

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-504148

(P2007-504148A)

(43) 公表日 平成19年3月1日(2007.3.1)

|                        |              |               |
|------------------------|--------------|---------------|
| (51) Int.CI.           | F 1          | テーマコード (参考)   |
| C07D 401/12 (2006.01)  | C07D 401/12  | C S P 4C063   |
| C07D 471/04 (2006.01)  | C07D 471/04  | 1 O 4 Z 4C065 |
| A61K 31/502 (2006.01)  | A61K 31/502  | 4 C086        |
| A61K 31/4725 (2006.01) | A61K 31/4725 |               |
| A61P 35/00 (2006.01)   | A61P 35/00   |               |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 89 頁) 最終頁に続く

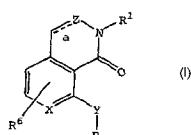
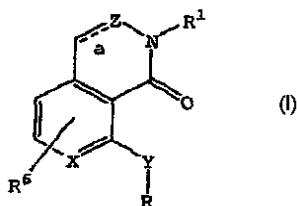
|               |                              |          |  |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号     | 特願2006-524851 (P2006-524851) | (71) 出願人 | 500049716<br>アムジエン・インコーポレーテッド<br>アメリカ合衆国、カリ福オルニア・9113<br>20-1789、サウザンド・オークス、<br>ワン・アムジエン・センター・ドライブ ( |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年8月25日 (2004.8.25)       | (74) 代理人 | 60/497,877<br>100062007<br>弁理士 川口 義雄   |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成18年4月18日 (2006.4.18)       | (74) 代理人 | 100114188<br>弁理士 小野 誠  |
| (86) 國際出願番号   | PCT/US2004/027762            | (74) 代理人 | 100140523<br>弁理士 渡邊 千尋   |
| (87) 國際公開番号   | W02005/021533                | (74) 代理人 | 100119253<br>弁理士 金山 賢教   |
| (87) 國際公開日    | 平成17年3月10日 (2005.3.10)       |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 60/497,877                   |          |  |
| (32) 優先日      | 平成15年8月25日 (2003.8.25)       |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |  |
| (31) 優先権主張番号  | 10/926,218                   |          |  |
| (32) 優先日      | 平成16年8月24日 (2004.8.24)       |          |  |
| (33) 優先権主張国   | 米国(US)                       |          |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換イソキノリン誘導体および使用方法

## (57) 【要約】

式(I)の化合物は、疾病、例えば脈管形成媒介病の予防および治療に効果的である。本発明は、癌などを包含する疾患およびほかの病気または状態の予防および治療のための、新規化合物、類似体、プロドラッグ、および医薬適合性のこの塩、医薬組成物、および方法を包含する。本発明はまた、このような化合物の製造方法、ならびにこのような方法において有用な中間体にも関する。

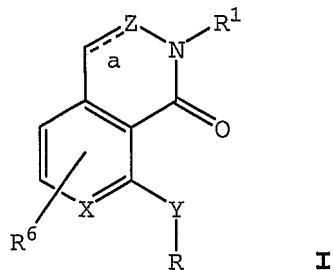


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

(式中、結合 a は、単結合であるかまたは二重結合であり；

X は、C H または N であり；

Y は、C<sub>1 - 3</sub>-アルキル、C<sub>2 - 3</sub>-アルケニル、O、S(O)<sub>n</sub>、およびNR<sup>4</sup>から選択され；

Z は、結合 a が二重結合であるならば、N または CR<sup>5</sup> であり；

Z は、結合 a が単結合であるならば、C=O、CHR<sup>5</sup>、またはNR<sup>5a</sup> であり；

R は、

20

a) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、

b) 置換または非置換 4 から 6 員ヘテロシクシル、

c) 置換または非置換 9 から 14 員融合ヘテロシクリル、

d) 置換または非置換アリール C<sub>1 - 2</sub>-アルキル、

e) 置換または非置換ヘテロシクリル-C<sub>1 - 2</sub>-アルキル、および

f) 低級アルキル

から選択され；

置換された R は、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(OR<sup>3</sup>)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(OR<sup>3</sup>)R<sup>3</sup>、場合により置換された 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上の R<sup>2</sup> で置換された低級アルキルから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されており；

30

R<sup>1</sup> は、非置換または置換

a) 6 から 10 員アリール、

b) 5 から 6 員ヘテロシクシル、

c) 9 から 14 員融合ヘテロシクリル、

d) シクロアルキル、

e) シクロアルケニル、

f) 低級アルキル、および

40

g) 低級アルケニル

から選択され；

置換された R<sup>1</sup> は、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(OR<sup>3</sup>)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および 1 つまたはそれ以上の R<sup>2</sup> で置換された低級アルキルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されており；

50

$R^2$  は、H、ハロ、-OR<sup>3</sup>、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、4から6員ヘテロシクリル、および場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-3</sub>-アルキルから選択され；

$R^3$  は、H、低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換されたフェニルアルキル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；

$R^4$  は、Hおよび低級アルキルから独立して選択され；

$R^5$  は、H、-OR<sup>3</sup>、および低級アルキルから独立して選択され；

$R^5^a$  は、Hおよび低級アルキルから独立して選択され；

$R^6$  は、H、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SOR<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、ニトロ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキル、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルケニル、および1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキニルから選択される。)

の化合物および医薬適合性のこの誘導体。

10

20

30

40

### 【請求項2】

YがNHであり；XがCHであり；XがCHであり；Zが、結合aが二重結合であるならばNであり；Zが、結合aが単結合であるならばCHR<sup>5</sup>であり；R<sup>5</sup>が、H、-OH、およびメチルから独立して選択される、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項3】

Rが、非置換または置換9から10員融合窒素含有ヘテロアリール、および場合によりさらに置換された9から10員融合N含有オキソ置換ヘテロシクリルである、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項4】

Rが、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、イソキノリン-5-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル、キナゾリン-6-イル、4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-6-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インドール-5-イル、イソインドール-4-イル、ベンズイミダゾール-5-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、およびベンゾトリアゾール-6-イルから選択され；Rが、クロロ、フルオロ、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、1-メチルピペリジニルメトキシ、ジメチルアミノエトキシエトキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される、請求項3に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項5】

Rが、置換または非置換6員窒素含有ヘテロアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルまたは9から10員窒素含有融合ヘテロアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルであり；置換されたRが、ハロ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、ヒドロキシリ、C<sub>1-3</sub>-アルキル、およびC<sub>1-2</sub>-ハロアルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項6】

Rが、(3-ピリジル)-CH<sub>2</sub>-、(4-ピリジル)-CH<sub>2</sub>-、(4-ピリミジニル)-CH<sub>2</sub>-、(5-ピリミジニル)-CH<sub>2</sub>-、(6-ピリミジニル)-CH<sub>2</sub>-

50

$\text{C}_2\text{-}$ 、(4-ピリダジニル)- $\text{CH}_2\text{-}$ 、(6-ピリダジニル)- $\text{CH}_2\text{-}$ 、5-インダゾリル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、4-キノリニル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、6-キノリニル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、ピロ口[2,3-b]ピリジン-4-イル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、5-イソキノリニル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、および4-キナゾリニル- $\text{CH}_2\text{-}$ から選択される置換または非置換基であり；Rが、非置換であるか、またはクロロ、フルオロ、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている、請求項5に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

## 【請求項7】

Rが、インダゾール-6-イル、(3-ピリジル)-( $\text{CH}_2$ )<sub>2</sub>-、(4-ピリジル)- $\text{CH}_2\text{-}$ 、ピロ口[2,3-b]ピリジン-4-イル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、ピロ口[2,3-b]ピリジン-5-イル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、6-キノリニル- $\text{CH}_2\text{-}$ 、および4-キノリニル- $\text{CH}_2\text{-}$ から選択される、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。 10

## 【請求項8】

$\text{R}^6$ が、H、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-2}$ -アルコキシ、 $\text{C}_{1-2}$ -ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_{1-2}$ -アルキルアミノ、場合により置換された5から6員ヘテロシクリル- $\text{C}_{1-2}$ -アルキルアミノ、アミノスルホニル、 $\text{C}_{3-6}$ -シクロアルキル、場合により置換された5から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、 $\text{C}_{1-4}$ -アルキル、シアノ、 $\text{C}_{1-2}$ -ヒドロキシアルキル、 $\text{C}_{1-3}$ -カルボキシアルキル、ニトロ、 $\text{C}_{2-3}$ -アルケニル、 $\text{C}_{2-3}$ -アルキニル、および $\text{C}_{1-2}$ -ハロアルキルから独立して選択された1つまたはそれ以上の置換基である、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。 20

## 【請求項9】

$\text{R}^6$ が、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、アミノスルホニル、カルボキシメチル、シクロプロピル、場合により置換されたフェニル、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、プロペニル、プロピニル、トリフルオロメチル、および(チエニル、フラニル、ピリジル、イミダゾリル、およびピラゾリルから選択される)非置換または置換ヘテロアリールから独立して選択された1つまたはそれ以上の置換基である、請求項7に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。 30

## 【請求項10】

$\text{R}^6$ がHである、請求項8に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

## 【請求項11】

$\text{R}^1$ が、非置換または置換9から11および14員二環式飽和または一部飽和ヘテロシクリルから選択される、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

## 【請求項12】

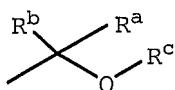
$\text{R}^1$ が、1,2-ジヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,4-ベンゾジオキサン二環式、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、2,3-ジヒドロ-1,1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、および5,6,7-トリヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[3,4-a]イソキノリルから選択され； $\text{R}^1$ が、非置換であるか、またはブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、Boc-アミノエチル、ヒドロキシ、オキソ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルプロピル、モルホリニルプロピル、ピペリジン-1-イルメチル、1-メチルピペリジン-4-イルメチル、2-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2,2-ジメチルプロピル、ピペリジン-4-イ 40

ルエチル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルエチル、ピペリジン - 1 - イルエチル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルエチル、ピペリジン - 4 - イルメチル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルプロピル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルプロピル、ピペリジン - 1 - イルプロピル、ピロリジン - 1 - イルプロピル、ピロリジン - 2 - イルプロピル、1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルプロピル、ピロリジン - 1 - イルメチル、ピロリジン - 2 - イルメチル、1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルメチル、ピロリジニルプロペニル、ピロリジニルブテニル、フルオロスルホニル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、Boc、ピペリジン - 1 - イルメチルカルボニル、4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、ジメチルアミノメチルカルボニル、3 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - フル - 5 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - 1 - ピペリジル、1 - Boc - 4 - ピペリジル、ピペリジン - 4 - イル、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - (1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジル)、イミダゾリル、モリホリニル、4 - トリフルオロメチル - 1 - ピペリジニル、ヒドロキシブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ベントフルオロエチル、ノナフルオロブチル、ジメチルアミノプロピル、1, 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、1, 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ)メチル、1, 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ)メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、アゼチジン - 3 - イルメトキシ、1 - Boc - アゼチジン - 3 - イルメトキシ、ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - Boc - ピロール - 2 - イルメトキシ、ピロール - 1 - イルメトキシ、1 - メチル - ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピル - ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルメトキシ、ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている、請求項11に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項13】

R<sup>1</sup>が、非置換または置換5から6および9から10員二環式ヘテロアリールから選択され、；上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が場合により、ハロ、C<sub>1</sub> - 6 - アルキル、場合により置換されたC<sub>3</sub> - 6 - シクロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキレニル、C<sub>1</sub> - 2 - ハロアルコキシ、場合により置換されたフェニルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>2</sub> - 4 - アルケニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - 4 - アルコキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルスルホニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルアミノ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルカルボニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - 2 - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 - アミノアルキル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、アミノスルホニル、C<sub>1</sub> - 2 - アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - 4 - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 3 - アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 3 - アルキル、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 3 - アルコキシ、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 3 - アルコキシ - C<sub>1</sub> - 3 - アルコキシ、C<sub>1</sub> - 4 - アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - 4 - ヒドロキシアルキル、

## 【化2】



および C<sub>1</sub> - 4 - アルコキシから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され、R<sup>c</sup> が、H、メチル、H、ピペリジニルエチル、およびメトキシエトキシエチルから選択され；R<sup>a</sup> および R<sup>b</sup> が、H およびトリフルオロメチルから独立して選択され、および上記 10 および下記実施態様のいずれかに関連した医薬適合性のこの誘導体である、請求項 1 に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

## 【請求項 14】

R<sup>1</sup> が、チエニル、インドリル、ピリジル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアシアゾリル、キナゾリニル、フリル、およびピロリルから選択され；モルホリニルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルプロピル、モルホリニルプロピル、ピペリジン-1-イルメチル、1-メチルピペリジン-4-イルメチル、2-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2,2-ジメチルプロピル、ピペリジン-4-イルエチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルエチル、ピペリジン-1-イルエチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルエチル、ピペリジン-4-イルメチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルメチル、ピペリジン-4-イルプロピル、1-Boc-ピペリジン-4-イルプロピル、ピペリジン-1-イルプロピル、ピロリジン-1-イルプロピル、ピロリジン-2-イルプロピル、1-Boc-ピロリジン-2-イルプロピル、ピロリジン-1-イルメチル、ピロリジン-2-イルメチル、1-Boc-ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジニルプロペニル、ピロリジニルブテニル、3-エトキシカルボニル-2-メチル-フル-5-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メチル-1-ピペリジル、1-Boc-4-ピペリジル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-メチル-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジル)、イミダゾリル、モルホリニル、4-トリフルオロメチル-1-ピペリジニル、アゼチジン-3-イルメトキシ、1-Boc-アゼチジン-3-イルメトキシ、ピロール-2-イルメトキシ、1-Boc-ピロール-2-イルメトキシ、ピロール-1-イルメトキシ、1-メチル-ピロール-2-イルメトキシ、1-イソプロピル-ピロール-2-イルメトキシ、1-Boc-ピペリジン-4-イルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、4-メチルピペラジニルスルホニル、Boc-ピペリジン-1-イルメチルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルエチル、ジメチルアミノメチル-カルボニルアミノ、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、Boc-アミノエチル、ヒドロキシ、オキソ、アミノスルホニル、シクロヘキシリ、フェニル、フェニルメチル、フルオロスルホニル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、ジメチルアミノメチルカルボニル、ヒドロキシブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、ジメチルアミノプロピル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換されている、請求項 13 に記載の化合物、および上 20 30 40 50

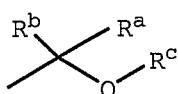
記または下記の実施態様のいずれかに関連した医薬適合性のこれの誘導体。

【請求項 15】

R<sup>1</sup> が、ハロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル-C<sub>1-4</sub>-アルキレニル、C<sub>1-2</sub>-ハロアルコキシ、場合により置換されたフェニルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルスルホニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルアミノ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルカルボニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1-2</sub>-ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>-アミノアルキル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、アミノスルホニル、C<sub>1-2</sub>-アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>-ヒドロキシアルキル、

【化3】

10



20

およびC<sub>1-4</sub>-アルコキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルから選択され；R<sup>c</sup> が、H、メチル、H、ピペリジニルエチル、およびメトキシエトキシエチルから選択され；R<sup>a</sup> およびR<sup>b</sup> は、Hおよびトリフルオロメチルから独立して選択される、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

【請求項 16】

R<sup>1</sup> が、モルホリニルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルプロピル、モルホリニルプロピル、ピペリジン-1-イルメチル、1-メチルピペリジン-4-イルメチル、2-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2,2-ジメチルプロピル、ピペリジン-4-イルエチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルエチル、ピペリジン-1-イルエチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルエチル、ピペリジン-4-イルメチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルメチル、ピペリジン-4-イルプロピル、1-Boc-ピペリジン-4-イルプロピル、ピペリジン-1-イルプロピル、ピロリジン-1-イルプロピル、ピロリジン-2-イルプロピル、1-Boc-ピロリジン-2-イルプロピル、ピロリジン-1-イルメチル、ピロリジン-2-イルメチル、1-Boc-ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジニルプロベニル、ピロリジニルブテニル、3-エトキシカルボニル-2-メチル-フル-5-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メチル-1-ピペリジル、1-Boc-4-ピペリジル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-メチル-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジル)、イミダゾリル、モルホリニル、4-トリフルオロメチル-1-ピペリジニル、アゼチジン-3-イルメトキシ、1-Boc-アゼチジン-3-イルメトキシ、ピロール-2-イルメトキシ、1-Boc-ピロール-2-イルメトキシ、1-イソプロピル-ピロール-2-イルメトキシ、1-Boc-ピペリジン-4-イルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、4-メチルピペラジニルスルホニル、Boc-ピペリジン

30

40

50

- 1 - イルメチルカルボニル、4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニルエチル、ジメチルアミノメチル - カルボニルアミノ、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、Boc - アミノエチル、ヒドロキシ、オキソ、アミノスルホニル、シクロヘキシリ、フェニル、フェニルメチル、フルオロスルホニル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、ジメチルアミノメチルカルボニル、ヒドロキシブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、ジメチルアミノプロピル、1,1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、1,1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ)メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルから選択される、請求項15に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

10

20

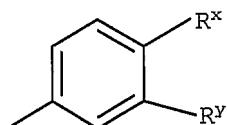
30

40

## 【請求項17】

 $R^1$  が、

## 【化4】



(式中、 $R^X$  および  $R^Y$  の各々は、H、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、エトキシ、4 - メチルピペラジニルスルホニル、モルホリニルメチル、4 - メチルピペラジニルメチル、4 - メチルピペラジニルプロピル、4 - イソプロピルピペラジニルメチル、4 - メチルペリジニルメチル、4 - アミノペリジニルメチル、4 - メチルアミノ - ピペリジニルメチル、4 - ジメチルアミノ - ピペリジニルメチル、3 - ジメチルアミノピロリジン - 1 - イルメチル、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4 - メチルピペラジニルエトキシ、4 - イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン - 4 - メトキシ、4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イルエトキシ、2 - (N, N - ジメチルアミノ)アセチルアミノ、および2 - (N, N - ジメチルアミノ)エチルアミノから独立して選択される。)である、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

30

40

## 【請求項18】

$R^X$  が、クロロ、第三ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、およびトリフルオロメトキシから選択される、請求項17に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

## 【請求項19】

$R^Y$  の各々が、H、プロモ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、エトキシ、4 - メチルピペラジニルスルホニル、モルホリニルメチル、4 - メチルピペラジニルメチル、4 - メチルピペラジニルプロピル、4 - イソプロピルピペラジニルメチル、4 - メチルペリジニ

50

ルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセチルアミノ、および2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される、請求項17に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。10

## 【請求項20】

R<sup>1</sup>が、置換または非置換フェニル-C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>-アルキルから選択される、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

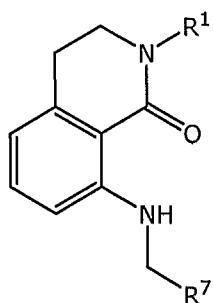
## 【請求項21】

R<sup>1</sup>が、3-トリフルオロメチルフェニルメチル、3-トリフルオロメチルフェニルエチル、3-メトキシフェニルメチル、フェニルエチル、4-メトキシフェニルエチル、3,4-ジメトキシフェニルエチル、4-メチルフェニルエチル、2-フルオロフェニルエチル、3-フルオロフェニルエチル、2-クロロフェニルエチル、4-クロロフェニルエチル、3,4-ジクロロフェニルエチル、および3,5-ジクロロフェニルエチルから選択される、請求項20に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。20

## 【請求項22】

式II：

## 【化5】



30

(式中、R<sup>1</sup>は、非置換または置換

- a) 6から10員アリール、
- b) 5から6員ヘテロシクシル、
- c) 9から14員融合ヘテロシクリル、および
- d) フェニル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル

から選択され；

置換されたR<sup>1</sup>は、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された4から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されており；40

R<sup>2</sup>は、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル、4から6員ヘテロシクリル、および場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルから選択され；50

$R^3$  は、H、低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換された $C_{3-6}$ -シクロアルキル、場合により置換されたフェニルアルキル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換された $C_{3-6}$ -シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；

$R^7$  は、置換または非置換6員および9から10員ヘテロアリールから選択され、置換された $R^7$  は、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている。)

の、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項23】

$R^1$  が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換された $C_{3-6}$ -シクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されたフェニルから選択され；

$R^2$  が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員シクロシクリルから選択され；および

$R^3$  が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、請求項22に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項24】

$R^1$  が、ブロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されたフェニルから選択される、請求項23に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項25】

$R^1$  が、置換または非置換5から6員または9から10員融合一部不飽和ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され；置換された $R^1$  が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換された $C_{3-6}$ -シクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、

10

20

30

40

50

および 1 つまたはそれ以上の R<sup>2</sup> で置換された低級アルキルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され；

R<sup>2</sup> が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - 3 - ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン - 4 - イル、1 - メチルピペラジン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、および1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルから選択される) 4 から 6 員へテロシクリルから選択され；および

R<sup>3</sup> が、H、C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、C<sub>1</sub> - 2 - フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン - 4 - イル、およびピペリジン - 4 - イルから選択される) 3 から 6 員へテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された 3 から 6 員へテロシクリル - C<sub>1</sub> - 2 - アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン - 3 - イル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、およびピペラジン - 4 - イルから選択される。)から独立して選択される、請求項 2 2 に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

#### 【請求項 2 6】

R<sup>1</sup> が、ピラゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノール - 7 - イル、1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 1 - ジオキソ - ベンゾ [d] イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリル、および 5 , 6 , 7 - トリヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [3 , 4 - a] イソキノリルから選択される置換または非置換環であり；置換された R<sup>1</sup> が、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4 - メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシリル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピル - ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリニルエチル、1 - (4 - モルホリニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1 - メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1 , 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、1 , 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - (ピペリジニルエトキシ)メチル、1 , 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ)メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4 - メチルピペラジニルエトキシ、4 - イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン - 4 - メトキシ、4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている、請求項 2 5 に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

#### 【請求項 2 7】

R<sup>1</sup> が、クロロ、フルオロ、アミノ、アミノエチル、ヒドロキシ、メチル、エチル、ブロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタ

10

20

30

40

50

フルオロエチル、ノナフルオロブチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、メチルカルボニル、トリフルオロメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、請求項26に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

10

## 【請求項28】

R<sup>1</sup>が、3-トリフルオロメチルフェニルメチル、3-トリフルオロメチルフェニルエチル、3-メトキシフェニルメチル、フェニルエチル、4-メトキシフェニルエチル、3,4-ジメトキシフェニルエチル、4-メチルフェニルエチル、2-フルオロフェニルエチル、3-フルオロフェニルエチル、2-クロロフェニルエチル、4-クロロフェニルエチル、3,4-ジクロロフェニルエチル、および3,5-ジクロロフェニルエチルから選択される、請求項22に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

## 【請求項29】

R<sup>7</sup>が、置換または非置換6員窒素含有ヘテロアリールから選択され、置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、およびモルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される4から6員ヘテロシクリルから選択され；およびR<sup>3</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、請求項22に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

20

## 【請求項30】

R<sup>7</sup>が、4-ピリジル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、4-ピリダジニル、および6-ピリダジニルから選択される、請求項29に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

30

## 【請求項31】

R<sup>7</sup>が、置換または非置換9から10員窒素含有ヘテロアリールから選択され、置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、Boc、場合により置換された3から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

30

R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-

40

ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員ヘテロシクリル選択され；および

R<sup>3</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、請求項22に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。  
10

### 【請求項32】

R<sup>7</sup>が、5-インダゾリル、4-キノリニル、6-キノリニル、ピロ口[2,3-b]ピリジン-4-イル、ピロ口[2,3-b]ピリジン-3-イル、5-イソキノリニル、および4-キナゾリニルから選択される、請求項31に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

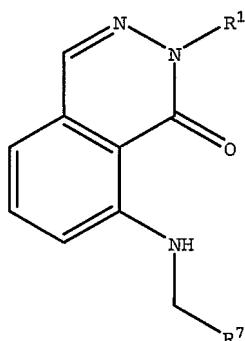
### 【請求項33】

R<sup>1</sup>が、4-第三ブチルフェニル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、3-第三ブチルピラゾール-5-イル、4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4,4-ジメチル-2-(3-ピロ口[2,3-b]ピリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、および4,4-ジメチル-2-(Boc)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルから選択され、R<sup>7</sup>が、6-キノリニル、ピロ口[2,3-b]ピリジン-3-イル、4-ピリジル、および3-アミノピリド-4-イルから選択される、請求項22に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。  
20

### 【請求項34】

式III：

### 【化6】



30

40

(式中、R<sup>1</sup>は、非置換または置換

- a) 6から10員アリール、
- b) 5から6員ヘテロシクシル、
- c) 9から14員融合ヘテロシクリル、および
- d) フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル

から選択され；

置換されたR<sup>1</sup>は、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>

50

$R^3$ 、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された4から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上の $R^2$ で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されており；

$R^2$ は、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、4から6員ヘテロシクリル、および場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-3</sub>-アルキルから選択され；

$R^3$ は、H、低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換されたフェニルアルキル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；および

$R^7$ は、置換または非置換6員および9から10員ヘテロアリールから選択され； $R^7$ が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上の $R^2$ で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている。)

の、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項35】

$R^1$ が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上の $R^2$ で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されたフェニルから選択され；

$R^2$ が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員シクロシクリルから選択され；および $R^3$ が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、請求項34に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項36】

$R^1$ が、ブロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されたフェニルから選択される、請求項35に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項37】

10

20

30

40

50

$R^1$  が、置換または非置換 5 から 6 員または 9 から 10 員融合一部不飽和ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され；置換された  $R^1$  が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換された C<sub>3</sub>-6-シクロアルキル、場合により置換された 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および 1 つまたはそれ以上の  $R^2$  で置換された低級アルキルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換され；

$R^2$  が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される) 4 から 6 員ヘテロシクリルから選択され；および  $R^3$  が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される) 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された 3 から 6 員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、請求項 3-4 に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

### 【請求項 3-8】

$R^1$  が、ピラゾール-5-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、2,3-ジヒドロ-1,1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、キノリル、イソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、および 5,6,7-トリヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[3,4-a]イソキノリルから選択される置換または非置換環であり；置換された  $R^1$  が、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシリル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピル-ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2,2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピ

10

20

30

40

50

ロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、請求項37に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

【請求項39】

R<sup>1</sup>が、クロロ、フルオロ、アミノ、アミノエチル、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、メチルカルボニル、トリフルオロメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロビルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、請求項38に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

【請求項40】

R<sup>1</sup>が、3-トリフルオロメチルフェニルメチル、3-トリフルオロメチルフェニルエチル、3-メトキシフェニルメチル、フェニルエチル、4-メトキシフェニルエチル、3,4-ジメトキシフェニルエチル、4-メチルフェニルエチル、2-フルオロフェニルエチル、3-フルオロフェニルエチル、2-クロロフェニルエチル、4-クロロフェニルエチル、3,4-ジクロロフェニルエチル、および3,5-ジクロロフェニルエチルから選択される、請求項34に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

【請求項41】

R<sup>7</sup>が、置換または非置換6員窒素含有ヘテロアリールから選択され；置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員ヘテロシクリルから選択され；およびR<sup>3</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、請求項34に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

【請求項42】

R<sup>7</sup>が、4-ピリジル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、4-ピリダジニル、および6-ピリダジニルから選択される、請求項41に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。

【請求項43】

R<sup>7</sup>が、置換または非置換9から10員窒素含有ヘテロアリールから選択され；置換さ

10

20

30

40

50

れた  $R^7$  が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、Boc、場合により置換された3から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

$R^2$  が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員ヘテロシクリル選択され；およびR<sup>3</sup> が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、請求項34に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。10

#### 【請求項44】

$R^7$  が、5-インダゾリル、4-キノリニル、6-キノリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、5-イソキノリニル、および4-キナゾリニルから選択される、請求項43に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。20

#### 【請求項45】

$R^1$  が、4-第三ブチルフェニル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、3-第三ブチルピラゾール-5-イル、4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4,4-ジメチル-2-(3-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、および4,4-ジメチル-2-(Boc)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルから選択され； $R^7$  が、6-キノリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、4-ピリジル、および3-アミノピリド-4-イルから選択される、請求項34に記載の化合物、および医薬適合性のこの誘導体。30

#### 【請求項46】

2-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-8-((4-ピリジニルメチル)アミノ)-1(2H)-フタラジノン；  
2-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-8-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1(2H)-フタラジノン；および  
2-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-8-((4-ピリジニルメチル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-イソキノリノン40  
から選択される、請求項1に記載の化合物、および医薬適合性のこの塩。

#### 【請求項47】

医薬適合性のキャリヤおよび請求項1から46のいずれか1項に記載の化合物を含んでいる、医薬組成物。

#### 【請求項48】

被験者における癌の治療方法であって、請求項1から46のいずれか1項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。

#### 【請求項49】

抗生素質型作用物質、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェ50

ロン型作用物質、および他の作用物質から選択される化合物との組合せを含んでいる、請求項 4 8 に記載の方法。

**【請求項 5 0】**

被験者における脈管形成の治療方法であって、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。

**【請求項 5 1】**

哺乳動物における増殖関連障害の治療方法であって、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。

**【請求項 5 2】**

前記障害が、炎症または炎症関連障害である、請求項 4 9 に記載の方法。

10

**【請求項 5 3】**

被験者における腫瘍中の血流の減少方法であって、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。

**【請求項 5 4】**

被験者における腫瘍サイズの縮小方法であって、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。

**【請求項 5 5】**

被験者における糖尿病網膜症の治療方法であって、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を投与することを含む、前記方法。

**【請求項 5 6】**

人体または動物の体のための治療的処理方法における使用のための、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

**【請求項 5 7】**

癌の治療用薬剤の調製のための、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

**【請求項 5 8】**

脈管形成の治療用薬剤の調製のための、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

**【請求項 5 9】**

被験者の腫瘍サイズの縮小のための医薬の調製のための、請求項 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

30

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0 0 0 1】**

この発明は、医薬の分野に属し、特定すれば、癌および脈管形成関連障害の治療のための化合物、組成物、使用、および方法に関する。

**【背景技術】**

**【0 0 0 2】**

タンパク質キナーゼは、非常に多様な細胞プロセスの調節において中心的役割を果たし、細胞機能の制御を維持するタンパク質ファミリーである。このようなキナーゼの部分的なリストには、a b 1、A k t、b c r - a b 1、B l k、B r k、B t k、c - k i t、c - m e t、c - s r c、c - f m s、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 4、C D K 5、C D K 6、C D K 7、C D K 8、C D K 9、C D K 10、c R a f 1、C S F 1 R、C S K、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、E r b B 4、E r k、F a k、f e s、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、F G F R 5、F g r、f l t - 1、F p s、F r k、F y n、H c k、I G F - 1 R、I N S - R、J a k、K D R、L c k、L y n、M E K、p 3 8、P D G F R、P I K、P K C、P Y K 2、r o s、t i e、t i e 2、T R K、Y e s、およびZ a p 7 0 が含まれる。このようなキナーゼの阻害は、重要な治療標的になっている。

40

**【0 0 0 3】**

50

あるいくつかの病気は、統制のない脈管形成、例えば眼の新血管形成、例えば網膜症（糖尿病網膜症を包含する。）、加齢による黄斑変性、乾癬、血管芽細胞腫、血管腫、動脈硬化、炎症性疾病、例えばリウマチ様またはリウマチ性炎症性疾病、特に関節炎（リウマチ様関節炎を包含する。）、またはほかの慢性炎症性障害、例えば慢性喘息、動脈または移植後アテローム性動脈硬化症、子宮内膜症、および新生物疾患、例えばいわゆる充実性腫瘍および液状腫瘍（例えば白血病）に関連していることが公知である。

#### 【0004】

血管系およびこの構成要素の成長および分化を統制するネットワークの中心に、胚発育および正常な成長の両方の間、および非常に多数の病的異常および疾病において、血管内皮成長因子（VEGF；もとは「血管透過性因子」、VPFと呼ばれていた。）として公知の脈管形成性因子が、その細胞受容体とともに存在する（G. Breierら、「細胞生物学のトレンド（Trends in Cell Biology）」、6：454-456（1996）参照）。 10

#### 【0005】

VEGFは、「血小板由来成長因子」（PDGF）に関連する、ダイマージスルフィド連結46-kDa糖タンパク質であり；これは、正常細胞系および腫瘍細胞系によって産生され；内皮細胞特異的マイトジエンであり；生体内テスト系（例えばウサギの角膜）において脈管形成活性を示し；内皮細胞および単球に対して化学走化性であり；内皮細胞においてプラスミノゲンアクチベーターを誘発する。これらは、毛管の形成の間、細胞外マトリックスのタンパク質分解に関与している。VEGFのいくつかのイソ型は公知であり、これらは、匹敵しうる生物活性を示すが、これらを分泌する細胞の型、およびこれらのヘパリン結合能力において異なる。さらには、VEGF族のほかの構成員、例えば「胎盤成長因子」（PIGF）およびVEGF-Cもある。 20

#### 【0006】

VEGF受容体（VEGFR）は、貫膜性受容体チロシンキナーゼである。これらは、7つの免疫グロブリン様ドメインを有する細胞外ドメインおよび細胞内チロシンキナーゼドメインを特徴とする。VEGF受容体の様々な型が公知である。例えばVEGFR-1（flt-1としても公知である。）、VEGFR-2（KDRとしても公知である。）、およびVEGFR-3である。 30

#### 【0007】

非常に多数のヒト腫瘍、特に神経膠腫および癌腫は、高いレベルのVEGFおよびその受容体を発現する。このことは、腫瘍細胞によって放出されたVEGFが、血液毛管の成長および腫瘍内皮の増殖をバラクリン的に刺激し、改良された血液供給を通して、腫瘍成長を加速するという仮説に導いた。増加したVEGF発現は、神経膠腫の患者において脳浮腫の発生を説明しうるであろう。生体内腫瘍脈管形成因子としてのVEGFの役割の直接的証拠は、VEGF発現またはVEGF活性が阻害された研究において証明されている。このことは、抗-VEGF抗体を用いて、シグナル形質導入を阻害する顕性-不活性VEGFR-2突然変異体を用いて、およびアンチセンス-VEGF RNA技術を用いて達成された。すべての研究方法で、阻害された腫瘍脈管形成の結果として、神経膠腫細胞系またはほかの腫瘍細胞系のインビオの成長が減少した。 40

#### 【0008】

脈管形成は、約1から2mmの直径以上に成長する腫瘍に対する絶対的必要条件とみなされる。この限度まで、酸素および栄養素は、拡散によって腫瘍細胞に供給されうる。すべての腫瘍は、その起源および原因にかかわりなく、あるサイズに達してしまった後、このようにして、その成長が脈管形成に依存する。

#### 【0009】

3つの主要なメカニズムが、腫瘍に対する脈管形成阻害剤の活性において重要な役割を果たす：1) 無血管休止腫瘍への血管、特に毛管の成長の阻害、これによって無血管性の休眠腫瘍となり、細胞死と増殖との間で達成されるバランスによって、明らかな腫瘍成長がないという結果をもたらす；2) 腫瘍へおよび腫瘍からの血流がないことによる、腫瘍 50

細胞の移動の防止；および3)内皮細胞増殖の阻害。このようにして、血管の内側を通常覆う内皮細胞によって周囲組織に対して及ぼされるパラクリン成長・刺激効果が回避される。R. Connell および J. Beebe, Exp. Opin. Ther. Patients, 11: 77-114 (2001) 参照。

#### 【0010】

VEGFは、血管透過性亢進および浮腫の形成に寄与することが知られている唯一の脈管形成成長因子であるという点で、独特である。実際、多くのほかの成長因子の発現または投与に関連した血管超透過性および浮腫が、VEGF産生を介して仲介されているよう見える。

#### 【0011】

炎症性サイトカインは、VEGF産生を刺激する。低酸素症は、多くの組織におけるVEGFの顕著なアップレギュレーション (upregulation) を結果として生じ、したがって梗塞、閉塞、虚血、貧血、または循環欠陥を包含する状況は、典型的にはVEGF / VPF - 仲介応答を引起す。漏出をともなうことが多い、血管超透過性、関連する浮腫、変容経内皮交換、および巨大分子溢出は、過剰なマトリックス沈着、異常な間質性増殖、線維症などを結果として生じることがある。したがってVEGF - 仲介超透過性は、これらの病因的特徴を有する障害に有意に寄与しうる。このようなものであるので、脈管形成の調節剤は、重要な治療の的になっている。

#### 【0012】

米国特許第2,874,156号は、置換された2,3-ジフェニル-1,4-ジオキソ-テトラヒドロフタラジンについて記載している。ドイツ特許第1029379号は、置換された2,3-ジフェニル-1,4-ジオキソ-テトラヒドロフタラジンについて記載している。ドイツ特許第956044号は、テトラヒドロ-フタラジンについて記載している。

#### 【0013】

本発明の化合物は、例えば癌の治療のための脈管形成の阻害剤として記載されたことがない。

#### 【発明の開示】

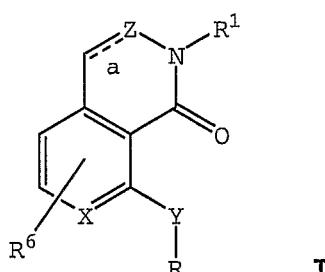
#### 【0014】

##### (発明の説明)

癌および脈管形成の治療において有用な化合物のクラスは、式Iによって規定される化合物および医薬適合性のこの誘導体である。

#### 【0015】

#### 【化7】



式中、結合aは、単結合であるかまたは二重結合であり；

Xは、CHまたはNであり；

Yは、C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>2-3</sub>-アルケニル、O、S(O)<sub>n</sub>、およびNR<sup>4</sup>から選択され；

Zは、結合aが二重結合であるならば、NまたはCR<sup>5</sup>であり；

Zは、結合aが単結合であるならば、C=O、CHR<sup>5</sup>、またはNR<sup>5-a</sup>であり；

Rは、

10

20

30

40

50

- a ) 置換または非置換 6 から 10 員アリール、
- b ) 置換または非置換 4 から 6 員ヘテロシクシリル、
- c ) 置換または非置換 9 から 14 員融合ヘテロシクリル、
- d ) 置換または非置換アリール  $C_{1-2}$  - アルキル、
- e ) 置換または非置換ヘテロシクリル -  $C_{1-2}$  - アルキル、および
- f ) 低級アルキル

から選択され；

置換された R は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、場合により置換された 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上の  $R^2$  で置換された低級アルキルから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されており；

$R^1$  は、非置換または置換

- a ) 6 から 10 員アリール、
- b ) 5 から 6 員ヘテロシクシリル、
- c ) 9 から 14 員融合ヘテロシクリル、
- d ) シクロアルキル、
- e ) シクロアルケニル、
- f ) 低級アルキル、および
- g ) 低級アルケニル

から選択され；

置換された  $R^1$  は、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、オキソ、 $-OC(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノアルキルカルボニルアミノ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および 1 つまたはそれ以上の  $R^2$  で置換された低級アルキルから独立して選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で置換されており；

$R^2$  は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、アミノ、 $C_{1-3}$  - アルキルアミノ、 $C_{1-3}$  - ジアルキルアミノ、 $C_{1-3}$  - アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル -  $C_{1-3}$  - アルキル、4 から 6 員ヘテロシクリル、および場合により置換された 4 から 6 員ヘテロシクリル -  $C_{1-3}$  - アルキルから選択され；

$R^3$  は、H、低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換された  $C_{3-6}$  - シクロアルキル、場合により置換されたフェニルアルキル、場合により置換された 3 から 6 員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換された  $C_{3-6}$  - シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；

$R^4$  は、H および低級アルキルから独立して選択され；

$R^5$  は、H、 $-OR^3$ 、および低級アルキルから独立して選択され；

$R^5^a$  は、H および低級アルキルから独立して選択され；

$R^6$  は、H、ハロ、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-SOR^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^3R^3$ 、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された 4 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、ニトロ、1 つまたはそれ以上の  $R^2$  で置換された低級アルキル、1 つまたはそれ以上の  $R^2$  で置換された低級アルケニル、および 1 つまたはそれ以上の  $R^2$  で置換された低級アルキニルから選択される。

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、YがNHであり；XがCHであり；XがCHであり；Zが、結合aが二重結合であるならばNであり；Zが、結合aが単結合であるならばCHR<sup>5</sup>であり；R<sup>5</sup>が、H、-OH、およびメチルから独立して選択される、式Iの化合物にも関する。

#### 【0017】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、Rが、非置換または置換9から10員融合窒素含有ヘテロアリール、および場合によりさらに置換された9から10員融合N含有オキソ置換ヘテロシクリルである、式Iの化合物にも関する。

#### 【0018】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、Rが、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、イソキノリン-5-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル、キナゾリン-6-イル、4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナゾリン-6-イル、インダゾール-5-イル、インダゾール-6-イル、インドール-5-イル、イソインドール-4-イル、ベンズイミダゾール-5-イル、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル、およびベンゾトリニアゾール-6-イルから選択され；Rが、クロロ、フルオロ、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、1-メチルピペリジニルメトキシ、ジメチルアミノエトキシエトキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換される、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0019】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、Rが、置換または非置換6員窒素含有ヘテロアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルまたは9から10員窒素含有融合ヘテロアリール-C<sub>1-2</sub>-アルキルであり；置換されたRが、ハロ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、ヒドロキシル、C<sub>1-3</sub>-アルキル、およびC<sub>1-2</sub>-ハロアルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0020】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、Rが、(3-ピリジル)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、(4-ピリジル)-CH<sub>2</sub>-、(4-ピリミジニル)-CH<sub>2</sub>-、(5-ピリミジニル)-CH<sub>2</sub>-、(6-ピリミジニル)-CH<sub>2</sub>-、(4-ピリダジニル)-CH<sub>2</sub>-、(6-ピリダジニル)-CH<sub>2</sub>-、5-インダゾリル-CH<sub>2</sub>-、4-キノリニル-CH<sub>2</sub>-、6-キノリニル-CH<sub>2</sub>-、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル-CH<sub>2</sub>-、ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル-CH<sub>2</sub>-、5-イソキノリニル-CH<sub>2</sub>-、および4-キナゾリニル-CH<sub>2</sub>-から選択される置換または非置換基であり；Rが、非置換であるか、またはクロロ、フルオロ、アミノ、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチル、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0021】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、Rが、インダゾール-6-イル、(3-ピリジル)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、(4-ピリジル)-CH<sub>2</sub>-、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル-CH<sub>2</sub>-、ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル-CH<sub>2</sub>-、6-キノリニル-CH<sub>2</sub>-、および4-キノリニル-CH<sub>2</sub>-から選択される、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0022】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>6</sup>が、H、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1-2</sub>-アルコキシ、C<sub>1-2</sub>-ハロアルコキシ、アミノ、C<sub>1-2</sub>-アルキルアミノ、場合により置換された5から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキルアミノ、アミノスルホニル、C<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換された5から6員ヘ

10

20

30

40

50

テロシクリル、場合により置換されたフェニル、C<sub>1-4</sub>-アルキル、シアノ、C<sub>1-2</sub>-ヒドロキシアルキル、C<sub>1-3</sub>-カルボキシアルキル、ニトロ、C<sub>2-3</sub>-アルケニル、C<sub>2-3</sub>-アルキニル、およびC<sub>1-2</sub>-ハロアルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基である、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0023】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>6</sup>が、H、クロロ、フルオロ、ブロモ、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、アミノ、ジメチルアミノ、アミノスルホニル、カルボキシメチル、シクロプロピル、場合により置換されたフェニル、メチル、エチル、プロピル、シアノ、ヒドロキシメチル、ニトロ、ブロペニル、プロピニル、トリフルオロメチル、および(チエニル、フラニル、ピリジル、イミダゾリル、およびピラゾリルから選択される)非置換または置換ヘテロアリールから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基である、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

10

## 【0024】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>6</sup>がHである、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0025】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、非置換または置換9から11および14員二環式飽和または一部飽和ヘテロシクリルから選択される、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

20

## 【0026】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、1,2-ジヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,4-ベンゾジオキサン二環式飽和または一部飽和ヘテロシクリルから選択される；R<sup>1</sup>が、非置換であるか、またはブロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、Boc-アミノエチル、ヒドロキシ、オキソ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシリル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルメチル、1-メチルピペラジン-4-イルプロピル、モルホリニルプロピル、ピペリジン-1-イルメチル、1-メチルピペリジン-4-イルメチル、2-メチル-2-(1-メチルピペリジン-4-イル)エチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2,2-ジメチルプロピル、ピペリジン-4-イルエチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルエチル、ピペリジン-4-イルメチル、1-Boc-ピペリジン-4-イルメチル、ピペリジン-4-イルプロピル、1-Boc-ピペリジン-4-イルプロピル、ピペリジン-1-イルプロピル、ピロリジン-1-イルプロピル、ピロリジン-2-イルプロピル、1-Boc-ピロリジン-2-イルプロピル、ピロリジン-1-イルメチル、ピロリジン-2-イルメチル、1-Boc-ピロリジン-2-イルメチル、ピロリジニルプロペニル、ピロリジニルブテニル、フルオロスルホニル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、Boc、ピペリジン-1-イルメチルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、ジメチルアミノメチルカルボニル、3-エトキシカルボニル-2-メチル-フル-5-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メチル-1-ピペリジル、1-Boc-4-ピペリジル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-メチル-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジル)、イミダゾリル、モリホリニル、4-トリフルオロメチル-1-

30

40

50

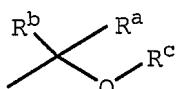
ピペリジニル、ヒドロキシブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、ジメチルアミノプロピル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、アゼチジン-3-イルメトキシ、1-Boc-アゼチジン-3-イルメトキシ、ピロール-2-イルメトキシ、1-Boc-ピロール-2-イルメトキシ、ピロール-1-イルメトキシ、1-メチル-ピロール-2-イルメトキシ、1-イソプロピル-ピロール-2-イルメトキシ、1-Boc-ピペリジン-4-イルメトキシ、ピペリジン-4-イルメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0027】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、非置換または置換5から6および9から10員二環式ヘテロアリールから選択され、および医薬適合性のこの誘導体であり；上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が場合により、ハロ、C<sub>1-6</sub>-アルキル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル-C<sub>1-4</sub>-アルキレニル、C<sub>1-2</sub>-ハロアルコキシ、場合により置換されたフェニルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>2-4</sub>-アルケニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルスルホニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルアミノ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルカルボニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1-2</sub>-ハロアルキル、C<sub>1-4</sub>-アミノアルキル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、アミノスルホニル、C<sub>1-2</sub>-アルキルスルホニル、C<sub>1-4</sub>-アルキルカルボニル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルキル、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-4</sub>-アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub>-ヒドロキシアルキル、

## 【0028】

## 【化8】



およびC<sub>1-4</sub>-アルコキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され、R<sup>c</sup>が、H、メチル、H、ピペリジニルエチル、およびメトキシエトキシエチルから選択され；R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が、Hおよびトリフルオロメチルから独立して選択される、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0029】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、チエニル、インドリル、ピリジル、2,1,3-ベンゾチアジアゾリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、キナゾリニル、フリル、およびピロリルから選択され；モ

10

20

30

40

50

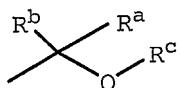
ルホリニルメチル、1 - メチルピペラジン - 4 - イルメチル、1 - メチルピペラジン - 4 - イルプロピル、モルホリニルプロピル、ピペリジン - 1 - イルメチル、1 - メチルピペリジン - 4 - イルメチル、2 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル、モルホリニルエチル、1 - (4 - モルホリニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル、ピペリジン - 4 - イルエチル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルエチル、ピペリジン - 1 - イルエチル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルメチル、ピペリジン - 4 - イルプロピル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルプロピル、ピペリジン - 1 - イルプロピル、ピロリジン - 2 - イルプロピル、1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルプロピル、ピロリジン - 1 - イルメチル、ピロリジン - 2 - イルメチル、1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルメチル、ピロリジニルプロペニル、ピロリジニルブテニル、3 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - フル - 5 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - 1 - ピペリジル、1 - Boc - 4 - ピペリジル、ピペリジン - 4 - イル、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジル)、イミダゾリル、モルホリニル、4 - トリフルオロメチル - 1 - ピペリジニル、アゼチジン - 3 - イルメトキシ、1 - Boc - アゼチジン - 3 - イルメトキシ、ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - Boc - ピロール - 2 - イルメトキシ、ピロール - 1 - イルメトキシ、1 - メチル - ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピル - ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルメトキシ、ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ、1 , 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - (ピペリジニルエトキシ) メチル、4 - メチルピペラジニルスルホニル、Boc - ピペリジン - 1 - イルメチルカルボニル、4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニルエチル、ジメチルアミノメチル - カルボニルアミノ、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、Boc - アミノエチル、ヒドロキシ、オキソ、アミノスルホニル、シクロヘキシリル、フェニル、フェニルメチル、フルオロスルホニル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、ジメチルアミノメチルカルボニル、ヒドロキシブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、ジメチルアミノプロピル、1 , 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、1 , 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ) メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、ジメチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される1つまたはそれ以上の置換基で場合により置換されている、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。  
【0030】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup> が、ハロ、C<sub>1</sub> - 6 - アルキル、場合により置換されたC<sub>3</sub> - 6 - シクロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキレニル、C<sub>1</sub> - 2 - ハロアルコキシ、場合により置換されたフェニルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - 4 - アルケニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルオキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - 4 - アルコキシ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルアミノ、場合により置換された4から6員ヘテロシクリルカルボニル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub> - 4 - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - 2 - ハロアルキル、C<sub>1</sub> - 4 - アミノアルキル、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、アミノスルホニル、C<sub>1</sub> - 2 - アルキルスルホニル、C<sub>1</sub> - 4 - アルキルカルボニル、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 3 - アルキルカルボニルアミノ、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - 3 - アルキル、C<sub>1</sub> - 3 - アルキルアミ

$\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_1$  - アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_1$  - アルキルアミノ -  $\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_1$  - アルコキシ -  $\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_1$  - アルコキシ、 $\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_1$  - アルコキシカルボニル、 $\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_1$  - ヒドロキシアルキル、

【0031】

【化9】



および  $\text{C}_1\text{-C}_1\text{-C}_1$  - アルコキシから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルから選択され； $R^c$  が、H、メチル、H、ピペリジルエチル、およびメトキシエトキシエチルから選択され； $R^a$  および  $R^b$  は、H およびトリフルオロメチルから独立して選択される、式 I の化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

【0032】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、 $R^1$  が、モルホリニルメチル、1 - メチルピペラジン - 4 - イルメチル、1 - メチルピペラジン - 4 - イルプロピル、モルホリニルプロピル、ピペリジン - 1 - イルメチル、1 - メチルピペリジン - 4 - イルメチル、2 - メチル - 2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) エチル、モルホリニルエチル、1 - (4 - モルホリニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル、ピペリジン - 4 - イルエチル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルエチル、ピペリジン - 1 - イルエチル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルメチル、ピペリジン - 4 - イルプロピル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルプロピル、ピペリジン - 1 - イルプロピル、ピロリジン - 1 - イルプロピル、ピロリジン - 2 - イルプロピル、ピロリジン - 2 - イルメチル、ピロリジン - 2 - イルメチル、1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルメチル、ピロリジニルプロペニル、ピロリジニルブテニル、3 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - フル - 5 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - メチル - 1 - ピペリジル、1 - Boc - 4 - ピペリジル、ピペリジン - 4 - イル、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - メチル - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジル)、イミダゾリル、モルホリニル、4 - トリフルオロメチル - 1 - ピペリジニル、アゼチジン - 3 - イルメトキシ、1 - Boc - アゼチジン - 3 - イルメトキシ、ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - Boc - ピロール - 2 - イルメトキシ、ピロール - 1 - イルメトキシ、1 - メチル - ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピル - ピロール - 2 - イルメトキシ、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イルメトキシ、ピペリジン - 4 - イルメトキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ、1 , 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - (ピペリジニルエトキシ)メチル、4 - メチルピペラジニルスルホニル、Boc - ピペリジン - 1 - イルメチルカルボニル、4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニルエチル、ジメチルアミノメチル - カルボニルアミノ、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、Boc - アミノエチル、ヒドロキシ、オキソ、アミノスルホニル、シクロヘキシリル、フェニル、フェニルメチル、フルオロスルホニル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、メトキシカルボニル、アミノメチルカルボニル、ジメチルアミノメチルカルボニル、ヒドロキシブチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、ジメチルアミノプロピル、1 , 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、1 , 1 - ジ(トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ)メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから選択される 1 つまたはそれ以上の置換基で場合により置換されたフェニルから選択される、式 I の化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

10

20

30

40

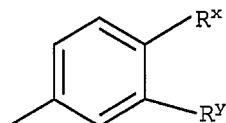
50

## 【0033】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、  
R<sup>1</sup>が、

## 【0034】

## 【化10】



10

(式中、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>の各々は、H、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、エトキシ、4-メチルピペラジニルスルホニル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノ-ピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセチルアミノ、および2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノから独立して選択される。)である、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

20

## 【0035】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>x</sup>が、クロロ、第三ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、およびトリフルオロメトキシから選択される、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

30

## 【0036】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>y</sup>の各々が、H、ブロモ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、エトキシ、4-メチルピペラジニルスルホニル、モルホリニルメチル、4-メチルピペラジニルメチル、4-メチルピペラジニルプロピル、4-イソプロピルピペラジニルメチル、4-メチルピペリジニルメチル、4-アミノピペリジニルメチル、4-メチルアミノ-ピペリジニルメチル、4-ジメチルアミノ-ピペリジニルメチル、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イルメチル、1-メチルピロリジン-2-イルメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルメトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、2-(N,N-ジメチルアミノ)アセチルアミノ、および2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノから選択される、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

40

## 【0037】

50

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、置換または非置換フェニル-C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>-アルキルから選択される、式Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0038】

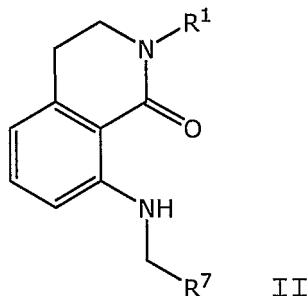
本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、3-トリフルオロメチルフェニルメチル、3-トリフルオロメチルフェニルエチル、3-メトキシフェニルメチル、フェニルエチル、4-メトキシフェニルエチル、3,4-ジメトキシフェニルエチル、4-メチルフェニルエチル、2-フルオロフェニルエチル、3-フルオロフェニルエチル、2-クロロフェニルエチル、4-クロロフェニルエチル、3,4-ジクロロフェニルエチル、および3,5-ジクロロフェニルエチルから選択される、式Iの化合物<sup>10</sup>、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0039】

本発明はまた、式II：

## 【0040】

## 【化11】



10

20

30

40

50

(式中、R<sup>1</sup>は、非置換または置換

- a) 6から10員アリール、
- b) 5から6員ヘテロシクシル、
- c) 9から14員融合ヘテロシクリル、および
- d) フェニル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル

から選択され；

置換されたR<sup>1</sup>は、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された4から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されており；

R<sup>2</sup>は、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキル、4から6員ヘテロシクリル、および場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルから選択され；

R<sup>3</sup>は、H、低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、場合により置換されたフェニルアルキル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；

R<sup>7</sup>は、置換または非置換6員および9から10員ヘテロアリールから選択され、置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合によ

り置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている。)

の化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0041】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換されたC<sub>3</sub>-シクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されたフェニルから選択され；

R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員シクロシクリルから選択され；および

R<sup>3</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0042】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されたフェニルから選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0043】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、置換または非置換5から6員または9から10員融合一部不飽和ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから選択され；置換されたR<sup>1</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたC<sub>3</sub>-シクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリ

10

20

30

40

50

ジン - 2 - イル、および 1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルから選択される) 4 から 6 員  
ヘテロシクリルから選択され; および

$R^3$  が、H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-2}$ -フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン - 4 - イル、およびピペリジン - 4 - イルから選択される) 3 から 6 員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された 3 から 6 員ヘテロシクリル -  $C_{1-2}$ -アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン - 3 - イル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、およびピペラジン - 4 - イルから選択される。) から選択される、式 II の化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0044】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、 $R^1$  が、ピラゾール - 5 - イル、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロキノール - 7 - イル、1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 1 - ジオキソ - ベンゾ [d] イソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドリル、2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフリル、1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリル、および 5 , 6 , 7 - トリヒドロ - 1 , 2 , 4 - トリアゾロ [3 , 4 - a] イソキノリルから選択される置換または非置換環であり; 置換された  $R^1$  が、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4 - メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシリル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピル - ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピペリジニルメチル、モルホリニルエチル、1 - (4 - モルホリニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1 - メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1 , 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、1 , 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - (ピペリジニルエトキシ) メチル、1 , 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - (メトキシエトキシエトキシ) メチル、1 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1 - アミノエチル、2 - アミノエチル、1 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、2 - (N - イソプロピルアミノ) エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4 - クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4 - メチルピペラジニルエトキシ、4 - イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン - 4 - メトキシ、4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている、式 II の化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0045】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、 $R^1$  が、クロロ、フルオロ、アミノ、アミノエチル、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1 , 1 - ジ (トリフルオロメチル) - 1 - ヒドロキシメチル、メチルカルボニル、トリフルオロメトキシ、1 - メチルピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジン - 4 - イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4 - メチルピペラジニルエトキシ、4 - イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン - 4 - メトキシ、

10

20

30

40

50

4 - メチルピペリジン - 1 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0046】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、3 - トリフルオロメチルフェニルメチル、3 - トリフルオロメチルフェニルエチル、3 - メトキシフェニルメチル、フェニルエチル、4 - メトキシフェニルエチル、3, 4 - ジメトキシフェニルエチル、4 - メチルフェニルエチル、2 - フルオロフェニルエチル、3 - フルオロフェニルエチル、2 - クロロフェニルエチル、4 - クロロフェニルエチル、3, 4 - ジクロロフェニルエチル、および3, 5 - ジクロロフェニルエチルから選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。  
10

#### 【0047】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、置換または非置換6員窒素含有ヘテロアリールから選択され、置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；  
20

R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、およびモルホリニル、ピペラジン-4 - イル、1 - メチルピペラジン - 4 - イル、ピペリジン - 1 - イル、1 - メチルピペリジン - 4 - イル、1 - Boc - ピペリジン - 4 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 2 - イル、および1 - Boc - ピロリジン - 2 - イルから選択される4から6員ヘテロシクリルから選択され；および

R<sup>3</sup>が、H、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン - 4 - イル、およびピペリジン - 4 - イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル - C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン - 3 - イル、ピロール - 2 - イル、ピロール - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、およびピペラジン - 4 - イルから選択される。)から独立して選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。  
30

#### 【0048】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、4 - ピリジル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、6 - ピリミジニル、4 - ピリダジニル、および6 - ピリダジニルから選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。  
40

#### 【0049】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、置換または非置換9から10員窒素含有ヘテロアリールから選択され、置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、Boc、場合により置換された3から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-  
50

ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員ヘテロシクリル選択され；および

R<sup>3</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。  
10

#### 【0050】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、5-インダゾリル、4-キノリニル、6-キノリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、5-イソキノリニル、および4-キナゾリニルから選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0051】

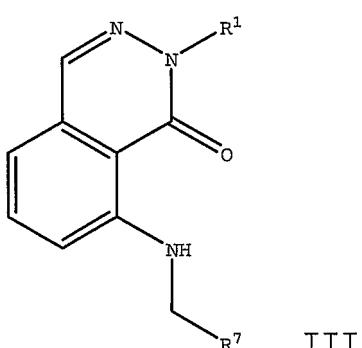
本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、4-第三ブチルフェニル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、3-第三ブチルピラゾール-5-イル、4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4,4-ジメチル-2-(3-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、および4,4-ジメチル-2-(Boc)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルから選択され、R<sup>5</sup>が、Hであり、R<sup>7</sup>が、6-キノリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、4-ピリジル、および3-アミノピリド-4-イルから選択される、式IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。  
20

#### 【0052】

本発明はまた、式III：

#### 【0053】

#### 【化12】



(式中、R<sup>1</sup>は、非置換または置換

- a ) 6から10員アリール、
- b ) 5から6員ヘテロシクリル、
- c ) 9から14員融合ヘテロシクリル、および
- d ) フェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル

から選択され；

置換されたR<sup>1</sup>は、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>

10

20

30

40

50

$\text{N R}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{N R}^3 \text{C(O)OR}^3$ 、 $-\text{N R}^3 \text{C(O)R}^3$ 、 $-\text{N R}^3 \text{C(O)NR}^3$ 、場合により置換されたシクロアルキル、場合により置換された4から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上の $\text{R}^2$ で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されており；

$\text{R}^2$ は、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェニル-C<sub>1-3</sub>-アルキル、4から6員ヘテロシクリル、および場合により置換された4から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-3</sub>-アルキルから選択され；

$\text{R}^3$ は、H、低級アルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換されたフェニルアルキル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキルアルキル、および低級ハロアルキルから独立して選択され；および

$\text{R}^7$ は、置換または非置換6員および9から10員ヘテロアリールから選択され； $\text{R}^7$ が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上の $\text{R}^2$ で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されている。)の化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0054】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、 $\text{R}^1$ が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたC<sub>3-6</sub>-シクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ-C<sub>1-3</sub>-アルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上の $\text{R}^2$ で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換されたフェニルから選択され； $\text{R}^2$ が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員シクロシクリルから選択され；および $\text{R}^3$ が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、式I IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0055】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、 $\text{R}^1$ が、プロモ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されたフェニルから選択される、式I IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

10

20

30

40

50

## 【0056】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、置換または非置換5から6員または9から10員融合一部不飽和ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され；置換されたR<sup>1</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、オキソ、-OC(O)R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、場合により置換されたC<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-シクロアルキル、場合により置換された4から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、シアノ、アルキルアミノアルコキシ、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、および1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから独立して選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員ヘテロシクリルから選択され；およびR<sup>3</sup>が、H、C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1</sub>-<sub>2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される)から独立して選択される、式I I Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0057】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、ピラゾール-5-イル、2-オキソ-1,2-ジヒドロキノール-7-イル、1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、2,3-ジヒドロ-1,1-ジオキソ-ベンゾ[d]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、および5,6,7-トリヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[3,4-a]イソキノリルから選択される置換または非置換環であり；置換されたR<sup>1</sup>が、プロモ、クロロ、フルオロ、ヨード、ニトロ、アミノ、シアノ、アミノエチル、ヒドロキシ、アミノスルホニル、4-メチルピペラジニルスルホニル、シクロヘキシル、フェニル、フェニルメチル、モルホリニルメチル、メチルピペラジニルメチル、イソプロピル-ピペラジニルメチル、メチルピペラジニルプロピル、モルホリニルプロピル、メチルピベリジニルメチル、モルホリニルエチル、1-(4-モルホリニル)-2,2-ジメチルプロピル、ピペリジニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペリジニルプロピル、1-メチルピロリジニルメチル、ピロリジニルプロピル、メチルスルホニル、メチルカルボニル、ピペリジニルメチルカルボニル、メチルピペラジニルカルボニルエチル、メトキシカルボニル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(ピペリジニルエトキシ)メチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-(メトキシエトキシエトキシ)メチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-アミノエチル、2-アミノエチル、1-(N-イソプロピルアミノ)エチル、2-(N-イソプロピルアミノ)エチル、ジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノエトキシ、4-クロロフェノキシ、フェニルオキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチ

10

20

30

40

50

ルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロビルピロリジン - 2 - イルメトキシ、1 - イソプロビルピロリジン - 3 - イルメトキシ、1 - メチルピロリジン - 3 - イルメトキシ、3 - (ジメチルアミノ)ピロリジン - 1 - イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、式II-Iの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0058】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、クロロ、フルオロ、アミノ、アミノエチル、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第三ブチル、第二ブチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ノナフルオロブチル、1,1-ジ(トリフルオロメチル)-1-ヒドロキシメチル、メチルカルボニル、トリフルオロメトキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシ、ピペリジニルエトキシ、モルホリニルエチルオキシ、4-メチルピペラジニルエトキシ、4-イソプロピルピペラジニルエトキシ、ピペリジン-4-メトキシ、4-メチルピペリジン-1-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-2-イルメトキシ、1-イソプロピルピロリジン-3-イルメトキシ、1-メチルピロリジン-3-イルメトキシ、3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルエトキシ、イソプロポキシ、メトキシ、およびエトキシから独立して選択される1から3個の置換基で置換されている、式II-IIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0059】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、3-トリフルオロメチルフェニルメチル、3-トリフルオロメチルフェニルエチル、3-メトキシフェニルメチル、フェニルエチル、4-メトキシフェニルエチル、3,4-ジメトキシフェニルエチル、4-メチルフェニルエチル、2-フルオロフェニルエチル、3-フルオロフェニルエチル、2-クロロフェニルエチル、4-クロロフェニルエチル、3,4-ジクロロフェニルエチル、および3,5-ジクロロフェニルエチルから選択される、式II-IIIの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0060】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、置換または非置換6員窒素含有ヘテロアリールから選択され；置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員ヘテロシクリルから選択され；およびR<sup>3</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、式II-IVの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

## 【0061】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、4-ピリジル

10

20

30

40

50

、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、4-ピリダジニル、および6-ピリダジニルから選択される、式ⅠⅡの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0062】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、置換または非置換9から10員窒素含有ヘテロアリールから選択され；置換されたR<sup>7</sup>が、ハロ、-OR<sup>3</sup>、-SR<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>、-C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-C(O)R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)OR<sup>3</sup>、-NR<sup>3</sup>C(O)R<sup>3</sup>、Boc、場合により置換された3から9員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニル、アルキルアミノアルコキシアルコキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、1つまたはそれ以上のR<sup>2</sup>で置換された低級アルキルから選択される1つまたはそれ以上の置換基で置換され；

R<sup>2</sup>が、H、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>-アルキルアミノ、C<sub>1-3</sub>-ジアルキルアミノ、場合により置換されたフェニル、および(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、1-メチルピペラジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-Boc-ピペリジン-4-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、および1-Boc-ピロリジン-2-イルから選択される)4から6員ヘテロシクリル選択され；およびR<sup>3</sup>が、H、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-2</sub>-フルオロアルキル、場合により置換されたフェニル、場合により置換された、(モルホリニル、ピペラジン-4-イル、およびピペリジン-4-イルから選択される)3から6員ヘテロシクリル、場合により置換されたフェニルメチル、場合により置換された3から6員ヘテロシクリル-C<sub>1-2</sub>-アルキル(ここで、ヘテロシクリル環は、アゼチジン-3-イル、ピロール-2-イル、ピロール-1-イル、ピペリジン-4-イル、およびピペラジン-4-イルから選択される。)から独立して選択される、式ⅠⅡの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0063】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>7</sup>が、5-インダゾリル、4-キノリニル、6-キノリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、5-イソキノリニル、および4-キナゾリニルから選択される、式ⅠⅡの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0064】

本発明はまた、上記または下記実施態様のいずれかに関連して、R<sup>1</sup>が、4-第三ブチルフェニル、3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロインドリル、3-第三ブチルピラゾール-5-イル、4,4-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、4,4-ジメチル-2-(3-ピロロ[2,3-b]ピリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、および4,4-ジメチル-2-(Boc)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルから選択され；R<sup>5</sup>が、Hであり、R<sup>7</sup>が、6-キノリニル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル、4-ピリジル、および3-アミノピリド-4-イルから選択される、式ⅠⅡの化合物、および医薬適合性のこの誘導体にも関する。

#### 【0065】

式Ⅰの範囲内の特に有利な特定の化合物の1つの族は、次のような化合物および医薬適合性のこれらの誘導体からなる：

2-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-8-((4-ピリジニルメチル)アミノ)-1(2H)-フタラジノン；

2-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-8-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)アミノ)-1(2H)-フタラジノン；および

2-(4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル)-8-((4-ピリジニルメチル)アミノ)-3,4-ジヒドロ-1(2H)-イソキノリノン。

10

20

30

40

50

## 【0066】

## 適応症

本発明の化合物は、これらに限定されるわけではないが脈管形成関連疾病の予防または治療に有用なはずである。本発明の化合物は、キナーゼ阻害活性、例えばV E G F R / K D R 阻害活性を有する。本発明の化合物は、抗腫瘍形成薬としての治療において、またはV E G F の有害な作用を最小限にするため有用である。

## 【0067】

本発明の化合物は、癌および転移を包含する腫瘍形成の治療に有用であろう。これらには、次のものが含まれるが、これらに限定されるわけではない。すなわち、癌腫、例えば膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺（小細胞肺癌を包含する。）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚（扁平上皮癌を包含する。）の癌；リンパ系統の造血腫瘍（白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B - 細胞リンパ腫、T - 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、およびバーケットリンパ腫を包含する。）；骨髄系統の造血腫瘍（急性および慢性骨髓性白血病、骨髄異形成症候群、および前骨髓球性白血病を包含する。）；間葉起源の腫瘍（線維肉腫および横紋筋肉腫、およびほかの肉腫、例えば軟組織および骨肉腫を包含する。）；中枢および末梢神経系の腫瘍（星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、およびシュワン鞘腫を包含する。）；およびほかの腫瘍（メラノーマ、セミノーマ、奇形癌、骨肉腫、ゼノデローマ・ピグメントスム（xenoderoma pigmentosum）、角化棘細胞腫（keratoctanthoma）、甲状腺濾胞腺癌、およびカボジ肉腫を包含する。）である。10

## 【0068】

好ましくはこれらの化合物は、肺癌、結腸癌、および乳癌から選択される腫瘍形成の治療に有用である。

## 【0069】

これらの化合物はまた、眼科的状態、例えば角膜移植片拒絶、眼の新血管形成、負傷または感染後の新血管形成を包含する網膜の新血管形成、糖尿病網膜症、水晶体後線維増殖症、および血管新生線内障；網膜虚血；硝子体出血；潰瘍性疾患、例えば胃潰瘍；病的であるが悪性でない状態、例えば小児血管腫、鼻咽頭の血管線維腫、および骨の虚血壊死を包含する血管腫；および女性の生殖系の障害、例えば子宮内膜症の治療に有用なはずである。これらの化合物はまた、浮腫、および血管超透過性状態の治療にも有用である。30

## 【0070】

本発明の化合物は、増殖性疾病の治療に有用である。これらの化合物は、炎症性リウマチ様またはリウマチ性疾患、特に運動器官における発現、例えば様々な炎症性リウマチ様疾患、特にリウマチ様関節炎、若年性関節炎、または乾癬関節症を包含する慢性多発性関節炎；腫瘍随伴性症候群もしくは腫瘍誘発炎症性疾患、濁った滲出液（turbid effusion）、膠原病、例えば全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性韌帯硬化症（scleroderma）もしくは混合膠原病；感染後関節炎（この場合、体の患部に、またはこの中に、生きている病原性有機体は発見できない。）、血清反応陰性の脊椎関節炎、例えば強直性脊椎炎；血管炎、サルコイドーシス、もしくは関節症；またはさらにはこれらのあらゆる組合せの治療に用いることができる。炎症関連障害の一例は、（a）滑膜炎症、例えば滑膜炎の特定の形態のあらゆるもの包含する滑膜炎であり、特に、これが結晶誘発（crystal-induced）でないかぎり、滑膜囊炎および化膿性滑膜炎である。このような滑膜炎症は例えば、疾病例えれば関節炎、例えば骨関節炎、リウマチ様関節炎、または変形性関節炎の結果であるか、またはこれにともなうことがある。本発明はさらに、関節、もしくは腱画および腱鞘の部位における運動器官の炎症、例えば炎症性疾病または状態の全身的治療にも適用しうる。このような炎症は例えば、疾病またはさらには（本発明のより幅広い意味で）外科手術の結果であるか、またはこれにともなうがあり、これには、特定の状態、例えば挿入内部疾患（insertion endopathy）、筋筋膜症候群、および腱縮瞳（tendomy o40

s i s ) が含まれる。本発明はさらに、皮膚筋炎および筋炎を包含する、結合組織の炎症、例えば炎症性疾病または状態の治療にも特に適用しうる。

#### 【0071】

これらの化合物は、このような疾病状態、例えば関節炎、アテローム性硬化症、乾癬、血管腫、心筋脈管形成、冠および脳側枝、虚血四肢脈管形成、傷の治癒、消化性潰瘍ヘリコバクター関連疾病、骨折、ネコ引っ搔き熱、ルベオーシス、血管新生縁内障、および網膜症、例えば糖尿病網膜症もしくは黄斑変性にともなう網膜症に対する活性剤として用いることができる。さらには、これらの化合物のいくつかは、充実性腫瘍、悪性腹水症、造血癌、および超増殖性障害、例えば甲状腺肥大（特にバセドウ病）、および囊胞（例えば多囊胞卵巣症候群（スタイン-レベンタール症候群）に特徴的な卵巣支質の血管過多）に対する活性剤として用いることができる。この理由は、このような疾病が、成長および/または転移のためには血管細胞の増殖を必要とするからである。

#### 【0072】

さらにはこれらの化合物のいくつかは、火傷、慢性肺疾病、卒中、ポリープ、アナフィラキシー、慢性およびアレルギー性炎症、卵巣超刺激症候群、脳腫瘍関連脳浮腫、高所症（high - altitude）、外傷もしくは低酸素症誘発脳または肺浮腫、眼および黄斑浮腫（macular edema）、腹水症、および血管超透過性、滲出、滲出物、タンパク質溢出、または浮腫が、この疾病的発現であるようなほかの疾病に対する活性剤として用いることができる。これらの化合物はまた、タンパク質溢出が、フィブリンおよび細胞外マトリックスの沈着を生じ、間質増殖（例えば線維症、肝硬変、および毛根管症候群）を促進する障害の治療において有用になる。

#### 【0073】

本発明の化合物はまた、細菌性、真菌性、モーレン潰瘍、および潰瘍性大腸炎を包含する潰瘍の治療においても有用である。

#### 【0074】

本発明の化合物はまた、望まれない脈管形成、浮腫、または間質性沈着が、ウイルス性感染、例えば単純ヘルペス、帯状疱疹、エイズ、カポジ肉腫、原生動物感染、およびトキソプラズマ症、外傷後、照射、卒中、子宮内膜症、卵巣超刺激症候群、全身性エリテマトーデス、サルコイドシース、滑膜炎、クローン病、鎌状赤血球貧血、ライム病、類天疱瘡、パジェット病、過粘度症候群、オスラー・ウェーバー・ランジュー病、慢性炎症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、および炎症性リウマチ様もしくはリウマチ性疾患において発生する状態の治療においても有用である。これらの化合物はまた、皮下脂肪の減少において、および肥満の治療のためにも有用である。

#### 【0075】

本発明の化合物はまた、眼の状態、例えば眼および黄斑浮腫、眼の血管新生疾患、強膜炎、放射状角膜切除術、ブドウ膜炎、ガラス体炎（vitreitis）、近視、視窓、慢性網膜剥離、レーザー後合併症、縁内障、結膜炎、タルガルト病、および網膜症および黄斑変性に加えたイーグルス病の治療においても有用である。

#### 【0076】

本発明の化合物はまた、心臓血管状態、例えばアテローム性動脈硬化症、再発狭窄症、動脈硬化症、血管閉塞、および頸動脈閉塞性疾患の治療にも有用である。

#### 【0077】

本発明の化合物はまた、癌関連適応症、例えば充実性腫瘍、肉腫（特にユーリング肉腫および骨肉腫）、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、白血病およびリンパ腫を包含する造血悪性腫瘍、腫瘍誘発胸膜もしくは心嚢滲出、および悪性腹水症の治療においても有用である。

#### 【0078】

本発明の化合物はまた、糖尿状態、例えば糖尿病網膜症および細小血管障害の治療においても有用である。

#### 【0079】

10

20

30

40

50

この発明の化合物はまた、ほかのタンパク質キナーゼ、例えば t i e - 2、l c k、s r c、f g f、c m e t、r o n、c k i t、およびr e t の阻害剤としても作用しうる。したがって、ほかのタンパク質キナーゼに関連した疾病的治療において有効になりうる。

#### 【 0 0 8 0 】

ヒトの治療のために有用であるほかに、これらの化合物はまた、コンパニオンアニマル、外来動物、および家畜の獣医的治療にも有用である。これらには、哺乳動物、齧歯動物などが含まれる。より好ましい動物には、ウマ、イヌ、およびネコが含まれる。

#### 【 0 0 8 1 】

本明細書において用いられている場合、本発明の化合物は、医薬適合性のこれらの誘導体も包含する。10

#### 【 0 0 8 2 】

化合物、塩などに対して複数形が用いられている場合、これはまた、単一の化合物、塩なども意味すると考えられる。

#### 【 0 0 8 3 】

##### 定義

「治療（t r e a t m e n t）」という用語は、治療的処理、ならびに予防的処理（障害の始まりをすべて防ぐか、または個人における障害の前臨床的に明らかな段階の始まりを遅延させる。）を包含する。

#### 【 0 0 8 4 】

「医薬適合性の誘導体」とは、患者に投与した時に、脈管形成を阻害する能力を特徴とする、この発明の化合物、またはこの代謝物または残渣を（直接的または間接的に）提供することができる、この発明の化合物のあらゆる塩、エステル、またはあらゆるこの他の化合物を示す。20

#### 【 0 0 8 5 】

「治療的に有効な」という語句は、各作用物質それ自体の処置にわたり、障害の重症度における改良の目標および発生頻度の目標を達成する一方で、代替療法に典型的にともなう悪い副作用を避ける、各作用物質の量を限定するためのものである。例えば有効な新生物治療薬は、患者の生存性を伸ばし、新生物を伴う、急速増殖する細胞成長を阻害するか、または新生物を衰微せしめる。30

#### 【 0 0 8 6 】

「H」という用語は、単一の水素原子を示す。この基は、例えば酸素原子へ接着して、ヒドロキシリ基を形成しうる。

#### 【 0 0 8 7 】

「アルキル」という用語が、単独で、またはほかの用語、例えば「ハロアルキル」および「アルキルアミノ」の中で用いられる場合、これは、1から約12個の炭素原子を有する線状または分岐基を包含する。より好ましいアルキル基は、1から約6個の炭素原子を有する「低級アルキル」基である。このような基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、第二ブチル、第三ブチル、ベンチル、イソアミル、ヘキシリルなどが含まれる。さらにより好ましくは、1個または2個の炭素原子を有する低級アルキル基である。「アルキレニル」という用語は、架橋二価アルキル基、例えばメチレニルおよびエチレニルを包含する。「R<sup>2</sup>で置換された低級アルキル」という用語は、アセタール部分を包含しない。40

#### 【 0 0 8 8 】

「アルケニル」という用語は、2から約12個の炭素原子の少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する線状または分岐基を包含する。より好ましいアルケニル基は、2から約6個の炭素原子を有する「低級アルケニル」基である。最も好ましい低級アルケニル基は、2から約4個の炭素原子を有する基である。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、アリル、プロペニル、ブテニル、および4-メチルブテニルが含まれる。「アルケニル」および「低級アルケニル」という用語は、「シス」および「トランス」配向、ま50

たは「E」および「Z」配向を有する基を包含する。

【0089】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、2から約12個の炭素原子を有する線状または分岐基を示す。より好ましいアルキニル基は、2から約6個の炭素原子を有する「低級アルキニル基」である。最も好ましくは、2から約4個の炭素原子を有する低級アルキニル基である。このような基の例には、プロパルギル、ブチニルなどが含まれる。

【0090】

「ハロ」という用語は、ハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。

10

【0091】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル炭素原子のいずれか1つまたはそれ以上が、上記のようにハロで置換されている基を包含する。具体的には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、およびペルハロアルキルを包含するポリハロアルキル基が包含される。モノハロアルキル基は、一例として、この基の中に、ヨード、ブロモ、クロロ、またはフルオロ原子のいずれかを有してもよい。ジハロおよびポリハロアルキル基は、同じハロ原子の2個またはそれ以上、または異なるハロ基の組合せを有しうる。「低級ハロアルキル」は、1から6個の炭素原子を有する基を包含する。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルキル基である。ハロアルキル基の例には、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘptaフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル、およびジクロロプロピルが含まれる。「ペルフルオロアルキル」とは、すべての水素原子がフルオロ原子で置換されているアルキル基を意味する。この例には、トリフルオロメチルおよびペンタフルオロエチルが含まれる。

20

【0092】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、このいずれか1個が、1つまたはそれ以上のヒドロキシル基で置換されてもよい、1から約10個の炭素原子を有する線状または分岐アルキル基を包含する。より好ましいヒドロキシアルキル基は、1から6個の炭素原子および1つまたはそれ以上のヒドロキシ基を有する「低級ヒドロキシアルキル」基である。このような基の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、およびヒドロキシヘキシルが含まれる。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級ヒドロキシアルキル基である。

30

【0093】

「アルコキシ」という用語は、各々1から約10個の炭素原子のアルキル部分を有する、線状または分岐オキシ含有基を包含する。より好ましいアルコキシ基は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルコキシ」基である。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、および第三ブトキシが含まれる。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級アルコキシ基である。アルコキシ基はさらに、1つまたはそれ以上のハロ原子、例えばフルオロ、クロロ、またはブロモで置換され、「ハロアルコキシ」基を生じてもよい。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルコキシ基である。このような基の例には、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、およびフルオロブロボキシが含まれる。

40

【0094】

「アリール」という用語は、単独または組合せて、1個または2個の環を含有する炭素環式芳香族系であって、このような環が、融合的に互いに接着されていてもよいものを意味する。「アリール」という用語は、芳香族基、例えばフェニル、ナフチル、インデニル、テトラヒドロナフチル、およびインダニルを包含する。より好ましいアリールは、フェニルである。前記「アリール」基は、1から3個の置換基、例えば低級アルキル、ヒド

50

ロキシル、ハロ、ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アルコキシ、および低級アルキルアミノを有していてもよい。-O-CH<sub>2</sub>-O-で置換されたフェニルは、アリールベンゾジオキソリル置換基を形成する。

### 【0095】

「ヘテロシクリル」という用語は、飽和、一部飽和、および不飽和ヘテロ原子含有環基であって、ヘテロ原子が、窒素、硫黄、および酸素から選択されてもよいものを包含する。これは、-O-O-、-O-S-、または-S-S-部分を含有する環を含まない。前記「ヘテロシクリル」基は、1から3個の置換基、例えばヒドロキシル、Boc、ハロ、ハロアルキル、シアノ、低級アルキル、低級アラルキル、オキソ、低級アルコキシ、アミノ、および低級アルキルアミノを有してもよい。

10

### 【0096】

飽和ヘテロ環式基の例には、1から4個の窒素原子を含有する飽和3から6員單環式基[例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル]；1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含有する飽和3から6員ヘテロ單環式基[例えばモルホリニル]；1から2個の硫黃原子および1から3個の窒素原子を含有する飽和3から6員ヘテロ單環式基[例えばチアゾリジニル]が含まれる。一部飽和ヘテロシクリル基の例には、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、およびジヒドロチアゾリルが含まれる。

20

### 【0097】

「ヘテロアリール」基とも呼ばれる不飽和ヘテロ環式基の例には、1から4個の窒素原子を含有する不飽和5から6員ヘテロモノシクリル基、例えばピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル[例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル]；1個の酸素原子を含有する不飽和5から6員ヘテロ單環式基、例えばピラニル、2-フリル、3-フリルなど；1個の硫黃原子を含有する不飽和5から6員ヘテロ單環式基、例えば2-チエニル、3-チエニルなど；1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含有する不飽和5から6員ヘテロ單環式基、例えばオキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル[例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル]；1から2個の硫黃原子および1から3個の窒素原子を含有する不飽和5から6員ヘテロ單環式基、例えばチアゾリル、チアジアゾリル[例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル]が含まれる。

30

### 【0098】

この用語はまた、ヘテロ環式基が、アリール基と融合／縮合している基、1から5個の窒素原子を含有する不飽和縮合ヘテロ環式基、例えばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル[例えば、テトラゾロ[1,5-b]ピリダジニル]；1から2個の酸素原子および1から3個の窒素原子を含有する不飽和融合ヘテロ環式基[例えば、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル]；1から2個の硫黃原子および1から3個の窒素原子を含有する不飽和融合ヘテロ環式基[例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル]；および1から2個の酸素原子もしくは硫黃原子を含有する、飽和、一部不飽和、および不飽和縮合ヘテロ環式基[例えば、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシニルおよびジヒドロベンゾフリル]を包含する。好ましいヘテロ環式基は、5から10員融合または非融合基を含んでいる。ヘテロアリール基のより好ましい例には、キノリル、イソキノリル、イミダゾリル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フリル、およびピラジニルが含まれる。ほかの好ましいヘテロアリール基は、硫黃、窒素、および酸素から選択された1個または2個のヘテロ原子を含有する5から6員ヘテロアリールであり、チエニル、フリル、ピロリル、インダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピペリジニル、およびピラジニルから選択

40

50

される。

【0099】

非窒素含有ヘテロアリールの特定例には、ピラニル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどが含まれる。

【0100】

一部飽和および飽和ヘテロシクリルの特定例には、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキサン二基、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1,2-ジヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロ-キノリル、2,3,4,4a,9,9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザ-フルオレニル、5,6,7-トリヒドロ-1,2,4-トリアゾロ[3,4-a]イソキノリル、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサン二基、ベンゾ[1,4]ジオキサン二基、2,3-ジヒドロ-1H-1'-ベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル、およびジヒドロチアゾリルなどが含まれる。

【0101】

「スルホニル」という用語は、単独で用いられても、ほかの用語、例えばアルキルスルホニルと連結されても、それぞれ二価の基-SO<sub>2</sub>-を示す。

【0102】

「スルファミル」、「アミノスルホニル」、および「スルホンアミジル」という用語は、アミン基で置換され、スルホンアミド(-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)を形成するスルホニル基を示す。

【0103】

「アルキルアミノスルホニル」という用語は、スルファミル基が、1個または2個のアルキル基で独立して置換されている「N-アルキルアミノスルホニル」を包含する。より好ましいアルキルアミノスルホニル基は、1から6個の炭素原子を有する「低級アルキルアミノスルホニル」基である。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミノスルホニル基である。このような低級アルキルアミノスルホニル基の例は、N-メチルアミノスルホニルおよびN-エチルアミノスルホニルを包含する。

【0104】

「カルボキシ」または「カルボキシル」という用語は、単独で用いられても、ほかの用語、例えば「カルボキシアルキル」とともに用いられても、-CO<sub>2</sub>Hを示す。

【0105】

「カルボニル」という用語は、単独で用いられても、ほかの用語、例えば「アミノカルボニル」とともに用いられても、-(C=O)-を示す。

【0106】

「アミノカルボニル」という用語は、式-C(=O)NH<sub>2</sub>のアミド基を示す。

【0107】

「N-アルキルアミノカルボニル」とおよび「N,N-ジアルキルアミノカルボニル」という用語は、それぞれ1個または2個のアルキル基で独立して置換されたアミノカルボニル基を示す。より好ましくは、アミノカルボニル基へ接着された、上記のような低級アルキル基を有する「低級アルキルアミノカルボニル」である。

【0108】

「N-アリールアミノカルボニル」とおよび「N-アルキル-N-アリールアミノカルボニル」という用語は、それぞれ1個のアリール基、または1個のアルキルおよび1個のアリール基で置換されたアミノカルボニル基を示す。

【0109】

「ヘテロシクリルアルキレニル」とおよび「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロ環式置換アルキル基を包含する。より好ましいヘテロシクリルアルキル基は、1から

10

20

30

40

50

6個の炭素原子のアルキル部分を有する「5または6員ヘテロアリールアルキル」基、および5または6員ヘテロアリール基である。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子のアルキル部分を有する低級ヘテロアリールアルキレニル基である。これらの例には、例えばピリジルメチルおよびチエニルメチルなどの基が含まれる。

## 【0110】

「アラルキル」という用語は、アリール置換アルキル基を包含する。好ましいアラルキル基は、1から6個の炭素原子を有するアルキル基へ接着したアリール基を有する「低級アラルキル」基である。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有するアルキル部分へ接着された「フェニルアルキレニル」である。このような基の例には、ベンジル、ジフェニルメチル、およびフェニルエチルが含まれる。前記アラルキル中のアリールはさらに、ハロ、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル(halkoalkyl)、およびハロアルコキシで置換されてもよい。

## 【0111】

「アルキルチオ」という用語は、二価硫黄原子へ接着した、1から10個の炭素原子の線状または分岐アルキル基を含有する基を包含する。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルチオ基である。「アルキルチオ」の一例は、メチルチオ( $\text{CH}_3\text{S}-$ )である。

## 【0112】

「ハロアルキルチオ」という用語は、二価硫黄原子へ接着された、1から10個の炭素原子のハロアルキル基を含有する基を包含する。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級ハロアルキルチオである。「ハロアルキルチオ」の一例は、トリフルオロロメチルチオである。

## 【0113】

「アルキルアミノ」という用語は、アミノ基がそれぞれ1個のアルキル基および2個のアルキル基で独立して置換されている、「N-アルキルアミノ」および「N,N-ジアルキルアミノ」である。より好ましいアルキルアミノ基は、窒素原子へ接着された、1から6個の炭素原子の1個または2個のアルキル基を有する「低級アルキルアミノ」基である。さらにより好ましくは、1から3個の炭素原子を有する低級アルキルアミノ基である。適切なアルキルアミノ基は、モノまたはジアルキルアミノ、例えばN-メチルアミノ、N-Eチルアミノ、N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノなどであってもよい。

## 【0114】

「アリールアミノ」という用語は、1個または2個のアリール基で置換されているアミノ基、例えばN-フェニルアミノを示す。これらのアリールアミノ基はさらに、この基のアリール環部分上で置換されていてもよい。

## 【0115】

「ヘテロアリールアミノ」という用語は、1個または2個のヘテロアリール基で置換されているアミノ基、例えばN-チエニルアミノを示す。これらの「ヘテロアリールアミノ」基はさらに、この基のヘテロアリール環部分上で置換されていてもよい。

## 【0116】

「アラルキルアミノ」という用語は、1個または2個のアラルキル基で置換されているアミノ基を示す。より好ましくは、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-アルキルアミノ基、例えばN-ベンジルアミノである。これらのアラルキルアミノ基はさらに、アリール環部分上で置換されていてもよい。

## 【0117】

「N-アルキル-N-アリールアミノ」および「N-アラルキル-N-アルキルアミノ」は、それぞれ1個のアミノ基に対して1個のアラルキルおよび1個のアルキル基、または1個のアリールおよび1個のアルキル基で独立して置換されているアミノ基を示す。

## 【0118】

「アミノアルキル」という用語は、このいずれか1個が、1つまたはそれ以上のアミノ

10

20

30

40

50

基で置換されていてもよい 1 から約 10 個の炭素原子を有する線状または分岐アルキル基を包含する。より好ましいアミノアルキル基は、1 から 6 個の炭素原子および 1 つまたはそれ以上のアミノ基を有する「低級アミノアルキル」基である。このような基の例には、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、およびアミノヘキシルが含まれる。さらにより好ましくは、1 から 3 個の炭素原子を有する低級アミノアルキル基である。

## 【0119】

「アルキルアミノアルキル」という用語は、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルキル基は、1 から 6 個の炭素原子のアルキル基を有する「低級アルキルアミノアルキル」基である。さらにより好ましくは、1 から 3 個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルキル基である。適切なアルキルアミノアルキル基は、モノまたはジアルキル置換であってもよく、例えば N - メチルアミノメチル、N , N - ジメチル - アミノエチル、N , N - ジエチルアミノメチルなどである。

## 【0120】

「アルキルアミノアルコキシ」という用語は、アルキルアミノ基で置換されたアルコキシ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルコキシ基は、1 から 6 個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシ」基である。さらにより好ましくは、1 から 3 個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシ基である。適切なアルキルアミノアルコキシ基は、モノまたはジアルキル置換であってもよく、例えば N - メチルアミノエトキシ、N , N - ジメチルアミノエトキシ、N , N - ジエチルアミノエトキシなどであってもよい。

## 【0121】

「アルキルアミノアルコキシアルコキシ」という用語は、アルキルアミノアルコキシ基で置換されたアルコキシ基を包含する。より好ましいアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、1 から 6 個の炭素原子のアルコキシ基を有する「低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ」基である。さらにより好ましくは、1 から 3 個の炭素原子のアルキル基を有する低級アルキルアミノアルコキシアルコキシ基である。適切なアルキルアミノアルコキシアルコキシ基は、モノまたはジアルキル置換であってもよく、例えば N - メチルアミノメトキシエトキシ、N - メチルアミノエトキシエトキシ、N , N - ジメチルアミノエトキシエトキシ、N , N - ジエチルアミノメトキシメトキシなどである。

## 【0122】

「カルボキシアルキル」という用語は、このいずれか 1 つが、1 つまたはそれ以上のカルボキシ基で置換されていてもよい 1 から約 10 個の炭素原子を有する線状または分岐アルキル基を包含する。より好ましいカルボキシアルキル基は、1 から 6 個の炭素原子および 1 個のカルボキシ基を有する「低級カルボキシアルキル」基である。このような基の例には、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどが含まれる。さらにより好ましくは、1 から 3 個の C H<sub>2</sub> 基を有する低級カルボキシアルキル基である。

## 【0123】

「ハロスルホニル」という用語は、ハロゲン基で置換されたスルホニル基を包含する。このようなハロスルホニル基の例には、クロロスルホニルおよびフルオロスルホニルが含まれる。

## 【0124】

「アリールチオ」という用語は、二価硫黄原子へ接着された 6 から 10 個の炭素原子のアリール基を包含する。「アリールチオ」の一例は、フェニルチオである。

## 【0125】

「アラルキルチオ」という用語は、二価硫黄原子へ接着された、上記のようなアラルキル基を包含する。より好ましくは、フェニル - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> - アルキルチオ基である。「アラルキルチオ」の一例は、ベンジルチオである。

## 【0126】

10

20

30

40

50

「アリールオキシ」という用語は、酸素原子へ接着された、上記のような、場合により置換されたアリール基を包含する。このような基の例には、フェノキシが含まれる。

【0127】

「アラルコキシ」という用語は、酸素原子を通してほかの基へ接着されたオキシ含有アラルキル基を包含する。より好ましいアラルコキシ基は、上記のような低級アルコキシ基へ接着された、場合により置換されたフェニル基を有する「低級アラルコキシ」基である。

【0128】

「ヘテロアリールオキシ」という用語は、酸素原子へ接着された、上記のような場合により置換されたヘテロアリール基を包含する。

10

【0129】

「ヘテロアリールアルコキシ」という用語は、酸素原子を通してほかの基へ接着された、オキシ含有ヘテロアリールアルキル基を包含する。より好ましいヘテロアリールアルコキシ基は、上記のように低級アルコキシ基へ接着された、場合により置換されたヘテロアリール基を有する「低級ヘテロアリールアルコキシ」基である。

【0130】

「シクロアルキル」という用語は、飽和炭素環式基を包含する。好ましいシクロアルキル基は、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 環を含む。より好ましい化合物には、シクロペンチル、シクロプロピル、およびシクロヘキシルが含まれる。

20

【0131】

「シクロアルケニル」という用語は、「シクロアルキルジエニル」化合物を包含する、1つまたはそれ以上の炭素 - 炭素二重結合を有する炭素環式基を包含する。好ましいシクロアルケニル基は、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 環を含む。より好ましい化合物には、例えシクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、およびシクロヘプタジエニルが含まれる。

【0132】

「含んでいる（c o m p r i s i n g）」という用語は、幅広い解釈ができるように意図されており、これは、指示されている構成要素を含むが、ほかの要素を除外するわけではない。

30

【0133】

「式IからIII」という用語は、あらゆる下位式（s u b f o r m u l a）を包含する。

【0134】

本発明の化合物は、キナーゼ阻害活性、例えばKDR阻害活性が賦与されている。

【0135】

本発明はまた、既に記載されているものを包含する、脈管形成媒介疾病状態の急性または慢性的治療のための薬剤の製造における、本発明の化合物、または医薬適合性のこの塩の使用も含む。本発明の化合物は、抗癌薬の製造において有用である。本発明の化合物はまた、KDRの阻害を通して障害を和らげるか、または防ぐための薬剤の製造においても有用である。

40

【0136】

本発明は、少なくとも1つの医薬適合性のキャリヤ、アジュバント、または希釈剤とともに、式IからIIIの化合物の治療的有効量を含んでいる医薬組成物を含む。

【0137】

本発明はまた、脈管形成関連障害の、このような障害を有するかまたはこれを受けやすい被験者における治療方法であって、式IからIIIの化合物の治療的有効量で、この被験者を治療することを含む方法も含む。

【0138】

組合せ

本発明の化合物は、単一の活性医薬として投与することができるが、これらはまた、本

50

発明の1つまたはそれ以上の化合物またはほかの作用物質と組合わせて用いることができる。組合わせとして投与された時、これらの治療薬は、同時にまたは異なる時間に逐次投与される別個の組成物として配合することができるか、またはこれらの治療薬は、単一組成物として与えることができる。

#### 【0139】

本発明の化合物および別の医薬の使用を定義する場合、「同時療法（co-therapy）」（または「組合わせ療法」）という語句は、薬品の組合わせの有利な効果を与える処方計画における連続的な各薬剤の投与を包含することが意図され、実質的に同時に、例えば固定比のこれらの活性剤を有する單一カプセルにおけるか、または各薬剤について多重の別個のカプセルにおけるこれらの薬剤の同時投与も同様に包含することが意図されている。10

#### 【0140】

具体的には本発明の化合物の投与は、新生物の予防または治療において当業者に公知の追加の療法、例えば放射線療法、または細胞増殖抑制性または細胞毒性剤と組合わされてよい。

#### 【0141】

固定用量として配合されるならば、このような組合わせ物質は、この発明の化合物を、許容された投薬量範囲内で利用している。式Iの化合物はまた、組合わせ配合物が不適切である時、公知の抗癌剤または細胞毒性剤とともに連続的に投与されてもよい。本発明は、投与の順序において制限されず、本発明の化合物は、公知の抗癌剤または細胞毒性剤の投与に先立って、またはこれと同時に、またはこの後に投与されてもよい。20

#### 【0142】

現在、原発腫瘍の標準的治療は、外科的切除、ついで放射線またはIV投与化学療法のどちらかからなる。典型的な化学療法処方計画は、DNAアルキル化剤、DNA挿入剤、CDK阻害剤、または微小管毒のいずれかからなる。用いられる化学療法用量は、最大許容用量をほんの少し下回り、したがって用量限定毒性には、典型的に悪心、嘔吐、下痢、脱毛、好中球減少などが含まれる。

#### 【0143】

組合わせ薬品化学療法によって、腫瘍形成の治療のために選択されるであろう非常に多数の抗腫瘍薬が、商業的使用、臨床的評価、および前臨床開発において利用可能になっている。このような抗腫瘍薬は、いくつかの主要なカテゴリーに入る。すなわち、抗生物質型薬剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン型作用物質、およびこの他の作用物質のカテゴリーである。30

#### 【0144】

本発明の化合物と組合わせて用いることができる抗腫瘍薬の第一族は、代謝拮抗剤型/チミジレートシンターゼ阻害剤抗腫瘍薬からなる。適切な代謝拮抗剤抗腫瘍薬は、次のものからなる群から選択されてもよいが、これらに限定されるわけではない。すなわち、5-FU-フィブリノーゲン、アカンチフォリック酸（acanthifolic acid）、アミノチアジアゾール、ブレキナーナトリウム、カルモフル、チバガイギ-CG-P-30694、シクロペンチルシトシン、シタラビンホスフェートステアレート、シタラビン共役体、リリー（Lilly）DATHF、メレルダウ（Merrell Dow）DDFC、デザグアニン、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ディドックス、吉富DMDC、ドキシフルリジン、ウェルカム（Wellcome）EHNA、メルク・アンド・カンパニーEX-015、ファザラビン、フロクスルリジン（floxuridine）、フルダラビンホスフェート、5-フルオロウラシル、N-(2'-フルニジル)-5-フルオロウラシル、第一製薬FO-152、イソプロピルピロリジン、リリーLY-188011、リリーLY-264618、メトベンザブリム、メトレキセート、ウェルカムMZPES、ノルスペルミジン、NCI NSC-127716、NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、ワーナー-ランパートPALA、ペントスタチン、ピリトレキシム、プリカマイシン、旭化学PL-40

A C、武田T A C - 7 8 8、チオグアニン、チアゾフリン、エルバモント( E r b a m o n t ) T I F、トリメトレキセート、チロシンキナーゼ阻害剤、大鵬U F T、およびウリシチンである。

#### 【 0 1 4 5 】

本発明の化合物と組合わせて用いることができる抗腫瘍薬の第二族は、アルキル化型抗腫瘍薬からなる。適切なアルキル化型抗腫瘍薬は、次のものからなる群から選択されてもよいが、これらに限定されるわけではない。すなわち、塩野義 2 5 4 - S、アルド・ホスファミド類似体、アルトレタミン、アナキシロン、ベーリングガー・マンハイムB B R - 2 2 0 7、ベストラブシル、ブドチタン、湧永C A - 1 0 2、カルボプラチニン、カルムスチン、チノイン( C h i n o i n ) - 1 3 9、チノイン - 1 5 3、クロラムブシル、シスプラチニン、シクロホスファミド、アメリカン・シアナミド( American C y a n a m i d ) C L - 2 8 6 5 5 8、サノフィ( S a n o f i ) C Y - 2 3 3、シプラテート、デグッサ( D e g u s s a ) D - 1 9 - 3 8 4、住友D A C H P ( M y r ) 2、ジフェニルスピロムスチン、ジプラチナムシトスタチック、エルバ・ジスタマイシン誘導体、中外D W A - 2 1 1 4 R、I T I E 0 9、エルムスチン、エルバモントF C E - 2 4 5 1 7、エストラムスチンホスフェートナトリウム、フォテムスチン、ユニメッド( U n i m e d ) G - 6 - M、チノインG Y K I - 1 7 2 3 0、ヘプサル・ファム、イフオスファミド、イプロプラチニン、ロムスチン、マフォスファミド、ミトラクトール、日本化薬N K - 1 2 1、N C I N S C - 2 6 4 3 9 5、N C I N S C - 3 4 2 2 1 5、オキサリプラチニン、アップジョンP C N U、プレドニムスチン、プローター( P r o t e r ) P T T - 1 1 9、ラニムスチン、セムスチン、スミスクラインS K & F - 1 0 1 7 7 2、ヤクルト本社S N - 2 2、スピロムス - チン、田辺製薬T A - 0 7 7、タウロムスチン、テモゾロミド、テロキシロン、テトラプラチニン、およびトリメラモールである。  
10  
20

#### 【 0 1 4 6 】

本発明の化合物と組合わせて用いることができる抗腫瘍薬の第三族は、抗生物質型抗腫瘍薬からなる。適切な抗生物質型抗腫瘍薬は、次のものからなる群から選択することができるが、これらに限定されるわけではない。すなわち、大鵬 4 1 8 1 - A、アクラルビシン、アクチノマイシンD、アクチノプラノン、エルバモントA D R - 4 5 6、アエロプリシニン誘導体、味の素A N - 2 0 1 - I I、味の素A N - 3、日本曹達アニソマイシン、アントラサイクリン、アジノ - マイシン - A、ビスカベリン、ブリストルマイヤーズB L - 6 8 5 9、ブリストルマイヤーズB M Y - 2 5 0 6 7、ブリストルマイヤーズB M Y - 2 5 5 5 1、ブリストルマイヤーズB M Y - 2 6 6 0 5、ブリストルマイヤーズB M Y - 2 7 5 5 7、ブリストルマイヤーズB M Y - 2 8 4 3 8、ブレオマイシンスルフェート、ブリオスタチン - 1、大鵬C - 1 0 2 7、カリケマイシン、クロモキシマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、協和発酵D C - 1 0 2、協和発酵D C - 7 9、協和発酵D C - 8 8 A、協和発酵D C 8 9 - A 1、協和発酵D C 9 2 - B、ディトリサルビシンB、塩野義D O B - 4 1、ドキソルビシン、ドキソルビシン - フィブリノーゲン、エルサミシン - A、エピルビシン、エルブスタチン、エソルビシン、エスペラミシン - A 1、エスペラミシン - A 1 b、エルバモントF C E - 2 1 9 5 4、藤沢F K - 9 7 3、フォストリエシン、藤沢F R - 9 0 0 4 8 2、グリドバクチン、グレガチン - A、グリンカマイシン、ヘルビマイシン、イダルビシン、イルジン、カズサマイシン、ケサリロージン、協和発酵K M - 5 5 3 9、麒麟麦酒K R N - 8 6 0 2、協和発酵K T - 5 4 3 2、協和発酵K T - 5 5 9 4、協和発酵K T - 6 1 4 9、アメリカン・シアナミドL L - D 4 9 1 9 4、明治製菓M E 2 3 0 3、メノガリル、ミトマイシン、ミトキサンtron、スミスクラインM - T A G、ネオエナクチン、日本化薬N K - 3 1 3、日本化薬N K T - 0 1、S R I インターナショナルN S C - 3 5 7 7 0 4、オキサリシン、オキサウノマイシン、ペプロマイシン、ピラチン、ピラルビシン、ポロトラマイシン、ピリンダナイシンA、東菱R A - I、ラパマイシン、リゾキシン、ロドルビシン、シバノミシン、シウェンマイシン、住友S M - 5 8 8 7、雪印S N - 7 0 6、雪印S N - 0 7、ソランギシン - A、スバルソマイシン、エスエス製薬S S - 2 1 0 2 0、エスエス製薬S S - 7 3 1 3 B、エスエス製薬S S -  
30  
40  
50

9816B、ステフィマイシンB、大鵬4181-2、タリソマイシン、武田TAN-868A、テルペンテシン、トラジン、トリクロザリンA、アップジョンU-73975、協和発酵UCN-10028A、藤沢WF-3405、吉富Y-25024、およびゾルビシンである。

## 【0147】

本発明の化合物と組合わせて用いることができる抗腫瘍薬の第四族は、抗腫瘍薬のこの他の族からなり、これには、次のものからなる群から選択されたチューブリン相互作用剤、トポイソメラーゼⅠ阻害剤、トポイソメラーゼⅡ阻害剤、およびホルモン剤が含まれるが、これらに限定されるわけではない。すなわち、-カロテン、-ジフルオロメチル-アルギニン、アシトレチン、バイオテック(Biotec)AD-5、杏林AHC-52、アルストニン、アモナファード、アンフェチニル、アムサクリン、アンギオスタット、アンキノマイシン、アンチ-ネオプラストンA10、アンチネオプラストンA2、アンチネオプラストンA3、アンチネオプラストンA5、アンチネオプラストンAS2-1、ヘンケルAPD、アフィジコリングリシネット、アスパラギナーゼ、アヴァロール、バッカリン、バトラシリン、ベンフルロン、ベンゾトリプト、イプセン-ボーフール(Ipsen-Beaufour)BIM-23015、ビスアントレン、ブリストル-マイヤーズBMY-40481、ヴェスター(Vestar)ホウ素-10、ブロモフォスファミド、ウエルカムBW-502、ウエルカムBW-773、カラセミド、カルメチゾール塩酸塩、味の素CDF、クロルスルファキノキサロン、シームズ(Chemex)CHX-2053、ケメックス(Chemex)CHX-100、ワナー-ランパートCI-921、ワナー-ランパートCI-937、ワナー-ランパートCI-941、ワナー-ランパートCI-958、クランフェヌア(clanfenur)、クラビリデノン、ICN化合物1259、ICN化合物4711、コントラカン、ヤクルト本社CPT-11、クリスナトール、キュラダーム、シトカラシンB、シタラビン、シトシチン、メルツ(Merz)D-609、ダビス(DABIS)マレエート、ダカルバジン、ダテリピティニウム、ディデムニン-B、ジハエマトポルフィリンエーテル、ジヒドロレンペロン、ジナリン、ジスタマイシン、東洋ファルマーDM-341、東洋ファルマーDM-75、第一製薬DN-9693、ドセタキセルエリプリバシン、エリプチニウムアセテート、ツムラEPMTC、ザ・エボチロン、エルゴタミン、エトポシド、エトレチネート、フェンレチニド、藤沢FR-57704、ガリウムニトレート、ゲンクアダフニン、中外GLA-43、グラクソGR-63178、グリフォランNMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、グリーンクロスHO-221、ホモハーリングトニン、ヒドロキシウレア、BTGICRF-187、イルモフォジン、イソグルタミン、イソトレチノイン、大塚JI-36、ラモット(Ramot)K-477、大塚K-76COONa、呉羽化学K-AM、MECT社KI-8110、アメリカン・シアナミドL-623、ロイコレギュリン、ロニダミン、ルンドベック(Lundbeck)LU-23-112、リリーLY-186641、NCI(US)MAP、マリシン、メレル・ダウMDL-27048、メドコ(Medco)MEDR-340、メルバロン、メロシアニン(merocyanine)誘導体、メチルアニリノアクリジン、モレキュラー・ジェネティックスMGI-136、ミナクチビン、ミトナファード、ミトキドンモピダモール、モトレチニド、全薬工業MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸、日清製粉N-021、N-アシル化-デヒドロアラニン、ナファザトロム、大正NCU-190、ノコダゾール誘導体、ノームサング(Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクレオチド、小野ONO-112、オキザノシン、アクゾOrg-10172、パクリタキセル、パンクラチスタチン、パゼリップチン、ワナー-ランパートPD-111707、ワナー-ランパートPD-115934、ワナー-ランパートPD-131141、ピエール・ファーブル(Pierre Fabre)PE-1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン、ポリハエマトポルフィリン、ポリプレイン酸(polypreric acid)、エファモール(Efamol)ポルフィリン、プロビマン、プロカルバジン、プログルミ

10

20

30

40

50

ド、インビトロン (Invitron) プロテアーゼネキシン I、東菱 R A - 700、ラゾキサン、サッポロビール R B S、レストリクチン - P、レテリブチン、レチノイン酸、ローヌ・プーランク R P - 49532、ローヌ・プーランク R P - 56976、スミスクライン S K & F - 104864、住友 S M - 108、クラレ S M A N C S、シーファーム (Seapharm) S P - 10094、スパトール、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、ユニメド (Unimed)、エスエス製薬 S S - 554、ストリポルジノン、スチポルジオン、サントリー S U N 0237、サントリー S U N 2071、スーパー・オキサイドジスムターゼ、富山 T - 506、富山 T - 680、タキソール、帝人 T E I - 0303、テニボシド、タリプラスチン、イーストマン・コダック T J B - 29、トコトリエノール、トポテカン、トポスチン、帝人 T T - 82、協和発酵 U C N - 01、協和発酵 U C N - 1028、ウクライン、イーストマン・コダック U S B - 006、ビンプラスチンスルフェート、ビンクリスチン、ビンデシン、ビネストラミド、ビノレルビン、ビントリプトール、ビンゾリジン、ウイタノリド、および山之内 Y M - 534 である。

## 【0148】

また、本発明の化合物はまた、ほかの抗腫瘍薬、例えば次のものとの同時療法として用いられてもよい。すなわち、アセマンナン、アクラルビシン、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、アミフォスチン、アミノレブリン酸、アンルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンサー (ANCER)、アンセスチム、アルグラビン (ARGLABIN)、三酸化砒素、BAM002 (ノヴェロス (Novelos))、ベキサロテン、ビカルタミド、ブロクスリジン、カペシタビン、セルモロイキン、セトロレリックス、クラドリビン、クロトリマゾール、シタラビンオクフォスフェート、DA3030 (ドング (Dong) - A)、ダクリズマブ、デニロイキンジフチトックス、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジラゼップ、ドセタキセル、ドコサノール、ドキセルカルシフェロール、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、プロモクリプチン、カルムスチン、シタラビン、フルオロウラシル、HITジクロフェナック、インターフェロンアルファ、ダウノルビシン、ドキソルビシン、トレチノイン、エデルフォシン、エデレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル (emitefur)、エピルビシン、エポエチンベータ、エトボシドホスフェート、エキセメスタン、エキスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナステリド、フルダラビンホスフェート、フォルメスタン、フォテムスチン、ガリウムニトレート、ゲムシタビン、ゲムツズマブゾガミシン、ギメラシル / オテラシル / テガフルの組合せ、グリコピン、ゴセレリン、ヘプタプラチン、ヒト絨毛性ゴナンドトロピン、ヒト胎児アルファフェトプロテイン、イバンドロン酸 (ibandronic acid)、イダルビシン、(イミキモド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ、ナチュラル、インターフェロンアルファ - 2、インターフェロンアルファ - 2a、インターフェロンアルファ - 2b、インターフェロンアルファ - N 1、インターフェロンアルファ - n 3、インターフェロンアルファコン - 1、インターフェロンアルファ、ナチュラル、インターフェロンベータ、インターフェロンベータ - 1a、インターフェロンベータ - 1b、インターフェロンガンマ、ナチュラルインターフェロンガンマ - 1a、インターフェロンガンマ - 1b、インターロイキン - 1ベータ、イオベングアン、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、L C 9018 (ヤカルト)、レフルノミド、レノグラスチム、レンチナンスルフェート、レトロゾール、ロイコサイトアルファインターフェロン、ロイプロレリン、レバミソール + フルオロウラシル、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、ロバスタチン、マソプロコール、メラルソプロール、メトクロプラミド、ミフェブリストーン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミスマッチニ本鎖 R N A、ミトグアゾン、ミトラクトール、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナロキソン + ペンタゾシン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、新規赤血球生成刺激性タンパク質、N S C 631570 オクトレオチド、オブレルベキン、オサテロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロン酸、ペガスパルガーゼ (pegaspargase)、ペギンテルフェロンアルファ - 2b、ペントサンポリスルフェートナトリウム、ペントスタチン、ピシバニル、

10

20

30

40

50

ピラルビシン、ウサギ抗胸腺細胞ポリクローナル抗体、ポリエチレングリコールインターフェロンアルファ-2a、ボルフィマーナトリウム、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、レニウムRe186エチドロネート、R11レチンアミド、リツキシマブ、ロムルチド、サマリウム(153Sm)レキシドロナム、サルグラモスチム、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソネルミン、ストロンチウム-89クロライド、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモボルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、タリドミド、チマルファシン、チロトロピンアルファ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ-ヨウ素131、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、トリメトレキセート、トリプトレリン、腫瘍壊死因子アルファ、ナチュラル、ウベニメックス、膀胱癌ワクチン、丸山ワクチン、メラノーマライゼートワクチン、バルルビシン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビルリジン(VIRULIZIN)、ジノスタチンスティマラマー、またはゾレドロン酸(zoledronic acid);アバレリックス;AE941(アエテルナ(Aeterna))、アムバムスチン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、bc1-2(ゲンタ(Genta))、APC8015(デンдреон(Dendreon))、セツキシマブ、デシタビン、デキサミノグルテチミド、ジアジクオン、EL532(エラン(Elan))、EM800(アンドルシェルシュ(Endorecherche))、エニルウラシル、エタニダゾール、フェンレチニド、フィルグラスチムSD01(アムゲン(Amgen))、フルベストラント、ガロシタビン、ガストリン17イムノゲン、HLA-B7遺伝子治療(ビカル(Vical))、顆粒球マクロファージコロニー刺激性因子、ヒスタミンジヒドロクロライド、イブリツモマブチウキセタン、イロマstatt、IM862(シトラン(Cytran))、インターロイキン-2、イプロキシフェン、LDI200(ミルクハウス(Milkhau))、レリジスチム、リンツズマブ、CA125MAb(ビオミラ(Biomirra))、癌MAb(ジャパン・ファーマシューティカル・ディベラメント)、HER-2およびFc MAAb(メダレックス(Medarex))、イディオティピック105AD7MAb(CRCテクノロジー)、イディオティピックCEA MAAb(トリレックス(Triplex))、LYM-1-ヨウ素131MAb(テクニクローン(Technicclone))、多様型上皮ムチン-イットリウム90MAb(アンチソーマ(Antisoma))、マリマstatt、メノガリル、ミツモマブ、モテキサフィンガドリニウム、MX6(ガルダーマ(Galderma))、ネララビン、ノラトレキセド、P30タンパク質、ペグビソマント、ペメトレキセド、ボルフィロマイシン、ブリノマstatt、RL0903(シャイアー(Shire))、ルビテカン、サトラプラチン、ナトリウムフェニルアセテート、スバルフォシン酸(sparfosic acid)、SRL172(SRファーマ)、SU5416(スゲン(SUGEN))、TA077(田辺)、テトラチオモリブデート、タリプラスチム、トロンボポイエチン、錫エチルエチオブルブリン、チラパザミン、癌ワクチン(バイオミラ(Biomirra))、メラノーマワクチン(ニューヨーク大学)、メラノーマワクチン(スローン・ケタリング・インスティテュート(Sloan Kettering Institute))、メラノーマオンコリゼートワクチン(ニューヨーク・メディカルカレッジ)、ウイルス性メラノーマ細胞ライゼートワクチン(ロイヤル・ニューカッスル・ホスピタル)、またはバルスボダールである。

## 【0149】

また、本発明の化合物は、ほかの抗腫瘍薬、例えばp38阻害剤およびCDK阻害剤を包含するほかのキナーゼ阻害剤、TNF阻害剤、メタロマトリックスプロテアーゼ阻害剤(MMP)、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、ヴァルデコキシブ、およびエトリコキシブを包含するCOX-2阻害剤、NSAID、SOD模擬体、または<sub>v</sub><sup>3</sup>阻害剤との同時療法においても用いることができる。

## 【0150】

本発明は、式IからIIIの化合物の調製方法も含む。

## 【0151】

10

20

30

40

50

式ⅠからⅢの化合物の族にはまた、これらの医薬適合性の塩も含まれる。「医薬適合性の塩」という用語は、アルカリ金属塩を形成するため、および遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために通常用いられている塩を包含する。この塩の性質は、これが医薬適合性であるのならば、決定的ではない。式ⅠからⅢの化合物の適切な医薬適合性の酸付加塩は、無機酸または有機酸から調製することができる。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸である。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、ヘテロ環式、カルボン酸、およびスルホン酸の種類から選択することができる。これらの例は、蟻酸、酢酸、アジピン酸、酪酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エムボン酸(embonic)(パモン酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルファニリン酸、シクロヘキシリノスルホン酸、カンファー酸、カンファースルホン酸、ジグルコン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ドデシルスルホン酸、グルコヘプタノン酸、グリセロホスホン酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、蔥酸、パルモン酸(palmonic)、ベクチン酸、過硫酸、2-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバルプロピオン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアニン酸、メシル酸、ウンデカン酸、ステアリン酸、アルゲン酸(algenic)、-ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトル酸、およびガラクトロン酸である。式ⅠからⅢの適切な医薬適合性の塩基付加塩には、金属塩、例えばアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛から製造された塩、または第一、第二、および第三アミン、環状アミンを包含する置換アミン、例えばカフェイン、アルギニン、ジエチルアミン、N-エチルピペリジン、アイスチジン、グルカミン、イソプロピルアミン、リシン、モルホリン、N-エチルモルホリン、ピペラジン、ピペリジン、トリエチルアミン、トリメチルアミンを包含する有機塩基から製造された塩が含まれる。これらの塩のすべては、本発明の対応化合物から、例えば適切な酸または塩基と式ⅠからⅢの化合物とを反応させることによって、従来の手段によって調製することができる。

10

20

30

### 【0152】

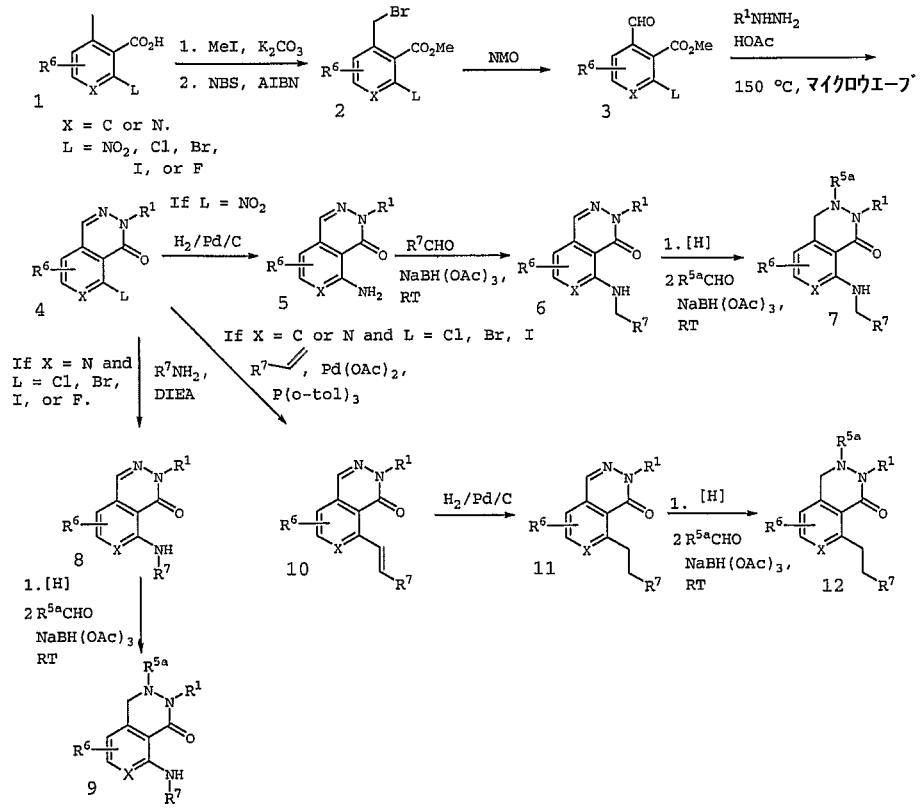
#### 一般的な合成手順

本発明の化合物は、図式1から6(式中、これらの置換基は、さらなる注記がない場合以外、上記の式ⅠからⅢについて規定されているものと同じである)の次の手順にしたがって合成することができる。

### 【0153】

【化13】

図式1



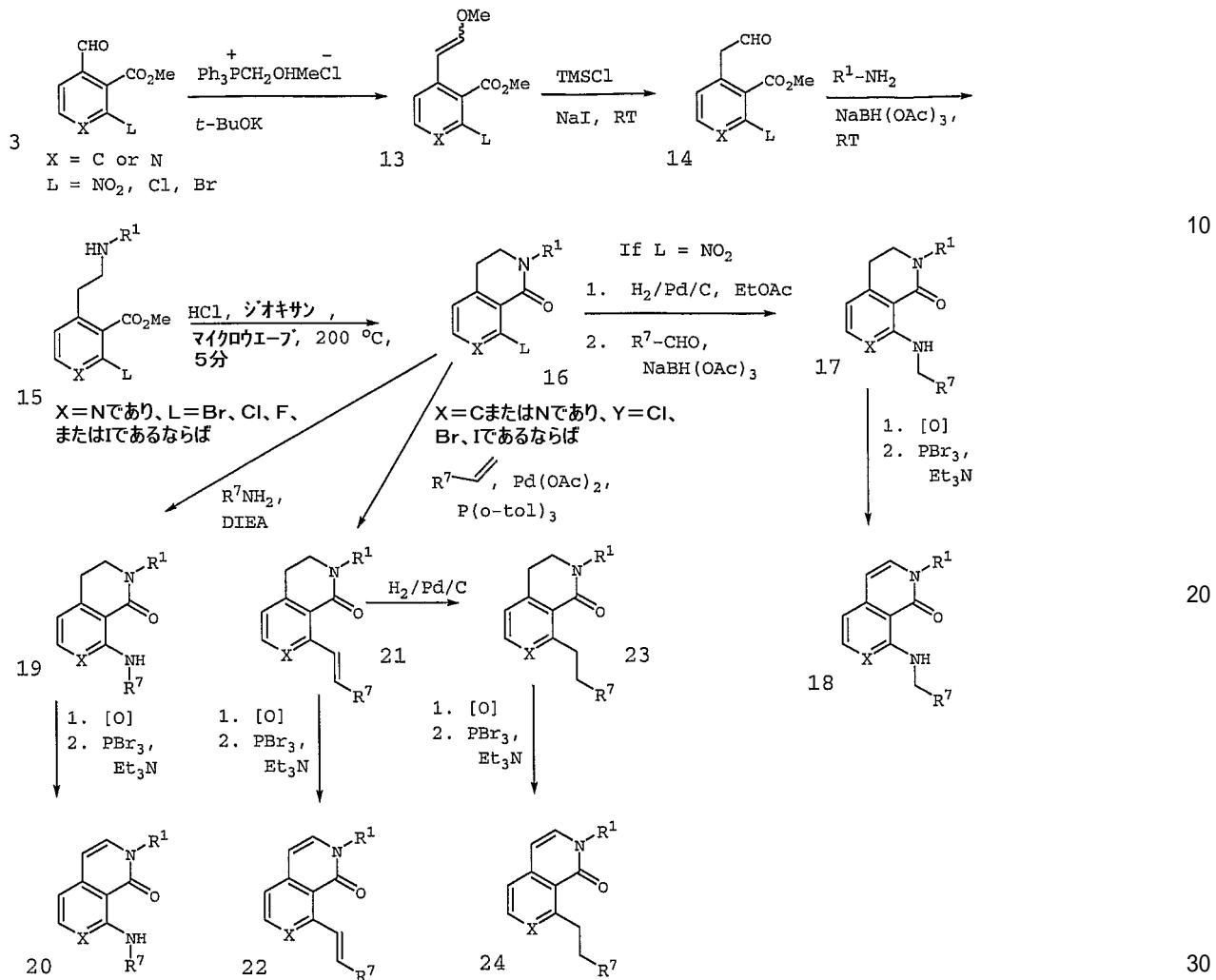
【0154】

式Iの化合物は、2 - メチル - 6 - ニトロ - 安息香酸1が、例えばエステル化され、ついでベンジル臭素化およびアルデヒド3への酸化が行なわれる手順によって調製することができる。アルデヒドとヒドラジンとの反応、ついで環化によって、8 - ニトロ - 2H - フタリジン - 1 - オン4を生じる。8 - ニトロ - 2H - フタラジン - 1 - オン4は、標準的水素化条件下に還元することができ、アルデヒドと反応させて、式Iの化合物6を生じる。さらには、X = Nであり、L = ハロゲン(Br、Cl、F、またはI)であるならば、この場合にはピリジンをアリールまたはアルキルアミンと反応させて、例えば対応置換8 - アミノ - 7 - アザ - 2H - フタラジン - 1 - オン3を生じうる。さらには、X = CまたはNであり、L = ハロゲン(Br、Cl、またはI)であるならば、この場合には、ヘック(Heck)反応を介したオレフィンとの反応によって、対応ビニル化合物10を生じ、これを、標準的水素化条件下に還元して11を生じうる。さらには、このように形成された2H - フタラジン - 1 - オンの各々を、適切な反応条件下に還元して、対応3, 4 - ジヒドロ - 2H - フタラジン - 1 - オン(R<sup>5a</sup>はHである)を生じ、これをついで、還元性アミノ化によってアルキル化し(R<sup>5a</sup>は低級アルキルである)、例えば7, 9, および12を生じうる。

【0155】

## 【化14】

図式2



## 【0156】

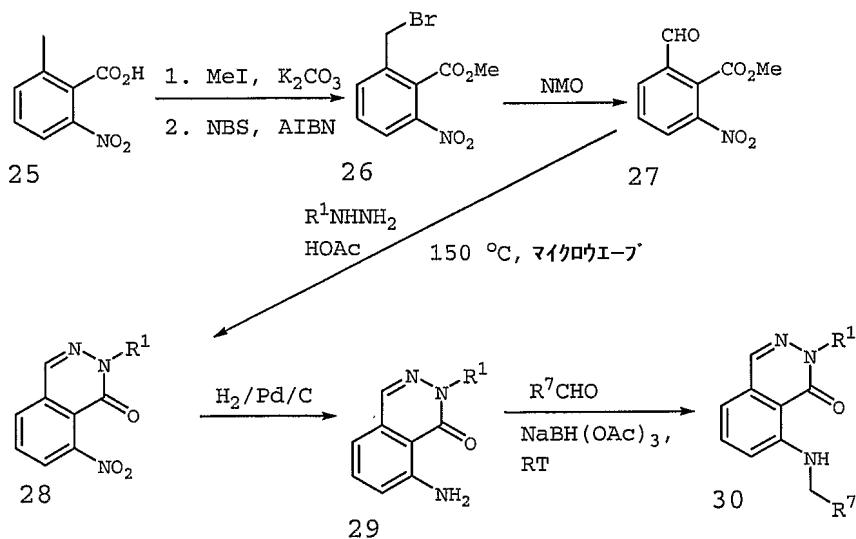
式I-Iの化合物は、例えば図式1に記載されたのと同じアルデヒド3を、標準的ウイッティヒ条件下に反応させて、エノール・エーテル13を生じ、ついでこれを公知方法によって均質化アルデヒド14に転換する手順によって調製することができる。アルデヒドとアミン、例えばアニリンとの反応は、フェネチルアミン15を生じ、ついでこれを酸性条件下に環化し、8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン16を生じる。8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン16を、標準的水素化条件下に還元し、ついでアルデヒドと反応させ、式I-Iの化合物17を調製することができる。同様に、X=Nであり、L=ハロゲン(C1、Br、またはI)であるならば、この場合には、7-アザ-イソキノリン-オンを、アリールまたはアルキルアミンでアミン化するか、またはヘック反応を介してオレフィンと反応させて、それぞれ対応置換8-アミノ-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン19またはビニル化合物21を生じ、これらを、標準的水素化条件23を介して還元することができる。同様に、X=Cであり、L=ハロゲン(C1、Br、またはI)であるならば、この場合には8-ハロ-イソキノリノンを、ヘック反応を介してオレフィンと反応させ、対応ビニル化合物21を生じ、これを、標準的水素化条件23によって還元することができる。さらには、このように形成された3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン環17、19、21、および23の各々を、ベンジル酸化、ついで公知の臭素化および除去プロセスによって、対応2H-イソキノリン-1-オン18、20、22、および24へ転換することができる。

できる。

【0157】

【化15】

図式3



10

20

【0158】

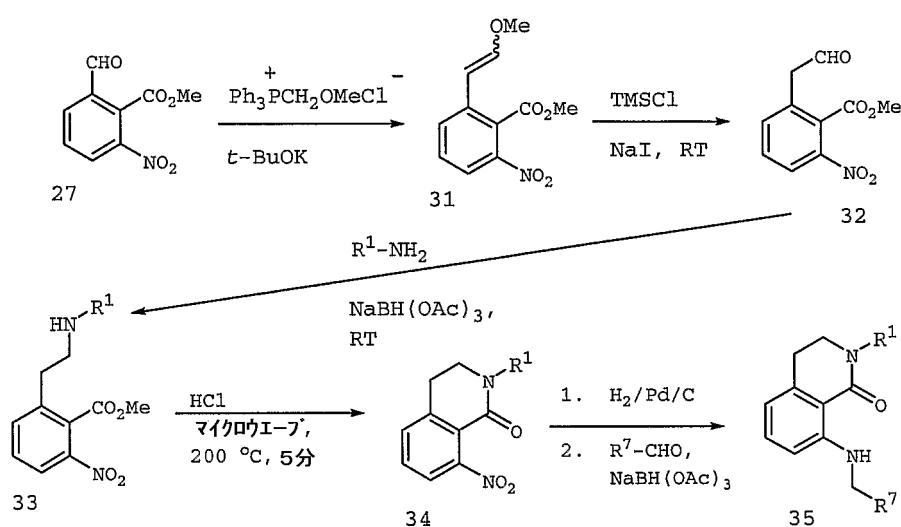
式Iの化合物は、2 - メチル - 6 - ニトロ安息香酸 25 を、例えばエステル化し、ついでベンジル臭素化およびアルデヒド 27 へ酸化する、図式 3 に記載されている手順によって調製することができる。アルデヒド 27 とヒドラジンとの反応、ついで環化によって、ニトロ - フタラジノン 28 を生じる。ニトロ - フタラジノン 28 は、標準的水素化条件下に還元し、アルデヒドと反応させて、式Iの化合物 30 を得ることができる。

【0159】

【化16】

図式4

30



40

【0160】

式Iの化合物は、図式1に記載されたのと同じアルデヒド 27 を、例えば標準的ウイッティヒ条件下に反応させて、エノール - エーテル 31 を生じ、ついでこれを公知プロセスによって、均質化アルデヒド 32 に転換する、図式 4 に示されている手順によって調製することができる。アルデヒド 32 とアミン、例えばアニリンとの反応は、フェネチルア

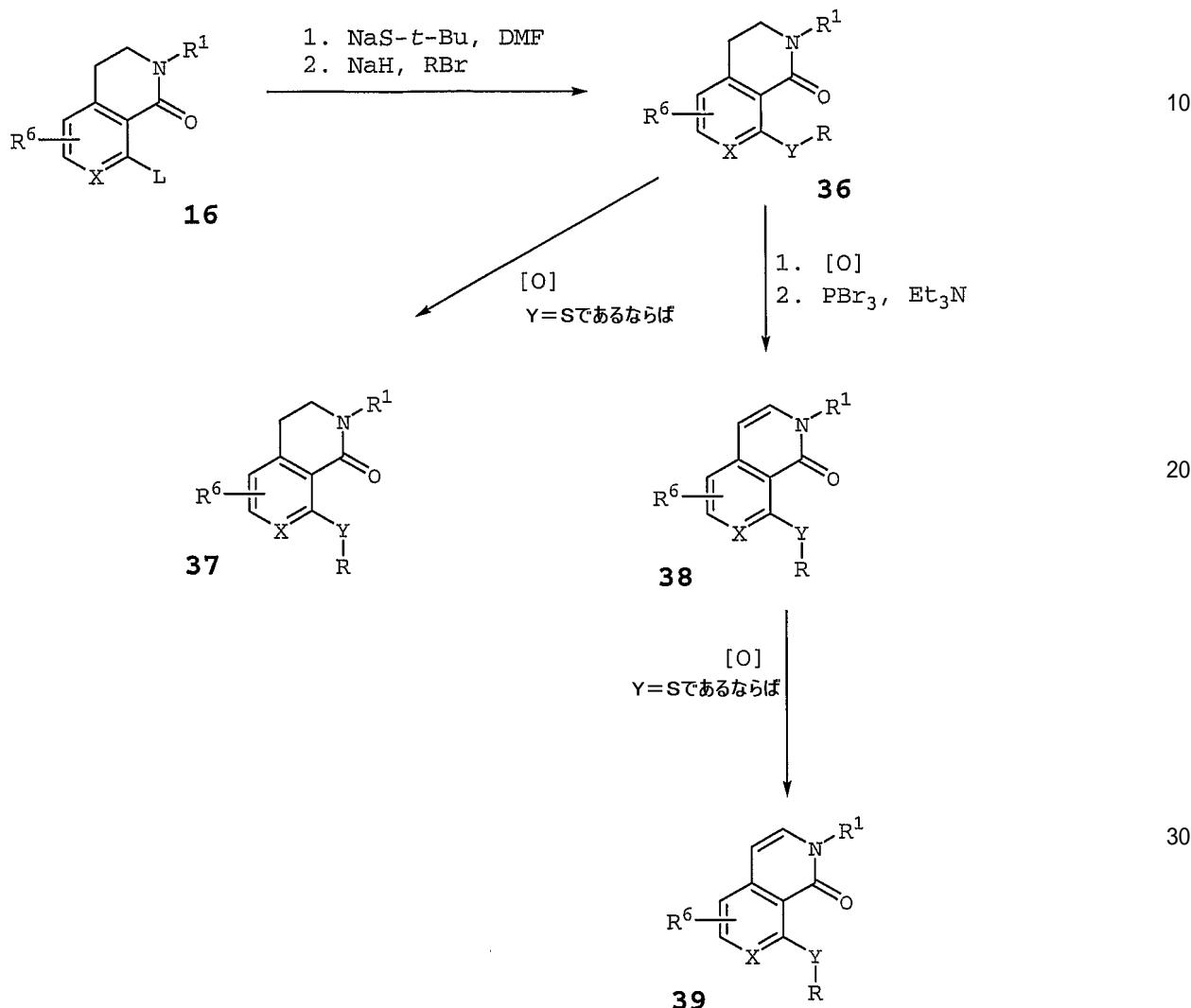
50

ミン 33 を生じ、ついでこれを、酸性条件下に環化してニトロ - キノリノン 34 を生じる。ニトロ - キノリノン 34 を、標準的水素化条件下に還元し、ついでアルデヒドと反応させて、式 I-I の化合物 35 を調製することができる。

【0161】

【化17】

図式5



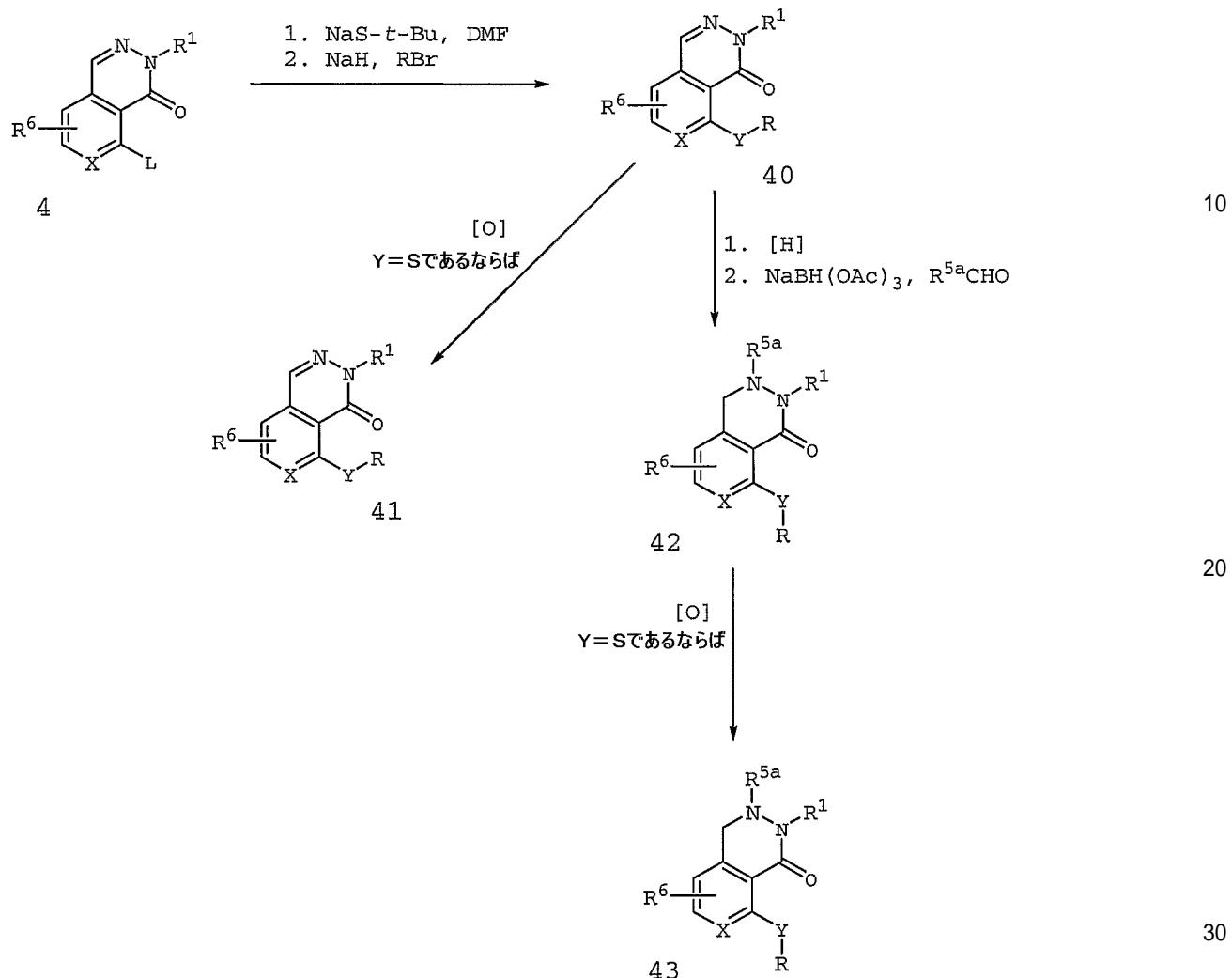
【0162】

式 I の化合物は、X が CH であり、Y が O、S、SO、または SO<sub>2</sub> であり、L が OMe または SME であり、A. Pinchartら、Tetrahedron Letters, 40 : 5479 - 5482 (1999) によって記載されているものと同様な、図式 5 に記載された手順によって調製することができる。アルコキシまたはチオキシ誘導体 16 (L = OMe または SME である)を、脱保護後、適切なプロマイドおよび標準的アルキル化条件、例えば塩基および置換ハロゲン化物と反応させ、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン 36 を形成する。Y = S であるならば、チオールをスルホンまたはスルホキシド 37 へ酸化することができる。さらには、3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン 36 を、ベンジル酸化、ついで公知の臭素化および除去プロセスによって、対応 2H-イソキノリン-1-オン 38 へ転換することができる。Y = S であるならば、チオール 38 を、スルホンまたはスルホキシド 39 へ酸化することができる。

【0163】

## 【化18】

図式6



## 【0164】

式Iの化合物は、YがO、S、SO<sub>2</sub>、またはSO<sub>3</sub>であり、LがOMeまたはSM<sub>e</sub>であり、A. Pinchamartら、Tetrahedron Letters, 40: 5479 - 5482 (1999)によって記載されているものと同様な、図式6に記載された手順によって調製することができる。アルコキシまたはチオキシ誘導体4 (L = OMeまたはSM<sub>e</sub>)を、脱保護後、適切なプロマイドおよび標準的アルキル化条件、例えば塩基および置換ハロゲン化物と反応させ、3,4-ジヒドロ-2H-アザイソキノリン-1-オン40を形成する。Y = Sであるならば、チオールを、スルホンまたはスルホキシド41へ酸化することができる。さらには、3,4-ジヒドロ-2H-アザイソキノリン-1-オン40を、例えば還元性アミン化によって対応2H-アザイソキノリン-1-オン42に転換することができる。Y = Sであるならば、チオール42を、スルホンまたはスルホキシド43へ酸化することができる。

## 【0165】

図式1から6に規定された出発化合物はまた、必要であれば保護形態において、および/または塩形成基が存在し、塩形態での反応が可能であるとすれば塩形態において、官能基とともに存在してもよい。このようなことが所望であれば、式Iの1つの化合物は、式Iの別の化合物またはこのN-酸化物に転換することができる。式Iの化合物は、塩に転換することができる。式Iの化合物の塩は、遊離化合物または別の塩へ転換することができる。

きる。および／または式Iの異性体化合物の混合物は、個々の異性体に分離することができる。

#### 【0166】

N-酸化物は、公知の方法で、式Iの化合物と過酸化水素、オキソン、または過酸、例えば3-クロロペルオキシ安息香酸とを、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、または水とアルコール、例えばMeOHまたはEtOHとの混合物中で、約-10から35°、例えば約0°から室温で反応させることによって得ることができる。

#### 【0167】

1つまたはそれ以上のほかの官能基、例えばカルボキシ、ヒドロキシ、アミノ、またはメルカプトは、反応に参加すべきではないので、式Iの化合物において、または式Iの化合物の調製において保護されるか、または保護される必要があるならば、これらは、ペプチド化合物の合成、およびまたセファロスポリンおよびペニシリン、ならびに核酸誘導体および糖の合成に通常用いられているような基である。

#### 【0168】

これらの保護基は先駆物質中に既に存在していてもよく、望まれない副反応、例えばアシル化、エーテル化、エステル化、酸化、ソルボリシス、および同様な反応に対して、関係する官能基を保護すべきである。これらが、典型的にはソルボリシス、還元、光分解、または同様に酵素活性によって、例えば生理的条件に類似した条件下に、容易に、すなわち望まれない副反応をともなわずに除去されること、およびこれらが最終生成物中に存在しないことが、保護基の特徴である。専門家は、どの保護基が上記および以下の反応に適しているかを知っているか、または容易に確立することができる。

#### 【0169】

このような保護基によるこのような官能基の保護、保護基これ自体、およびこれらの除去反応は、例えば標準的な参考研究に記載されている。例えば、J. F. W. McOmie、「有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Chemistry)」、Plenum Press, ロンドンおよびニューヨーク(1973)、T. W. Greene、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」、Wiley、ニューヨーク(1981)、「ペプチド(The Peptides)」、第3巻、E. GrossおよびJ. Meienhofer版、Academic Press、ロンドンおよびニューヨーク(1981)、「有機化学の方法(Methoden der organischen Chemie)(Methods of Organic Chemistry)」、Houben Weyl, 第4版、第15/1巻、Georg Thieme Verlag, シュツットガルト(1974)、H-D. JakubkeおよびH. Jeschkeit、「アミノ酸、ペプチド、タンパク質(Amino Acids, Peptides, Proteins)」、Verlag Chemie、ヴァインハイム(Weinheim)、デアフィールドビーチ(Deerfield Beach)、およびバーゼル(1982)、およびJochen Lehmann、「炭水化物の化学：単糖類および誘導体(Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate)(Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives)」、Georg Thieme Verlag, シュツットガルト(1974)である。

#### 【0170】

所望に応じて実施される追加の工程段階において、反応に参加すべきでない出発化合物の官能基は、非保護形態で存在してもよく、または例えば「保護基」のところに上記されている保護基の1つまたはそれ以上によって保護されていてもよい。これらの保護基はついで、そこに記載されている方法の1つにしたがって全部または一部除去される。

#### 【0171】

塩形成基を有する式Iの化合物の塩は、これ自体知られている方法で調製されてもよい

10

20

30

40

50

。式Iの化合物の酸付加塩はしたがって、酸、または適切なアニオン交換試薬での処理によって得られてもよい。2つの酸分子を有する塩（例えば式Iの化合物の二ハロゲン化物）はまた、1つの化合物あたり1つの酸分子を有する塩（例えば一ハロゲン化物）に転換されてもよい。このことは、溶解物へ加熱することによって、または例えば高真空下高温で、例えば130から170で固体として加熱することによって実施されてもよい。式Iの化合物の1分子あたり、この酸の1つの分子が放出される。

## 【0172】

塩は通常、例えば適切な塩基剤、例えばアルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、またはアルカリ金属水酸化物、典型的には炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムでの処理によって、遊離化合物へ転換することができる。

10

## 【0173】

ここに記載されたすべての工程段階は、公知の反応条件下、好ましくは具体的に記載された条件下に、好ましくは例えば用いられる試薬に対して不活性であり、これらの溶解することができる溶媒または希釈剤の不存在下、または通常はこの存在下、触媒、縮合剤、または中和剤、例えばイオン交換剤、典型的にはカチオン交換剤であって、例えば反応および/または反応体の型に応じてH<sup>+</sup>形態の交換剤の不存在下または存在下、低い温度、または普通の温度、または高い温度で、例えば約-100から約190、好ましくは約-80から約150、例えば約-80から約60で、室温で、約-20から約40で、または用いられる溶媒の沸点で、大気圧下、または閉鎖容器において、適切であれば加圧下、および/または不活性雰囲気中で、例えばアルゴンまたは窒素下に実施することができる。

20

## 【0174】

塩は、これらが塩形成基を含有するならば、すべての出発化合物および中間体(transients)中に存在してもよい。塩はまた、反応がこれによって妨げられるのでなければ、このような化合物の反応の間存在してもよい。

## 【0175】

あるいくつかの場合、典型的には水素化プロセスにおいて、立体選択性的反応を達成することが可能であり、例えば個々の異性体のより容易な回収を可能にする。

## 【0176】

該反応に適したものが選択されうる溶媒には、次のものが含まれる。例えば、この方法の記載においてほかに示されていなければ、水、エステル、典型的には低級アルキル-低級アルカノエート、例えばEtOAc、エーテル、典型的には脂肪族エーテル、例えばEt<sub>2</sub>O、または環状エーテル、例えばTHF、液体芳香族炭化水素、典型的にはベンゼンまたはトルエン、アルコール、典型的にはMeOH、EtOH、または1-プロパノール、IP OH、ニトリル、典型的にはCH<sub>3</sub>CN、ハロゲン化炭化水素、典型的にはCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、酸アミド、典型的にはDMF、塩基、典型的にはヘテロ環式窒素塩基、例えばピリジン、カルボン酸、典型的には低級アルカンカルボン酸、例えばAcOH、カルボン酸無水物、典型的には低級アルカン酸無水物、例えば無水酢酸、環状、線状、または分岐炭化水素、典型的にはシクロヘキサン、ヘキサン、またはイソペンタン、またはこれらの溶媒の混合物、例えば水溶液である。このような溶媒混合物はまた、加工処理、例えばクロマトグラフィーにおいても用いることができる。

30

40

## 【0177】

本発明はまた、どの段階においても中間体として入手しうる化合物から出発し、不足工程を実施するか、またはどの段階でもこのプロセスを中止するか、または反応条件下に出発原料を形成するか、または反応性誘導体または塩の形態で前記出発原料を用いるか、または本発明による方法を用いて入手しうる化合物を生成し、前記化合物を現場で処理する方法の形態にも関する。好ましい実施態様において、好ましいとして上記された化合物を生じる出発原料から出発する。

## 【0178】

この塩も包含する式Iの化合物はまた、水和物の形態でも入手可能であり、またはこれ

50

らの結晶は、例えば結晶化に用いられる溶媒（溶媒和物として存在する）を含んでいてもよい。

【0179】

新しい出発原料および／または中間体、ならびにこれらの調製方法も同様に、この発明の主題である。好ましい実施態様において、このような出発原料が用いられ、好ましい化合物を得ることを可能にするような反応条件が選択される。

【0180】

本発明の出発原料は公知であり、市販されているか、または当分野において知られている方法にしたがって、またはこの方法と類似した方法で合成することができる。

【0181】

出発原料の調製において、反応に参加しない現存官能基は、必要であれば保護されるべきである。好ましい保護基、これらの導入、およびこれらの除去は、上に記載されているか、または実施例に記載されている。

【0182】

すべての残りの出発原料は公知であり、公知方法にしたがって調製されうるか、または商品として入手しうる。特にこれらは、実施例に記載されている方法を用いて調製することができます。

【0183】

本発明の化合物は一般に、1つまたはそれ以上の不斉炭素原子を有してもよく、したがって光学異性体の形態で、ならびにこれらのラセミまたは非ラセミ混合物の形態で存在しうる。光学異性体は、従来の方法によるラセミ混合物の分割によって、例えばジアステレオ異性体塩の形成によって、光学的に活性な酸または塩基での処理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、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、およびカンファースルホン酸であり、ついで結晶化続いてこれらの塩からの光学的に活性な塩基の放出によるジアステレオ異性体の混合物の分離である。光学異性体の分離の1つの異なる方法は、鏡像異性体の分離を最大限にするために最適に選択されたキラルクロマトグラフィーカラムの使用を包含する。さらにもう1つの有効な方法は、本発明の化合物と、活性化形態にある光学的に純粋な酸または光学的に純粋なイソシアネートとを反応させることによる、共有ジアステレオ異性体分子の合成を包含する。合成されたジアステレオ異性体は、従来の手段、例えばクロマトグラフィー、蒸留、結晶化、または昇華によって分離することができ、ついで加水分解して、鏡像異性体的に純粋な化合物をもたらしうる。本発明の光学的に活性な化合物は同様に、光学的に活性な出発原料を用いることによって得ることもできる。これらの異性体は、遊離酸、遊離塩基、エステル、または塩の形態にあってもよい。

【0184】

この発明の化合物は、1つまたはそれ以上の不斉中心を含んでいてもよく、したがってラセメートおよびラセミ混合物、スカレミック（s c a l e m i c）混合物、単一鏡像異性体、個々のジアステレオマー、およびジアステレオマー混合物として発生する。これらの化合物のすべてのこのような異性体形態は、明らかに本発明に包含される。

【0185】

この発明の化合物はまた、多重互変異性体形態において、例えば下に図解されているように表わすこともできる：

【0186】

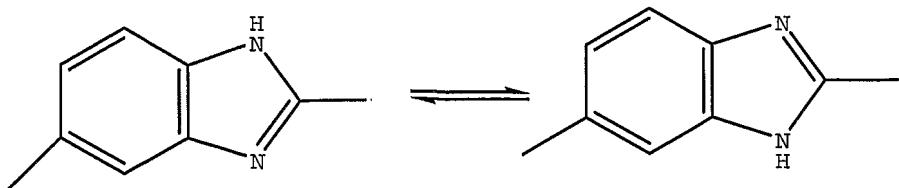
10

20

30

40

## 【化19】



## 【0187】

本発明は明らかに、本明細書に記載されている化合物のすべての互変異性体形態を包含する。 10

## 【0188】

これらの化合物はまた、シス - またはトランス - またはE - またはZ - 二重結合異性体形態で発生しうる。このような化合物のこのような異性体形態のすべては、明らかに本発明に包含される。本明細書に記載されている化合物のすべての結晶形態は、明らかに本発明に包含される。

## 【0189】

環部分（例えばフェニル、チエニルなど）上の置換基は、特定の原子に連結されてもよく、これによってこれらは、この原子に固定されることになり、またはこれらは特定の原子へ接着されずに引き寄せててもよく、これによってこれらは、H（水素）以外の原子によって既に置換されていないあらゆる有効な原子のところに連結されることになる。 20

## 【0190】

この発明の化合物は、ほかの環系へ連結されたヘテロ環式環系を含有してもよい。このようなヘテロ環式環系は、炭素原子または環系中のヘテロ原子を通して連結されてもよい。 。

## 【0191】

また、本明細書に記載されている式のいずれかの化合物は、本明細書に記載されている方法のいずれかにしたがって合成し得る。本発明に記載された方法において、これらの工程は、交互の順序で実施されてもよく、必要に応じて追加の保護 / 脱保護工程を先に行なってもよく、後に行なってもよい。これら的方法はさらに、適切な反応条件の使用を含んでいてもよい。これには、不活性溶媒、追加の試薬、例えば塩基（例えばLDA、DIEA、ピリジン、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>など）、触媒、および上記のものの塩形態が含まれる。中間体は、単離されるか、または現場に維持されてもよく、精製を伴なってもよく、または伴なわなくてもよい。精製方法は、当分野において公知であり、これには例えば、結晶化、クロマトグラフィー（液相および気相など）、抽出、蒸留、粉碎、逆相HPLCなどが含まれる。反応条件、例えば温度、持続時間、圧力、および大気（不活性ガス、周囲）は、当分野において公知であり、反応に適切なように調節されてよい。 30

## 【0192】

当業者によって理解されうるように、上記合成図式は、この出願に記載され、特許請求された化合物が合成されうるすべての手段の包括的リストを含むように意図されたものではない。さらなるほかの方法が、当業者に明らかになるであろう。これに加えて、上記の様々な合成工程が、交互配列または順序において実施され、所望の化合物を生じうる。本明細書に記載された阻害剤化合物の合成において有用な、合成化学変換および保護基方法（保護および脱保護）は、当分野において公知であり、これには例えば、次のものに記載されているものが含まれる。すなわちR. Larock、「包括的有機変換（Comprehensive Organic Transformations）」、VCH Publishers (1989)；T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、「有機合成における保護基（Protective Groups in Organic Synthesis）」、第3版、John Wiley and Sons (1999)；L. FieserおよびM. Fieser、「有機合成のためのFieser お 50

および Fieser の試薬 (Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis)」、John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky および A. Pozharski、「ヘテロ環式化学のハンドブック (Handbook of Heterocyclic Chemistry)」、第2版 (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky、「ペプチド合成の実施 (The Practice of Peptide Synthesis)」、Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seydel-Penne:「有機合成におけるアルミニウムおよびホウ化水素による還元 (Reductions by the Alumino-and Borohydrides in Organic Synthesis)」10、第2版、Wiley-VCH (1997); および L. Paquette, ed.、「有機合成用試薬の百科事典 (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)」、John Wiley and Sons (1995) である。

#### 【0193】

この発明の化合物は、選択的生物特性を向上させるために適切な官能基を付加することによって修飾することができる。このような修飾は、当分野において公知であり、これには、ある一定の生物区画 (例えば血液、リンパ系、中枢神経系)への生物学的浸透を増加させ、経口有効性を増加させ、注射による投与を可能にするために溶解性を増加させ、代謝を改変し、排泄率を変えるものが含まれる。20

#### 【0194】

次の実施例は、式 I の化合物の調製方法の詳細な説明を含んでいる。

#### 【0195】

これらの詳細な説明は、本発明の範囲内に入り、本発明の一部を形成する上記一般合成手順を例示するのに役立つ。これらの詳細な説明は、例証目的のためにのみ提示され、本発明の範囲への制限として意図されたものではない。

#### 【0196】

ほかの記載がなければ、すべての材料は、商業的供給業者から得られ、さらなる精製をともなわずに用いられた。無水溶媒、例えば DMF、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、およびトルエンは、オルドリッヂ・ケミカル・カンパニー (Aldrich Chemical Company) から入手した。空気 - または湿分 - 感受性化合物に関わるすべての反応は、窒素雰囲気下に実施された。フラッシュクロマトグラフィーは、オルドリッヂ・ケミカル・カンパニーのシリカゲル (200 から 400 メッシュ、60) またはビオターゲ (Biotope) の予め充填されたカラムを用いて実施された。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、アナルテック (Analytical) ゲル TLC プレート (250 μ) を用いて実施された。分取 TLC は、アナルテックシリカゲルプレート (1,000 から 2,000 μ) を用いて実施された。分取 HPLC は、移動相として、0.1% TFA/H<sub>2</sub>O および 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN を用いたベックマン (Beckmann) またはウォーターズ (Waters) HPLC 系上で実施された。流量は、20 mL / 分であり、勾配方法が用いられた。すべての実施例は、高性能液体クロマトグラフィーによって測定された > 90% 純度まで精製された。すべての化合物は、これらの帰属構造と一貫性がある NMR スペクトルを示した。ほかに示されていなければ、すべての <sup>1</sup>H NMR スペクトルは、ブルカー (Bruker) 400 MHz 器具で実施された。マススペクトルデータは、エレクトロスプレーイオン化技術によって決定された。マススペクトル (MS) は、パーキン・エルマー - SCIEX API 165 エレクトロスプレー質量分析計 (プラスおよび / またはマイナス) またはエレクトロスプレーイオン化および 4 極検出を有する HP 1100 MSD LC-MS で決定された。マイクロウエーブ合成は、パーソナルケミストリー (商標) スミス・シンセサイザーにおいて実施された。すべての部は重量であり、反応は、室温で実施され、温度は、ほかの指摘がなければ摂氏度である。40

#### 【0197】

50

次の省略形が用いられる。

【0 1 9 8】

【表1】

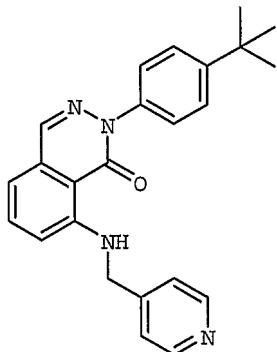
|   |                                   |    |
|---|-----------------------------------|----|
| AcOH、HOAc-  | 酢酸                                |    |
| AIBN-   | 2, 2-アゾビ-2-イソブチロニトリル              |    |
| atm-  | 大気                                |    |
| CH <sub>3</sub> CN-   | アセトニトリル                           |    |
| ATP-  | アデノシトリホスフェート                      |    |
| NH <sub>4</sub> Cl-   | 塩化アンモニウム                          |    |
| NH <sub>4</sub> OH-   | 水酸化アンモニウム                         |    |
| BINAP-  | 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル  | 10 |
| BH <sub>3</sub> -   | ボラン                               |    |
| BSA-  | ウシ血清アルブミン                         |    |
| CCl <sub>4</sub> -  | 四塩化炭素                             |    |
| TMSCl-  | 4-クロロトリメチルシリコン                    |    |
| DDQ-  | 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン   |    |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -                                 | ジクロロメタン                           |    |
| DEA-  | ジエチルアミン                           |    |
| DIEA-   | ジイソプロピルエチルアミン                     |    |
| DIAD-   | ジイソプロピルアソジカルボキシレート                |    |
| EDC-  | 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 | 20 |
| DMF-  | ジメチルホルムアミド                        |    |
| DMSO-   | ジメチルスルホキシド                        |    |
| DPPA-   | ジフェニルホスホリル(diphenylphosphoryl)アジド |    |
| DMAP-   | ジメチルアミノピリジン                       |    |
| DEAD-   | ジエチルアジドカルボキシレート                   |    |
| DTT-  | ジチオトレイトール                         |    |
| EtOH-   | エタノール                             |    |
| EtOAc-  | 酢酸エチル                             |    |
| Et <sub>2</sub> O-  | エチルエーテル                           |    |
| eq-   | 当量                                |    |
| FeSO <sub>4</sub> -   | 硫酸第二鉄                             | 30 |
| g-  | グラム                               |    |
| h-  | 時間                                |    |
| HBr-  | 臭化水素酸                             |    |
| HCl-  | 塩酸                                |    |
| H <sub>2</sub> -  | 水素                                |    |
| HOBT-   | ヒドロキシベンゾトリアゾール                    |    |
| iPrOH-  | イソプロパノール                          |    |
| LAH-  | リチウムアルミニウム水素化物                    |    |
| LDA-  | リチウムジイソプロピルアミド                    |    |
| LiOH-   | 水酸化リチウム                           |    |
| m-CPBA-   | m-クロロ過安息香酸                        | 40 |
| MgSO <sub>4</sub> -   | 硫酸マグネシウム                          |    |
| MnCl <sub>2</sub> -   | 塩化マンガン                            |    |
| MeOH-   | メタノール                             |    |
| Ph <sub>3</sub> P <sup>+</sup> CH <sub>2</sub> OMeCl <sup>-</sup> | (メキシメチル)-トリフェニルホスホニウム塩化物          |    |
| MeI-  | ヨウ化メチル                            |    |
| NMO-  | 4-メチルモルリンN-酸化物                    |    |

|                                   |                         |    |
|-----------------------------------|-------------------------|----|
| $\text{CH}_3\text{NH}_2-$         | メチルアミン                  |    |
| $\text{HNO}_3-$                   | 硝酸                      |    |
| $\text{mg}-$                      | ミクログラム                  |    |
| $\text{mL}-$                      | ミリリットル                  |    |
| $\text{min}-$                     | 分                       |    |
| $\text{NBS}-$                     | N-ブロモスクシニド              |    |
| $\text{N}_2-$                     | 窒素                      |    |
| $\text{Pd/C}-$                    | 炭素上のパラジウム               |    |
| $\text{Pd}(\text{OAc})_2-$        | 酢酸パラジウム                 |    |
| $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4-$      | パラジウムトリフェニルホスフィン        | 10 |
| $\text{Pd}_2(\text{dba})_3-$      | トリス(ジベンジリデンアセトン)ジーパラジウム |    |
| $\text{POCl}_3-$                  | 塩化ホスフォリル                |    |
| $\text{PCl}_5-$                   | 五塩化リン                   |    |
| $\text{P}_2\text{O}_5-$           | 五酸化リン                   |    |
| $\text{PBr}_3-$                   | 三臭化リン                   |    |
| $\text{psi}-$                     | 1平方インチあたりのポンツ           |    |
| $\text{Pt/C}-$                    | 炭素上の白金                  |    |
| $\text{K}_2\text{CO}_3-$          | 炭酸カリウム                  |    |
| $\text{KNO}_3-$                   | 硝酸カリウム                  |    |
| $\text{t-BuOK}-$                  | カリウムtブキシド               |    |
| $\text{RT}-$                      | 室温                      | 20 |
| $\text{NaOAc}-$                   | 酢酸ナトリウム                 |    |
| $\text{NaHCO}_3-$                 | 炭酸水素ナトリウム               |    |
| $\text{NaBH}_4-$                  | 水素化ホウ素ナトリウム             |    |
| $\text{Na}_2\text{CO}_3-$         | 炭酸ナトリウム                 |    |
| $\text{NaCl}-$                    | 塩化ナトリウム                 |    |
| $\text{NaCN}-$                    | シアノ化ナトリウム               |    |
| $\text{NaCMBH}_3-$                | ナトリウムシアノ化水素             |    |
| $\text{NaH}-$                     | 水素化ナトリウム                |    |
| $\text{NaOH}-$                    | 水酸化ナトリウム                |    |
| $\text{NaI}-$                     | ヨウ化ナトリウム                |    |
| $\text{NaNO}_3-$                  | 硝酸ナトリウム                 | 30 |
| $\text{Na}_2\text{SO}_4-$         | 硫酸ナトリウム                 |    |
| $\text{NaOt-Bu}-$                 | ナトリウムtブキシド              |    |
| $\text{NaHB}(\text{OAc})_3-$      | ナトリウムトリアセトキシホウ化水素       |    |
| $\text{H}_2\text{SO}_4-$          | 硫酸                      |    |
| $\text{Bu}_4\text{NBr}-$          | 臭化四塩化チルアンモニウム           |    |
| $\text{Bu}_4\text{NI}-$           | ヨウ化四塩化チルアンモニウム          |    |
| $\text{t-BuOH}-$                  | 第三ブチルアルコール              |    |
| $\text{t-BuOMe}、\text{MTBE}-$     | 第三ブチルメチルエーテル            |    |
| $\text{Boc}-$                     | 第三ブチルオキシカルボニル           |    |
| $\text{THF}-$                     | テトラヒドロフラン               | 40 |
| $\text{TEA}、\text{Et}_3\text{N}-$ | トリエチルアシン                |    |
| $\text{TFA}-$                     | トリフルオロ酢酸                |    |
| $\text{PPh}_3-$                   | トリフェニルホスフィン             |    |
| $\text{H}_2\text{O}-$             | 水                       |    |
| $\text{PS-TsNH}_2-$               | ポリスチレントシリヒドラジン          |    |

【実施例1】

【0199】

## 【化20】



10

## 【0200】

2 - ( 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) フェニル ) - 8 - ( ( 4 - ピリジニルメチル ) アミノ ) - 1 ( 2 H ) - フタラジノン

工程 A : メチル 2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾエートの調製

2 - メチル - 6 - ニトロ - 安息香酸 ( 5 . 6 g 、 30 . 9 ミリモル、 1 . 0 当量、 オルドリッヂ ) およびアセトン ( 100 mL ) の溶液へ、 粉碎された K<sub>2</sub>CO ( 21 . 4 g 、 154 . 6 ミリモル、 5 当量 ) および MeI ( 9 . 6 mL 、 154 . 6 ミリモル、 5 . 0 当量 ) を添加した。反応物を、 15 時間還流に至るまで加熱し、ついで室温に冷却し、濾過し、真空濃縮した。濾過物を、 EtOAc 中に溶解し、水およびブライインで洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空濃縮すると、赤味がかった褐色油として所望の化合物を生じ、これは、室温で放置した時、黄褐色の針状物として結晶した。

20

## 【0201】

工程 B : 2 - プロモメチル - 6 - ニトロ - 安息香酸メチルエステルの調製

2 - メチル - 6 - ニトロ - ベンゾエート ( 工程 A 、 21 g 、 108 ミリモル ) および CCl<sub>4</sub> ( 200 mL ) の溶液へ、 NBS ( 3 g 、 17 ミリモル ) および AIBN ( 1 g 、 6 ミリモル ) を添加した。反応物を還流に至るまで加熱した。各々 1 時間後 ( Each afterward ) 、 3 g の NBS および 1 g の AIBN を、全部で 22 . 2 g の NBS および 6 . 3 g の AIBN が添加されるまで添加した。反応物を、全部で 18 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過して白い沈殿物を除去した。濾過物を真空濃縮し、 EtOAc で抽出した。有機層を、水およびブライインで洗浄し ( 各々 3 × ) 、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空濃縮すると、オレンジ油として粗化合物を生じた。 20 で 2 日後、粗材料が結晶した。これらの結晶を、 Et<sub>2</sub>O で洗浄し、濾過すると、所望の臭化物を生じた。濾過物を、熱をともなわずに半分の容量まで真空濃縮すると、すぐに黄色い沈殿物が形成され、これを濾過すると追加の臭化物が生じた。

30

## 【0202】

工程 C : 2 - ホルミル - 6 - ニトロ - 安息香酸メチルエステルの調製

CH<sub>3</sub>CN ( 50 mL ) 中の火炎乾燥された 4 分子篩の攪拌懸濁液へ、 NMO ( 2 . 9 g 、 25 ミリモル ) を添加した。 5 分後、 CH<sub>3</sub>CN ( 5 mL ) 中の臭化ベンジル ( 工程 B 、 3 . 1 g 、 11 ミリモル ) を添加した。反応物を、室温で 1 . 5 時間攪拌し、シリカゲルを通して濾過し、 EtOAc で溶離し、真空濃縮すると、赤味がかった褐色油を生じた。シリカフラッシュクロマトグラフィー ( 0 から 30 % EtOAc : ヘキサン ) による精製は、白色固体として所望のアルデヒドを生じた。

40

## 【0203】

工程 D : 2 - ( 4 - 第三ブチル - フェニル ) - 8 - ニトロ - 2H - フタラジン - 1 - オンの調製

密閉反応ガラス瓶中のアルデヒド ( 工程 C 、 0 . 58 g 、 3 . 3 ミリモル ) 、 4 - t - ブチルフェニルヒドラジン - HC1 ( 0 . 66 g 、 3 . 3 ミリモル ) 、 AcOH ( 1 mL ) 、およびジオキサン ( 3 mL ) の溶液を、 200 で 20 分間、電子レンジで加熱した

50

。冷却した時、残渣を EtOAc (10 mL) で、ついでヘキサン (10 mL) で希釈した。この結果生じた沈殿物を濾過すると、黄褐色の固体として所望の化合物を生じた。MSm/e 324 (M + H)<sup>+</sup>。C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>についての計算値 - 323.35。

## 【0204】

工程 E : 8 - アミノ - 2 - (4 - 第三ブチル - フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オンの調製

ニトロ化合物（工程 D）およびEtOAc (10 mL) の溶液を、室温および大気圧で 10% Pd/C (20 mg) 上で水素化した。4 時間後、混合物をセリート（Celite）（登録商標）を通して濾過し、真空濃縮すると、オレンジ色の油として所望の化合物を生じた。MSm/e 294 (M + H)<sup>+</sup>。C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>Oについての計算値：293.15。

## 【0205】

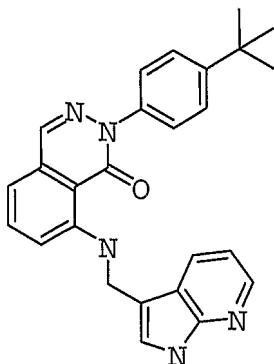
工程 F : 2 - (4 - 第三ブチル - フェニル) - 8 - [ (ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 2H - フタラジン - 1 - オンの調製

アミン（工程 E、45 mg、0.15 ミリモル）およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の溶液へ、4 - ピリジンカルボキサルデヒド (0.04 mL、0.39 ミリモル) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (95 mg、0.45 ミリモル) を添加した。反応物を、室温で 7 時間攪拌し、ついで水で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を、水およびブライൻで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空濃縮すると、オレンジ色の油として粗生成物を生じた。粗生成物を、10 mL の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に溶解し、PS-TsNHNH<sub>2</sub> 樹脂とともに攪拌し、未反応アルデヒドを除去した。1 時間後、混合物を、セリート（登録商標）を通して濾過し、真空濃縮した。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (20 から 75% EtOAc : ヘキサン) によって精製すると、薄黄色の結晶固体として所望の生成物を生じた。MSm/e 385 (M + H)<sup>+</sup>。C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>Oについての計算値：384.47。

## 【実施例 2】

## 【0206】

## 【化 21】



30

## 【0207】

2 - (4 - (1,1 - ジメチルエチル) フェニル) - 8 - ((1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - イルメチル) アミノ) - 1 (2H) - フタラジノン

8 - アミノ - 2 - (4 - 第三ブチル - フェニル) - 2H - フタラジン - 1 - オン（実施例 1、工程 E、0.36 g、1.1 モル、1 当量）およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) の溶液へ、1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 3 - カルバアルデヒド (0.16 g、1.1 ミリモル、1 当量) およびNaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.72 g、3.4 ミリモル、3.0 当量) を添加した。反応物を、室温で 12 時間攪拌し、ついで水で急冷し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した。有機層を水およびブライൻで洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、真空濃縮した。残渣をシリカフラッシュクロマトグラフィー (10 から 75% EtOAc : ヘキサン) によって精製すると、黄色の固体として所望の生成物を生じた。MSm/e 424 (M + H)<sup>+</sup>。C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>Oについての計算値：423.51。

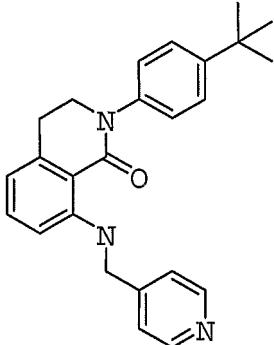
40

50

【実施例 3】

【0208】

【化22】



10

【0209】

2 - ( 4 - ( 1 , 1 - ジメチルエチル ) フェニル ) - 8 - ( ( 4 - ピリジニルメチル ) アミノ ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 ( 2 H ) - イソキノリノン

工程 A : 2 - ( 2 - メトキシ - ビニル ) - 6 - ニトロ - 安息香酸メチルエステルの調製 t - BuOK ( 5 . 5 g, 58 ミリモル、2 当量) を、氷浴中で N<sub>2</sub> 下、 THF ( 10 0 mL ) 中の Ph<sub>3</sub>P<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>OMeCl<sup>-</sup> ( 21 . 7 g, 63 ミリモル、2 . 2 当量 ) の攪拌懸濁液へポーションに分けて添加した。赤い溶液を室温で 30 分間攪拌した後、 THF ( 15 mL ) 中の 2 - ホルミル - 6 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル ( 実施例 1 、工程 C 、 5 . 1 g, 29 ミリモル、1 当量 ) を添加した。反応物を、室温で 1 時間攪拌し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl で急冷し、 EtOAc で抽出した。有機層を、水で洗浄し ( 2 × ) 、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空濃縮すると、黒い油を生じた。シリカフラッシュクロマトグラフィー ( 0 から 20 % EtOAc : ヘキサン ) による精製は、黄色い油として所望の化合物を生じた ( 約 1 . 7 : 1 E / Z 異性体の混合物 ) 。

【0210】

工程 B : 2 - ニトロ - 6 - ( 2 - オキソ - エチル ) - 安息香酸メチルエステルの調製 2 - ( 2 - メトキシ - ビニル ) - 6 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル ( 工程 A 、 3 . 33 g, 14 . 1 ミリモル、1 . 0 当量 ) および CH<sub>3</sub>CN ( 20 mL ) の溶液へ、 NaI ( 2 . 3 g, 15 . 5 ミリモル、1 . 1 当量 ) および TMSCl ( 2 mL, 15 . 5 ミリモル、1 . 1 当量 ) を添加した。反応物を、室温で 4 時間攪拌し、ついで飽和 NH<sub>4</sub>Cl で急冷し、 EtOAc で抽出した。有機層を、水およびブラインで洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空濃縮すると、赤 - オレンジ色の油を生じた。シリカフラッシュクロマトグラフィー ( 0 から 30 % EtOAc : ヘキサン ) による精製は、オレンジ色の油として所望の化合物を生じた。

【0211】

工程 C : 2 - [ 2 - ( 4 - 第三ブチル - フェニルアミノ ) - エチル ] - 6 - ニトロ - 安息香酸メチルエステルの調製

アルデヒド ( 工程 B 、 0 . 51 g, 2 . 3 ミリモル、1 当量 ) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 0 mL ) の溶液へ、 4 - t - ブチル - アニリン ( 0 . 36 mL, 2 . 3 ミリモル、1 当量 ) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> ( 1 . 5 g, 6 . 8 ミリモル、3 . 0 当量 ) を添加した。混合物を、室温で 18 時間攪拌し、ついで水で急冷した。混合物を EtOAc で抽出し、有機層をブラインで洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) し、真空濃縮すると、オレンジ色の油を生じた。シリカフラッシュクロマトグラフィーによる精製は、黄色 - オレンジ色フォームとして、所望の化合物を生じた。 MS m/e 357 ( M + H )<sup>+</sup> 。 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> についての計算値 - 356 . 42 。

【0212】

工程 D : 2 - ( 4 - 第三ブチル - フェニル ) - 8 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H -

40

50

### イソキノリン - 1 - オンの調製

アミン（工程C、0.41g、1.2ミリモル）、濃HCl（0.1mL）、およびジオキサン（4mL）の溶液を、電子レンジで200°で5分間加熱した。混合物を真空濃縮すると、赤い油として粗化合物を生じた。シリカフラッシュクロマトグラフィー（0から25% EtOAc：ヘキサン）による精製は、黄色い油として所望の化合物を生じた。MS m/e 325 (M+H)<sup>+</sup>。C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>についての計算値 - 324.37。

#### 【0213】

工程E：8 - アミノ - 2 - (4 - 第三ブチル - フェニル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オンの調製

ニトロ化合物（工程D、100mg、0.31ミリモル）およびEtOAc（5mL）の溶液を、大気圧および室温で、10% Pd/C（20mg）上で水素化した。3時間後、混合物をセリート（登録商標）を通して濾過し、真空濃縮した。シリカフラッシュクロマトグラフィー（0から15% EtOAc：ヘキサン）による精製は、白色固体として所望の化合物を生じた。MS m/e 295 (M+H)<sup>+</sup>。C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Oについての計算値 - 294.17。

#### 【0214】

工程F：2 - (4 - 第三ブチル - フェニル) - 8 - [ (ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2H - イソキノリン - 1 - オンの調製

アミン（工程E）およびCH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>（5mL）の溶液へ、4 - ピリジンカルボキサルデヒドおよびNaBH(OAc)<sub>3</sub>を添加した。反応物を、室温で18時間攪拌した。シリカフラッシュクロマトグラフィー（25から75% EtOAc：ヘキサン）による精製は、薄黄色の油として所望の生成物を生じた。MS m/e 386 (M+H)<sup>+</sup>。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>Oについての計算値 - 385.50。

#### 【0215】

この発明に包含されているほかの化合物を、下記の表1 - 4に示す。

#### 【0216】

【表2】

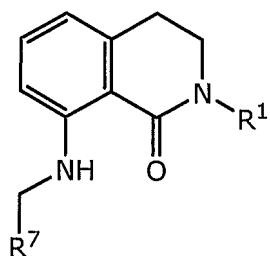
表1

| #   | R <sup>1</sup> | R  | X  | Y                                 | Z  |    |
|-----|----------------|--|----|-----------------------------------|----|----|
| 4.  | 4-クロロフェニル      | 4-ピリジル-CH <sub>2</sub> -                 | N  | NH                                | CH | 10 |
| 5.  | 5-ベンズイミダゾリル    | 3-ピリジル-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | N  | O                                 | CH |    |
| 6.  | 2-クロロフェニル      | 4-ピリジル-CH <sub>2</sub> -                 | N  | NMe                               | CH |    |
| 7.  | 2-キノリニル        | 4-ピリジル-CH <sub>2</sub> -                 | N  | NMe                               | CH |    |
| 8.  | 2-ベンズチアゾリル     | 4-ピリジル                                   | N  | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | CH |    |
| 9.  | 2-ベンズイミダゾリル    | 3-CH <sub>3</sub> NH(C=O)-               | N  | NMe                               | N  |    |
|     |                | 4-ピリジル-CH <sub>2</sub> -                 |    |                                   |    |    |
| 10. | 4-フルオロフェニル     | 6-インダゾリル                                 | N  | CH=CH-                            | N  | 20 |
| 11. | 3-クロロフェニル      | 4-キノリル-CH <sub>2</sub> -                 | N  | SO <sub>2</sub>                   | N  |    |
| 12. |                |  | CH | NH                                | N  |    |
| 13. |                |  | CH | NH                                | CH | 30 |
| 14. |                |  | CH | CH=CH-                            | N  |    |
| 15. |                |  | CH | CH=CH-                            | CH | 40 |

【0217】

【表3】

表2



10

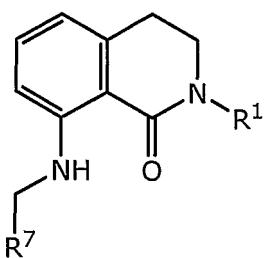
| #   | R <sup>1</sup>               | R <sup>7</sup>                      |
|-----|------------------------------|-------------------------------------|
| 16. | 2-クロロフェニル                    | 4-ピリジル                              |
| 17. | 5-ベンズイミダゾリル                  | 4-ピリジル                              |
| 18. | 4-クロロフェニル                    | 4-ピリジル                              |
| 19. | 2-キノリニル                      | 4-ピリジル                              |
| 20. | 2-ベンズチアゾリル                   | 4-ピリジル                              |
| 21. | 6-ベンズイミダゾリル                  | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) - 4-ピリジル |
| 22. | 4-クロロフェニル                    | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) - 4-ピリジル |
| 23. | 3, 4-ジクロロフェニル                | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) - 4-ピリジル |
| 24. | 4-フルオロフェニル                   | 4-キノリル                              |
| 25. | 3-クロロフェニル                    | 4-キノリル                              |
| 26. |                              | 3-CH <sub>3</sub> (C=O) NH-フェニル     |
| 27. | 3-フルオロフェニル                   | 4-キノリル                              |
| 28. | 3-フルオロ-4-メトキシフェニル            | 4-キノリル                              |
| 29. | 3-フルオロ-4-メチルフェニル             | 4-キノリル                              |
| 30. | 4-ブロモフェニル                    | 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル                   |
| 31. | 4-ブロモ-3-CF <sub>3</sub> フェニル | 3-メチル-4-ピリジル                        |
| 32. | 4-ブロモフェニル                    | 3-CH <sub>3</sub> (C=O) NH-4-ピリジル   |
| 33. | 4-フェノキシフェニル                  | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) - フェニル   |
| 34. | 3-フェノキシフェニル                  | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) - フェニル   |
| 35. | 4-ビフェニル                      | 2-MeNH-4-ピリミジニル                     |
| 36. | 4-シクロヘキシリフェニル                | 2-MeNH-4-ピリミジニル                     |

20

30

40

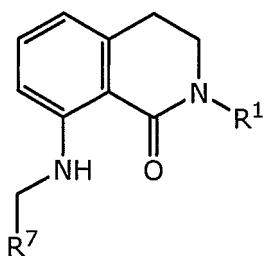
表2(続き)



10

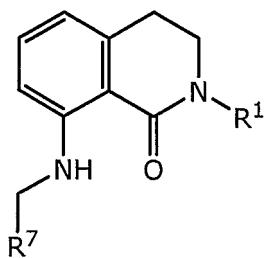
| #   | $\text{R}^1$ | $\text{R}^7$                      |    |
|-----|--------------|-----------------------------------|----|
| 37. | 5-イソインドリル    | 2-MeNH-4-ピリミジニル                   |    |
| 38. |              | 4-ピリジル                            |    |
| 39. |              |                                   | 20 |
| 40. |              | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O)-4-ピリジル | 30 |
| 41. |              | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O)-4-ピリジル |    |
| 42. |              |                                   | 40 |

表2(続き)



| #   | R <sup>1</sup> | R <sup>7</sup> |    |
|-----|----------------|----------------|----|
| 43. |                |                |    |
| 44. |                |                | 20 |
| 45. |                |                |    |
|     |                |                |    |
| 46. |                |                | 30 |
| 47. |                |                |    |
| 48. |                |                | 40 |

表2(続き)



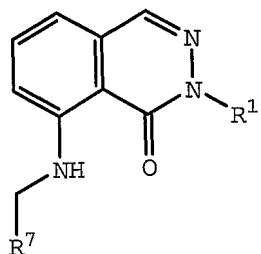
10

| #   | $\text{R}^1$    | $\text{R}^7$ |    |
|-----|-----------------|--------------|----|
| 49. |                 |              |    |
| 50. |                 |              | 20 |
| 51. | 3, 4-ジクロロフェニル   | 4-ピリジル       |    |
| 52. | 3-クロロ-4-メチルフェニル | 4-ピリジル       |    |
| 53. |                 |              | 30 |
| 54. |                 |              |    |
| 55. |                 |              | 40 |

【 0 2 1 8 】

【表4】

表3



10

| #   | R <sup>1</sup>               | R <sup>7</sup>                      |    |
|-----|------------------------------|-------------------------------------|----|
| 56. | 2-クロロフェニル                    | 4-ピリジル                              |    |
| 57. | 5-ベンズイミダゾリル                  | 4-ピリジル                              |    |
| 58. | 2-クロロフェニル                    | 4-ピリジル                              |    |
| 59. | 2-キノリニル                      | 4-ピリジル                              |    |
| 60. | 2-ベンズチアゾリル                   | 4-ピリジル                              |    |
| 61. | 5-ベンズイミダゾリル                  | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) - 4-ピリジル |    |
| 62. | 4-クロロフェニル                    | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) - 4-ピリジル | 20 |
| 63. | 3, 4-ジクロロフェニル                | 4-ピリジル                              |    |
| 64. | 4-フルオロフェニル                   | 4-キノリル                              |    |
| 65. | 3-クロロフェニル                    | 4-キノリル                              |    |
| 66. |                              | 3-CH <sub>3</sub> (C=O) NH-フェニル     | 30 |
| 67. | 3-フルオロフェニル                   | 4-キノリル                              |    |
| 68. | 3-フルオロ-4-メトキシフェニル            | 4-キノリル                              |    |
| 69. | 3-フルオロ-4-メチルフェニル             | 4-キノリル                              |    |
| 70. | 4-ブロモフェニル                    | 6, 7-ジメトキシ-4-キノリル                   |    |
| 71. | 4-ブロモ-3-CF <sub>3</sub> フェニル | 3-メチル-4-ピリジル                        |    |
| 72. | 4-フェノキシフェニル                  | 3-CH <sub>3</sub> NH (C=O) -フェニル    |    |
| 73. | 4-ピフェニル                      | 2-MeNH-4-ピリミジニル                     |    |
| 74. | 4-シクロヘキシルフェニル                | 2-MeNH-4-ピリミジニル                     | 40 |
| 75. | 3-イソキノリル                     | 2-MeNH-4-ピリミジニル                     |    |
| 76. | 3-キノリル                       | 2-MeNH-4-ピリミジニル                     |    |
| 77. | 4-ピリミジニル                     | 2-MeNH-4-ピリミジニル                     |    |

表3(続き)

| #   | $\text{R}^1$ | $\text{R}^7$                     |    |
|-----|--------------|----------------------------------|----|
| 78. | 5-イソインドリル    | 2-MeNH-4-ピリミジニル                  | 10 |
| 79. |              | 4-ピリジル                           |    |
| 80. |              |                                  | 20 |
| 81. |              | 4-ピリジル                           |    |
| 82. |              | 4-ピリジル                           | 30 |
| 83. |              | 3-CH <sub>3</sub> NH(C=O)-4-ピリジル |    |

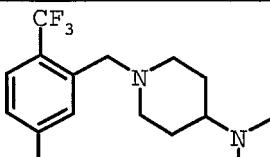
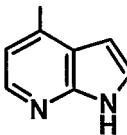
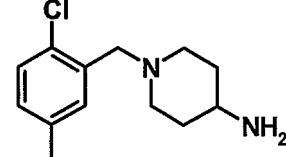
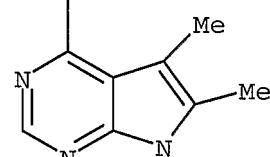
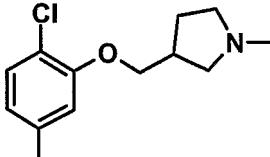
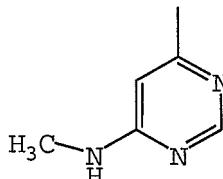
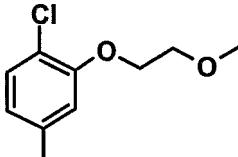
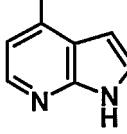
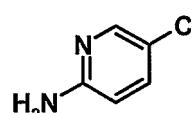
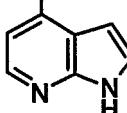
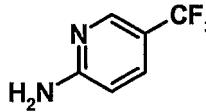
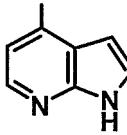
表3(続き)

| #   | R <sup>1</sup> | R <sup>7</sup>                   |    |
|-----|----------------|----------------------------------|----|
| 84. |                | 2-MeNH-4-ピリミジニル                  | 10 |
| 85. |                | 2-MeNH-4-ピリミジニル                  | 20 |
| 86. |                | 4-ピリジル                           |    |
| 87. |                | 3-CH <sub>3</sub> NH(C=O)-4-ピリジル | 30 |
| 88. |                | 2-MeNH-4-ピリミジニル                  | 40 |

表3(続き)

| #   | R <sup>1</sup> | R <sup>7</sup> |    |
|-----|----------------|----------------|----|
| 89. |                |                | 10 |
| 90. |                |                |    |
| 91. |                |                | 20 |
| 92. |                |                |    |
| 93. |                |                | 30 |
| 94. |                |                | 40 |

表3(続き)

| #    | $\text{R}^1$  | $\text{R}^7$   | 10 |
|------|---|--|----|
|      |   |  |    |
| 95.  |    |     |    |
| 96.  |    |    | 20 |
| 97.  |  |  |    |
| 98.  |  |   | 30 |
| 99.  |  |   |    |
| 100. |  |   | 40 |

【 0 2 1 9 】

【表5】

表4

| #    | $\text{R}^1$ | $\text{R}$                 | $\text{X}$                         | $\text{Y}$                          | $\text{Z}$      |    |
|------|--------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|----|
| 101. | 4-クロロフェニル    | 4-ピリジル                     | -CH <sub>2</sub> -                 | N NH                                | CH <sub>2</sub> | 10 |
| 102. | 5-ベンズイミダゾリル  | 3-ピリジル                     | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | N O                                 | CH <sub>2</sub> |    |
| 103. | 2-クロロフェニル    | 4-ピリジル                     | -CH <sub>2</sub> -                 | N NMe                               | CH <sub>2</sub> |    |
| 104. | 2-キノリニル      | 4-ピリジル                     | -CH <sub>2</sub> -                 | N NMe                               | CH <sub>2</sub> |    |
| 105. | 2-ベンズチアゾリル   | 4-ピリジル                     |                                    | N (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - | CH <sub>2</sub> |    |
| 106. | 2-ベンズイミダゾリル  | 3-CH <sub>3</sub> NH(C=O)- |                                    | N NMe                               | NH              |    |
|      |              | 4-ピリジル-CH <sub>2</sub> -   |                                    |                                     |                 |    |
| 107. | 4-フルオロフェニル   | 6-インダゾリル                   |                                    | N CH=CH-                            | NH              | 20 |
| 108. | 3-クロロフェニル    | 4-キノリル                     | -CH <sub>2</sub> -                 | N SO <sub>2</sub>                   | NH              |    |
| 109. |              |                            |                                    | CH NH                               | NH              |    |
| 110. |              |                            |                                    | CH NH                               | CH <sub>2</sub> | 30 |
| 111. |              |                            |                                    | CH CH=CH- NH                        |                 |    |
|      |              |                            |                                    | CH CH=CH- CH <sub>2</sub>           |                 | 40 |

## 【0220】

式IからIIIの化合物の薬理特性は、構造変化とともに様々に変わるが、一般に、式IからIIIの化合物が有する活性は、生体内で証明することができる。この発明の化合物の薬理特性は、いくつかの試験管内薬理学的アッセイによって確認することができる。次の例示された薬理学的アッセイは、本発明による化合物およびこれらの塩を用いて実施

された。本発明の化合物は、 $50\text{ }\mu\text{M}$ 未満の用量で、KDRキナーゼの阻害を示した。

#### 【0221】

##### 生物学的評価

###### H U V E C 増殖アッセイ

ヒトの臍帯静脈内皮細胞を、ドナーのプールから収集した低温保存された細胞として、クローンティックス社 (C l o n e t i c s , I n c . ) から購入する。継代1におけるこれらの細胞を解凍し、継代2または3になるまで、E B M - 2 完全培地内で膨張させた。これらの細胞を、トリプシン化し、D M E M + 10% F B S + 抗生物質中に洗浄し、 $1,000\text{ rpm}$ で10分間回転させた。これらの細胞の遠心分離に先立って、細胞計数のために少量を収集する。遠心分離後、培地を捨て、これらの細胞を、適切な容量のD M E M + 10% F B S + 抗生物質中に再懸濁し、 $3 \times 10^5$  細胞 / mL の濃度を得る。細胞濃度を確認するために、もう1つの細胞計数を実施する。これらの細胞を、D M E M + 10% F B S + 抗生物質中に  $3 \times 10^4$  細胞 / mL まで希釈し、細胞  $100\text{ }\mu\text{L}$  を、96ウエルプレートへ添加する。これらの細胞を、37<sup>°</sup>で22時間インキュベーションする。  
10

#### 【0222】

インキュベーション時間の完了に先立って、化合物希釈物を調製する。5点、5倍連続希釈物を、D M S O 中で、所望の最終濃度よりも400倍大きい濃度で調製する。各化合物希釈物  $2.5\text{ }\mu\text{L}$  をさらに、全部で1mLのD M E M + 10% F B S + 抗生物質中に希釈する ( $400 \times$  希釈)。0.25%のD M S O を含有する培地も、 $0\text{ }\mu\text{M}$  化合物サンプルのために調製する。22時間の時点で、培地をこれらの細胞から除去し、各化合物希釈物  $100\text{ }\mu\text{L}$  を添加する。これらの細胞を、37<sup>°</sup>で2から3時間インキュベーションする。  
20

#### 【0223】

化合物の前インキュベーション時間の間、成長因子を適切な濃度に希釈する。次の濃度 : 50、10、2、0.4、0.08、および  $0\text{ ng}/\text{mL}$  で、V E G F または b F G F のどちらかを含有するD M E M + 10% F B S + 抗生物質の溶液を調製する。化合物処理された細胞の場合、それぞれ  $50\text{ ng}/\text{mL}$  または  $20\text{ ng}/\text{mL}$  の最終濃度について、 $550\text{ ng}/\text{mL}$  におけるV E G F または  $220\text{ ng}/\text{mL}$  におけるb F G F の溶液を調製するが、この理由は、各々  $10\text{ }\mu\text{L}$  が、これらの細胞へ添加されるであろうからである ( $110\text{ }\mu\text{L}$  最終容積)。これらの化合物の添加後の適切な時点で、成長因子を添加する。V E G F をプレートの1組に添加し、一方、b F G F をもう1つのプレートの組に添加する。成長因子対照曲線については、プレート1および2のウエルB4-G6上の培地を、様々な濃度 ( $50$  から  $0\text{ ng}/\text{mL}$ ) においてV E G F または b F G F を含有する培地と置き換える。これらの細胞を、37<sup>°</sup>でさらに72時間インキュベーションする。  
30

#### 【0224】

72時間のインキュベーション時間の完了時に、培地を除去し、これらの細胞を、P B S で2回洗浄する。P B S での二回目の洗浄後、これらのプレートの口を開き、過剰なP B S を除去し、これらの細胞を、少なくとも30分間-70<sup>°</sup>にする。これらの細胞を解凍し、シクアント (C y Q u a n t ) 蛍光染料 (モレキュラー・プローブス (M o l e c u l a r P r o b e s ) C - 7026) を用いて、製造業者のアドバイスにしたがって分析する。これらのプレートを、 $485\text{ nm}/530\text{ nm}$  (励起/放出) で、ビクター／ワラック (V i c t o r / W a l l a c ) 1420ワークステーションで読取る。生データを収集し、X L F i t における4-パラメータフィット等式を用いて分析する。ついで  $I C_{50}$  の値を決定する。  
40

#### 【0225】

実施例1から3は、 $500\text{ nm}$ 以下のレベルにおいて、V E G F - 刺激されたH U V E C 増殖を阻害した。

#### 【0226】

##### 脈管形成モデル

生体内脈管形成に対する本発明の化合物の効果を決定するために、選択的化合物を、ラ  
50

ットの角膜新血管形成マイクロポケットモデル、または Passaniti, Lab. Invest., 67: 519 - 528 (1992) の脈管形成アッセイにおいてテストする。

### 【0227】

#### ラットの角膜新血管形成マイクロポケットモデル

生命の側面：体重約 250 g のメスのスプラグ - ドーリー系ラットを、無作為に 5 つの処理グループの 1 つに分けた。ビヒクルまたは化合物での予備処理を、外科手術の 24 時間前に経口投与し、さらに 7 日間、1 日 1 回続行した。外科手術の日、これらのラットを、イソフルオランガス室で一時的に麻酔した (2.5 リットル / 分の酸素 + 5 % イソフルオランを送達する)。声帯を視覚化するために、ついでオスコープ (o t h o s c o p e ) を、この動物の口の中に入れた。先端を鈍くしたワイヤ (t i p - b l u n t e d w i r e ) を、声帯間に進ませ、気管内テフロン管 (スモール・パーツ社 (S m a l l P a r t s I n c . ) T F E - 標準ウォール R - S W T T - 18 ) の配置用ガイドとして用いた。容積制御ベンチレーター (ハーバード・アパレイタス社 (H a r v a r d A p p a r a t u s , I n c . ) モデル 683 ) を、酸素と 3 % イソフルオランとの混合物を送達するために気管内チューブへ連結した。深い麻酔を達成した時、ひげを短く切断し、眼の区域および眼を、ベータダイン石鹼で静かに洗浄し、滅菌塩水で濯ぎ洗いした。角膜を、プロバラカイン H C 1 眼科用局所麻酔溶液 (0.5 %) (フロリダ州タンパ、ボシュ・アンド・ローム・ファーマシューティカルズ) の 1 から 2 滴で洗浄した。ついでこのラットを、解剖顕微鏡の下に置き、角膜表面に焦点を合わせた。ダイアモンドブレードナイフを用いて、角膜の中線に対して垂直切開を行なった。間質の連結組織層を分離するために、細いハサミを用いてポケットを作り、眼の角膜輪部の方へトンネルを開けた。このポケットの頂点と角膜輪部との間の距離は、約 1.5 mm であった。ポケットが作られた後、浸漬されたニトロセルロースディスクフィルター (ミシガン州アン・アーバーのゲルマン・サイエンシーズ (G e l m a n S c i e n c e s , A n n A r b o r M I ) ) を、このポケットのへりの下に挿入した。この外科的処置を両眼に行なった。r H u - b F G F 浸漬ディスクを、右眼の中に入れ、r H u - V E G F 浸漬ディスクを、左眼の中に入れた。ビヒクル浸漬ディスクを両眼に入れた。このディスクを、輪部血管から所望の距離のところの定位置に押し入れた。乾燥および感染を防ぐために、眼科用抗生物質軟膏を眼に塗布した。7 日後、これらのラットを、C O<sub>2</sub> 窒息によって安樂死させ、これらの眼を摘出した。眼の網膜半球に窓を開けて (w i n d o w ) 、固定を容易にし、この眼を、一晩ホルマリンに入れた。

### 【0228】

死後の側面：固定装置における 24 時間後、細いピンセットおよびかみそりの刃を用いて、該角膜区域を眼から切開して取り出した。網膜半球を切り取り、レンズを抽出して捨てた。角膜ドームを二等分し、過剰な角膜を切り取った。ついで虹彩、結膜、および関連する輪部腺を、注意して細かく切って取り去った。ディスク、角膜輪部、および新血管形成の全帶域を含む 3 × 3 mm 正方形を生じるために、最終切断を行なった。

### 【0229】

全体の画像の記録：角膜標本を、ニコン S M Z - U 立体顕微鏡 (A. G. H e i n z ) 上に取り付けられたソニーの C a t s E y e D K C 5 0 0 0 カメラ (カリフォルニア州アービン (I r v i n e , C A ) の A. G. ハインツ (H e i n z ) ) を用いてデジタル撮影した。これらの角膜を蒸留水中に沈め、透照によって約 5.0 直径の拡大で撮影した。

### 【0230】

画像分析：切り取った後、ホールマウント角膜から収集したデジタル顕微鏡写真を用いて、量的終点 (n u m e r i c a l e n d p o i n t s ) を発生させ、メタモーフ (M e t a m o r p h ) 画像分析システム (ペンシルベニア州ウエスト・チェスターのユニバーサル・イメージング・コーポレーション (U n i v e r s a l I m a g i n g C o r p o r a t i o n , W e s t C h e s t e r P A ) ) での画像分析のために用いた。3 つの測定を行なった。すなわち、角膜輪部からのディスク配置の距離、ディスク配置

10

20

30

40

50

距離の中点における 2.0 mm 垂直線と交差する血管の数、および閾値決定 (thresholding) によって決定された拡散のパーセント血管面積である。

### 【0231】

一般的配合物：

PBS ピヒクル中の 0.1% BSA : 0.025 g の BSA を、滅菌 1×リン酸緩衝生理食塩水 25.0 mL へ添加し、完全に溶解するまで静かに振とうし、0.2 μm で濾過した。個々の 1.0 mL サンプルを、25 個の単回使用ガラス瓶中にアリコートし、使用するまで -20°C で保存した。rHu-bFGF ディスクのためには、この 0.1% BSA 溶液のガラス瓶を、室温で解凍させておいた。ひとたび解凍したら、DTT の 100 mM 保存溶液 10 μL を、1 mL BSA ガラス瓶へ添加し、0.1% BSA 中の 1 mM DTT の最終濃度を生じた。

### 【0232】

rHu-VEGF 希釈：

ディスク移植手術に先立って、上記の 0.1% BSA ピヒクル 23.8 μL を、10 μg の rHu-VEGF 凍結乾燥ガラス瓶に添加し、10 μM の最終濃度を生じた。

### 【0233】

rHu-bFGF : 180 ng / μL の保存濃度：

R&D の rHu-bFGF : 25 μg のガラス瓶凍結乾燥ガラス瓶へ、上記の適切なピヒクル 139 μL を添加した。この [180 ng / μL] の保存ガラス瓶 13.3 μL へ、ピヒクル 26.6 μL を添加し、3.75 μM 濃度の最終濃度を生じた。

### 【0234】

ニトロ-セルロースディスク調製：20 ゲージ針の先端を正方形に切り取り、エメリーリング紙で丸みをつけて、パンチを作り出した。ついでこの先端を用いて、ニトロセルロースフィルター紙シート（ゲルマン・サイエンシーズ）から約 0.5 mm 直径のディスクを切り取った。調製されたディスクを、ついで PBS ピヒクル中 0.1% BSA、10 μM rHu-VEGF（ミネソタ州ミネアポリス、R&D システムズ）、または 3.75 μM の rHu-bFGF のいずれかの溶液が入っているエッペンドルフマイクロヒュージ管の中に入れ、使用前に 45 から 60 分間浸漬させておいた。各々のニトロセルロースフィルターディスクは、約 0.1 μL の溶液を吸収する。

### 【0235】

このラットマイクロポケットアッセイにおいて、本発明の化合物は、50 mg / kg / 日未満の用量で、脈管形成を阻害するであろう。

### 【0236】

腫瘍モデル

A431 細胞 (ATCC) を、培養中に膨張させ、収集し、生後 5 から 8 週のメスヌードマウス (CD1 nu / nu、チャールズ・リバー・ラブス (Charles River Labs)) (n = 5 から 15) に皮下注射する。チューブによる経口投与 (10 から 200 mpk / 用量) による化合物のこの後の投与は、腫瘍細胞抗原投与後 0 から 29 日からのいずれかの時点で開始し、実験の間、一般に 1 日 1 回から 2 回続行する。腫瘍成長の進行は、三次元キャリパー測定によって追跡し、時間の関数として記録する。当初の統計分析は、分散の反復測定分析 (RM ANOVA) によって行ない、ついで多重比較のために、シェフェの事後テストを行なう。ピヒクル単独 (オラ-プラス (Ora-Plus)、pH 2.0) は、負の対照である。本発明の化合物は、150 mpk 未満の用量で活性である。

### 【0237】

ラットのアジュバント関節炎モデル：

ラットアジュバント関節炎モデル (Pearson, Proc. Soc. Exp. Biol. 91 : 95 - 101 (1956)) を用いて、式 I の化合物、またはこれらの塩の抗関節炎活性をテストする。アジュバント関節炎は、2 つの異なる投薬スケジュールを用いて治療することができる：(i) アジュバントでの免疫化の開始時（予防的投薬）；ま

10

20

30

40

50

たは関節炎応答が既に確立された15日目から（治療的投薬）。好ましくは治療的投薬スケジュールが用いられる。

#### 【0238】

##### ラットのカラゲーナン誘発された痛覚脱失テスト

ラットのカラゲーナン痛覚脱失テストを、Hargreavesら、Pain, 32: 77 (1988) によって本質的に記載されている材料、試薬、および手順を用いて実施した。オスのスプラグ-ドーリーラットを、カラゲーナンの脚パッド浮腫テストについて以前に記載されているように処理した。カラゲーナンの注射の3時間後、これらのラットを、床の下に配置可能な放射熱源として高強度ランプを有する、透明な床を備えた特別なプレキシガラス容器の中に入れた。最初の20分間後、注射された脚か、または対側の注射されていない脚のどちらかで、熱刺激を開始した。光が足の引っ込めによって遮られた時、光電池がランプおよびタイマーを消した。ラットがこの足を引っ込めるまでの時間を、ついで測定した。引っ込め潜伏時間（秒）を、対照および薬品処理されたグループについて測定し、痛覚過敏足の引っ込めのパーセント阻害を決定した。

#### 【0239】

##### 配合物

同様にこの発明の中に、1つまたはそれ以上の非毒性の医薬適合性のキャリヤおよび/または希釈剤および/またはアジュバント（本明細書においては集合的に「キャリヤ」材料として呼ばれる）、および所望であればほかの活性成分とともに、式Iの活性化合物を含んでいる医薬組成物の一種も含まれる。本発明の活性化合物は、適切な経路で、好ましくはこのような経路に適した医薬組成物の形態で、および意図された治療に効果的な用量で投与することができる。本発明の化合物および組成物は、例えば経口、粘膜、局所、直腸、肺から、例えば吸入スプレーによって、または血管内、静脈内、腹膜内、皮下、筋肉内、胸骨内、および注入技術を包含する非腸管的に、従来の医薬適合性のキャリヤ、アジュバント、およびビヒクリルを含有する投薬単位配合物として投与されてもよい。

#### 【0240】

この発明の製薬的に活性な化合物は、ヒトおよびほかの哺乳動物を包含する患者への投与のための医薬を生産するために、従来の製薬学方法にしたがって加工処理することができる。

#### 【0241】

経口投与のためには、この医薬組成物は、例えばタブレット、カプセル、懸濁液、または液体の形態にあってもよい。この医薬組成物は好ましくは、活性成分の特定量を含有する投薬単位の形態で行なわれる。このような投薬形態の例は、タブレットまたはカプセルである。例えばこれらは、約1から2,000mg、好ましくは約1から500mg、または5から1,000mgの量の活性成分を含有してもよい。ヒトまたはほかの哺乳動物に適した一日用量は、患者の状態およびほかの要因に応じて、様々に変えることができるが、もう一度確認すると、日常的な方法を用いて決定することができる。

#### 【0242】

投与される化合物の量、およびこの発明の化合物および/または組成物で疾病状態を治療するための投薬計画は、被験者の年齢、体重、性、および病状、疾病的型、疾病的重症度、投与経路および頻度、および用いられる特定の化合物を包含する多様な要因による。したがって投薬計画は、幅広く様々であってもよいが、標準的方法を用いて日常的に決定することができる。約0.01から500mg/kg、好ましくは約0.1から約50mg/kg、より好ましくは約0.1から約20mg/kg体重の一日用量が適切である。この一日用量は、一日あたり1から4用量として投与することができる。

#### 【0243】

治療目的のために、この発明の活性化合物は、指示された投与経路に適した1つまたはそれ以上のアジュバントと通常組合わされる。口から投与されるならば、これらの化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネ

10

20

30

30

40

50

シウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、ナトリウムアルギネート、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコールと混合し、ついで便利な投与のためにタブレット化するか、またはカプセル化されてもよい。このようなカプセルまたはタブレットは、ヒドロキシブリビルメチルセルロース中の活性化合物の分散液として供給することができるので、制御放出配合物を含有してもよい。

#### 【0244】

乾癬およびほかの皮膚の状態の場合、この発明の化合物の局所調製物を、一日2から4回、患部へ塗布することが好ましいであろう。

#### 【0245】

局所投与に適した配合物は、皮膚を通る浸透に適した液体または半液体調製物（例えば塗布薬、ローション、軟膏、クリーム、またはペースト）、および眼、耳、または鼻への投与に適した滴下薬を包含する。本発明の化合物の活性成分の適切な局所用量は、一日1から4回、好ましくは1回または2回投与される0.1mgから150mgである。局所投与のためには、活性成分は、この配合物0.001から10%w/w、例えば1から2重量%を含んでいてもよい。ただしこれは、10%w/wもの多量を含んでいてもよいが、好ましくは配合物をせいぜい5%w/w、より好ましくは0.1から1%含んでいる。

#### 【0246】

軟膏中に配合された時、活性成分は、パラフィン系または水混和性軟膏ベースとともに用いることができる。または、活性成分は、水中油クリームベースとともにクリーム中に配合されてもよい。所望であれば、クリームベースの水相は、例えば多価アルコール少なくとも30%w/w、例えばプロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール、およびこれらの混合物を含んでいてもよい。局所配合物は望ましくは、皮膚またはほかの患部を通る活性成分の吸収または浸透を強化する化合物を含んでいてもよい。このような皮膚浸透向上剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連類似体が含まれる。

#### 【0247】

この発明の化合物はまた、経皮器具によって投与することもできる。好ましくは経皮投与は、リザーバ(réservoir)および多孔質膜型か、または固体マトリックス種のどれかのパッチを用いて実施されるであろう。どの場合も、活性剤は、リザーバまたはマイクロカプセルから膜を通って連続的に、受容者の皮膚または粘膜と接触している、活性剤透過性接着剤中に送達される。活性剤が、皮膚を通って吸収されるならば、活性剤の制御され、予め決定された流が、受容者へ投与される。マイクロカプセルの場合、カプセル化剤もまた、膜として機能しうる。

#### 【0248】

この発明のエマルジョンの油相は、公知のように公知の成分から構成されてもよい。この相は、単に乳化剤を含んでいてもよいが、これは、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪または油との混合物、または脂肪および油の両方との混合物を含んでいてもよい。好ましくは親水性乳化剤が、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含まれている。油および脂肪の両方を含むことも好ましい。ともに、安定剤をともなうかまたはともなわない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、ワックスは油および脂肪とともにいわゆる乳化軟膏ベースを構成し、これは、クリーム配合物の油性分散相を形成する。本発明の配合物への使用に適した乳化剤およびエマルジョン安定剤は、ツイーン60、スパン80、セトステアリルアルコール、ミリストルアルコール、グリセリルモノステアレート、ナトリウムラウリルスルフェート、グリセリルジステアレートを単独で、またはワックスとともに、または当分野において周知のほかの材料とともに含んでいる。

#### 【0249】

この配合物に適した油または脂肪の選択は、所望の化粧品特性の達成に基づいている。この理由は、製薬エマルジョン配合物に用いられているように見える大部分の油中の活性化合物の溶解性が、非常に低いからである。したがってクリームは好ましくは、チューブ

10

20

30

40

50

またはほかの容器からの漏れを避けるために、適切なコンステンシーを有する、ベタベタせず、非汚染性の洗浄可能な製品であるべきである。直鎖または分岐鎖、一または二塩基性アルキルエステル、例えばジ-イソアジペート、イソセチルステアレート、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリストート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルステアレート、2-エチルヘキシリパルミテート、または分岐鎖エステルのブレンドが用いられてもよい。これらは、必要とされる特性に応じて、単独でまたは組合せて用いられてもよい。または、高融点脂質、例えば白色ソフトパラフィンおよび／または液体パラフィン、またはほかの無機油を用いることができる。

## 【0250】

眼への局所投与に適した配合物にはまた、活性成分が適切なキャリヤ、特に活性成分用の水性溶媒中に溶解または懸濁されている点眼剤が含まれる。これらの活性成分は好ましくは、このような配合物中に、0.5から20%、有利には0.5から10%、特に約1.5%w/wの濃度で存在する。

## 【0251】

腸管外投与用配合物は、水性または非水性等張性滅菌注射溶液または懸濁液の形態にあってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用配合物における使用のために記載されたキャリヤまたは希釈剤の1つまたはそれ以上を用いて、またはほかの適切な分散剤または湿润剤および懸濁剤を用いることによって、滅菌粉末またはグラニュールから調製することができる。これらの化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガム、および／または様々な緩衝液中に溶解されてもよい。ほかのアジュバントおよび投与方法が、製薬業において周知であり、広く知られている。活性成分はまた、生理食塩水、デキストロース、または水を包含する適切なキャリヤを有するか、またはシクロデキストリン（すなわちカプティゾル（Captisol）、共溶媒可溶化（すなわちプロピレングリコール）、またはミセル可溶化（すなわちツイーン80）をともなう組成物として、注射によって投与されてもよい。

## 【0252】

この滅菌注射可能な調製物はまた、非毒性の腸管外に許容しうる希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能な溶液または懸濁液であってもよく、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。用いることができる許容しうるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リングル液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらには、滅菌固定油が、溶媒または懸濁媒質として便利に用いられる。この目的のために、合成モノ-またはジグリセリドを包含するあらゆる無刺激性固定油を用いることができる。さらには、脂肪酸、例えばオレイン酸が、注射可能な物質の調製において用途を見出す。

## 【0253】

肺投与のためには、この医薬組成物は、エアゾールの形態で、または乾燥粉末エアゾールを包含する吸入器を用いて投与されてもよい。

## 【0254】

この薬品の直腸投与のための座薬は、この薬品と、適切な非刺激性賦形剤、例えば常温で固体であるが、直腸温度で液体であり、したがって直腸で溶けて薬品を放出するようなカカオバターおよびポリエチレングリコールとを混合することによって調製することができる。

## 【0255】

これらの医薬組成物は、従来の製薬操作、例えば滅菌に付されてもよく、および／または従来のアジュバント、例えば防腐剤、安定剤、湿润剤、乳化剤、緩衝剤などを含有してもよい。タブレットおよびビルは、さらには腸溶コーティングを用いて調製することができる。このような組成物はまた、アジュバント、例えば湿润剤、甘味料、風味料、および香料を含んでいてもよい。

## 【0256】

10

20

30

40

50

前記のことは、単に本発明を例証するものであり、本発明を、開示された化合物に制限する意図はない。当業者には明白な変形例および変更は、添付クレーム中に規定された本発明の範囲および性質の中に含まれるものとする。

【0257】

前記の説明から、当業者は、この発明の本質的特徴を容易に確認することができ、この精神および範囲から逸脱することなく、これを様々な用途および状態に適合させるために、本発明の様々な変更および修正を行なうことができる。

【0258】

本発明の化合物が、本発明にしたがって投与された時、許容しえない毒性効果は予想されない。

10

【0259】

すべての記載された引例、特許、出願、および出版物は、本明細書に記載されているかのように、この全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2004/027762

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>   |  |  |
| IPC 7 C07D401/12 C07D471/04 C07D487/04 C07D401/14 C07D409/14<br>C07D217/24 A61K31/4375 A61K31/4709 A61K31/4704 A61K31/498<br>A61K31/4985   |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>  |  |  |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>IPC 7 C07D  |  |  |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  |  |  |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |  |  |
| Category °   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                   | Relevant to claim No.  |
| A  | WO 02/068406 A (AMGEN INC)<br>6 September 2002 (2002-09-06)<br>page 66, line 18 - line 25<br>claim 1 | 1,48,56,<br>57   |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.  |  | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. |
| ° Special categories of cited documents :  |  |  |
| 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance   |  |  |
| 'E' earlier document but published on or after the International filing date   |  |  |
| 'L' document which may throw doubt on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  |  |  |
| 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means   |  |  |
| 'P' document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed   |  |  |
| *?* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  |  |  |
| *X* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone   |  |  |
| *Y* document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |  |  |
| *&* document member of the same patent family  |  |  |
| Date of the actual completion of the International search  | Date of mailing of the International search report   |  |
| 6 December 2004  | 15/12/2004   |  |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl<br>Fax: (+31-70) 340-3016  | Authorized officer<br><br>Fanni, S   |  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

|                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| International application No. | PCT/US2004/027762 |
|-------------------------------|-------------------|

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- t.  Claims Nos.: 48-55 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 48-55 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/US2004/027762

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) |    | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----|------------------|
| WO 02068406                            | A 06-09-2002     | US 2003195230           | A1 | 16-10-2003       |
|  |                  | BG 108013               | A  | 30-04-2004       |
|  |                  | CA 2434178              | A1 | 06-09-2002       |
|  |                  | CZ 20031883             | A3 | 14-07-2004       |
|  |                  | EE 200300325            | A  | 15-12-2003       |
|  |                  | EP 1467721              | A2 | 20-10-2004       |
|  |                  | HU 0302719              | A2 | 28-11-2003       |
|  |                  | JP 2004527499           | T  | 09-09-2004       |
|  |                  | SK 8742003              | A3 | 02-03-2004       |
|  |                  | WO 02068406             | A2 | 06-09-2002       |
|  |                  | US 2003203922           | A1 | 30-10-2003       |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.                    | F I           | テーマコード(参考) |
|--------------------------------|---------------|------------|
| <b>A 6 1 P 9/00 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 9/00  |            |
| <b>A 6 1 P 29/00 (2006.01)</b> | A 6 1 P 29/00 |            |
| <b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>  | A 6 1 P 9/10  |            |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,M,A,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 テグリー,クリストファー

アメリカ合衆国、カリフォルニア・91360、サウザンド・オーツ、サンダーヘッド・ストリート・478

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC15 CC28 DD12 EE01

4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK05 LL01 PP14

4C086 AA01 AA03 BC30 BC41 CB05 GA06 GA08 MA01 MA04 NA14

ZA33 ZA36 ZA40 ZB11 ZB26