “Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999) Part 1”, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; および Nema, S. et al., “Excipients and Their Use in Injectable Products”, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171(それぞれ引用により本明細書に組み込まれる)。

【0175】

組成物を意図された投与経路のために製剤化するために適宜使用できる一般的に使用される医薬成分は、次のものを含む:

酸性化剤(例は、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸を含むが、これらに限定されない);

アルカリ化剤(例は、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンを含むが、これらに限定されない);

吸着剤(例は粉末セルロースおよび活性炭を含むが、これらに限定されない);

エアロゾル噴霧剤(例は、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $F_2CClC-CClF_2$ および $CClF_3$ を含むが、これらに限定されない);

空気置換剤(例は、窒素およびアルゴンを含むが、これらに限定されない);

抗真菌保存料(例は、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムを含むが、これらに限定されない);

抗微生物保存料(例は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀およびチメロサルを含むが、これらに限定されない);

抗酸化剤(例は、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸ブ

10

20

30

40

50

ロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシ
ル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムを含むが、これらに限定されない)；

【 0 1 7 6 】

結合物質(例は、ブロックポリマー、天然および合成ゴム、ポリアクリレート、ポリウレ
タン、シリコン、ポリシロキサンおよびスチレン - ブタジエンコポリマーを含むが、これ
らに限定されない)；

緩衝剤(例は、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナト
リウム無水物およびクエン酸ナトリウム二水和物を含むが、これらに限定されない)；

輸送剤(例は、アカシアシロップ、芳香族シロップ、芳香族エリキシル、サクランボシロ
ップ、ココアシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、ミネラルオイル、落花
生油、ごま油、静菌性塩化ナトリウム注射液および静菌性注射用水を含むが、これらに限
定されない)；

キレート剤(例は、エデト酸二ナトリウムおよびエデト酸を含むが、これらに限定されな
い)；

着色料(例は、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2
、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルおよび酸化第二鉄赤色
を含むが、これらに限定されない)；

清澄剤(例はベントナイトを含むが、これに限定されない)；

【 0 1 7 7 】

乳化剤(例は、アカシア、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリ
セリル、レシチン、モノオレイン酸ソルピタン、ポリオキシエチレン 5 0 モノステアレ
ートを含むが、これらに限定されない)；

封入剤(例はゼラチンおよび酢酸フタル酸セルロースを含むが、これらに限定されない)；

風味剤(例は、アニス油、シナモン油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント
油およびバニリンを含むが、これらに限定されない)；

湿潤剤(humectant)(例は、グリセロール、プロピレングリコールおよびソルビトールを含
むが、これらに限定されない)；

研和剤(例は、ミネラルオイルおよびグリセリンを含むが、これらに限定されない)；

油(例は、落花生油、ミネラルオイル、オリーブ油、落花生油、ごま油および植物油を含
むが、これらに限定されない)；

軟膏基剤(例は、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、ペトロラタム、
親水性ペトロラタム、白色軟膏、黄色軟膏およびバラ香水軟膏を含むが、これらに限定さ
れない)；

浸透促進剤(経皮送達)(例は、モノヒドロキシまたはポリヒドロキシアルコール、一価ま
たは多価アルコール、飽和または不飽和脂肪アルコール、飽和または不飽和脂肪エステル
、飽和または不飽和二カルボン酸、必須油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペ
ン、アミド、エーテル、ケトンおよびウレアを含むが、これらに限定されない)；

可塑剤(例は、フタル酸ジエチルおよびグリセロールを含むが、これらに限定されない)；

【 0 1 7 8 】

溶媒(例は、エタノール、コーン油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、ミネラ
ルオイル、オレイン酸、落花生油、精製水、注射用水、滅菌注射用水および滅菌灌注用水
を含むが、これらに限定されない)；

硬化剤(例は、セチルアルコール、セチルエステル蠟、微結晶性蠟、パラフィン、ステア
リルアルコール、白色蠟および黄色蠟を含むが、これらに限定されない)；

坐薬基剤(例は、カカオバターおよびポリエチレングリコール(混合物)を含むが、これら
に限定されない)；

界面活性剤(例は、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール 1 0、オクトキシノール(oxto
xynol) 9、ポリソルベート 8 0、ラウリル硫酸ナトリウムおよびモノパルミチン酸ソルピ
タンを含むが、これらに限定されない)；

懸濁化剤(例は、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロース ナトリ

10

20

30

40

50

ウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントおよびveegumを含むが、これらに限定されない)；

甘味剤(例は、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトールおよびショ糖を含むが、これらに限定されない)；

【0179】

錠剤抗付着剤(例は、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを含むが、これらに限定されない)；

錠剤結合剤(例は、アカシア、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース ナトリウム、圧縮性糖、エチルセルロース、ゼラチン、液体ブドウ糖、メチルセルロース、非架橋ポリビニルピロリドンおよびアルファ化澱粉を含むが、これらに限定されない)；

錠剤およびカプセル剤希釈剤(例は、リン酸水素カルシウム、カオリン、乳糖、マンニトール、微結晶性セルロース、粉末セルロース、沈殿炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトールおよび澱粉を含むが、これらに限定されない)；

錠剤コーティング剤(例は、液体ブドウ糖、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースおよびセラックを含むが、これらに限定されない)；

錠剤直接圧縮添加物(例は、リン酸水素カルシウムを含むが、これに限定されない)；

錠剤崩壊剤(例は、アルギン酸、カルボキシメチルセルロース カルシウム、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、澱粉グリコール酸ナトリウムおよび澱粉を含むが、これらに限定されない)；

【0180】

錠剤滑剤(例は、コロイド状シリカ、とうもろこし澱粉およびタルクを含むが、これらに限定されない)；

錠剤滑沢剤(例は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ミネラルオイル、ステアリン酸およびステアリン酸亜鉛を含むが、これらに限定されない)；

錠剤/カプセル剤不透明化剤(例は、二酸化チタンを含むが、これに限定されない)；

錠剤艶出し剤(例は、カルナウバ蠟および白色蠟を含むが、これらに限定されない)；

濃化剤(例は、蜜蝋、セチルアルコールおよびパラフィンを含むが、これらに限定されない)；

等張化剤(例はデキストロースおよび塩化ナトリウムを含むが、これらに限定されない)；

増粘剤(例は、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロース ナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびトラガカントを含むが、これらに限定されない)；および

湿潤剤(wetting agent)(例は、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールおよびステアリン酸ポリオキシエチレンを含むが、これらに限定されない)。

【0181】

本発明の医薬組成物は下記のとおり説明できる。

滅菌静脈内用溶液：所望の本発明の化合物の5 mg/ml溶液は、滅菌注射用水を使用して製造でき、必要ならばpHを調節する。溶液を、投与のために、滅菌5%デキストロースで1~2 mg/mlに希釈し、約60分間に亘る静脈内注入として投与する。

【0182】

静脈内投与用凍結乾燥粉末：滅菌製剤を(i)凍結乾燥粉末としての100~1000 mgの所望の本発明の化合物、(ii)32~327 mg/mlのクエン酸ナトリウム、および、(iii)300~3000 mgのデキストラン40で製造できる。製剤を、滅菌注射用食塩水または5%デキストロースで10~20 mg/mlの濃度に再構成し、それをさらに食塩水または5%デキストロースで0.2~0.4 mg/mlに希釈し、静脈内ボラスまたは15~60分間に亘る静脈内注入によって投与する。

【0183】

筋肉内懸濁液：筋肉内注射のために、下記の溶液または懸濁液を製造できる。

- 50 mg/ml 所望の、水不溶性の本発明の化合物
- 5 mg/ml カルボキシメチルセルロース ナトリウム
- 4 mg/ml TWEEN 80
- 9 mg/ml 塩化ナトリウム
- 9 mg/ml ベンジルアルコール

【0184】

硬殻カプセル剤：多数の単位カプセルを、標準的二ピース硬ゼラチンカプセルに充填することによって製造し、各々100 mgの粉末活性成分、150 mgの乳糖、50 mgのセルロースおよび6 mgのステアリン酸マグネシウムを含む。

10

【0185】

軟ゼラチンカプセル剤：可消化油、例えば大豆油、綿実油またはオリーブ油中の活性成分の混合物を調製し、容積式ポンプによって溶解ゼラチンに注入し、100 mgの活性成分を含む軟ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄し、乾燥させる。活性成分は、水混和性医薬混合物を製造するために、ポリエチレングリコール、グリセリンおよびソルビトールの混合物に溶解できる。

【0186】

錠剤：多数の錠剤を、投与単位が100 mgの活性成分、0.2 mgのコロイド状二酸化ケイ素、5 mgのステアリン酸マグネシウム、275 mgの微結晶性セルロース、11 mgの澱粉および98.8 mgの乳糖となるように、慣用の方法で製造する。適切な水性および非水性コーティングを、食味の改良、見栄え(elegance)および安定性の改善または遅延吸収のために適用してよい。

20

【0187】

即時放出錠剤/カプセル剤：これらは、慣用のおよび新規な工程によって製造される固体経口投与形である。これらの形態は、薬物の即時溶解および送達のために、経口で、水無しで摂取される。活性成分は、糖、ゼラチン、ペクチンおよび甘味剤などの成分を含む液体中で混合される。これらの液体は、凍結乾燥および固体抽出技術によって、固体錠剤またはカプレットに固化される。薬物化合物を粘弾性および熱弾性糖およびポリマーまたは発泡性成分と共に圧縮して、水を必要としない即時放出を意図した多孔性マトリックスを製造し得る。

30

【0188】

組み合わせ治療

用語“組み合わせ剤”は、本発明において、当業者に知られている通りに用いられ、固定化された組み合わせ、固定化されない組み合わせ、またはパーツのキットとして存在し得る。

【0189】

“固定化された組み合わせ”は、本発明において、当業者に知られている通りに用いられ、第1活性成分および第2活性成分が、1個の投与形または1個のものの中に一緒に存在している組み合わせとして定義される。“固定化された組み合わせ”の1つの例は、第1活性成分と第2活性成分が同時投与のための混合物、例えば製剤中に存在する医薬組成物である。“固定化された組み合わせ”の他の例は、第1活性成分と第2活性成分が、混合物ではなく1つの単位中に存在する医薬組み合わせ剤である。

40

【0190】

固定化されない組み合わせ、または“パーツのキット”は、本発明において、当業者に知られている通りに用いられ、第1活性成分と第2活性成分が、1より多い単位中に存在する組み合わせとして定義される。固定化されない組み合わせまたはパーツのキットの1つの例は、第1活性成分と第2活性成分が別個に存在している組み合わせ剤である。固定化されない組み合わせまたはパーツのキットの構成要素は、別個に、連続して、同時に(simultaneously)、一緒に(concurrently)、または時間をずらして投与され得る。

50

【 0 1 9 1 】

本発明の化合物は、唯一の薬剤として、または、組み合わせが許容されない有害作用を起こさないならば1種以上の他の薬剤と組み合わせで投与できる。本発明はまた、このような組み合わせ剤に関する。例えば、本発明の化合物を、既知の化学療法剤または抗癌剤、例えば抗過増殖剤または他の適応剤(indication agents)など、ならびにそれらの混合物および組み合わせと組み合わせできる。他の適応剤は、抗血管形成剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、DNA挿入抗生物質、増殖因子阻害剤、細胞サイクル阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答修飾物質または抗ホルモン剤を含むが、これらに限定されない。

【 0 1 9 2 】

用語“化学療法抗癌剤”は、131I-chTNT、アパレリックス、アピラテロン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アルグラビン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、バシリキシマブ、BAY 80-6946、BAY 1000394、BAY 86-9766(RDEA 119)、ベロテカン、ベンダムスチン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ピサントレン、プレオマイシン、ボルテゾミブ、プセレリン、プスルファン、カバジタキセル、ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム、カベシタピン、カルボプラチン、カルモフル、カルムスチン、カツマキソマブ、セレコキシブ、セルモロイキン、セツキシマブ、クロラムブシル、クロルマジノン、クロルメチン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロン酸、クロファラビン、クリサントスパーゼ、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルベポエチンアルファ、ダサチニブ、ダウノルピシン、デシタピン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、デスロレリン、塩化ジブロスピジウム(dibrospidium chloride)、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、ドキシソルピシン+エストロン、エクリズマブ、エドレコロマブ、エリブチニウム酢酸塩、エルトロンボパグ、エンドスタチン、エノシタピン、エビルピシン、エピチオスタノール、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エプタプラチン(eptaplatin)、エリブリン、エルロチニブ、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、ファドロゾール、フィルグラスチム、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルメスタン、ホテムスチン、フルベストラント、硝酸ガリウム、ガニレリクス、ゲフィチニブ、ゲムシタピン、ゲムツズマブ、glutoxim、ゴセレリン、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリン、ヒドロキシカルバミド、I - 1 2 5 シード、イバンドロン酸、イブリツモマブ、チウキセタン、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、イミキモド、インプロスルファン、インターフェロンアルファ、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ、イピリムマブ、イリノテカン、イキサベピロン、ランレオチド、ラパチニブ、レナリドミド、レノグラスチム、レンチナン、レトロゾール、リュープロレリン、レバミソール、リスリド、ロバプラチン、ロムスチン、ロニダミン、マソプロコール、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メピチオスタン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、アミノレブリン酸メチル、メチルテストステロン、ミファミルチド、ミルテホシン、ミリプラチン、ミトブロニトール、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ネダプラチン、ネララビン、ニロチニブ、ニルタミド、ニモツズマブ、ニムスチン、ニトラクリン、オファツムマブ、オメプラゾール、オブレルベキン、オキサリプラチン、p 5 3 遺伝子治療、パクリタキセル、パリフェルミン、パラジウム - 1 0 3 シード、パミドロン酸、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、ペグ - エポエチンベータ(メトキシベグ - エポエチンベータ)、ペグフィルグラスチム、ペグインターフェロンアルファ - 2 b、ペメトレキセド、ペントゾシン、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピシバニール、ピラルピシン、プレリキサホル、プリカマイシン、ポリグルサム(poliglusam)、リン酸ポリエストラジオール、ポリサッカライド - K、ポルフィマーナトリウム、プララトレキサート、プレドニムスチン、プロカルバジン、キナゴリド、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラニムスチン、ラゾ

10

20

30

40

50

キサン、レゴラフェニブ、リセドロン酸、リツキシマブ、ロミデブシン、ロミプロスチム、サルグラモスチム、シプロイセル - T、シゾフィラン、ソブゾキサソ、グリシジダゾール ナトリウム(sodium glycididazole)、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タラポルフィン、タミパロテン、タモキシフェン、タソネルミン、テセロイキン、テガフル、テガフル+ギメラシル+オテラシル、テモポルフィン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニポシド、テストステロン、テトロホスミン、サリドマイド、チオテパ、チマルファシン、チオグアニン、トシリズマブ、トボテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラベクテジン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリプトレリン、トロホスファミド、トリプトファン、ウベニメクス、バルルピシン、バンデタニブ、バプレオチド、ベムラフェニブ、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、ピノレルピン、ボリノスタット、ボロゾール、イットリウム - 90 ガラスマイクロスフェア、ジノスタチン、ジノスタチン スチマラマー、ゾレドロン酸、ゾルピシンを含むが、これらに限定されない。

10

【 0 1 9 3 】

本発明の化合物はまた、タンパク質治療剤と組み合わせて投与してよい。癌または他の血管新生障害の処置および本発明の組成物と共に使用するのに適したこのようなタンパク質治療剤は、インターフェロン(例えば、インターフェロン、または)、(超作動性(supraagonistic)モノクローナル抗体、チュービンゲン(Tuebingen)、TRP - 1タンパク質ワクチン、Colostrinin、抗FAP抗体、YH-16、ゲムツズマブ、インフリキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、デニロイキン ジフチトクス、リツキシマブ、チモシアルファ1、ペバシズマブ、メカセルミン、メカセルミンリンファベート、オブレルベキン、ナタリズマブ、rhMBL、MFE-CP1 + ZD-2767-P、ABT-828、ErbB2特異的免疫毒素、SGN-35、MT-103、リンファベート、AS-1402、B43 - ゲニステイン、L - 19ベースの放射免疫療法剤、AC-9301、NY-ESO-1ワクチン、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、アビスクミン(aviscumine)、MDX-1307、Her-2ワクチン、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、エンドスタチン、ボロシキシマブ、PRO-1762、レクサツムマブ、SGN-40、ベルツズマブ、EMD-273063、L19-IL-2融合タンパク質、PRX-321、CNTO-328、MDX-214、チガポチド(tigapotide)、CAT-3888、ラベツズマブ、アルファ粒子放出放射線同位体架橋リンツズマブ、EM-1421、超急性ワクチン、ツコツズマブ セルモロイキン(tucotuzumab celmo leukin)、ガリキシマブ、HPV-16-E7、ジャベリン - 前立腺癌、ジャベリン - 黒色腫、NY-ESO-1ワクチン、EGFワクチン、CYT-004-MeIQbG10、WT1ペプチド、オレゴボマブ、オフアツムマブ、ザルツムマブ、シントレデキン・ベストトクス、WX-G250、アルプフェロン、アフリベルセプト、デノスマブ、ワクチン、CTP-37、efungumabまたは131I-chTNT-1/Bを含むが、これらに限定されない。タンパク質治療剤として有用なモノクローナル抗体は、ムロモナブ - CD3、アブシキシマブ、エドレコロマブ、ダクリズマブ、ゲムツズマブ(gentuzumab)、アレムツズマブ、イブリツモマブ、セツキシマブ、ペバシズマブ(bevacizumab)、エファリズマブ、アダリムマブ、オマリズマブ、ムロモナブ - CD3 (muromomab-CD3)、リツキシマブ、ダクリズマブ、トラスツズマブ、パリビズマブ、バシリキシマブおよびインフリキシマブを含むが、これらに限定されない。

20

30

【 0 1 9 4 】

本明細書で定義した一般式(I)の化合物は、所望により、ARRY-162、ARRY-300、ARRY-704、AS-703026、AZD-5363、AZD-8055、BEZ-235、BGT-226、BKM-120、BYL-719、CAL-101、CC-223、CH-5132799、デフォロリムス、E-6201、エンザスタウリン、GDC-0032、GDC-0068、GDC-0623、GDC-0941、GDC-0973、GDC-0980、GSK-2110183、GSK-2126458、GSK-2141795、MK-2206、ノボリムス(novolimus)、OSI-027、ペリフォシン、PF-04691502、PF-05212384、PX-866、ラパマイシン、RG-7167、RO-4987655、RO-5126766、セルメチニブ、TAK-733、トラメチニブ、トリシリピン、UCN-01、WX-554、XL-147、XL-765、ゾタロリムス、ZSTK-474の1つ以上と組み合わせて投与できる。

40

【 0 1 9 5 】

一般的に、本発明の化合物または組成物と組み合わせた細胞毒性剤および/または細胞

50

増殖抑制剤の使用は、次の作用をする：

- (1) いずれかの薬剤単独での投与と比較して、腫瘍の増殖減少について良好な効果を生じるか、または腫瘍を消失さえさせる、
- (2) より少ない量の化学療法剤の投与を可能にする、
- (3) 単独薬剤での化学療法およびある種の他の組み合わせ治療で観察されるよりも少ない薬理的複合有害作用により患者が良好な耐容性を示す化学療法処置を提供する、
- (4) 哺乳動物、特にヒトにおいて広範囲の種々の癌のタイプの処置を提供する、
- (5) 処置患者の中で高い応答率を提供する、
- (6) 標準化学療法処置と比較して、処置患者のより長い生存期間を可能にする、
- (7) 腫瘍進行までの期間を延長するおよび/または
- (8) 他の癌処置剤の組み合わせが拮抗作用を生じることが知られている例と比較して、これらの薬剤を単独で使用したときと少なくとも同程度良好な効果および耐容性結果を生じる。

10

【0196】

放射線に対して細胞を感作する方法

本発明の異なる態様において、本発明の化合物は、放射線に対して細胞を感作するために使用してよい。すなわち、細胞の放射線処置前に本発明の化合物で細胞を処置することによって、細胞が、本発明の化合物での処置を何ら行わなかった細胞よりもDNA損傷および細胞死に感受性となる。一つの局面において、少なくとも1種の本発明の化合物で細胞を処置する。

20

【0197】

従って、本発明はまた、細胞に1種以上の本発明の化合物を慣用の放射線療法と組み合わせ投与する、細胞死滅方法を提供する。

【0198】

本発明はまた、細胞に細胞死を起こすまたは誘発する処置前に、細胞を1種以上の本発明の化合物で処置する、細胞を細胞死により感受性とする方法を提供する。一つの局面において、細胞を1種以上の本発明の化合物で処置した後、細胞を、正常細胞の機能を阻止するまたは細胞を死滅させることを目的としたDNA損傷を起こすための、少なくとも1種の化合物または少なくとも1種の方法またはその組み合わせで処置する。

【0199】

一つの態様において、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処置することによって、細胞を死滅させる。すなわち、細胞を1種以上の本発明の化合物で処置して細胞を細胞死に対して感作した後、細胞を少なくとも1種のDNA損傷剤で処置して細胞を死滅させる。本発明で有用なDNA損傷剤は、化学療法剤(例えば、シスプラスチン)、電離放射線(X線、紫外放射線)、発癌物質および突然変異誘発物質を含むが、これらに限定されない。

30

【0200】

他の態様において、細胞にDNA損傷を起こすまたは誘発する少なくとも1種の方法で処置することによって細胞を死滅させる。このような方法は、経路が活性化したときにDNA損傷を起こす細胞シグナリング経路の活性化、経路が阻害されたときにDNA損傷を起こす細胞シグナリング経路の阻害および変化がDNA損傷を起こすとき細胞における生化学変化の誘発を含むが、これらに限定されない。非限定的例として、細胞におけるDNA修復経路を阻害でき、これによってDNA損傷の修復を阻止し、細胞におけるDNA損傷の異常蓄積をもたらす。

40

【0201】

本発明の一つの局面において、放射線または細胞へのDNA損傷の他の誘発前に、本発明の化合物を細胞に投与する。本発明の他の局面において、放射線または細胞へのDNA損傷の他の誘発と同時に、本発明の化合物を細胞に投与する。本発明のさらに他の局面において、放射線または細胞へのDNA損傷の他の誘発の開始直後に、本発明の化合物を細胞に投与する。

50

【0202】

他の局面において、細胞はインビトロである。他の態様において、細胞はインビボである。

【0203】

上記のとおり、本発明の化合物は、驚くべきことにMKNK-1を効率的に阻害し、それ故に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答の疾患、または、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答を伴う疾患、特に制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答がMKNK-1によって媒介される疾患、例えば血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、消化器腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫および/またはその転移を処置または予防するために使用され得る。

10

【0204】

他の局面によって、それ故に、本発明は、上記疾患の処置または予防に使用するための、本明細書に記載し、かつ定義した一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特にその薬学的に許容される塩またはそれらの混合物を包含する。

【0205】

本発明の他の特定の局面は、それ故に、疾患を予防または処置するための、上記一般式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、特にその薬学的に許容される塩またはその混合物の使用である。

20

【0206】

本発明の他の特定の局面は、それ故に、疾患を処置または予防する医薬組成物を製造するための、上記一般式(I)の化合物の使用である。

【0207】

2段落前に記載した疾患は、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答の疾患、または、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答を伴う疾患、特に制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答がMKNK-1によって媒介される疾患、例えば血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、消化器腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫および/またはその転移である。

30

【0208】

用語“不適切”は、本発明の内容で、特に“不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答”の内容で、本明細書で使用されるとき、好ましくは、正常より低くまたは高く、かつ該疾患の病状と関連する、該疾患の病状の原因となる、または該疾患の病状を生じる応答を意味すると理解されるべきである。

40

【0209】

好ましくは、使用は疾患の処置または予防におけるものであり、疾患は血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である。

【0210】

過増殖性障害の処置方法

本発明は、哺乳動物過増殖性障害を処置するための本発明の化合物およびその組成物の使用方法に関する。化合物は、細胞増殖および/または細胞分裂の阻止、遮断、減少、低下などにおよび/またはアポトーシスを生じるのに使用できる。この方法は、ヒトを含む処置を必要とする哺乳動物に、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、異性体

50

、多形、代謝物、水和物、溶媒和物またはエステルなどを障害の処置に有効である量で投与することを含む。過増殖性障害は、例えば、乾癬、ケロイドおよび皮膚に影響する他の過形成、良性前立腺肥大(BPH)、固形腫瘍、例えば乳房、呼吸器、脳、生殖器、消化管、尿路、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびそれらの遠位転移を含むが、これらに限定されない。これらの障害はまたリンパ腫、肉腫および白血病を含む。

【0211】

乳癌の例は、浸潤性管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性管癌および非浸潤性小葉癌を含むが、これらに限定されない。

【0212】

呼吸器の癌の例は、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫を含むが、これらに限定されない。

10

【0213】

脳の癌の例は、脳幹および視床下部神経膠腫、小脳および脳星状細胞腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉性および松果体腫瘍を含むが、これらに限定されない。

【0214】

男性生殖器の腫瘍は、前立腺および精巣癌を含むが、これらに限定されない。女性生殖器の腫瘍は、子宮内膜、子宮頸部、卵巣、膣および外陰部の癌、ならびに子宮の肉腫を含むが、これらに限定されない。

【0215】

消化管の腫瘍は、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺の癌を含むが、これらに限定されない。

20

【0216】

尿路の腫瘍は、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、輸尿管、尿道およびヒト乳頭状腎の癌を含むが、これらに限定されない。

【0217】

眼の癌は、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫を含むが、これらに限定されない。

【0218】

肝臓癌の例は、肝細胞癌(線維層板型変異を伴うまたは伴わない肝細胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)および混合型肝細胞胆管癌を含むが、これらに限定されない。

【0219】

皮膚癌は、扁平上皮細胞癌、カボジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫皮膚癌を含むが、これらに限定されない。

30

【0220】

頭頸部の癌は、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭癌、口唇および口腔癌および扁平上皮細胞癌を含むが、これらに限定されない。リンパ腫は、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫を含むが、これらに限定されない。

【0221】

肉腫は、軟組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫を含むが、これらに限定されない。

40

【0222】

白血病は、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリー細胞白血病を含むが、これらに限定されない。

【0223】

これらの障害はヒトで十分に特徴付けされているが、他の哺乳動物においても類似の病因で存在し、本発明の医薬組成物の投与によって処置できる。

【0224】

本明細書を通して記載する用語“処置する”または“処置”は慣例的に使用されており、例えば、癌のような疾患または障害の状態の根絶、緩和、軽減、解消、改善などを目的とする対象の管理またはケアである。

50

【0225】

キナーゼ障害の処置方法

本発明はまた、卒中、心不全、肝腫大、心肥大、糖尿病、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、異種移植拒絶反応の症状、敗血症性ショックまたは喘息を含むが、これらに限定されない異常なミトジェン細胞外キナーゼ活性と関連する障害の処置方法を提供する。

【0226】

本発明の化合物の有効量を、上記背景技術の章に記載した疾患(例えば、癌)を含む、このような障害の処置に使用できる。それにもかかわらず、このような癌および他の疾患を、作用機序および/またはキナーゼと障害の関係にかかわらず、本発明の化合物で処置できる。

10

【0227】

句“異常なキナーゼ活性”または“異常なチロシンキナーゼ活性”は、キナーゼをコードする遺伝子またはそれがコードするポリペプチドのあらゆる異常な発現または活性を含む。このような異常な活性の例は、遺伝子またはポリペプチドの過発現；遺伝子増幅；構成的活性型または機能亢進性キナーゼ活性を生ずる変異；遺伝子変異、欠失、置換、付加などを含むが、これらに限定されない。

【0228】

本発明はまた、本発明の化合物(その塩、多形、代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ(例えばエステル)およびそのジアステレオアイソマーの形態を含む)を有効量で投与することを含む、キナーゼ活性、特にミトジェン細胞外キナーゼのキナーゼ活性の阻害方法を提供する。キナーゼ活性は細胞(例えば、インビトロ)でまたは哺乳動物対象、特に処置を必要とするヒト患者の細胞で阻害できる。

20

【0229】

血管新生障害の処置方法

本発明はまた、過剰なおよび/または異常な血管形成と関連する障害および疾患の処置方法を提供する。

【0230】

血管形成の不適切なおよび異所性の発現は、生物にとって有害であり得る。多くの病態が、外来性血管の増殖と関連する。これらは、例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症および未熟児網膜症[Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638]、加齢黄斑変性症[AMD; Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855参照]、血管新生緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、リウマチ性関節炎(RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、移植血管再狭窄などを含む。さらに、癌性および新生物組織と関連する血液供給増加は増殖を促し、急速な腫瘍増大および転移にいたる。さらに、腫瘍における新血管およびリンパ管の増殖は反逆細胞のための逃避経路を提供し、転移および結果としての癌の拡散を促す。故に、本発明の化合物は、例えば、血管形成の阻害および/または減少によって、内皮細胞増殖または血管形成に関与する他のタイプを阻止、遮断、減少、低下などすることによって、ならびにこのような細胞型の細胞死またはアポトーシスを起こすことによって、上記血管新生障害のいずれかの処置および/または予防に使用できる。

30

40

【0231】

投与量および投与

過増殖性障害および血管新生障害の処置に有用な化合物を評価することが知られる標準的実験技術に基づき、標準的毒性試験によっておよび哺乳動物における上記状態の処置の決定のための標準的薬理学的アッセイによって、およびこれらの結果とこれらの状態を処置するのに使用される既知の医薬の結果の比較によって、本発明の化合物の有効投与量を各所望の適応症の処置のために容易に決定できる。これらの状態の一つの処置に投与すべき活性成分の量は、用いられる特定の化合物および投与単位、投与方法、処置期間、処置する患者の年齢および性別および処置される状態の性質および程度などを考慮して、広範囲に変わり得る。

50

【 0 2 3 2 】

投与すべき活性成分の総量は、一般的に約 0.001 mg/kg ~ 約 200 mg/kg 体重 / 日、好ましくは約 0.01 mg/kg ~ 約 20 mg/kg 体重 / 日の範囲である。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日1~3回の投与から4週間毎に1回の投与の範囲である。さらに、患者が一定期間薬物を投与されない“休薬日”が、薬理学的効果と耐容性の全体的バランスのために有益であり得る。単位投与量は約 0.5 mg ~ 約 1500 mg の活性成分を含み、1日1回以上または1日1回未満投与し得る。静脈内、筋肉内、皮下および非経腸注射および点滴法を含む注射による投与のための平均1日投与量は、好ましくは0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日直腸投与レジメンは、好ましくは0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日膈投与レジメンは、好ましくは0.01 ~ 200 mg/kg 総体重である。平均1日局所投与レジメンは、好ましくは1日1~4回投与で0.1 ~ 200 mg である。経皮濃度は、好ましくは0.01 ~ 200 mg/kg の1日投与量を維持するのに必要なものである。平均1日吸入投与レジメンは、好ましくは0.01 ~ 100 mg/kg 総体重である。

10

【 0 2 3 3 】

当然、各患者についての特定の開始および連続投与レジメンは、担当診断医によって決定される状態の性質および重症度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢および一般的状态、投与時間、投与経路、薬物排泄速度、薬物組み合わせなどに従って変わる。所望の処置方法および本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩またはエステルまたは組成物の投与回数は、慣用の処置試験を使用して当業者が決定できる。

20

【 0 2 3 4 】

好ましくは、該方法の該疾患は、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移である。

【 0 2 3 5 】

本発明の化合物は、特に腫瘍増殖および転移、特に腫瘍増殖が予め処置されていても処置されていなくても、全ての適応症および段階の固形腫瘍の治療および予防、すなわち防止に使用できる。

【 0 2 3 6 】

特定の薬理学的または薬剤学的性質の試験方法は当業者に周知である。

本明細書に記載する試験実験例は、本発明を説明するために提供し、本発明は示された実施例に限定されない。

30

【 0 2 3 7 】

生物学的アッセイ：

実施例は、選択された生物学的アッセイにおいて1回以上試験された。1回より多く試験した場合、データは、平均値か中央値のいずれかで記録される。

ここで、

- ・平均値は、算術平均とも称され、得られた値の合計を試験回数で割った値を表す
- ・中央値は、昇順または降順で並べた場合の数値群の中央の数値を表す。データセット中の値の個数が奇数の場合、中央値は中央の値である。データセット中の値の個数が偶数の場合、中央値は2つの中央の値の算術平均である。

40

【 0 2 3 8 】

実施例は1回以上合成された。1回より多く合成した場合、生物学的アッセイのデータは、1以上の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算された平均値または中央値を表す。

【 0 2 3 9 】

MKNK1キナーゼ高ATPアッセイ

MKNK1と共にプレインキュベーションした後の高濃度ATPでの本発明の化合物のMKNK1阻害活性を、次の段落に記載した通りに、TR-FRETをベースとしたMKNK1高ATPアッセイを用いて定量化した：

バキュロウイルス発現系を用いて昆虫細胞中で発現しグルタチオンセファロース親和性

50

クロマトグラフィーによって精製された、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST、N末端)およびヒト全長MKNK1(アミノ酸1~424およびT344D, 受入番号BAA 19885.1)の組み換え融合タンパク質を、Carna Biosciences(製品番号02-145)から購入して、酵素として用いた。キナーゼ反応の基質として、ピオチン化ペプチド ピオチン-Ahx-IKKR KLTRRKSLKG(アミド型のC末端)を用いた。これは、例えばBiosyntan社(Berlin-Buch, Germany)から購入できる。

【0240】

アッセイのために、50 n lのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで入れ、2 μ lの水性アッセイ緩衝液[50 mM HEPES(pH 7.5)、5 mM 塩化マグネシウム、1.0 mM ジチオスレイトール、0.005%(v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中のMKNK1の溶液を加え、混合物を22 $^{\circ}$ Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、3 μ lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸(ATP, 3.3 mM 5 μ lのアッセイ容積中の最終濃度2 mM)および基質(0.1 μ M 5 μ lのアッセイ容積中の最終濃度0.06 μ M)の溶液を添加することによって、キナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22 $^{\circ}$ Cで反応時間30分間でインキュベートした。MKNK1の濃度を、酵素ロットの活性に応じて調節し、アッセイが直線範囲となるように適切に選択し、典型的な濃度は0.003 μ g/mlの範囲内であった。5 μ lのEDTA水溶液(50 mM HEPES(pH 7.5)中の100 mM EDTA, 0.1%(w/v) ウシ血清アルブミン)中のTR-FRET検出試薬(5 nM ストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]および1 nM 抗リボソームタンパク質S6 (pSer236)抗体(Invitrogen)[# 44921G]および1 nM LANCE EU-W1024標識タンパク質G [Perkin-Elmer, 製品番号AD0071])の溶液を添加することによって、反応を停止させた。

【0241】

得られた混合物を、22 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートし、リン酸化ピオチン化ペプチドと検出試薬の複合体を形成させた。続いて、Eu-キレートからストレプトアビジン-XLへの共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのために、350 nmで励起後、620 nmおよび665 nmでの蛍光放出を、TR-FRETリーダー、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)またはViewlux (Perkin-Elmer)で測定した。665 nmでの放出と622 nmでの放出の比を、リン酸化基質の量の測定値とした。データを標準化した(阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素がない以外他の全てのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレート上で、20 μ M ~ 0.1 nMの範囲の11種の異なる濃度で(例えば20 μ M、5.9 μ M、1.7 μ M、0.51 μ M、0.15 μ M、44 nM、13 nM、3.8 nM、1.1 nM、0.33 nMおよび0.1 nM、DMSO中の100倍濃縮溶液のレベルで連続希釈によってアッセイ前に別個に調製された希釈シリーズ、正確な濃度は用いたピペッターにより変化し得る)、各濃度で2組試験し、IC₅₀値を4パラメータフィッティングによって計算した。

【0242】

【表 2】

表 1 : MKNK1 高ATP IC₅₀

実施例	MKNK1 高ATP IC ₅₀ [nM]
1	11
2	31
3	32
4	72
5	86
6	132
7	389
8	48

10

【 0 2 4 3 】

CDK2 / CycE キナーゼアッセイ

本発明の化合物のCDK2 / CycE 阻害活性を、次の段落で記載した通りに、CDK2 / CycE TR - FRETアッセイを用いて定量化した。

昆虫細胞(Sf9)で発現されグルタチオンセファロース親和性クロマトグラフィーによって精製された、GSTおよびヒトCDK2の組換え融合タンパク質、および、GSTおよびヒトCycEの組換え融合タンパク質を、ProQinase GmbH (Freiburg, Germany)から購入した。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチド ビオチン-Ttds-YISPLKSPYKISEG (アミド型のC末端)を用いた。これは、例えばJERINI peptide technologies社(Berlin, Germany)から購入できる。

20

【 0 2 4 4 】

アッセイのために、50 n lのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで入れ、2 μ lの水性アッセイ緩衝液[50 mM Tris / 塩酸(pH 8.0)、10 mM 塩化マグネシウム、1.0 mM ジチオスレイトール、0.1 mM オルトバナジン酸ナトリウム、0.01%(v/v) Nonidet-P40 (Sigma)]中のCDK2 / CycEの溶液を加え、混合物を22 °Cで15分間インキュベートして、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、3 μ lのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸(ATP, 16.7 μ M 5 μ lのアッセイ容積中の最終濃度10 μ M)および基質(1.25 μ M 5 μ lのアッセイ容積中の最終濃度0.75 μ M)の溶液を添加することによって、キナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22 °Cで反応時間25分間でインキュベートした。CDK2 / CycEの濃度を、酵素ロットの活性に応じて調節し、アッセイが直線範囲内となるように適切に選択し、典型的な濃度は130 ng/mlの範囲であった。5 μ lのEDTA水溶液(100 mM HEPES / 水酸化ナトリウム(pH 7.0)中の100 mM EDTA、0.2%(w/v) ウシ血清アルブミン)中のTR - FRET検出試薬(0.2 μ M ストレプトアビジン-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France]および1 n M 抗RB(pSer807/pSer811)抗体(BD Pharmingen)[# 558389]および1.2 n M LANCE EU-W1024標識抗マウスIgG抗体[Perkin-Elmer, 製品番号AD0077, 代替物としてテルビウム - クリプテート標識抗マウスIgG抗体(Cisbio Bioassays)を用い得る])の溶液を添加することによって、反応を停止させた。

30

40

【 0 2 4 5 】

得られた混合物を、22 °Cで1時間インキュベートし、リン酸化ビオチン化ペプチドと検出試薬の複合体を形成させた。続いて、Euキレートからストレプトアビジン - XLへの共鳴エネルギー移動の測定によって、リン酸化基質の量を評価した。そのために、350 nmで励起後、620 nmおよび665 nmでの蛍光放出を、TR - FRETリーダー、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)またはViewlux (Perkin-Elmer)

50

で測定した。665 nmでの放出と622 nmでの放出の比を、リン酸化基質の量の測定値とした。データを標準化した(阻害剤なしでの酵素反応 = 0%阻害、酵素がない以外他の全てのアッセイ成分 = 100%阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレートで、20 μM ~ 0.1 nMの範囲で11種の異なる濃度で(20 μM、5.9 μM、1.7 μM、0.51 μM、0.15 μM、44 nM、13 nM、3.8 nM、1.1 nM、0.33 nMおよび0.1 nM、DMSO中の100倍濃縮溶液のレベルで連続1 : 3.4希釈によってアッセイ前に別個に調製された希釈シリーズ)、各濃度で2組試験し、IC₅₀値を4パラメータフィッティングによって計算した。

【0246】

PDGFR キナーゼアッセイ

本発明の化合物のPDGFR 阻害活性を、次の段落で記載した通りに、PDGFR HTRFアッセイを用いて定量化した。

キナーゼとして、昆虫細胞[SF9]で発現され親和性クロマトグラフィーによって精製された、Prokinase [Freiburg i.Brsg., Germany]から購入したヒトPDGFR のC末端フラグメント(アミノ酸561~1106)を含むGST-His融合タンパク質を用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ポリ-Glu,Tyr (4:1)コポリマー(# 61GT0BLA)(Cis Biointernational (Marcoule, France))を用いた。

【0247】

アッセイのために、50 nLのDMSO中の試験化合物の100倍濃縮溶液を、黒色低容量384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)にピペットで入れ、2 μLの水性アッセイ緩衝液[50 mM HEPES / 水酸化ナトリウム(pH 7.5)、10 mM 塩化マグネシウム、2.5 mM ジチオスレイトール、0.01% (v/v) Triton-X100 (Sigma)]中のPDGFR 溶液を加え、混合物を22 °Cで15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、3 μLのアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸(ATP, 16.7 μM 5 μLのアッセイ容積中の最終濃度10 μM)および基質(2.27 μg/mL 5 μLのアッセイ容積中の最終濃度1.36 μg/mL[約30 nM])の溶液を添加することによって、キナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を22 °Cで反応時間25分間でインキュベートした。アッセイ中のPDGFR の濃度を、酵素ロットの活性に応じて調節し、アッセイが直線線範囲内となるように適切に選択し、典型的な酵素濃度は、約125 pg / μL (5 μLのアッセイ容積中の最終濃度)の範囲であった。5 μLの水性EDTA溶液(50 mM HEPES / 水酸化ナトリウム(pH 7.5)中の100 mM EDTA、0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン)中のHTRF検出試薬(200 nM ストレプトアビジン-XLent [Cis Biointernational]および1.4 nM PT66-Eu-キレート、ユーロピウムキレート標識抗-ホスホ-チロシン抗体(Perkin Elmer)[PT66-Eu-キレートの代わりにPT66-Tb-クリプテート(Cis Biointernational)も用い得る])の溶液を添加することによって、反応を停止させた。

【0248】

得られた混合物を22 °Cで1時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン-XLentおよびPT66-Eu-キレートに結合させた。続いて、PT66-Eu-キレートからストレプトアビジン-XLentへの共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのために、350 nmでの励起後620 nmおよび665 nmでの蛍光放出を、HTRFリーダー、例えばRubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)またはViewlux (Perkin-Elmer)で測定した。665 nmでの放出と622 nmでの放出の比を、リン酸化基質の量の測定値とした。データを標準化した(阻害剤なしでの酵素反応 = 0%阻害、酵素がない以外他の全てのアッセイ成分 = 100%阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレートで、20 μM ~ 1 nMの範囲の10種の異なる濃度で(20 μM、6.7 μM、2.2 μM、0.74 μM、0.25 μM、82 nM、27 nM、9.2 nM、3.1 nMおよび1 nM, 100倍濃縮ストック溶液のレベルで連続1 : 3希釈によってアッセイ前に調製した希釈シリーズ)、各濃度で2組試験し、IC₅₀値を4パラメータフィッティングによって計算した。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 9 】

F y nキナーゼアッセイ

バキュロウイルス感染昆虫細胞で発現されたヒト T - F y n の C 末端 H i s 6 タグ付きヒト組換えキナーゼドメイン (Invitrogen から購入, P3042) をキナーゼとして用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチド ビオチン-KVEKIGEGTYGVV (アミド型の C 末端) を用いた。これは、例えば Biosynthan GmbH 社 (Berlin-Buch, Germany) から購入できる。

【 0 2 5 0 】

アッセイのために、50 n l の D M S O 中の試験化合物の 100 倍濃縮溶液を、黒色低容量 384 ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) にピペットで入れ、2 μ l の水性アッセイ緩衝液 [25 mM T r i s / 塩酸 (p H 7.2)、25 mM 塩化マグネシウム、2 mM ジチオスレイトール、0.1 % (w/v) ウシ血清アルブミン、0.03 % (v/v) Nonidet-P40 (Sigma)] 中の T - F y n の溶液を加え、混合物を 22 で 15 分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、3 μ l のアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (A T P、16.7 μ M 5 μ l のアッセイ容積中の最終濃度 10 μ M) および基質 (2 μ M 5 μ l のアッセイ容積中の最終濃度 1.2 μ M) の溶液を添加することによって、キナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を 22 で反応時間 60 分間でインキュベートした。F y n の濃度を、酵素ロットの活性に応じて調節し、アッセイが直線範囲内となるように適切に選択し、典型的な濃度は約 0.13 n M であった。5 μ l の水性 E D T A 溶液 (50 mM H E P E S / 水酸化ナトリウム (p H 7.0) 中の 125 mM E D T A、0.2 % (w/v) ウシ血清アルブミン) 中の H T R F 検出試薬 (0.2 μ M ストレプトアビジン - X L [Cisbio Bioassays, Codolet, France] および 0.66 n M P T 66 - E u - キレート、ユーロピウム・キレート標識抗 - ホスホ - チロシン抗体 (Perkin Elmer) [P T 66 - E u - キレートの代わりに P T 66 - T b - クリプテート (Cisbio Bioassays) を用い得る]) の溶液を添加することによって、反応を停止させた。

【 0 2 5 1 】

得られた混合物を 22 で 1 時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドを、ストレプトアビジン - X L および P T 66 - E u - キレートに結合させた。続いて、P T 66 - E u - キレートからストレプトアビジン - X L への共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのために、350 nm での励起後 620 nm および 665 nm での蛍光放出を、H T R F リーダー、例えば Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) または Viewlux (Perkin-Elmer) で測定した。665 nm での放出と 622 nm での放出の比を、リン酸化基質の量の測定値とした。データを標準化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0 % 阻害、酵素がない以外他の全てのアッセイ成分 = 100 % 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレートで、20 μ M ~ 1 n M の範囲の 10 種の異なる濃度で (20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82 n M、27 n M、9.2 n M、3.1 n M および 1 n M、100 倍濃縮ストック溶液のレベルで連続 1 : 3 希釈によってアッセイ前に調製された希釈シリーズ)、各濃度で 2 組試験し、I C ₅₀ 値を 4 パラメータフィッティングによって計算した。

【 0 2 5 2 】

F l t 4 キナーゼアッセイ

本発明の化合物の F l t 4 阻害活性は、次の段落で記載した通りに、F l t 4 T R - F R E T アッセイを用いて定量化した。

キナーゼとして、ヒト F l t 4 の C 末端フラグメントを含む G S T - H i s 融合タンパク質 (アミノ酸 799 ~ 1298, 昆虫細胞 [S F 9] で発現され親和性クロマトグラフィーによって精製, Proqinase [Freiburg i.Brsg., Germany] から購入) を用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ペプチド ビオチン-Ahx-GGEEEEYFELVKKKK (アミド型の C 末端, Biosyntan, Berlin-Buch, Germany から購入) を用いた。

【 0 2 5 3 】

10

20

30

40

50

アッセイのために、50 n l の D M S O 中の試験化合物の 100 倍濃縮溶液を、黒色低容量 384 ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) にピペットで入れ、2 μ l の水性アッセイ緩衝液 [25 mM H E P E S (p H 7.5)、10 mM 塩化マグネシウム、2 mM ジチオスレイトール、0.01% (v/v) Triton-X 100 (Sigma)、0.5 mM E G T A および 5 mM -ホスホ-グリセロール] 中の F l t 4 の溶液を加え、混合物を 22 で 15 分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、3 μ l のアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (A T P, 16.7 μ M 5 μ l のアッセイ容積中の最終濃度 10 μ M) および基質 (1.67 μ M 5 μ l のアッセイ容積中の最終濃度 1 μ M) の溶液を添加することによって、キナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を 22 で反応時間 45 分間でインキュベートした。アッセイにおける F l t 4 濃度は、酵素ロットの活性に応じて調節し、アッセイが直線範囲内となるように適切に選択し、典型的な酵素濃度は約 120 p g / μ l (5 μ l のアッセイ容積中の最終濃度) の範囲であった。5 μ l の水性 E D T A 溶液 (50 mM H E P E S (p H 7.5) 中の 50 mM E D T A, 0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中の H T R F 検出試薬 (200 n M ストレプトアビジン-XL665 [Cis Biointernational] および 1 n M P T 66-Tb-クリプテート、テルビウム-クリプテート標識抗-ホスホ-チロシン抗体 (Cisbio Bioassays) (Codolet, France) の溶液を添加することによって、反応を停止させた。

【0254】

得られた混合物を 22 で 1 時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドを ストレプトアビジン-XL665 および P T 66-Tb-クリプテートに結合させた。続いて、リン酸化基質の量を、P T 66-Tb-クリプテートから ストレプトアビジン-XL665 への共鳴エネルギー移動の測定によって評価した。そのために、350 nm での励起後 620 nm および 665 nm での蛍光放出を、H T R F リーダー、例えば Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) または Viewlux (Perkin-Elmer) で測定した。665 nm での放出と 622 nm での放出の比を、リン酸化基質の量の測定値とした。データを標準化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素がない以外他の全てのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレートで、20 μ M ~ 1 n M の範囲の 10 種の異なる濃度で (20 μ M, 6.7 μ M, 2.2 μ M, 0.74 μ M, 0.25 μ M, 82 n M, 27 n M, 9.2 n M, 3.1 n M および 1 n M, 100 倍濃縮ストック溶液のレベルで連続 1 : 3 希釈によってアッセイ前に調製した希釈シリーズ)、各濃度で 2 組試験し、I C ₅₀ 値を 4 パラメータフィッティングによって計算した。

【0255】

T r k A キナーゼアッセイ

本発明の化合物の T r k A 阻害活性を、次の段落で記載した通りに、T r k A H T R F アッセイを用いて定量化した。

キナーゼとしてヒト T r k A の C 末端フラグメントを含む G S T - H i s 融合タンパク質 (アミノ酸 443 ~ 796, 昆虫細胞 [S F 9] で発現され親和性クロマトグラフィーによって精製, Prokinase [Freiburg i.Brsg., Germany] から購入) を用いた。キナーゼ反応の基質として、ビオチン化ポリ - G l u, T y r (4:1) コポリマー (# 61GT0BLA) (Cis Biointernational (Marcoule, France)) を用いた。

【0256】

アッセイのために、50 n l の D M S O 中の試験化合物の 100 倍濃縮溶液を、黒色低容量 384 ウェルマイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) にピペットで入れ、2 μ l の水性アッセイ緩衝液 [8 mM M O P S / 塩酸 (p H 7.0)、10 mM 塩化マグネシウム、1 mM ジチオスレイトール、0.01% (v/v) NP-40 (Sigma)、0.2 mM E D T A] 中の T r k A の溶液を加え、混合物を 22 で 15 分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に試験化合物を酵素に予め結合させた。次いで、3 μ l のアッセイ緩衝液中のアデノシン三リン酸 (A T P, 16.7 μ M 5 μ l のアッセイ容積中の最終濃度 10 μ M) および基質 (2.27 μ g / m l 5 μ l のアッセイ容積中の

最終濃度 $1.36 \mu\text{g/ml}$ [約 30 nM]) の溶液を添加することによって、キナーゼ反応を開始させ、得られた混合物を 22 で反応時間 60 分間でインキュベートした。アッセイ中の TrkA の濃度を、酵素ロットの活性に応じて調節し、アッセイが直線線範囲内となるように適切に選択し、典型的な酵素濃度は、約 $20 \text{ pg} / \mu\text{l}$ ($5 \mu\text{l}$ のアッセイ容積中の最終濃度) の範囲であった。 $5 \mu\text{l}$ の水性 EDTA 溶液 (50 mM HEPES / 水酸化ナトリウム ($\text{pH } 7.5$) 中の 100 mM EDTA、 0.2% (w/v) ウシ血清アルブミン) 中の HTRF 検出試薬 (30 nM ストレプトアビジン-XL665 [Cis Biointernational] および 1.4 nM PT66-Eu-キレート、ユーロピウムキレート標識抗 - ホスホ - チロシン抗体 (Perkin Elmer) [PT66-Eu-キレートの代わりに PT66-Tb-クリプテート (Cis Biointernational) も用い得る]) の溶液を添加することによって、反応を停止させた。

10

【0257】

得られた混合物を 22 で 1 時間インキュベートし、ビオチン化リン酸化ペプチドをストレプトアビジン-XL665 および PT66-Eu-キレートに結合させた。続いて、PT66-Eu-キレートからストレプトアビジン-XL665 への共鳴エネルギー移動を測定することによって、リン酸化基質の量を評価した。そのために、 350 nm での励起後 620 nm および 665 nm での蛍光放出を、HTRF リーダー、例えば Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) または Viewlux (Perkin-Elmer) で測定した。 665 nm での放出と 622 nm での放出の比を、リン酸化基質の量の測定値とした。データを標準化した (阻害剤なしでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素がない以外他の全てのアッセイ成分 = 100% 阻害)。通常、試験化合物は、同じマイクロタイタープレートで、 $20 \mu\text{M} \sim 1 \text{ nM}$ の範囲の 10 種の異なる濃度で ($20 \mu\text{M}$ 、 $6.7 \mu\text{M}$ 、 $2.2 \mu\text{M}$ 、 $0.74 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 82 nM 、 27 nM 、 9.2 nM 、 3.1 nM および 1 nM 、 100 倍濃縮ストック溶液のレベルで連続 $1:3$ 希釈によってアッセイ前に調製した希釈シリーズ)、各濃度で 2 組試験し、 IC_{50} 値を 4 パラメータフィッティングによって計算した。

20

【0258】

AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 リン酸化アッセイ

AlphaScreen SureFire eIF4E Ser209 リン酸化アッセイを用いて、細胞ライセート中の内因性 eIF4E のリン酸化を測定した。AlphaScreen SureFire 法は、細胞ライセート中のリン酸化タンパク質を検出できる。このアッセイにおいて、アナライト (p-eIF4E Ser209) の存在下でのみ形成されるサンドイッチ抗体複合体を、AlphaScreen ドナー・ビーズおよびアクセプター・ビーズによって捕捉し、それらを近くに持ってくる。ドナー・ビーズの励起が一重項酸素分子の放出を誘発し、それがアクセプター・ビーズ中のエネルギー移動カスケードを引き起こし、 $520 \sim 620 \text{ nm}$ の光の放出を起こす。

30

【0259】

20% FCS 刺激での A549 細胞における Surefire EIF4e Alphascreen

アッセイのために、AlphaScreen SureFire p-eIF4E Ser209 10K Assay Kit および AlphaScreen ProteinA Kit (10K アッセイポイントにおいて) (共に Perkin Elmer) を用いた。

【0260】

1 日目に、 $50,000$ の A549 細胞を、96 ウェルプレート中、ウェル当たり $100 \mu\text{l}$ の増殖培地 (安定なグルタミン、 10% FCS を含む DMEM / Ham's F12) 中で平板培養し、37 でインキュベートした。細胞付着後、培地を飢餓培地 (DMEM、 0.1% FCS、ブドウ糖なし、グルタミン有り、 5 g/L マルトースを添加) に交換した。2 日目に、試験化合物を、 $50 \mu\text{l}$ の飢餓培地で最終 DMSO 濃度 1% で連続希釈し、試験プレート中の A549 細胞に、試験した化合物の活性に応じて高濃度 $10 \mu\text{M} \sim$ 低濃度 10 nM の最終濃度範囲で加えた。処置した細胞を 37 で 2 時間インキュベートした。 $37 \mu\text{l}$ の FCS をウェルに 20 分間加えた (= 最終 FCS 濃度 20%)。次いで、培地を除き、 $50 \mu\text{l}$ の溶解緩衝液を加えることによって、細胞を溶解した。次に、プレート振盪機で、プレートを 10 分間激しく攪拌した。10 分の溶解時間後、 $4 \mu\text{l}$ のライセートを、384 ウェルプレート (Proxiplate from Perkin Elmer) に移し、 $5 \mu\text{l}$ の AlphaScreen アクセプター・ビーズを含む反応緩衝液 + 活性化緩衝液ミックスを加えた。プ

40

50

プレートに TopSeal-A 接着フィルムで密封し、プレート振盪機で、室温で2時間穏やかに攪拌した。その後、2 μ l の AlphaScreen ドナー・ビーズを含む希釈緩衝液を柔らかな光の下に加え、プレートを TopSeal-A 接着フィルムで再度密封し、ホイルで覆った。さらに室温で穏やかな攪拌のために、インキュベーションを行った。次いで、プレートを、AlphaScreen プログラムを備えた EnVision リーダー (Perkin Elmer) で測定した。各データ点 (化合物の希釈) について3組測定した。

IC₅₀ 値を4パラメーターフィッティングによって決定した。

【0261】

他の MKNK-1 キナーゼのためのアッセイが、適切な試薬を用いて同様に実施し得ることは、当業者に明白である。

【0262】

故に、本発明の化合物は1種以上の MKNK-1 キナーゼを有効に阻害し、それ故に、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答の疾患、特に制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答が MKNK-1 によって媒介される疾患、さらに具体的には、制御されない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答または不適切な細胞炎症応答の疾患が、血液学的腫瘍、固形腫瘍および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、消化器腫瘍、内分泌腫瘍、乳房および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍および肉腫および/またはその転移の処置または予防に適している。

10

20

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	29/00
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 P	35/04
		A 6 1 P	43/00 1 2 1
		A 6 1 K	45/00
		A 6 1 K	31/5377

- (72)発明者 フロリアン・ピューラー
アメリカ合衆国02148マサチューセッツ州ウェルズリー、クロトン・ストリート28番
- (72)発明者 ルートヴィッヒ・ツォルン
ドイツ13509ベルリン、オジアンダーヴェーク45アー番
- (72)発明者 フォルカー・シュルツェ
ドイツ16562ベルクフェルデ、エミル・クツェコウスキー - シュトラッセ5番
- (72)発明者 デトレフ・ジュルツレ
ドイツ13465ベルリン、オターンヴェーク15番
- (72)発明者 フィリップ・リーナウ
ドイツ10967ベルリン、ヤーンシュトラッセ13番
- (72)発明者 アンドレア・ヘゲバルト
ドイツ10247ベルリン、アン・デン・エルデネア・ヘーフエン13番
- (72)発明者 キルスティン・ペーターセン
ドイツ13465ベルリン、シュトルツィングシュトラッセ45番
- (72)発明者 ウルフ・ベーマー
ドイツ16548グリーニッケ、ライプツィガー・シュトラッセ49番

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 特表2009-541241(JP,A)
特表2014-513704(JP,A)
国際公開第2008/025822(WO,A1)
特表2010-502716(JP,A)
特表2009-502734(JP,A)
特表2010-509242(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 519/00
CAplus/REGISTRY(STN)