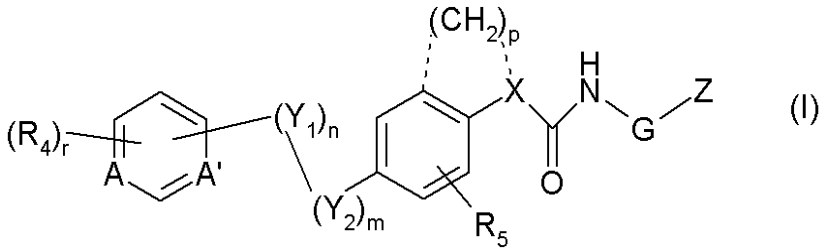
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成18年7月20日(2006.7.20)

【公表番号】特表2005-527622(P2005-527622A)
【公表日】平成17年9月15日(2005.9.15)
【年通号数】公開・登録公報2005-036
【出願番号】特願2004-507429(P2004-507429)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 213/36 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4409 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4439 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4545 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4709 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/496 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/505 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/506 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 15/08 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 29/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 213/63 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 213/89 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 239/30 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 239/34 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 239/42 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 239/47 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/12 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 403/12 (2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ 213/36
Ａ６１Ｋ 31/4409
Ａ６１Ｋ 31/4439
Ａ６１Ｋ 31/4545
Ａ６１Ｋ 31/4709
Ａ６１Ｋ 31/496
Ａ６１Ｋ 31/505
Ａ６１Ｋ 31/506

Ａ６１Ｋ　31/5377
Ａ６１Ｐ　 9/10
Ａ６１Ｐ　 9/10　　１０１
Ａ６１Ｐ　11/06
Ａ６１Ｐ　13/08
Ａ６１Ｐ　15/08
Ａ６１Ｐ　17/06
Ａ６１Ｐ　19/02
Ａ６１Ｐ　25/00　　１０１
Ａ６１Ｐ　25/02
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　29/00　　１０１
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/02
Ａ６１Ｐ　35/04
Ａ６１Ｐ　37/00
Ａ６１Ｐ　43/00　　１１１
Ｃ０７Ｄ 213/63　　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 213/89
Ｃ０７Ｄ 239/30
Ｃ０７Ｄ 239/34
Ｃ０７Ｄ 239/42　　Ｚ
Ｃ０７Ｄ 239/47　　Ｚ
Ｃ０７Ｄ 401/04
Ｃ０７Ｄ 401/12
Ｃ０７Ｄ 403/12

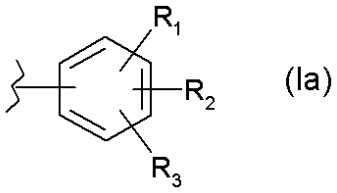
【手続補正書】
【提出日】平成18年5月26日(2006.5.26)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
プロテインキナーゼ依存性疾患の処置において使用するための医薬組成物の製造のための、式Ｉ
【化１】



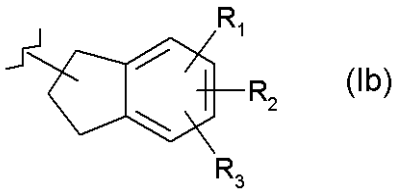
(I)

〔式中、Ｇは、不存在、低級アルキレンまたは$Ｃ_3$－$Ｃ_5$シクロアルキレンであり、かつ、Ｚは式Ｉａ

【化２】



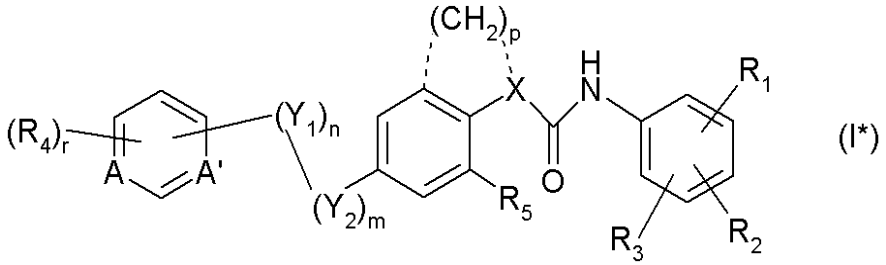
で示されるラジカルであるか、
あるいはＧは存在せず、かつ、Ｚは式Ｉｂ
【化３】



で示されるラジカルであり、
ＡはＣＨ、ＮまたはＮ→Ｏであり、そしてＡ'はＮまたはＮ→Ｏであり（ただし、ＡおよびＡ'の１以下はＮ→Ｏであり得るものとする。）；
ｎは１または２であり；
ｍは０、１または２であり；
ｐは０、２または３であり；
ｒは０～５であり；
ｐが０である場合、ＸはＮＲ［式中、Ｒは水素もしくは有機基である。］であり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成するか、
あるいは
ＸはＣＨＫ（式中、Ｋは低級アルキルもしくは水素である。）であり、そしてｐは０であり、
ただし、ｐが０である場合、点線で示される結合は存在せず；
Y_1はＯ、ＳまたはCH_2であり；
Y_2はＯ、ＳまたはＮＨであるものとし；
ただし、（Y_1）$_n$－（Y_2）$_m$はＯ－Ｏ、Ｓ－Ｓ、ＮＨ－Ｏ、ＮＨ－Ｓ、またはＳ－Ｏ基を含まないものとし；
R_1、R_2、R_3およびR_5は、それぞれ互いに独立して、水素または無機もしくは有機部分であるか、あるいはこれらの任意の２つは一体となって酸素原子を介して結合した低級アルキレンージオキシ架橋を形成し、そしてこれらの部分の残りの１つは、水素または無機もしくは有機部分であり；
そしてR_4（存在するならば、すなわち、ｒが０ではないならば）は無機または有機部分である。〕
で示されるジアリールウレア誘導体；
またはその互変異性体；
または医薬上許容されるその塩；
の使用。
【請求項２】
ジアリールウレア誘導体が請求項１に記載の式Ｉ〔式中、
Ｇが不存在、低級アルキレン、とりわけメチレンもしくはエチレン、またはC_3－C_5シクロアルキレン、とりわけシクロプロピレンであり、そしてＺは請求項１に記載の式Ｉａのラジカルであるか、または
Ｇが存在せず、かつ、Ｚは請求項１に記載の式Ｉｂのラジカルであり；

ＡがＣＨまたはＮであり、そしてＡ'はＮまたはＮ→Ｏであり；
ｎが１であり；
ｍが０または１であり；
ｐが０、２または３であり；
ｒが０または１であり；
ｐが０である場合、ＸはＮＲ［式中、Ｒは水素もしくは低級アルキルである。］であり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成するか、あるいは
ＸはＣＨＫ（式中、Ｋは水素である。）であり、そしてｐは０であり、
ただし、ｐが０である場合、点線で示される結合は存在せず；
Y_1がＯ、ＳまたはＣH_2であり；
Y_2がＯであり；
ただし、（Y_1）$_n$－（Y_2）$_m$は、Ｏ－Ｏ、またはＳ－Ｏ基を含まず；
R_1、R_2およびR_3は、互いに独立して、水素、低級アルキル、とりわけメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルまたはｔｅｒｔ－ブチル、低級アルケニル、とりわけイソプロペニル、ヒドロキシ－低級アルキル、とりわけヒドロキシ－プロピル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ、とりわけ塩素または臭素、ハロ－低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ハロ－低級アルコキシ、とりわけトリフルオロメトキシまたはトリフルオロエトキシ、アミノ－低級アルキル、とりわけアミノメチル、アミノ－低級アルコキシ、とりわけアミノエトキシ、ジ－低級アルキル－アミノ、とりわけジエチルアミノ、ヒドロキシ－低級アルキル－アミノ、とりわけヒドロキシ－プロピルアミノ、ビス－（低級アルコキシ－低級アルキル）－アミノ、とりわけビス－（２－メトキシ－エチル）－アミノ、ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル、とりわけジメチルアミノメチル、フェニル、モルホリニル、とりわけモルホリン－４－イル、ピペリジル、とりわけピペリジン－１－イル、ピペリジル－低級アルキル、とりわけピペリジン－１－イルメチル、低級アルキル－ピペラジニル、とりわけ４－メチル－ピペラジン－１－イルまたは４－エチル－ピペラジン－１－イル、低級アルキル－ピペラジニル－低級アルキル、とりわけ４－メチル－ピペラジン－１－イルメチルまたは４－エチル－ピペラジン－１－イルメチル、ピリジル、とりわけピリジン－２－イル、または低級アルキル－イミダゾリル、とりわけ２－もしくは４－メチル－イミダゾール－１－イルであり；
ｒが１である場合、R_4は低級アルキル、とりわけメチル、エチル、またはイソプロピル、ヒドロキシ、アミノカルボニル、低級アルキル－カルボニル、とりわけメチルカルボニル、シクロヘキシル、ハロ、とりわけ塩素またはフッ素、ハロ－低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、アミノ、低級アルキル－アミノ、とりわけメチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノまたはｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ジ－低級アルキル－アミノ、とりわけジメチルアミノ、低級アルケニル－アミノ、とりわけプロパ－２－エンイルアミノまたはブタ－３－エンイルアミノ、低級アルキル－カルボニル－アミノ、とりわけメチルカルボニルアミノ、シアノ、アジド、ヒドロキシ－フェニル－アミノ、とりわけ３－もしくは４－ヒドロキシ－フェニル－アミノ、モノもしくはトリ－低級アルコキシ－フェニル－アミノ、とりわけメトキシ－フェニル－アミノまたはトリメトキシ－フェニル－アミノ、低級アルコキシ－ハロ－フェニル－アミノ、とりわけメトキシ－フルオロ－フェニル－アミノ、フェニル－低級アルキルアミノ、とりわけベンジルアミノ、（モノもしくはジ－低級アルコキシ）－フェニル－低級アルキルアミノ、とりわけメトキシ－ベンジルアミノまたはジメトキシ－ベンジルアミノ、アミノスルホニル－フェニル－低級アルキルアミノ、とりわけアミノスルホニル－ベンジルアミノ、アミノ－低級アルコキシ－フェニル－アミノ、とりわけアミノエトキシ－フェニル－アミノ、低級アルキル－アミノ－スルホニル－低級アルキル－フェニルアミノ、とりわけメチルアミノ－スルホニルメチル－フェニルアミノ、低級アルキル－ピペラジニル－低級アルキルアミノ、とりわけ４－メチルピペラジン－１－イル－プロピルアミノ、モルホリニル

－低級アルキルアミノ、とりわけモルホリン－４－イル－プロピルアミノ、低級アルキル－ピペリジル－アミノ、とりわけ１－メチル－ピペリジン－４－イルアミノ、テトラゾリル、とりわけ１Ｈ－テトラゾール－５－イル、低級アルキル－テトラゾリル、とりわけ低級アルキル－テトラゾール－５－イル、たとえば１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イルもしくは２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル、または（ジ－低級アルキル）－アミノ－低級アルキル－テトラゾリル、とりわけ（ジ－低級アルキル）－アミノ－低級アルキル－テトラゾール－５－イル、たとえば２－（３－ジメチルアミノプロピル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イルであり；
R_5が最も好ましくは水素、または低級アルキル、とりわけメチル、またはハロ、とりわけ塩素である。〕
の化合物；
またはその互変異性体；
または医薬上許容されるその塩である、請求項１に記載の使用。
【請求項３】
ジアリールウレア誘導体が請求項１に記載の式Ｉ〔式中、
ＡおよびＡ'がともにＮであり、ｎが１であり、ｍが０であり、ｐが０または２であり、ｒが１であり、
ｐが０である場合、ＸはＮＨであり、またはｐが２である場合、Ｘは（CH_2）$_2$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）が環を形成し、Y_1がＯであり、Ｇが存在せず、Ｚが請求項１に記載の式Ｉａのラジカルであり、R_1、R_2およびR_3の少なくとも１つが塩基性有機部分であり、R_4がアミノまたは低級アルキルアミノであり、そしてR_5が水素である。〕
の化合物である、請求項１に記載の化合物の使用。
【請求項４】
ジアリールウレア誘導体が式Ｉ＊
【化４】



(I*)

〔式中、Ａ、Ａ'、ｎ、ｍ、ｐ、ｒ、Ｘ、Y_1、Y_2およびR_1－R_5は請求項１に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する。〕
で示される化合物；
またはその互変異性体；
または医薬上許容されるその塩である、請求項１に記載の使用。
【請求項５】
式Ｉ＊の化合物において、
ＡがＣＨ、ＮまたはＮ→Ｏであり、そしてＡ'がＮまたはＮ→Ｏであり（ただし、ＡおよびＡ'の１以下がＮ→Ｏであり得るものとする。）；
ｎが１であり；
ｍが０であり；
ｐが０、２または３であり；
ｒが０、１または２であり；
ｐが０である場合、ＸはＮＲ［式中、Ｒは水素もしくは低級アルキルである。］であり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成するか、

あるいは
XがCH$_2$であり、そしてpが0であり、
ただし、pが0である場合、点線で示される結合は存在せず；
Y$_1$がOまたはCH$_2$であり；
R$_1$、R$_2$およびR$_3$が、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル、ハロ、とりわけ臭素または塩素、ハロ－低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ－低級アルコキシ、とりわけ2,2,2－トリフルオロエトキシ、フェニル、ピペリジル、とりわけピペリジン－1－イル、ピペラジニル、とりわけピペラジン－1－イル、モルホリニル、とりわけモルホリン、チオモルホリニル、とりわけチオモルホリノであるか、あるいはこれらの任意の2つが一体となって、酸素原子を介して結合した低級アルキレン－ジオキシ架橋を形成し、そしてこれらの部分の残りの1つは、水素または前記の部分の1つであり；
rが0でない場合、R$_4$が低級アルキル、とりわけメチルもしくはエチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、低級アルカノイルアミノ、とりわけアセチルアミノ、ヒドロキシフェニルアミノ、とりわけp－ヒドロキシフェニルアミノ、アミノ－低級アルキル－オキシフェニル－アミノ、とりわけ4－［（2－アミノエチル）－オキシフェニル］－アミノ、スルファモイルフェニルアミノ、とりわけ4－スルファモイルフェニルアミノ、カルバモイルフェニルアミノ、とりわけ4－カルバモイルフェニルアミノ、［N－（ヒドロキシ－低級アルキル）－カルバモイル］－フェニルアミノ、とりわけ［N－（2－ヒドロキシエチル）－カルバモイル］－フェニルアミノ、ハロ、とりわけ塩素、またはヒドロキシルであり；そして
R$_5$が水素、低級アルキルまたはハロ、とりわけ水素である、式I*の化合物またはその互変異性体、または医薬上許容されるその塩の請求項4に記載の使用。
【請求項6】
プロテインキナーゼ依存性疾患がチロシンプロテインキナーゼ依存性疾患、とりわけ以下のチロシンプロテインキナーゼ：ｒａｓ、Ａｂｌ、ＶＥＧＦ－レセプターチロシンキナーゼ、Ｆｌｔ３、および／またはＢｃｒ－Ａｂｌ活性のいずれか1つまたはそれ以上に依存する増殖性疾患である、請求項1～5のいずれか1項に記載の使用。
【請求項7】
式Iの化合物において、
AがCH、NまたはN→Oであり、そしてA'がNまたはN→Oであり（ただし、AおよびA'の1以下がN→Oであり得るものとする。）；
nが1または2であり；
mが0、1または2であり；
pが0、2または3であり；
rが1～5であり；
pが0である場合、XはNR［式中、Rは水素もしくは有機部分である。］であり、またはpが2もしくは3である場合、Xは（CH$_2$）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成する、
ただし、XがNHである場合、各R$_4$は、互いに独立して（r＞1である場合）、請求項1において定義した部分であるが、－C（＝O）－、－C（NR）－または－S（O$_2$）－架橋を介して式Iの残りに結合していないものとする、
あるいは
XがCHK（式中、Kは低級アルキルもしくは水素である。）であり、そしてpが0であり、
ただし、pが0である場合、点線で示される結合は存在せず；
Y$_1$がO、SまたはCH$_2$であり；
Y$_2$がO、SまたはNHであり；
ただし、（Y$_1$）$_n$－（Y$_2$）$_m$は、O－O、S－S、NH－O、NH－SまたはS－O基を含まないものとし；

R_1、R_2、R_3およびR_5が、それぞれ互いに独立して、水素または無機もしくは有機部分であるか、あるいはR_1、R_2およびR_3の任意の２つが一体となって、酸素原子を介して結合した低級アルキレン－ジオキシ架橋を形成し、そしてこれらの部分の残りの１つは、水素または無機もしくは有機部分であり、ただし、Ｇが存在せず、そしてＺが請求項１に記載の式Ｉａのラジカルである場合、R_1、R_2およびR_3がすべて水素ということはなく、そしてさらにただし、R_1、R_2およびR_3の１つがハロまたは低級アルキル－スルホニルである場合、他の２つは両方とも水素ということはないものとし；
R_4が無機または有機部分であり（ただし、ｎが１であり、ｍが０であり、ｐが０であり、ｒが１であり、ＸがＮＨであり、Y_1がＯであり、Ｇが存在せず、そしてＺが請求項１に記載の式Ｉａのラジカルであり、ＡおよびＡ'を含むベンゼン環と一体となったR_4は、メチルピリジニル、２－ヒドロキシ－ピリジン－４－イルまたは１－Ｈ－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イルを形成しないものとする。）；そして
ＧおよびＺが、請求項１の式Ｉで与えた意義を有する。〕
請求項１に記載の式Ｉの化合物またはその互変異性体、
または医薬上許容されるその塩。
【請求項８】
Ｇが不存在、低級アルキレン、とりわけメチレンもしくはエチレン、またはC_3－C_5シクロアルキレン、とりわけシクロプロピレンであり、かつ、Ｚが請求項１に記載の式Ｉａのラジカルであるか、あるいは
Ｇが存在せず、かつ、Ｚが請求項１に記載の式Ｉｂのラジカルであり；
ＡがＣＨまたはＮであり、そしてＡ'がＮまたはＮ→Ｏであり；
ｎが１であり；
ｍが０または１であり；
ｐは０、２または３であり；
ｒが１であり；
ｐが０である場合、ＸはＮＲ［式中、Ｒは水素もしくは低級アルキルである。］であり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成するか、あるいは
ＸはＣＨＫ（式中、Ｋは水素である。）であり、そしてｐは０であり、
ただし、ｐが０である場合、点線で示される結合は存在せず；
Y_1がＯ、ＳまたはＣH_2であり；
Y_2がＯであり；
ただし、（Y_1）$_n$－（Y_2）$_m$はＯ－Ｏ、またはＳ－Ｏ基を含まないものとし；
R_1、R_2およびR_3は、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル、とりわけメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピルまたはｔｅｒｔ－ブチル、低級アルケニル、とりわけイソプロペニル、ヒドロキシ－低級アルキル、とりわけヒドロキシ－プロピル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ、とりわけ塩素または臭素、ハロ－低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル、ハロ－低級アルコキシ、とりわけトリフルオロメトキシまたはトリフルオロエトキシ、アミノ－低級アルキル、とりわけアミノメチル、アミノ－低級アルコキシ、とりわけアミノエトキシ、ジ－低級アルキル－アミノ、とりわけジエチルアミノ、ヒドロキシ－低級アルキル－アミノ、とりわけヒドロキシ－プロピルアミノ、ビス－（低級アルコキシ－低級アルキル）－アミノ、とりわけビス－（２－メトキシ－エチル）－アミノ、ジ－低級アルキル－アミノ－低級アルキル、とりわけジメチルアミノメチル、フェニル、モルホリニル、とりわけモルホリン－４－イル、ピペリジル、とりわけピペリジン－１－イル、ピペリジル－低級アルキル、とりわけピペリジン－１－イルメチル、低級アルキル－ピペラジニル、とりわけ４－メチル－ピペラジン－１－イルまたは４－エチル－ピペラジン－１－イル、低級アルキル－ピペラジニル－低級アルキル、とりわけ４－メチル－ピペラジン－１－イルメチルまたは４－エチル－ピペラジン－１－イルメチル、ピリジル、とりわけピリジン－２－イル、または低級アルキル－イミダゾリル、と

りわけ２－もしくは４－メチル－イミダゾール－１－イルであり、ただし、Ｇが存在せず、そしてＺが請求項１に記載の式Ｉａのラジカルである場合、R_1、R_2およびR_3がすべて水素ということはなく、そしてさらにただし、R_1、R_2およびR_3の１つがハロである場合、他の２つが両方とも水素ということはないものとし；
R_4が低級アルキル、とりわけメチル、エチルもしくはイソプロピル、ヒドロキシ、アミノカルボニル、低級アルキル－カルボニル、とりわけメチルカルボニル、シクロヘキシル、ハロ、とりわけ塩素またはフッ素、ハロ－低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、アミノ、低級アルキル－アミノ、とりわけメチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノまたはｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ジ－低級アルキル－アミノ、とりわけジメチルアミノ、低級アルケニル－アミノ、とりわけプロパ－２－エンイルアミノもしくはブタ－３－エンイルアミノ、低級アルキル－カルボニル－アミノ、とりわけメチルカルボニルアミノ、シアノ、アジド、ヒドロキシ－フェニル－アミノ、とりわけ３－もしくは４－ヒドロキシ－フェニル－アミノ、モノもしくはトリ－低級アルコキシ－フェニル－アミノ、とりわけメトキシ－フェニル－アミノまたはトリメトキシ－フェニル－アミノ、低級アルコキシ－ハロ－フェニル－アミノ、とりわけメトキシ－フルオロ－フェニル－アミノ、フェニル－低級アルキルアミノ、とりわけベンジルアミノ、（モノもしくはジ－低級アルコキシ）－フェニル－低級アルキルアミノ、とりわけメトキシ－ベンジルアミノもしくはジメトキシ－ベンジルアミノ、アミノスルホニル－フェニル－低級アルキルアミノ、とりわけアミノスルホニル－ベンジルアミノ、アミノ－低級アルコキシ－フェニル－アミノ、とりわけアミノエトキシ－フェニル－アミノ、低級アルキル－アミノ－スルホニル－低級アルキル－フェニルアミノ、とりわけメチルアミノ－スルホニルメチル－フェニルアミノ、低級アルキル－ピペラジニル－低級アルキルアミノ、とりわけ４－メチルピペラジン－１－イル－プロピルアミノ、モルホリニル－低級アルキルアミノ、とりわけモルホリン－４－イル－プロピルアミノ、低級アルキル－ピペリジル－アミノ、とりわけ１－メチル－ピペリジン－４－イルアミノ、テトラゾリル、とりわけ１Ｈ－テトラゾール－５－イル、低級アルキル－テトラゾリル、とりわけ低級アルキル－テトラゾール－５－イル、たとえば１－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－イルもしくは２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル、もしくは（ジ－低級アルキル）－アミノ－低級アルキル－テトラゾリル、とりわけ（ジ－低級アルキル）－アミノ－低級アルキル－テトラゾール－５－イル、たとえば２－（３－ジメチルアミノプロピル）－２Ｈ－テトラゾール－５－イルであり、ただし、ＸがＮＨである場合、R_4がアミノカルボニルまたは低級アルキル－カルボニルでないものとし、そしてさらにただし、ｎが１であり、ｍが０であり、ｐが０であり、ｒが１であり、ＸがＮＨであり、Y_1がＯであり、Ｇが存在せず、そしてＺが請求項１に記載の式Ｉａのラジカルである場合、ＡおよびＡ'を含むベンゼン環と一体となったR_4は、メチルピリジニル、２－ヒドロキシ－ピリジン－４－イルまたは１－Ｈ－２－オキソ－１,２－ジヒドロピリジン－４－イルを形成しないものとし；
R_5が最も好ましくは水素、または低級アルキル、とりわけメチル、またはハロ、とりわけ塩素である、請求項７に記載の式Ｉの化合物；
またはその互変異性体；
または医薬上許容されるその塩。
【請求項９】
ＡおよびＡ'がともにＮであり、ｎが１であり、ｍが０であり、ｐが０または２であり、ｒが１であり、ｐが０である場合、ＸはＮＨであるか、あるいはｐが２である場合、Ｘは$(CH_2)_2$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）が環を形成し、Y_1がＯであり、Ｇが存在せず、Ｚが請求項１に記載の式Ｉａのラジカルであり、R_1、R_2およびR_3の少なくとも１つが塩基性有機部分であり、R_4がアミノまたは低級アルキルアミノであり、そしてR_5が水素である、請求項７に記載の式Ｉの化合物、またはその互変異性体、または医薬上許容されるその塩。
【請求項１０】

式Ｉ＊の化合物において、
ＡがＣＨ、ＮまたはＮ→Ｏであり、そしてＡ'がＮまたはＮ→Ｏであり（ただし、ＡおよびＡ'の１以下がＮ→Ｏであり得るものとする。）；
ｎが１であり；
ｍが０であり；
ｐが０、２または３であり；
ｒが１であり；
ｐが０である場合、ＸはＮＲ［式中、Ｒは水素もしくは低級アルキルである。］であり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成するか、あるいは
ＸがCH_2であり、そしてｐが０であり、
ただし、ｐが０である場合、点線で示される結合は存在せず；
Y_1がＯまたはCH_2であり；
R_1、R_2およびR_3が、それぞれ互いに独立して、水素、低級アルキル、ハロ、とりわけ臭素または塩素、ハロ－低級アルキル、とりわけトリフルオロメチル、低級アルコキシ、とりわけメトキシ、ハロ－低級アルコキシ、とりわけ２，２，２－トリフルオロエトキシ、フェニル、ピペリジル、とりわけピペリジン－１－イル、ピペラジニル、とりわけピペラジン－１－イル、モルホリニル、とりわけモルホリン、チオモルホリニル、とりわけチオモルホリノであるか、あるいはこれらの任意の２つが一体となって、酸素原子を介して結合した低級アルキレン－ジオキシ架橋を形成し、そしてこれらの部分の残りの１つは、水素または前記の部分の１つであり（ただし、R_1、R_2およびR_3がすべて水素ということはなく、そしてさらにただし、R_1、R_2およびR_3の１つがハロである場合、他の２つは両方とも水素ということはないものとする。）；
R_4が低級アルコキシ、とりわけメトキシ、低級アルカノイルアミノ、とりわけアセチルアミノ、ヒドロキシフェニルアミノ、とりわけｐ－ヒドロキシフェニルアミノ、アミノ－低級アルキル－オキシフェニル－アミノ、とりわけ４－［（２－アミノエチル）－オキシフェニル］－アミノ、スルファモイルフェニルアミノ、とりわけ４－スルファモイルフェニルアミノ、カルバモイルフェニルアミノ、とりわけ４－カルバモイルフェニルアミノ、［Ｎ－（ヒドロキシ－低級アルキル）－カルバモイル］－フェニルアミノ、とりわけ［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－カルバモイル］－フェニルアミノ、またはハロ、とりわけ塩素であり；そして
R_5が水素、低級アルキルまたはハロ、とりわけ水素である、請求項４に記載の式Ｉ＊の化合物またはその互変異性体、または医薬上許容されるその塩。
【請求項１１】
式Ｉ＊の化合物において、
Ａ、Ａ'、ｎ、ｍ、ｐ、Y_1、Y_2、R_1、R_2、R_3およびR_4が請求項４の式Ｉ＊で与えた意義を有し、そしてｒが１～５であり、ｐが０である場合、ＸはＮＲ［式中、Ｒは水素もしくは有機部分である。］であり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成するか、あるいは
ＸはCH_2であり、そしてｐは０であり、
そして、ｐが０である場合、点線で示される結合は存在せず；
ただし、ＸがＮＨである場合、各R_4（存在するのであれば）は、互いに独立して、請求項４において定義した部分であるが、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（ＮＲ）－または－Ｓ（O_2）－架橋を介して式Ｉ＊の残りに結合していないものとする、そして置換基R_1、R_2およびR_3は、以下の部分から選択される［ここで、位置（ｏ＝オルト、ｍ＝メタ、ｐ＝パラ）は、当該環が（ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｘ－部分を介して）式Ｉ＊中の分子の残りに結合している位置に対する位置に関して示される。］：
R_1のみが水素でない場合：

R_1は、ｐ－低級アルキル、とりわけｐ－メチル、ｐ－エチル、ｐ－ｎ－プロピル；ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチル；もしくはフェニル、ｐ－ピペリジン－１－イルもしくはｐ－ピペラジン－１－イルである；
R_1およびR_2の両方が水素でない場合：
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ、とりわけｐ－ブロモであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ－低級アルコキシ、とりわけｐ－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）であるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2はｐ－フェニルであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－ピペリジン－１－イルまたはｐ－ピペラジン－１－イルであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－Ｎ－モルホリノまたはｐ－Ｎ－チオモルホリノであるか；
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ、とりわけｐ－ブロモであるか（比較的好ましくない）；
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ－低級アルコキシ、とりわけｐ－２，２，２－トリフルオロエトキシであるか；
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－フェニルであるか；または
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－ピペリジン－１－イルもしくはｐ－ピペラジン－１－イルであるか；
あるいは、R_1、R_2およびR_3が水素でない場合：
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり；R_2は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり；そしてR_3は、ｐ－低級アルコキシ、とりわけｐ－メトキシであるか；または
R_1は、低級アルコキシ、とりわけメトキシであり、そしてR_2およびR_3は一体となって低級－アルキレンジオキシ、とりわけ－Ｏ－CH_2－CH_2－Ｏ－、架橋を形成し；
そしてR_5は水素、低級アルキルもしくはハロ、とりわけ水素である（ただし、ｎが１であり、ｍが０であり、ｐが０であり、ｒが１であり、ＸがＮＨであり、そしてY_1がＯである場合、ＡおよびＡ'を含むベンゼン環と一体となったR_4は、メチルピリジニル、２－ヒドロキシ－ピリジン－４－イルまたは１－Ｈ－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－４－イルを形成しないものとする。）、請求項４に記載の式Ｉ＊の化合物もしくはその互変異性体、または医薬上許容されるそれらの塩。
【請求項１２】
式Ｉ＊の化合物において、
ＡがＣＨ、ＮまたはＮ→Ｏであり、そしてＡ'がＮまたはＮ→Ｏであり（ただし、ＡおよびＡ'の１以下がＮ→Ｏであり得るものとする。）；
ｎが１であり；
ｍが０であり；
ｐが０、２または３であり；
ｒが１または２であり；
ｐが０である場合、ＸはＮＲ［式中、Ｒは水素もしくは低級アルキルである。］であり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成するか、あるいは
ＸがCH_2であり、そしてｐが０であり、

ただし、ｐが０である場合、点線で示される結合は存在せず；
Y_1がＯまたはCH_2であり；
R_1、R_2およびR_3は、以下の部分から選択される［ここで、位置（ｏ＝オルト、ｍ＝メタ、ｐ＝パラ）は、当該環が（ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｘ－部分を介して）式Ｉ＊中の分子の残りに結合している位置に対する位置に関して示される。］：
R_1のみが水素でない場合：
R_1は、ｐ－低級アルキル、とりわけｐ－メチル、ｐ－エチル、ｐ－ｎ－プロピル；ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチル；もしくはフェニル、ｐ－ピペリジン－１－イルもしくはｐ－ピペラジン－１－イルである；
R_1およびR_2の両方が水素でない場合：
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ、とりわけｐ－ブロモであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ－低級アルコキシ、とりわけｐ－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）であるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2はｐ－フェニルであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－ピペリジン－１－イルまたはｐ－ピペラジン－１－イルであるか；
R_1は、ｍ－ハロ－低級アルキル、とりわけｍ－トリフルオロメチルであり、そしてR_2は、ｐ－Ｎ－モルホリノまたはｐ－Ｎ－チオモルホリノであるか；
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ、とりわけｐ－ブロモであるか（比較的好ましくない）；
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－ハロ－低級アルコキシ、とりわけｐ－２，２，２－トリフルオロエトキシであるか；
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－フェニルであるか；または
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり、そしてR_2は、ｐ－ピペリジン－１－イルもしくはｐ－ピペラジン－１－イルであるか；
あるいは、R_1、R_2およびR_3が水素でない場合：
R_1は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり；R_2は、ｍ－低級アルコキシ、とりわけｍ－メトキシであり；そしてR_3は、ｐ－低級アルコキシ、とりわけｐ－メトキシであるか；または
R_1は、低級アルコキシ、とりわけメトキシであり、そしてR_2およびR_3は一体となって低級－アルキレンジオキシ、とりわけ－Ｏ－CH_2－CH_2－Ｏ－、架橋を形成し；
そしてｒが０でない場合、R_4が低級アルコキシ、とりわけメトキシ、低級アルカノイルアミノ、とりわけアセチルアミノ、ヒドロキシフェニルアミノ、とりわけｐ－ヒドロキシフェニルアミノ、アミノ－低級アルキル－オキシフェニル－アミノ、とりわけ４－［（２－アミノエチル）－オキシフェニル］－アミノ、スルファモイルフェニルアミノ、とりわけ４－スルファモイルフェニルアミノ、カルバモイルフェニルアミノ、とりわけ４－カルバモイルフェニルアミノ、［Ｎ－（ヒドロキシ－低級アルキル）－カルバモイル］－フェニルアミノ、とりわけ［Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－カルバモイル］－フェニルアミノ、ハロ、とりわけ塩素であり；そして
R_5がハロ、とりわけ塩素、低級アルキル、とりわけメチル、または好ましくは水素である、請求項４に記載の式Ｉ＊の化合物もしくはその互変異性体、または医薬上許容されるその塩。
【請求項１３】
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－エチル－フェニル

）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア；
Ｎ－（４－（４－（４－ヒドロキシフェニルアミノ）－ピリミジン－６－イル）－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ウレア；および
Ｎ－（４－（２－メチル－ピリジン－４－イル）－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア；
からなる群から選択される式Ｉ＊の化合物または医薬上許容されるその塩。
【請求項１４】
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－ｎ－プロピル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－メチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－メチル－Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－エチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－メチル－Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－メチル－Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－ｎ－プロピル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－メチル－Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－メチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（４－ブロモ－３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）－Ｎ'－（３－メトキシ－５－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－Ｎ'－（４－ｎ－プロピル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－Ｎ'－（４－エチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－Ｎ'－（４－メチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イルメチル－フェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）アセチル－（４－エチル－フェニル）－アミド、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）アセチル－（４－メチル－フェニル）－アミド、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシ－フェニル）アセチル－（４－ｎ－プロピル－フェニル）－アミド、
５－（４－ピリジル－オキシ）－Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）アミノ－カルボニル－２，３－ジヒドロインドール、
５－（４－ピリジル－オキシ）－Ｎ－（３－トリフルオロメチル－フェニル）アミノ－カルボニル－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン、
Ｎ－（４－（４－クロロピリミジン－６－イル）－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチルフェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（４－フェニル－３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（４－（ピペリジン－１－イ

ル）－３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（４－（モルホリノ）－３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（３，４，５－トリメトキシ－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－メトキシ－４－フェニル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－メトキシ－４，５－（エチレン－１，２－ジオキシ）－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－メトキシ－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－メトキシ－４－ピペリジン－１－イル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－ピリジン－４－イル－オキシフェニル）－Ｎ'－（４－ピペリジン－１－イル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－［２－（４－ヒドロキシフェニル）－アミノ－ピリミジン－４－イル］－オキシフェニル－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－［４－（４－スルファモイルフェニル）－アミノ－ピリミジン－６－イル］－オキシフェニル－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－［４－（４－カルバモイルフェニル）－アミノ－ピリミジン－６－イル］－オキシフェニル－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－［４－（４－（Ｎ－２－ヒドロキシエチルカルバモイル）－フェニル）－アミノ－ピリミジン－６－イル］－オキシフェニル－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－［４－（４－ヒドロキシフェニル）－アミノ－ピリミジン－６－イル］－オキシフェニル－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－４－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－（Ｎ－オキシド－ピリジン－４－イル）－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－（２－メトキシピリジン－５－イル）－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－（４－（２－ピリドン－５－イル）－オキシフェニル）－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－［４－｛（２－アセチルアミノ）－ピリジン－４－イル｝－オキシ］－フェニル－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－［４－（ピリジン－４－イル－オキシ）－２－クロロ－フェニル］－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
Ｎ－［４－（ピリジン－４－イル－オキシ）－２－メチル－フェニル］－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、および
Ｎ－（４－［４－（２－アミノエトキシフェニル）－アミノ－ピリミジン－６－イル］－オキシフェニル－Ｎ'－（３－トリフルオロメチル－フェニル）－ウレア、
からなる群から選択される式Ｉ＊の化合物または医薬上許容されるその塩。

【請求項１５】

明細書において記載された実施例１～１６４ｃ）の化合物からなる群から選択される化合物および医薬上許容されるその塩。

【請求項１６】

請求項７～１５のいずれか１項に記載された式ＩまたはＩ＊の化合物、もしくはその互変異性体、または医薬上許容されるその塩、および医薬上許容される担体物質を含んでなる医薬調製物。

【請求項１７】

動物またはヒトの処置において、とりわけチロシンキナーゼ依存性疾患の処置において使用するための、請求項７～１５のいずれか１項に記載の式ＩまたはＩ＊の化合物、もしくはその互変異性体、または医薬上許容されるその塩。

【請求項１８】

チロシンプロテインキナーゼ依存性疾患の処置において使用するための、請求項１～１５のいずれか１項に記載の式ＩまたはＩ＊の化合物の使用。

【請求項１９】

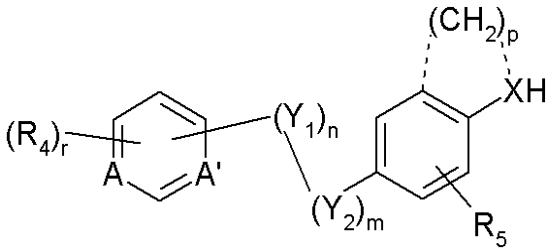
プロテインキナーゼ（とりわけチロシンプロテインキナーゼ）の阻害に応答する疾患の処置方法であって；予防上またはとりわけ治療上有効量の請求項１～１５のいずれか１項に記載の式ＩまたはＩ＊の化合物を、かかる処置を必要とする温血動物、たとえばヒトに、上記の疾患の１つのために投与することを含んでなる方法。

【請求項２０】

請求項７に記載の式Ｉの化合物、もしくはその互変異性体、または医薬上許容されるその塩の製造方法であって、

（ａ）ｐが０である場合、ＸはＮＲであり、またはｐが２もしくは３である場合、Ｘは（CH_2）$_p$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）は環を形成し、そしてＧ、Ｚ、Ａ、Ａ'、Y_1、Y_2、Ｒ、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、ｍ、ｎ、ｐおよびｒは請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する、式Ｉの化合物の合成のために、式ＩＩ

【化５】

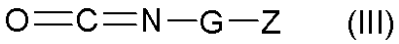


(II)

〔式中、Ｘは先に定義したとおりであり、そしてR_4、R_5、Ａ、Ａ'、Y_1、Y_2、ｍ、ｎ、ｐ、ｒおよび点線（破線）で示した結合は請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する。〕

で示されるアミノ化合物を、式ＩＩＩ

【化６】



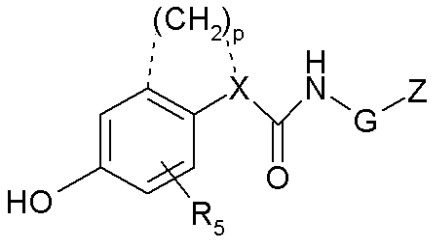
(III)

〔式中、Ｇ、Ｚ、R_1、R_2およびR_3は、請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する。〕

で示されるイソシアナートと反応させるか、あるいは

（ｂ）ｍが０であり（その結果、Y_2が消失し）、ｎが１であり、Y_1がＯであり、そしてＧ、Ｚ、Ｘ、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Ａ、Ａ'、ｐおよびｒが請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する式Ｉの化合物の合成のために、式ＩＶ

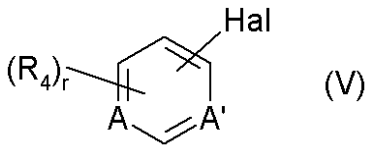
【化７】



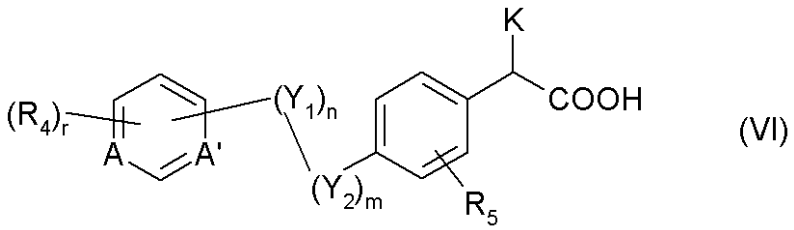
(IV)

〔式中、Ｇ、Ｚ、Ｘ、R_1、R_2、R_3、R_5、ｐおよび点線（破線）で示される結合は

、請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する。〕
で示されるヒドロキシ化合物を、式Ｖ
【化８】

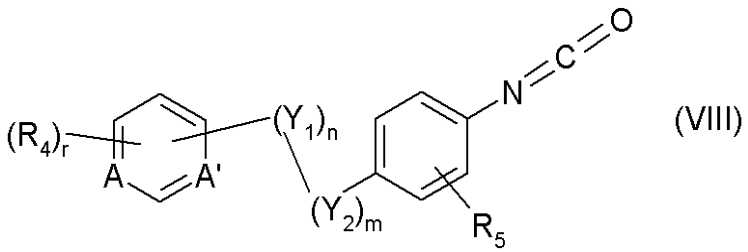


〔式中、R_4およびｒは請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有し、Ｈａｌはハロ、とりわけ塩素である。〕
で示されるハロ化合物でエーテル化するか、あるいは
（ｃ）ｐが０であり、ＸがＣＨＫ、とりわけCH_2であり、そしてＧ、Ｚ、Ｋ、Y_1、Y_2、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Ａ、Ａ'、ｍ、ｎおよびｒが請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する式Ｉの化合物の合成のために、式ＶＩ
【化９】



〔式中、Ｋは、低級アルキルまたは好ましくは水素であり、そしてＡ、Ａ'、Y_1、Y_2、R_4、R_5、ｍ、ｎおよびｒは請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する。〕
で示されるカルボキシル化合物またはその反応性誘導体を、式ＶＩＩ
【化１０】

〔式中、Ｇ、Ｚ、R_1、R_2およびR_3は請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する。〕
で示されるアミノ化合物と縮合するか、あるいは
（ｄ）ＸがＮＨであり、ｐが０であり、そしてＧ、Ｚ、Ａ、Ａ'、Y_1、Y_2、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、ｍ、ｎおよびｒは請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する式Ｉの化合物の合成のために、式ＶＩＩＩ
【化１１】



〔式中、R_4、Ａ、Ａ'、Y_1、Y_2、ｍ、ｎ、ｒおよびR_5は請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義した意義を有する。〕
で示されるイソシアナートを、式ＩＸ
【化１２】

〔式中、Ｇ、Ｚ、R_1、R_2およびR_3は請求項７に記載の式Ｉの化合物について定義し

た意義を有する。〕
で示されるアミノ化合物と反応させ、
そして、所望により反応（ａ）、（ｂ）、（ｃ）または（ｄ）の後、入手可能な式Ｉの化合物を異なる式Ｉの化合物に変換するか、入手可能な式Ｉの化合物の塩を遊離の化合物または異なる塩に変換するか、あるいは遊離の式Ｉの化合物を塩に変換し；そして／または式Ｉの化合物の異性体の入手可能な混合物を個々の異性体に分離し；
前記のすべての反応に関して、出発物質中の反応に関与すべきでない官能基は、必要ならば、容易に除去できる保護基により保護された形態で存在し、そして任意の保護基をその後に除去することを特徴とする方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１１】
遊離の形態とそれらの塩（たとえば新規化合物、互変異性体もしくは互変異性混合物およびそれらの塩の精製もしくは同定における、中間体として使用され得るそれらの塩を含む。）の形態との間のジアリールウレア誘導体の密接な関係を考慮して、以上および以下においてこれらの化合物、とりわけ式ＩまたはＩ＊の化合物といえば、適当および好都合であり、かつ、特記しなければ、これらの化合物、とりわけ式ＩまたはＩ＊の化合物の対応する互変異性体、これらの化合物、とりわけ式ＩまたはＩ＊の互変異性混合物、あるいはこれらのいずれかの塩もいうと理解されるべきである。互変異性体は、たとえば、それぞれ、少なくとも１つの結合水素を有するアミノまたはヒドロキシが炭素原子（これは、二重結合により隣接する原子に結合している。）に結合している場合において存在し得る（たとえばケト－エノールまたはイミン－エナミン互変異性）。好適な互変異性体は、R_4がヒドロキシであり、そして他の部分が式ＩまたはＩ＊の化合物について定義したとおりである化合物の、それぞれ、ピリジン－オン－イルまたはピリミジン－オン－イル形態である。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００９３
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００９３】
一般製造条件
以下は、前記および後記のすべての方法に一般に適用されるが、以上または以下に特記した反応条件が好適である：
上記の全ての製造工程は、自体公知の反応条件、好ましくは特に記載した条件下に、溶媒または希釈剤、好ましくは使用される試薬に不活性であり、かつ該試薬を溶解する溶媒または希釈剤の不存在または一般に存在下に、反応および／または反応物の性質に依存して触媒、縮合剤または中和剤、たとえばイオン交換剤、一般にカチオン交換剤、たとえばH^+の形態のイオン交換剤の不存在または存在下に、低温、常温または高温、たとえば約－１００℃～約１９０℃、好ましくは約－８０℃～約１５０℃、たとえば－８０～－６０℃、室温、－２０～４０℃、または使用される溶媒の還流温度において、大気圧下または密閉容器中で、必要であれば加圧下に、および／または不活性雰囲気、たとえばアルゴンまたは窒素雰囲気中で行われる。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０１０１
【補正方法】変更

【補正の内容】
【０１０１】
とりわけ、式Ｉの化合物において、
ＡおよびＡ'がともにＮであり、ｎが１であり、ｍが０であり、ｐが０または２であり、ｒが１であり、
ｐが０である場合、ＸはＮＨであり、またはｐが２である場合、Ｘは（CH_2）$_2$と一体となった窒素であり、そして点線（破線）で示される結合（それらが結合している原子を含む）が環を形成し、Y_1がＯであり、Ｇが存在せず、Ｚが式Ｉａのラジカルであり、R_1、R_2およびR_3の少なくとも１つが塩基性有機部分であり、R_4がアミノまたは低級アルキルアミノであり、そしてR_5が水素である、
式Ｉの化合物またはそれらの互変異性体、または医薬上許容されるそれらの塩の使用（ＵＳＥ）が好適である。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０４０４
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０４０４】
製剤化した化合物を、５０ｍｇ／ｋｇの用量を提供するために強制飼養により投与する。割り当てられた時点で、マウス（各時に４匹）を酸素中３％イソフルランで麻酔し、そして心臓血をヘパリン化チューブ（約３０ＩＵ／ｍＬ）に除去する。動物を、麻酔から回復させることなく連続的に屠殺する。血漿を、遠心分離（１０,０００ｇ、５分）により血液から調製し、そしてすぐに分析するか、または－７０℃で保存する。血漿試料を等量のアセトニトリルと混合し、そして室温にて２０～３０分間静置する。タンパク質沈殿物を遠心分離（１０,０００×ｇ）により除去し、そして上清の試料を、Merck-Hitachi LaChrom（登録商標）装置の逆相ＨＰＬＣにより分析する。試料（１００μＬ）を、同じ材料のガードカラム（８×４ｍｍ）を有するＮｕｃｌｅｏｓｉｌ（登録商標）１００－５ Ｃ１８カラム（Macherey & Nagel, Dueren, F.R.G.）（１２５×４ｍｍ）に注入する。カラムを、たとえば、０.０５％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）を含有する水中の５％ v／v アセトニトリルで平衡化させる。試料を、たとえば１０分かけて５％ v／v アセトニトリルから９５％ v／v アセトニトリル（０.０５％ v／v ＴＦＡを有する水中）になるグラジエントで溶出する。次いで、最後の条件で当該グラジエントを５分間維持し、次いで最初の条件に戻し、そして５分間平衡化させることにより次の試料のためにカラムを調整する。化合物を、たとえば３２０ｎｍでの、吸光度により検出する。ピークの同一性は、対照と比較した保持時間およびＵＶ吸収スペクトル（ダイオードアレイディテクター ２０５～４００ｎｍ）により確認され得る。化合物の量は、外部標準法により定量される。検量線を、上記のように処理された血漿中の化合物の既知の量を用いて作成する。