

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5805652号
(P5805652)

(45) 発行日 平成27年11月4日(2015.11.4)

(24) 登録日 平成27年9月11日(2015.9.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 471/04	(2006.01)	C07D 471/04	1 O 1
A61K 31/337	(2006.01)	C07D 471/04	C S P
A61K 31/427	(2006.01)	A61K 31/337	
A61K 31/136	(2006.01)	A61K 31/427	
A61K 31/573	(2006.01)	A61K 31/136	

請求項の数 15 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-541335 (P2012-541335)
(86) (22) 出願日	平成22年11月17日(2010.11.17)
(65) 公表番号	特表2013-512263 (P2013-512263A)
(43) 公表日	平成25年4月11日(2013.4.11)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2010/006993
(87) 國際公開番号	W02011/063907
(87) 國際公開日	平成23年6月3日(2011.6.3)
審査請求日	平成25年11月11日(2013.11.11)
(31) 優先権主張番号	09075527.3
(32) 優先日	平成21年11月30日(2009.11.30)
(33) 優先権主張國	歐州特許庁(EP)

(73) 特許権者	512137348 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシェレンクテル・ハフツング Bayer Intellectual Property GmbH ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート-ノーベル-シュトラーセ10番
(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

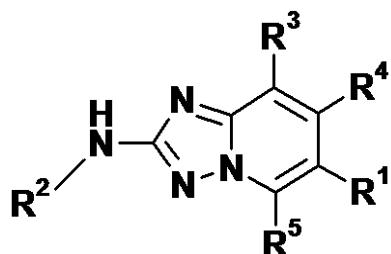
(54) 【発明の名称】置換トリアゾロピリジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(I)の化合物：

【化 1】



10

(I)

[式中：

R¹は、アリール基を表す、

- これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている：

R⁶-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-

20

、R⁶-O-、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、-OC(=O)-R⁶、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R⁷)C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-C(=O)N(H)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)-、R⁶-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R⁷)S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)NR⁶R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R⁷)S(=O)₂R⁶、-S(=O)=N(R⁶)R⁷、-S(=O)(=N(R⁷)R⁶)R⁷；

および

-これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、R⁸-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)=N(R⁸)R⁷、-S(=O)(=N(R⁷)R⁸)R⁷；

R²はアリール基またはヘテロアリール基を表し、これは所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、R⁸-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、-O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂N(H)R⁸、-S(=O)₂NR⁸R⁷、-S(=O)=N(R⁸)R⁷、-S(=O)(=N(R⁷)R⁸)R⁷；

R³は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、アミノ、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、ハロ-C₂-C₆-アルケニル-、ハロ-C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、またはハロ-C₃-C₆-シクロアルキル基を表す；

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、アミノ、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、ハロ-C₂-C₆-アルケニル-、ハロ-C₂-C₆-アルキニル-、C₃-

10

20

30

40

50

C_6 -シクロアルキル-、またはハロ- C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；

R^5 は、 C_1-C_6 -アルキル基を表し、これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-O-；

R^6 は、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3～10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_q-(C_3-C_6 -シクロアルキル)、-(CH₂)_q-(3～10員ヘテロシクリル)、-(CH₂)_q-アリール、または-(CH₂)_q-ヘテロアリールから選択される基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、R⁸-(C_1-C_6 -アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C_1-C_6 -アルコキシ)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)-、R⁸-(C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)-O-、アリール-、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-S(=O)₂NR⁸R⁷、-S(=O)(=N(R⁸))R⁷、-S(=O)(=N(R⁷))R⁸、-N=S(=O)(R⁸)R⁷；

R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；

または

NR^6R^7 は、共に3～10員ヘテロシクリル基を表し、これは、所望により同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-または C_3-C_6 -シクロアルキル-により1回以上置換される；

R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；

n 、 m 、 p は、各々独立して、0、1、2、3、4、または5の整数を表す；

q は、0、1、2または3の整数を表す]

あるいはその立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物。

【請求項2】

請求項1記載の化合物：

[式中、 R^1 は、アリール基を表す、

-これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている：

$R^6-(C_1-C_6-\text{アルキル})-$ 、 $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^6-(C_1-C_6-\text{アルコキシ})-$ 、 $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^6-(C_1-C_6-\text{アルコキシ}-C_1-C_6-\text{アルキル})-$ 、 $R^6-(C_1-C_6-\text{アルコキシ}-C_1-C_6-\text{アルキル})-O-$ 、 R^6-O- 、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、-OC(=O)-R⁶、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R⁷)C(=O)R⁶、-N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷、-N(R⁶)R⁷、-C(=O)N(H)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)-、R⁶-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R⁷)S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)NR⁶R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R⁷)S(=O)R⁶、-S(=O)NR⁶R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R⁷)S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)NR⁶R⁷；

$= O)_2 N(H) R^6$ 、 $-S(=O)_2 N(R^6)R^7$ 、 $-S(=O)(=N(R^6))R^7$ 、 $-S(=O)(=N(R^7))R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^6)R^7$ ；ならびに

- これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})-O-$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)(=N(R^8))R^7$ 、 $-S(=O)(=N(R^7))R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^2 は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})-O-$ 、 $O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=N(R^8))R^7$ 、 $-S(=O)(=N(R^7))R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、 C_1-C_4 -アルキル-、ハロ- C_1-C_4 -アルキル-、または C_1-C_4 -アルコキシ基を表す；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、または C_1-C_6 -アルコキシ基を表す；

R^5 は、 C_1-C_6 -アルキル基を表し、これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- ；

R^6 は、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_q-(3\sim 10\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-(CH_2)_q\text{-アリール}$ 、または $-(CH_2)_q\text{-ヘテロアリール}$ から選択される基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)$ ；

10

20

30

40

50

$H)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6-\text{アルコキシ}-C_1-C_6-\text{アルキル})-$ 、 $R^8-(C_1-C_6-\text{アルコキシ}-C_1-C_6-\text{アルキル})-O-$ 、アリール-、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；
 R⁷は、水素原子、C₁-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表す；あるいは、

N R⁶ R⁷は、共に3~10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル-により1回以上置換されていてもよい；

R⁸は、水素原子、C₁-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表す；

n、m、pは、各々独立して0、1、2、または3の整数である；

qは、0、1、2または3の整数を表す]、

あるいはその立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物。

【請求項3】

請求項1または2記載の化合物：

[式中、R¹は、アリール基を表す、

-これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている：

$R^6-(C_1-C_6-\text{アルキル})-$ 、 $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^6-(C_1-C_6-\text{アルコキシ})-$ 、 $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^6-(C_1-C_6-\text{アルコキシ}-C_1-C_6-\text{アルキル})-O-$ 、 R^6-O- 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-OC(=O)-R^6$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 R^6-S- 、 $R^6-S(=O)_2-$ 、 $R^6-S(=O)R^6$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)(=NR^6)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^6)R^7$ ；ならびに

-これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、R⁸-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、R⁸-O-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $R^8-S(=O)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$

10

20

40

50

$S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^2 は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})$ -、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})$ -、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})$ -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})$ - O -、 $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)$ -、 $R^8-S(=O)_2$ -、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^3 、 R^4 は、水素原子を表す；

R^5 は、 C_1-C_6 -アルキル基を表し、これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-；

R^6 は、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_q-(3\sim 10\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-(CH_2)_q$ -アリール、または $-(CH_2)_q$ -ヘテロアリールから選択された基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})$ -、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})$ -、 $R^8-(CH_2)_n(CHO)H(CH_2)_p-O$ -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})$ -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ-}C_1-C_6\text{-アルキル})$ - O -、アリール-、 R^8-O -、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)$ -、 $R^8-S(=O)_2$ -、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；あるいは、

NR^6R^7 は、共に3~10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-または C_3-C_6 -シクロアルキル-により1回以上置換されていてもよい；

R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；

n は、0 または 1 の整数を表す；

m は、0、1 または 2 の整数を表す；

10

20

30

40

50

p は、1 または 2 の整数を表す；

q は、0、1 または 2 の整数を表す]、

あるいは、その立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物。

【請求項 4】

請求項 1、2 または 3 いずれか一項記載の化合物：

[式中、R¹は、フェニル基を表す、

- これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により 1 回以上置換されている：

R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁶-O-、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、-N(H)C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-C(=O)N(H)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、および 10

- これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により 1 回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル-、-N(H)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-N(H)S(=O)₂R⁸；

R²は、アリール基を表し、これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により 1 回以上置換されていてもよい：ハロ-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、-O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-S(=O)₂N(H)R⁸、-S(=O)₂NR⁸R⁷； 20

R³、R⁴は、水素原子を表す；

R⁵は、C₁-C₆-アルキルを表す；

R⁶は、C₃-C₆-シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_q-(C₃-C₆-シクロアルキル)、-(CH₂)_q-(3~10員ヘテロシクリル)、-(CH₂)_q-アリール、または-(CH₂)_q-ヘテロアリールから選択された基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により 1 回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-； 30

R⁷は、水素原子、C₁-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表す；あるいは、

NR⁶R⁷は、共に3~10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により、同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル-により 1 回以上置換されていてもよい； 40

R⁸は、水素原子、C₁-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表す；

n は、0 または 1 の整数を表す；

q は、0、1 または 2 の整数を表す]、

あるいは、その立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物。 50

【請求項 5】

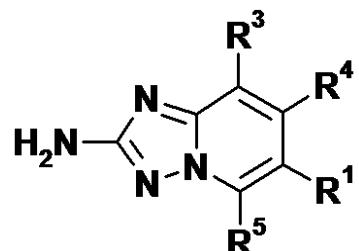
N - (4 - {2 - [(2 - シアノフェニル)アミノ]-5 - メチル[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5 - a]ピリジン-6 - イル}フェニル)-2 - フェニルアセトアミドである、請求項1、2、3または4いずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物の製造方法であって、

一般式(5)の中間体化合物：

【化2】



10

(5)

(式中、R¹、R³、R⁴、およびR⁵は、請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物について規定したとおりである)

20

を、一般式(5a)：

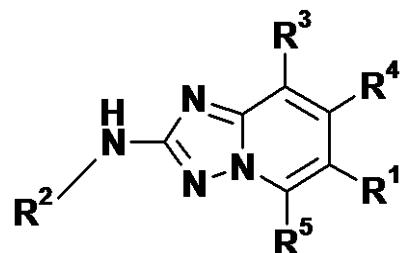
R²-Y

(5a)

(式中、R²は、請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物について規定したとおりであり、Yはハロゲン原子またはトリフルオロメチルスルホニルオキシまたはノナフルオロブチルスルホニルオキシ基を表す)のハロゲン化アリールと反応させて、

一般式(I)の化合物：

【化3】



30

(I)

(式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物について規定したとおりである)

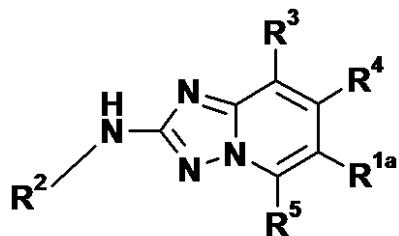
40

を提供する、方法。

【請求項 7】

請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物の製造方法であって、一般式(7)の中間体化合物：

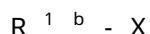
【化4】



(7)

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物について規定したとおりであり、 R^{1a} は、 $-\text{NH}_2$ 置換基が結合したアリール基である)を、

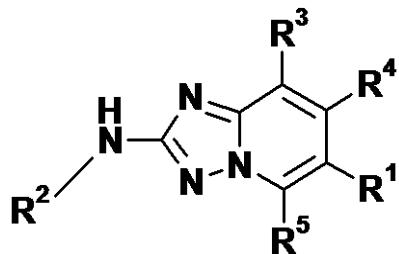
一般式の化合物：



(7a)

(式中、 R^{1b} は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$ であり、該 X は $\text{R}^{1b} - \text{X}$ 化合物(7a)の R^{1b} を、カップリング反応により、化合物(7)のアリール基 R^{1a} に結合した $-\text{NH}_2$ 置換基上で、カップリングさせ、こうして該 X を該 R^{1a} に置換することができる好適な官能基である)と反応させて、一般式(I)の化合物：

【化5】



10

20

30

(I)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物について規定したとおりである)を提供する、方法。

【請求項8】

請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物、ならびに医薬上許容し得る希釈剤または担体を含む、医薬組成物。

【請求項9】

以下のものを含む医薬的組合せ剤：

- 1以上の請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物；および

- 1以上の後記から選択される剤：タキサン；エポシロン；ミトキサントロン；プレジニソロン(Prednisolone)；デキサメタゾン；エストラムスチン；ビンプラスチン；ビンクリスチン；ドキソルビシン；アドリアマイシン；イダルビシン；ダウノルビシン；ブレオマイシン；エトポシド；シクロホスファミド；イホスファミド；プロカルバジン；メルファラン；5-フルオロウラシル；カペシタピン；フルダラビン；シタラビン；Ara-C；2-クロロ-2'-デオキシアデノシン；チオグアニン；抗アンドロゲン；ボルテゾミブ；プラチナ誘導体；クロラムブシリル；メトトキサレート；およびリツキシマブ。

【請求項10】

ドセタキセル、パクリタキセル、タキソール、イクサベピロン、パツピロン、サゴビロ

40

50

ン、フルタミド、酢酸シプロテロン、ピカルタミド、シスプラチンおよびカルボプラチンから選択される1以上の剤を含む、請求項9記載の医薬的組合せ剤。

【請求項11】

疾患の予防または処置のための医薬であって、請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を含む、医薬。

【請求項12】

疾患が、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答に関する疾患である、請求項11に記載の医薬。

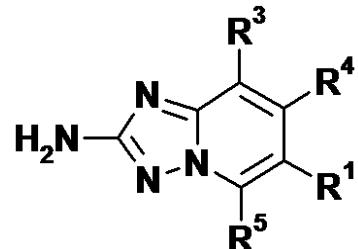
【請求項13】

制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答に関する疾患が、血液がん、固形腫瘍および/またはその転移腫瘍である、請求項12に記載の医薬。

【請求項14】

一般式(5)の化合物：

【化6】



10

20

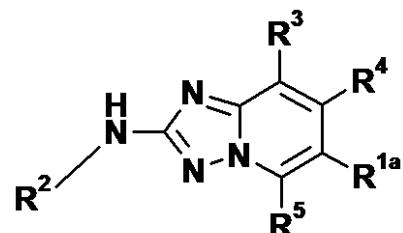
(5)

(式中、R¹、R³、R⁴、およびR⁵は、請求項1～5いずれか一項記載の一般式(I)の化合物について規定したとおりである)。

【請求項15】

一般式(7)の化合物：

【化7】



30

(7)

40

(式中、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求項1～5のいずれか一項記載の一般式(I)の化合物について規定したとおりのものであり、R^{1a}は、-NH₂置換基が結合したアリール基である)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、本明細書に記載および規定したとおりの一般式(I)のトリアゾロピリジン化合物、該化合物の製造方法、該化合物を含む医薬組成物および組合せ、疾患の処置または予防のための医薬組成物を製造するための該化合物の使用、ならびに該化合物の製造において有用な中間体化合物に関する。

50

【背景技術】

【0002】

発明の背景

本発明は、Mps-1(単極紡錘体:Monopolar Spindle 1)キナーゼ(チロシンスレオニンキナーゼ、TTKとしても知られる)を阻害する合成化合物に関する。Mps-1は、有糸分裂チェックポイントの活性化(紡錘体チェックポイント、紡錘体形成チェックポイントとしても知られる)において重要な役割を担う二重特異性Ser/Thrキナーゼであり、これにより有糸分裂中の適切な染色体を分離させる[Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]。各々の分割細胞は、複製された染色体を2つの娘細胞へと均等な分割を確実に行わなければならない。有糸分裂を開始すると、染色体は、その動原体にて紡錘体装置の微小管に付着される。有糸分裂チェックポイントは、付着していない動原体が存在する限り活性であり、有糸分裂細胞が後期に移行することを防止して、付着されていない染色体にて細胞分配を完了させるという監視機構である[Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, BioChemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A and Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]。一旦全ての動原体が、有糸分裂紡錘体と正しい二方向性、即ち二極性の様式で付着されると、このチェックポイントは目的が果たされ、細胞は後期に進み、有糸分裂の間進行する。有糸分裂チェックポイントは、MAD(有糸分裂停止欠陥、MAD 1-3)およびBub(ベンゾイミダゾールにより阻害されない発芽、Bub 1-3)ファミリーのメンバー、モータータンパク質CENP-E、Mps-1キナーゼならびに他の成分を包含する多数の主要タンパク質の複雑なネットワークからなり、これらの多くは細胞(例えば、癌細胞)および組織を増殖する際に過剰発現されている[Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]。有糸分裂チェックポイントのシグナル伝達におけるMps-1キナーゼ活性の主な役割は、shRNA-サイレンシング、遺伝生化学ならびにMps-1キナーゼの化学的阻害剤により示されてきた[Jelluma N et al., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH et al., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK et al., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72]。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

異数性および腫瘍形成と不完全であるが低下した有糸分裂チェックポイント機能とを関連づける十分な証拠がある[Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]。これに対して、有糸分裂チェックポイントの完全な阻害は、重度の染色体誤分配および腫瘍細胞におけるアポトーシスの誘導をもたらすと認識されている[Kops GJ et al., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M and Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M and Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]。それ故に、有糸分裂チェックポイントのMps-1キナーゼまたは他の成分の薬理阻害による有糸分裂チェックポイントの停止は、固体腫瘍、例えば、癌腫および肉腫および白血病およびリンパ性悪性疾患または制御されていない細胞性増殖に関連する他の疾患をふくむ増殖性疾患の処置のための新規方法を示す。

【0004】

WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd)は、免疫疾患、炎症疾患またはアレルギー性疾患を処置または予防するための、キナーゼ阻害剤、特にITKまたはPI3Kの阻害剤としてのトリアゾール誘導体に関する。該トリアゾール誘導体は、位置2にてアミド、尿素または脂肪族アミン置換基を有するものとして例示される。

【0005】

WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited)は、AXLレセプターチロシンキナーゼ機能を阻害する[1, 2, 4]-トリアゾロ-[1, 5-a]-ピリジンおよび[1, 2, 4]-トリアゾロ-[1, 5 - c]-ピリミジン化合物に関し、また癌などの増殖条件を含めたAXLレセプターチロシンキナーゼ機能等の阻害により緩和されるAXLレ

セプターチロシンキナーゼにより媒介される該疾患および症状の処置に関する。該化合物は、該化合物の5位に置換基および2位に置換基を持つものとして例示される。

【0006】

しかしながら、上記した本分野の先行技術の記述には、後記“本発明の化合物”またはその薬理活性として本明細書に記述かつ規定したような本発明の一般式(I)の特定のトリアゾロピリジン化合物、またはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を記述したものはない。これは本発明の基礎を構成するもので、本発明の該化合物は驚くべきかつ有利な特性を有するということが見出された。

【発明の効果】

10

【0007】

特に、本発明の該化合物は、驚くべきことにMps-1キナーゼを効果的に阻害することが見出され、そのため制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答に関する疾患、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞炎症性応答を伴う疾患の処置または予防のために使用することができ、特に、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、あるいは不適切な細胞炎症性応答は、Mps-1キナーゼなどにより媒介されるものであって、例えば、血液腫瘍、固体腫瘍、および/またはその転移など、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに/またはその転移である。

20

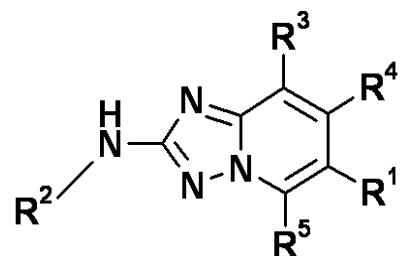
【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の詳細)

第一の態様に従って、本発明は一般式(I)の化合物:

【化1】



30

(I)

式中:

R¹は、アリール基を表し、

- これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている:

40

R⁶-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、R⁶-O-、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、-OC(=O)-R⁶、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R⁷)C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-C(=O)N(H)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)-、R⁶-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R⁷)S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)NR⁶R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R⁷)S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)(=N)R⁶R⁷、-S(=O)(=N)R⁷R⁶、-N=S(=O)(R⁶)R⁷;

50

および

- これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、R⁸-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、-S(=O)(=NR⁷)R⁸；

R²はアリール基またはヘテロアリール基を表す、これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、R⁸-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、-O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、-N=S(=O)(R⁸)R⁷；

R³は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、アミノ、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、ハロ-C₂-C₆-アルケニル-、ハロ-C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、またはハロ-C₃-C₆-シクロアルキル基を表す；

R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、アミノ、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルキル-、C₁-C₄-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルコキシ-C₁-C₄-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-、ハロ-C₂-C₆-アルケニル-、ハロ-C₂-C₆-アルキニル-、C₃-C₆-シクロアルキル-、またはハロ-C₃-C₆-シクロアルキル基を表す；

R⁵は、C₁-C₆-アルキル基を表し、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-O-；

R⁶は、C₃-C₆-シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-(CH₂)_q-(C₃-C₆-シクロアルキル)、-(CH₂)_q-(3~10員ヘテロシクリル)、-(CH₂)_q-アリール、または-(CH₂)_q-ヘテロアリールから選択される基を表す；

し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、R⁸-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、アリール-、R⁸-O-、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂N(H)R⁸、-S(=O)₂NR⁸R⁷、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、-N=S(=O)(R⁸)R⁷；

R⁷は、水素原子、C₁-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表す；

または

NR⁶R⁷は、共に3~10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、C₂-C₆-アルケニル-、C₂-C₆-アルキニル-またはC₃-C₆-シクロアルキル-により1回以上置換されていてもよい；

R⁸は、水素原子、C₁-C₆-アルキル-、またはC₃-C₆-シクロアルキル基を表す；

n、m、pは、各々独立して、0、1、2、3、4、または5の整数を表す；

qは、0、1、2または3の整数を表す、あるいは

その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を含む。

【0009】

本文脈で説明される用語は、好ましくは以下の意味を持つ：

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

【0010】

用語“C₁-C₆-アルキル”は、好ましくは1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和の一価の炭化水素基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソ-ペンチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、ネオ-ペンチル、1,1-ジメチルプロピル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-エチルブチル、1-エチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1,1-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、または1,2-ジメチルブチル基、あるいはその異性体を意味すると理解されるべきである。特に、該基は、1、2、3または4個の炭素原子(“C₁-C₄-アルキル”)、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基、より特別には1、2または3個の炭素原子(“C₁-C₃-アルキル”)、例えばメチル、エチル、n-プロピル-またはイソ-プロピル基を有する。

【0011】

用語“ハロ-C₁-C₆-アルキル”は、直鎖または分枝鎖の、飽和の、一価の炭化水素

10

20

30

40

50

基を意味するのが好ましいと理解されるべきであり、ここで該用語“C₁-C₆-アルキル”は、上記に規定され、式中1以上の水素原子が、同一または異なるハロゲン原子により置換される、即ち1つのハロゲン原子がもう一方とは独立している。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ-C₁-C₆-アルキル基は、例えば、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₂CF₃、または-CH₂CF₃である。

【0012】

用語“C₁-C₆-アルコキシ”は、好ましくは直鎖または分枝鎖の、飽和の、一価の、式-O-アルキルの炭化水素基を意味すると理解されるべきであり、ここで該用語“アルキル”は、上記に規定され、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソ-プロポキシ、n-ブトキシ、イソ-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、イソ-ペントキシ、またはn-ヘキソキシ基、またはその異性体である。10

【0013】

用語“ハロ-C₁-C₆-アルコキシ”は、上記に規定したとおりに、好ましくは直鎖または分枝鎖の飽和の一価のC₁-C₁₀-アルコキシ基を意味すると理解されるべきであり、ここで1以上の水素原子は、同一または異なるハロゲン原子により置換される。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ-C₁-C₆-アルコキシ基は、例えば、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCF₂CF₃、または-OCH₂CF₃である。

【0014】

用語“C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル”は、上記に規定したとおりに、好ましくは直鎖または分枝鎖の飽和の、一価のアルキル基を意味すると理解されるべきであり、ここで1以上の水素原子は、上記に規定したとおりに、同一または異なるC₁-C₆-アルコキシ基により置換される、例えば、メトキシアルキル、エトキシアルキル、プロピルオキシアルキル、イソ-プロポキシアルキル、ブトキシアルキル、イソ-ブトキシアルキル、tert-ブトキシアルキル、sec-ブトキシアルキル、ペンチルオキシアルキル、イソ-ペンチルオキシアルキル、ヘキシリオキシアルキル基であり、ここで該用語“C₁-C₆-アルキル”は、上記に規定されるか、またはその異性体である。20

【0015】

用語“ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル”は、上記に規定したとおりに、直鎖または分枝鎖の飽和の、一価のC₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル基を好ましくは意味すると理解されるべきであり、ここで1以上の水素原子は、同一または異なるハロゲン原子により置換される。特に、該ハロゲン原子はFである。該ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル基は、例えば、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂F、-CH₂CH₂OCH₂F、-CH₂CH₂OCH₂CF₃、または-CH₂CH₂OCH₂CF₃である。30

【0016】

用語“C₂-C₆-アルケニル”は、直鎖または分枝鎖の、一価の炭化水素基を好ましくは意味すると理解されるべきであり、これは1以上の二重結合を含有し、2、3、4、5または6個の炭素原子、特に2または3個の炭素原子(“C₂-C₃-アルケニル”)を有しており、この場合、該アルケニル基が1以上の二重結合を含有し、該二重結合は互いから隔離され得るか、または互いに連結され得ると理解され得る。該アルケニル基は、例えば、ビニル、アリル、(E)-2-メチルビニル、(Z)-2-メチルビニル、ホモアリル、(E)-ブタ-2-エニル、(Z)-ブタ-2-エニル、(E)-ブタ-1-エニル、(Z)-ブタ-1-エニル、ペンタ-4-エニル、(E)-ペンタ-3-エニル、(Z)-ペンタ-3-エニル、(E)-ペンタ-2-エニル、(Z)-ペンタ-2-エニル、(E)-ペンタ-1-エニル、(Z)-ペンタ-1-エニル、ヘキサ-5-エニル、(E)-ヘキサ-4-エニル、(Z)-ヘキサ-4-エニル、(E)-ヘキサ-3-エニル、(Z)-ヘキサ-3-エニル、(E)-ヘキサ-2-エニル、(Z)-ヘキサ-2-エニル、(E)-ヘキサ-1-エニル、(Z)-ヘキサ-1-エニル、イソプロペニル、2-メチルプロパ-2-エニル、1-メチルプロパ-2-エニル、2-メチルプロパ-1-エニル、(E)-1-メチルプロパ-1-エニル、(Z)-1-メチルプロパ-1-エニル、3-メチルブタ-3-エニル、2-メチルブタ-3-エニル、1-メチルブタ-3-エニル、3-メチルブタ-2-エニル、(E)-2-メチルブ40
50

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

【 0 0 1 7 】

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

【 0 0 1 8 】

用語 “C₃ - C₆-シクロアルキル” は、好ましくは、3、4、5 または 6 個の炭素原子 (“C₃ - C₆-シクロアルキル”) を含有する飽和の、一価の、単環または二環式の炭化水 50

素環を意味すると理解されるべきである。該 C_3-C_6 -シクロアルキル基は、例えば、単環式炭化水素環、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、または二環式炭化水素環、例えばペルヒドロペントラレン (perhydropentalenylene) またはデカリン環である。該シクロアルキル環は、所望により 1 以上の二重結合を含有していてもよく、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルまたはシクロヘキセニルなどのシクロアルケニルであり、ここで該分子の残りと該環との間の該結合は、該環の任意の炭素原子に対して存在してもよく、それは飽和または不飽和であってもよい。

【0019】

例えば、本明細書に規定された一般式(I)の化合物の規定に使用されるような“4-、
5-、6-、7-、8-、9-または 10 員の複素環 (heterocyclic ring)”、または“4~6 員の複素環”または“5~6 員の複素環”に使用されるような用語“複素環”は、飽和または部分不飽和の単環、二環または多環の窒素原子含有環を意味すると理解されるべきであり、該窒素原子は、分子の残余部分と該複素環の結合点である。該窒素原子含有環は、O、C(=O)、S、S(=O)、S(=O)₂、NR¹ (式中、R¹は、上記に定義されるとおりである)から選択される 1 または 2 のヘテロ原子含有基をさらに含有してもよい。特に、これに限定するものではないが、該窒素原子含有環は、例えばアゼチジニル環などの 4 員環、例えばピロリジニル環などの 5 員環、例えばピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、またはチオモルフォリル環などの 6 員環、例えばジアゼパニル環などの 7 員環、あるいは例えばシクロヘプチルアミニル、シクロオクチルアミニル、またはシクロノニルアミニル環などの各々 8-、9-、または 10 員環であり得る；上記窒素原子含有環のいずれかが、O、C(=O)、S、S(=O)、S(=O)₂、NR¹ (式中 R¹は、上記定義されるとおりである)から選択される 1 または 2 のヘテロ原子含有基をさらに含有できることを繰り返し述べる。上記のとおり、該窒素原子含有環は、二環式、例えば、これに限定するものではないが、5,5-員環、例えばヘキサヒドロシクロペント[*c*]ピロール-2(1H)-イル)環、または 5,6 員の二環式環、例えば、ヘキサヒドロピロール[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル環であってもよい。上記のとおり、該窒素原子含有環は、部分的に不飽和であってもよい、即ち、1 以上の二重結合を含有し得る、例えばこれに限定するものではないが、2,5-ジヒドロ-1H-ピロリル、4H-[1,3,4]チアジアジニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、または 4H-[1,4]チアジニル環であるか、またはそれはベンゾ融合型であってもよい、例えば、これに限定するものではないが、ジヒドロイソキノリニル環である。
10
20
30

【0020】

用語“3~10 員ヘテロシクロアルキル”は、好ましくは、2、3、4、5、6、7、8、または 9 個の炭素原子、および C(=O)、O、S、S(=O)、S(=O)₂、NH、NR' (式中 R' は、上記に規定したとおりに、C₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、C₃-C₆ヘテロシクロアルキル、C(=O)R⁷、C(=O)NR⁷R⁸、-S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂NR⁷R⁸を表す)から選択される 1 以上のヘテロ原子含有基を含有する、飽和または部分不飽和の、一価の、単環式または二環式の炭化水素環を意味すると理解され、該 R' が C₃-C₆ヘテロシクロアルキル基を表す場合、該 C₃-C₆ヘテロシクロアルキル基は 1 回のみ示すと理解される。特に、該環は、2、3、4、または 5 個の炭素原子および 1 以上の上記ヘテロ原子含有基 (“3~6 員のヘテロシクロアルキル”)、より特別には該環は 4 または 5 個の炭素原子、および 1 以上の上記ヘテロ原子含有基 (“5~6 員のヘテロシクロアルキル”) を含有できる。該ヘテロシクロアルキル環は、例えば、単環式ヘテロシクロアルキル環、例えば、オキシラニル、オキセタニル (oxetanyl)、アジリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ジチアニル、チオモルフォリニル、ピペラジニル、トリチアニル、またはキヌクリジニル基である。該ヘテロシクロアルキル環は、1 以上の二重結合を含有してもよく、例えば、4H-ピラニル、2H-ピラニル、3H-ジアジリニル、2,5-ジヒドロ-1H-ピロ
40
50

リル、[1,3]ジオソリル、4H-[1,3,4]チアジアジニル、2,5-ジヒドロフラニル、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロチオフェニル、2,3-ジヒドロチオフェニル、4,5-ジヒドロオキサゾリル、または4H-[1,4]チアジニル基、またはベンゾ融合型であってもよい。

【0021】

用語“アリール”は、好ましくは、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の炭素原子(“C₆-C₁₄-アリール”基)を有する一価の芳香族または部分的な芳香族の、単環式または二環式または三環式の炭化水素環を意味すると理解されるべきであり、特に6個の炭素原子(“C₆-アリール”基)を有する環、例えばフェニル基、またはビフェニル基、または9個の炭素原子(“C₉-アリール”基)を有する環、例えばインダニルまたはインデニル基、または10個の炭素原子(“C₁₀-アリール”基)を有する環、例えば、テトラリニル、ジヒドロナフチル、またはナフチル基、または13個の炭素原子を有する環(“C₁₃-アリール”基)、例えば、フルオレニル基、または14個の炭素原子を有する環(“C₁₄-アリール”基)、例えばアンスラニル基である。

【0022】

用語“ヘテロアリール”は、好ましくは、5、6、7、8、9、10、11、12、13または14個の環原子(“5~14-員ヘテロアリール”基)、特に5または6または9または10個の原子を有し、かつ同一または異なっていてもよい少なくとも1つのヘテロ原子を含有する一価の芳香族の单または二環式の芳香環系を意味すると理解され、ここで該ヘテロ原子は、例えば酸素、窒素または硫黄であり、そして单環式、二環式、または三環式であり得て、さらに各場合において、ベンゾ縮合されてもよい。特に、ヘテロアリールは、チエニル、フラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チア-4H-ピラゾリルなど、およびそのベンゾ誘導体など、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インダゾリル、インドリル、イソインドリルなど；またはピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど、そしてそのベンゾ誘導体など、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニルなど；またはアゾシニル(azocinyl)、インドリジニル、ブリニルなど、およびそのベンゾ誘導体；またはシンノリニル、タルアジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフタピリジニル、ブテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、ファノキザジニル、キサンテニル、またはオキシピニルなどから選択される。より具体的には、ヘテロアリールは、ピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、インダゾリル、キナゾリニル、チエニル、キノリニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、またはフラニルから選択される。

【0023】

用語“アルキレン”は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する置換されてもよい炭化水素鎖[または“テザー(tether)”]、即ち置換されてもよい-C H₂- (“メチレン”または“1員テザー”または、例えば-C(Me)₂-)、-C H₂-C H₂- (“エチレン”、“ジメチレン”、または“2員テザー”)、-C H₂-C H₂-C H₂- (“プロピレン”、“トリメチレン”、または“3員テザー”)、-C H₂-C H₂-C H₂-C H₂- (“ブチレン”、“テトラメチレン”、または“4員テザー”)、-C H₂-C H₂-C H₂-C H₂-C H₂- (“ペンチレン”、“ペンタメチレン”または“5員エーテル”)、または-C H₂-C H₂-C H₂-C H₂-C H₂- (“ヘキシレン”、“ヘキサメチレン”、または“6員テザー”))基を意味すると解される。特に、該アルキレンテザーは、1、2、3、4、または5個の炭素原子、より特別には1または2個の炭素原子を有する。

【0024】

本明細書をとおして使用される用語“C₁-C₆”は、例えば、“C₁-C₆-アルキル”、“C₁-C₆-ハロアルキル”、“C₁-C₆-アルコキシ”、または“C₁-C₆-ハロ

10

20

30

40

50

アルコキシ”の規定の内容において、1～6個の炭素原子の有限数、即ち1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキル基を意味すると理解されるべきである。該用語“C₁-C₆”は、それには、例えばC₁-C₆、C₂-C₅、C₃-C₄、C₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆；特にC₁-C₂、C₁-C₃、C₁-C₄、C₁-C₅、C₁-C₆；より特別にはC₁-C₄；“C₁-C₆-ハロアルキル”または“C₁-C₆-ハロアルコキシ”の場合において、より特別にはC₁-C₂のいずれかの下位範囲として解釈されると理解されるべきである。

【0025】

同様に、本明細書に使用されるとおり、該用語“C₂-C₆”は、本明細書をとおして使用されたとおり、例えば“C₂-C₆-アルケニル”および“C₂-C₆-アルキニル”的規定の範囲内において、アルケニル基、または2～6個の有限数の炭素原子、即ち2、3、4、5、または6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味すると理解される。該用語“C₂-C₆”は、それには、例えばC₂-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₂-C₃、C₂-C₄、C₂-C₅；特にC₂-C₃を含む任意の下位範囲と解釈されるべきである。

【0026】

さらに、本明細書をとおして使用されるとおり、用語“C₃-C₆”は、例えば、“C₃-C₆-シクロアルキル”的規定において、3～6個の有限数の炭素原子、即ち3、4、5または6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味すると理解されるべきである。該用語“C₃-C₆”は、そこには、例えば、C₃-C₆、C₄-C₅、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₆-C₆；特にC₃-C₆を含む任意の下位の範囲として解釈されるべきである。

【0027】

本明細書で使用されるとおり、用語“1回以上”は、例えば、本発明の一般式の化合物の置換基の規定において、“1、2、3、4または5回の、特に1、2、3または4回の、より特別には1、2、3回、またさらに特別には1または2回”を意味すると理解される。

【0028】

用語、化合物、塩、多形体、水和物、溶媒和物などの複数形態が本明細書に使用される場合、これは1つの化合物、塩、多形体、異性体、水和物、溶媒和物または同様のものもまた意味すると理解される。

【0029】

本発明の化合物は、様々な所望の置換基の位置および性質に応じて、1以上の不斉中心を含むことができる。不斉炭素原子は、(R)または(S)立体配座にて存在し得、1つの不斉中心の場合にはラセミ混合物となり、そして複数の不斉中心の場合にはジアステレオマー混合となる。ある例において、不斉は、所定の結合、例えば特定の化合物の2つの置換された芳香環を隣接する中心結合についての制限された回転のために存在し得る。

【0030】

環上の置換基はまた、シスまたはトランス形態のいずれかで存在することもできる。全てのかかる立体配座(エナンチオマーおよびジアステレオマーを含む)は本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0031】

好ましい化合物は、より望ましい生物学的活性を与えるものである。本発明の化合物の分離された、純粋な、または部分的に精製された異性体および立体異性体またはラセミまたはジアステレオマー混合物もまた、本発明の範囲内に包含される。かかる物質の精製および分離は、当該分野で知られた標準的な技術により達成することができる。

【0032】

光学異性体は、従来方法に従って、例えば、光学活性な酸または塩を使用するジアステレオ異性体の塩の形成または共有結合したジアステレオマーの形成による、ラセミ混合物の分割により得ることができる。好適な酸の例は、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジトルオイル酒石酸および樟脑スルホン酸である。ジアステレオマーの混合物は、当該分野で既知

10

20

30

40

50

の方法により、物理的および / または化学的差違に基づいて、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶化により、各々ジアステレオマーに分割される。光学活性な塩または酸を、分割されたジアステレオマーの塩から遊離させる。光学異性体を分離するための別の方法は、従来の誘導体形成を伴って又は伴わないで、エナンチオマーの分離を最大とするよう選択されたキラルクロマトグラフィー(例えば、キラルHPLCカラム)の使用を含むものである。好適なキラルHPLCカラムは、何れも日常的に選択可能である多くのもののうち、特にDiacel、例えばChiracel OD および Chiracel OJとして製造されている。誘導体形成を伴った又は伴わない酵素的分離もまた有用である。本発明の光学活性な化合物は、光学活性な出発材料を用いるキラル合成によっても同様に得ることができる。

【0033】

10

様々なタイプの異性体を互いに区別するために、IUPAC Rules Section E を参照する(Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)。

【0034】

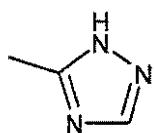
本発明は、1つの立体異性体、またはあらゆる比率の立体異性体の混合物として本発明の化合物の全ての起こり得る立体異性体を包含する。本発明の化合物の1つの立体異性体、例えば1つのエナンチオマーまたは1つのジアステレオマーの単離は、例えば、クロマトグラフィー、特にキラルクロマトグラフィーなどの任意の好適な最先端の方法により達成され得る。

【0035】

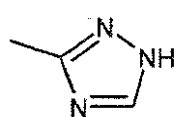
20

さらに、本発明の化合物は、互変異性体として存在し得る。任意の本発明の化合物は、ヘテロアリール基、例えば1H互変異性体、または、2H互変異性体、またはさらに2つの互変異性体の任意の量の混合物として存在し得るピラゾール成分、あるいは例えば1H互変異性体、2H互変異性体、または4H互変異性体、またはさらに該1H、2Hおよび4H互変異性体の任意の量の混合物として存在し得るトリアゾール成分、即ち：

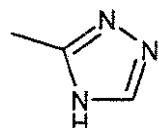
【化2】



1H-互変異性体



2H-互変異性体



4H-互変異性体

30

を含有する。

【0036】

本発明は、本発明の化合物の全ての可能な互変異性体を、1つの互変異性体、または、任意の割合で該互変異性体の任意の混合物として包含する。

【0037】

40

また、本発明の化合物は、N-オキシドとして存在できる、これは本発明の化合物の少なくとも1つの窒素が酸化されるということが定義される。本発明は、全てのかかる可能なN-オキシドを包含する。

【0038】

本発明はまた、本明細書に開示されたような化合物の有用な形態、例えば、代謝物、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、塩、特に医薬上許容される塩、および共沈殿物に関する。

【0039】

50

本発明の化合物は、水和物または溶媒和物として存在し得る、ここで本発明の該化合物は、極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを、例えば化合物の結晶格子の構造要素として含有する。極性溶媒の量、特に水の量は、化学量論または非化学量論の割合で

存在し得る。化学量論的な溶媒和物の場合には、例えば、一水和物、ヘミ-、(セミ-)、モノ-、セスキ-、-ジ-、トリ-、テトラ-、ペンタ-等の溶媒和物または水和物のそれぞれが可能である。本発明は、全てのかかる水和物または溶媒和物を包含する。

【0040】

また、本発明の化合物は、例えば、遊離の塩、または遊離の酸または双性イオンとして遊離形態で存在できるか、または塩の形態で存在できる。該塩は、有機または無機付加塩いすれかの任意の塩、特に薬局で通常使用される任意の医薬上許容し得る有機または無機付加塩であり得る。

【0041】

用語“医薬上許容される塩”は、本発明の化合物の比較的非毒性の、無機または有機酸付加塩をいう。例えば、S. M. Berge, et al. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19を参照されたい。10

【0042】

本発明の化合物の好適な医薬上許容される塩は、例えば、十分に塩基性である鎖または環内に窒素原子を担持する本発明の化合物の酸付加塩であってもよく、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸(bisulfuric)、リン酸、または硝酸などの無機酸との酸付加塩、あるいは例えば、ギ酸、酢酸、アセト酢酸、ピルビン酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ブチル酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、安息香酸、サリチル酸、2-(4-ヒドロキシベンゾイル)-安息香酸、ショウノウ酸、桂皮酸、シクロペタンプロピオン酸、ジグルコン酸(digluconic)、3-ヒドロキシ-2-ナフト酸、ニコチン酸、バモン酸、ペクチン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバリン酸、2-ヒドロキシエタンスルホネート、イタコン酸、スルファミン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、カンファースルホン酸、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、乳酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、アジピン酸、アルギン酸、マレイン酸、フマル酸、D-グルコン酸、マンデル酸、アスコルビン酸、グルコヘプタン酸、グリセロリン酸、アスパラギン酸、スルホサリチル酸、ヘミ硫酸、またはチオシアノ酸などの有機酸との酸付加塩であってもよい。20

【0043】

さらに、十分に酸性である本発明の化合物の別の好適な医薬上許容される塩は、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または生理学的に許容されるカチオンを提供できる有機性塩基、例えば、N-メチル-グルカミン、ジメチル-グルカミン、エチル-グルカミン、リシン、ジシクロヘキシルアミン、1,6-ヘキサジアミン、エタノールアミン、グルコサミン、サルコシン、セリノール、トリス-ヒドロキシ-メチル-アミノメタン、アミノプロパンジオール、ソーク-ベース(sovak-base)、1-アミノ-2,3,4-ブタントリオールとの塩である。さらに、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド、例えばメチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物；硫酸ジアルキル、例えば硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、および硫酸ジブチル；および硫酸ジアミル、長鎖ハライド、例えばデシル、ラウリル、ミリストイルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物、アラルキルハライド、例えばベンジルおよびフェネチルの臭化物などの物質で四級化され得る。40

【0044】

当業者は、請求された化合物の酸付加塩は、多数の既知のいすれかの方法により、本化合物と好適な無機または有機酸との反応により製造されることをさらに認識するであろう。あるいは、本発明の酸化合物のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩は、様々な既知の方法により本発明の化合物を好適な塩基と反応させることにより製造される。

【0045】

本発明は、1つの塩として、またはあらゆる比率にて該塩の任意の混合物として、本發50

明の化合物の全ての可能な塩を包含する。

【0046】

本明細書中で使用されるように、用語“インビボで加水分解可能なエステル”とは、カルボキシまたは水酸基を含有する本発明の化合物のインビボでの加水分解可能なエステル、例えば、ヒトまたは動物の身体内で加水分解して、親の酸またはアルコールを生じる医薬上許容し得るエステルを意味すると理解される。カルボキシについて好適な医薬上許容し得るエステルは、例えば、アルキル、シクロアルキルおよび所望により置換されたフェニルアルキル、特にベンジルエステル、C₁-C₆アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、C₁-C₆アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、C₃-C₈シクロアルコキシ-カルボニルオキシ-C₁-C₆アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキソレン-2-オンイルメチルエステル、例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オンイルメチル；およびC₁-C₆-アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルが挙げられ、本発明の化合物中の任意のカルボキシ基により形成されてもよい。10

【0047】

水酸基を含有する本発明の化合物のインビボで加水分解可能なエステルには、無機エステル、例えばリン酸塩エステルおよび[]-アシルオキシアルキルエーテル、ならびに、エステル分解のインビボでの加水分解の結果として親の水酸基を提供する関連化合物が挙げられる。[]-アシルオキシアルキルエーテルの例は、アセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシを含む。水酸基に対するインビボで加水分解可能なエステル形成基の選択は、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル(アルキルカーボネートエステルを提供する)、ジアルキルカルバモイルおよびN-(ジアルキルアミノエチル)-N-アルキルカルバモイル(カルバメートを提供する)、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルを含む。本発明は全てのかかるエステルを含む。20

【0048】

さらに、本発明は、1つの多形体または任意の比の1以上の多形体の混合物のいずれかとして、本発明の化合物の全ての起こり得る結晶形態または多形体を含む。

【0049】

第二の態様に従って、本発明は、上記のとおり一般式(I)の化合物：

式中、R¹は、アリール基を表す。

-これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている：

R⁶-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁶-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-、R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル)-O-、R⁶-O-、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、-OC(=O)-R⁶、-N(H)C(=O)R⁶、-N(R⁷)C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-C(=O)N(H)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)-、R⁶-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁶、-N(R⁷)S(=O)R⁶、-S(=O)N(H)R⁶、-S(=O)NR⁶R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁶、-N(R⁷)S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、-S(=O)₂NR⁶R⁷、-S(=O)(=N R⁶)R⁷、-S(=O)(=N R⁷)R⁶、-N=S(=O)(R⁶)R⁷；ならびに40

-これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-C₁-C₆-アルキル-、R⁸-(C₁-C₆-アルキル)-、R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-50

R^2_m -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、
 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1$
 $-C_6\text{-アルキル})-O-$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$
 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、
 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、
 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)$
 R^8 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、
 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、
 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^2 は、アリール基またはヘテロアリール基を表し、

10

これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：

ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 $C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、ハロ- $C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、 $C_1-C_6\text{-アルコキシ}$ -、ハロ- $C_1-C_6\text{-アルコキシ}$ -、ヒドロキシリ- C_1-C_6
 -アルキル 、 $C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、ハロ- $C_1-C_6\text{-アルコキシ}$ -
 $C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、
 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1$
 $-C_6\text{-アルキル})-O-$ 、 $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、
 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、
 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、
 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、
 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、
 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

20

R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシリ-、 $C_1-C_4\text{-アルキル}$ -、ハロ- $C_1-C_4\text{-アルキル}$ -、または $C_1-C_4\text{-アルコキシ基}$ を表す；

R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、ハロ- $C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、または $C_1-C_6\text{-アルコキシ基}$ を表す；

30

R^5 は、 $C_1-C_6\text{-アルキル基}$ を表し、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- ；

R^6 は、 $C_3-C_6\text{-シクロアルキル}$ 、3~10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6\text{-シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_q-(3~10\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-(CH_2)_q\text{-アリール}$ 、または $-(CH_2)_q\text{-ヘテロアリール}$ から選択される基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 $C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、ハロ- $C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、 $C_1-C_6\text{-アルコキシ}$ -、ハロ- $C_1-C_6\text{-アルコキシ}$ -、ヒドロキシリ- $C_1-C_6\text{-アルキル}$ 、 $C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル}$ -、ハロ- $C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6$
 -アルキル -、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHO$
 $H)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(C_1-C$
 $_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル})-O-$ 、アリール-、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、
 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、
 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、
 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、
 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、
 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、
 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

40

50

R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；あるいは、

NR^6R^7 は、共に3~10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-または C_3-C_6 -シクロアルキル-により1回以上置換されていてもよい；

R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；

n、m、pは、各々独立して0、1、2、または3の整数を表す；

qは、0、1、2または3の整数を表す、あるいは

その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を含む。

【0050】

第三の態様に従って、本発明は、上掲の一般式(I)の化合物：

式中、 R^1 はアリール基を表す、

- これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている：

$R^6-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^6-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})-$ 、 $R^6-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^6-(C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル})-O-$ 、 R^6-O- 、 $-C(=O)R^6$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-OC(=O)-R^6$ 、 $-N(H)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^6$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 R^6-S- 、 $R^6-S(=O)-$ 、 $R^6-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^6)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^6)R^7$ ；ならびに

- これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されているてもよい：

ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルコキシ}-C_1-C_6\text{-アルキル})-O-$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ ；

R^2 はアリール基またはヘテロアリール基を表し、これは所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6\text{-アルキル})-$ 、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$

C_6 -アルコキシ)、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)-O-、-O-($CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- 、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂N(H)R⁸、-S(=O)₂NR⁸R⁷、-S(=O)(=NR⁸)R⁷、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、-N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R^3 、 R^4 は、水素原子を表す；

10

R^5 は、 C_1-C_6 -アルキル基を表し、これは所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-；

R^6 は、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -シクロアルキル)、 $-(CH_2)_q-(3~10$ 員ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_q$ -アリール、または $-(CH_2)_q$ -ヘテロアリールから選択された基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシリ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルキル)-、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ)-、 $R^8-(CH_2)_n(CH_2O$ H)($CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)-O-、アリール-、 R^8-O- 、-C(=O)R⁸、-C(=O)O-R⁸、-OC(=O)-R⁸、-N(H)C(=O)R⁸、-N(R⁷)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷、-NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-N(H)S(=O)₂R⁸、-N(R⁷)S(=O)₂R⁸、-S(=O)₂N(H)R⁸、-S(=O)₂NR⁸R⁷、-S(=O)(=NR⁸)R⁷、-S(=O)(=NR⁷)R⁸、-N=S(=O)(R⁸)R⁷；

20

R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；あるいは、

30

NR^6R^7 は、共に3~10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシリ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-または C_3-C_6 -シクロアルキル-により1回以上置換されていてもよい；

R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル基を表す；

40

n は、0または1の整数を表す；

m は、0、1または2の整数を表す；

p は、1または2の整数を表す；

q は、0、1または2の整数を表す、あるいは

その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を含む。

【0051】

第四の態様に従って、本発明は、上掲の一般式(I)の化合物：

R^1 は、フェニル基を表す、

-これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されてい

50

る：

$R^6 - (C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}) - , R^6 - O - , - C(=O)R^6 , - C(=O)O - R^6 , - N(H)C(=O)R^6 , - N(H)C(=O)NR^6R^7 , - NR^6R^7 , - C(=O)N(H)R^6 , - C(=O)NR^6R^7 , R^6 - S - , R^6 - S(=O)_2 - , - N(H)S(=O)_2R^6 , - S(=O)_2N(H)R^6$ 、および

- これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、ニトロ-、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ -、ヒドロキシ- $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ ；

R^2 は、アリール基を表し、これは所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、シアノ-、ニトロ-、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ -、 $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8 - S -$ 、 $R^8 - S(=O) -$ 、 $R^8 - S(=O)_2 -$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ ；

R^3 、 R^4 は、水素原子を表す；

R^5 は、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ を表す；

R^6 は、 $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ 、3～10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-(C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル})$ 、 $-(CH_2)_q-(3 \sim 10 \text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-(CH_2)_q-\text{アリール}$ 、または $-(CH_2)_q-\text{ヘテロアリール}$ から選択された基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ -、ヒドロキシ- $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}-C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}-C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $R^8 - S -$ 、 $R^8 - S(=O) -$ 、 $R^8 - S(=O)_2 -$ ；

R^7 は、水素原子、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、または $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ 基を表す；あるいは、

NR^6R^7 は、共に3～10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により、同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}$ -、ヒドロキシ- $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}-C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、ハロ- $C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}-C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、 $C_2 - C_6 - \text{アルケニル}$ -、 $C_2 - C_6 - \text{アルキニル}$ -または $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ -により1回以上置換されていてもよい；

R^8 は、水素原子、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ -、または $C_3 - C_6 - \text{シクロアルキル}$ 基を表す；

n は、0または1の整数を表す；

q は、0、1または2の整数を表す；あるいは、

その立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物を含む。

【0052】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

式中、 R^1 は、アリール基を表し、

- これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている： $R^6 - (C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - , R^6 - (CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m - , R^6 - (C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}) - , R^6 - (CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O - , R^6 - (C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}-C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - , R^6 - (C_1 - C_6 - \text{アルコキシ}-C_1 - C_6 - \text{アルキル}) - O - , R^6 - O - , -C(=O)R^6 , -C(=O)O - R^6 , -OC(=O) - R^6 , -N(H)C(=O)$

10

20

30

40

50

R^6 、 $-N(R^7)C(=O)R^6$ 、 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^6$
 R^7 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^6$ 、 $-C(=O)NR^6R^7$ 、 R^6-S- 、 $R^6-S(=O)-$ 、 $R^6-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^6$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^6$ 、 $-S(=O)N(H)R^6$ 、 $-S(=O)NR^6R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^6$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^6$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^6$ 、 $-S(=O)_2NR^6R^7$ 、 $-S(=O)(=N R^6)R^7$ 、 $-S(=O)(=N R^7)R^6$ 、 $-N=S(=O)(R^6)R^7$; および

- これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい: ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルキル)-、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ)-、 $R^8-(CH_2)_n(CHO)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)-、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)- $O-$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=N R^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=N R^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ 。
10

【0053】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する:

式中、 R^2 はアリール基またはヘテロアリール基を表す、これらは所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい: ハロ-、ヒドロキシル-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルキル)-、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ)-、 $R^8-(CH_2)_n(CHO)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)-、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)- $O-$ 、 $-O-(CH_2)_n-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=N R^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=N R^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ 。
30

【0054】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する:

式中、 R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、アミノ、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_4 -アルキル-、ハロ- C_1-C_4 -アルキル-、 C_1-C_4 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ-、 C_1-C_4 -アルキル-、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル-、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、ハロ- C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_6 -シクロアルキル-、またはハロ- C_3-C_6 -シクロアルキル-基を表す。
40

【0055】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する:

式中、 R^4 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、アミノ、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_4 -アルキル-、ハロ- C_1-C_4 -アルキル-、 C_1-C_4 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ-、 C_1-C_4 -アルキル-、 C_1-C_4 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_4 -アルキル-、 C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル-
50

アルキル-、ハロ- C_1-C_4 -アルコキシ- C_1-C_4 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-、ハロ- C_2-C_6 -アルケニル-、ハロ- C_2-C_6 -アルキニル-、 C_3-C_6 -シクロアルキル-、またはハロ- C_3-C_6 -シクロアルキル-基を表す。

【0056】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

式中、 R^5 は、 C_1-C_6 -アルキル基を表し、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-O- 。

【0057】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

10

式中、 R^6 は、 C_3-C_6 -シクロアルキル、3~10員ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_q-(C_3-C_6$ -シクロアルキル)、 $-(CH_2)_q-(3~10$ 員ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_q$ -アリール、または $-(CH_2)_q$ -ヘテロアリールから選択された基を表し、該基は、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルキル)-、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_m$ -、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ)-、 $R^8-(CH_2)_n(CHOH)(CH_2)_p-O-$ 、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)-、 $R^8-(C_1-C_6$ -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル)- $O-$ 、アリール-、 R^8-O- 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-OC(=O)-R^8$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)C(=O)R^8$ 、 $-N(H)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(R^7)C(=O)NR^8R^7$ 、 $-NR^8R^7$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 $-C(=O)NR^8R^7$ 、 R^8-S- 、 $R^8-S(=O)-$ 、 $R^8-S(=O)_2-$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)NR^8R^7$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-N(R^7)S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2NR^8R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 $-S(=O)(=NR^7)R^8$ 、 $-N=S(=O)(R^8)R^7$ である。

20

【0058】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、 R^7 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル-基を表す。

30

【0059】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

式中、 NR^6R^7 は、共に3~10員ヘテロシクリル基を表し、これは所望により、同一かまたは異なるハロゲン、ヒドロキシ、シアノ-、ニトロ-、 C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_1-C_6 -アルコキシ-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ-、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、ハロ- C_1-C_6 -アルコキシ- C_1-C_6 -アルキル-、 C_2-C_6 -アルケニル-、 C_2-C_6 -アルキニル-または C_3-C_6 -シクロアルキル-により1回以上置換されていてもよい。

40

【0060】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、 R^8 は、水素原子、 C_1-C_6 -アルキル-、または C_3-C_6 -シクロアルキル-基を表す。

【0061】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、 n 、 m 、または p は、各々独立して、0、1、2、3、4、または5の整数を表す。

【0062】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、 q は、0、1、2または3を表す。

【0063】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、 R^3 は、水

50

素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ-、C₁-C₄-アルキル-、ハロ-C₁-C₄-アルキル-、またはC₁-C₄-アルコキシ-基を表す。

【0064】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、R⁴は、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、またはC₁-C₆-アルコキシ-基を表す。

【0065】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、n、m、pは、各々独立して0、1、2または3の整数を表す。

【0066】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、qは、0、1、2または3の整数を表す。

【0067】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、R³は、水素原子を表す。

【0068】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、R⁴は、水素原子を表す。

【0069】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、nは、0または1の整数を表す。

【0070】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、mは、0、1または2の整数を表す。

【0071】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、pは、1または2の整数を表す。

【0072】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、qは、0、1または2の整数を表す。

【0073】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

式中、R¹は、フェニル基を表す

- これは、同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されている：R⁶-(C₁-C₆-アルコキシ)-、R⁶-O-、-C(=O)R⁶、-C(=O)O-R⁶、-N(H)C(=O)R⁶、-N(H)C(=O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、-C(=O)N(H)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、R⁶-S-、R⁶-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)₂R⁶、-S(=O)₂N(H)R⁶、および

- これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ヒドロキシ-C₁-C₆-アルキル-、-N(H)C(=O)R⁸、-N(H)C(=O)NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-N(H)S(=O)₂R⁸。

【0074】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

式中、R²は、アリール基を表し、これは所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、シアノ-、ニトロ-、C₁-C₆-アルキル-、ハロ-C₁-C₆-アルキル-、C₁-C₆-アルコキシ-、ハロ-C₁-C₆-アルコキシ-、-O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷、-C(=O)N(H)R⁸、-C(=O)NR⁸R⁷、R⁸-S-、R⁸-S(=O)-、R⁸-S(=O)₂-、-N(H)S(=O)R⁸、-N(R⁷)S(=O)R⁸、-S(=O)N(H)R⁸、-S(=O)NR⁸R⁷、-S(=O)₂N(H)R⁸、-

10

20

30

40

50

$S(=O)_2NR^8R^7$ 。

【0075】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

式中、 R^5 は、 C_1-C_6 -アルキル-を表し、これは、所望により同一かまたは異なる後記から選択される置換基により1回以上置換されていてもよい：ハロ-、ヒドロキシリ-、シアノ-。

【0076】

上記態様の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：式中、 R^5 は C_1-C_6 -アルキル-を表す。

【0077】

本発明は、上掲の一般式(I)の化合物の本発明の任意の実施形態において、任意の下位組み合わせに関すると理解されるべきである。

10

【0078】

より具体的には、本発明は、以下の本明細書の実施例の章において開示されている一般式(I)の化合物を含む。

【0079】

別の態様に従って、本発明は、本発明の化合物の製造方法を含み、該方法は本明細書の実施例の章に記述した工程を含む。

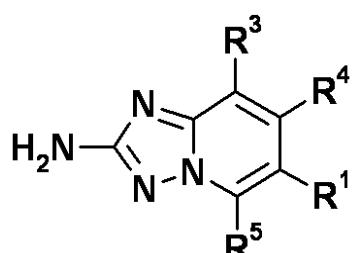
【0080】

別の実施態様に従って、本発明は、一般式(I)の本発明の化合物の製造において、特に本明細書に記載の方法において、有用である中間体化合物を含む：

20

a) 一般式(5)の化合物：

【化3】



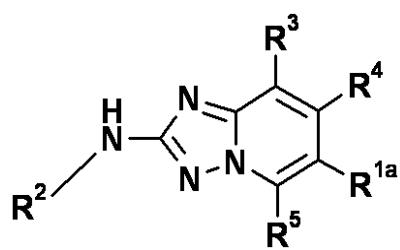
30

(5)

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(I)の化合物として規定したとおりである)、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物または塩、あるいはそれらの混合物；ならびに、

b) 一般式(7)の化合物：

【化4】



40

(7)

(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(I)の化合物として規定したとおりであり、 R^{1a} は、-NH₂置換基が結合したアリール基である)。

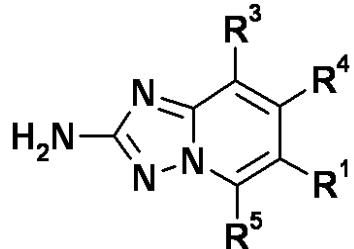
50

【0081】

また別の態様に従って、本発明は、請求の範囲に規定したとおりの本発明の一般式(Ⅰ)の化合物の製造のための、下記中間体化合物の使用をふくむ：

a) 一般式(5)：

【化5】



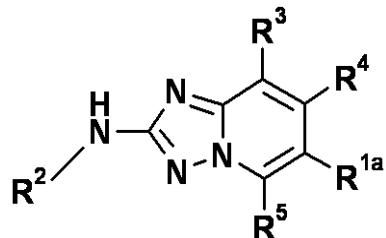
10

(5)

(式中、R¹、R³、R⁴、およびR⁵は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(Ⅰ)の化合物として規定したとおりである)あるいは、

b) 一般式(7)：

【化6】



20

(7)

(式中、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(Ⅰ)の化合物として規定したとおりであり、R^{1a}は、-NH₂置換基が結合したアリール基である)。

30

【0082】

以下の表は、この章および実施例の章で使用される略語を挙げている。NMRピークの形は、それらがスペクトルに現れる場合に記述され、起こり得るより高い種類の効果は、考慮されていない。

【表 1 - 1】

略語	意味	
A c	アセチル	
B I N A P	2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル	10
B o c	tert-ブチルオキシカルボニル	
B r	ブロード	
c -	シクロ-	
D	ダブルレット	
D d	ダブルダブレット	
D C M	ジクロロメタン	
D M A P	N,N-ジメチルピリジン-4-アミン	
D M E	1,2-ジメトキシエタン	
D I P E A	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N,N-ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D p p f	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
E q	当量	
E S I	電子イオン化	
H A T U	N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-N-メチルメタンアンモニウム ヘキサフルオロホスフェート	20
ヒューニッヒ 塩基	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
L i H M D S	リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド(別名:リチウム ヘキサメチルジシラジド)	
M	マルチプレット	
m . p .	融点 °C	
M S	質量スペクトル分析法	30

【表1-2】

MW	分子量	
N a O t B u	ナトリウム tert-ブトキシド； ナトリウム 2-メチルプロパン-2-オレエート	
N M P	N-メチルピロリジノン	
N M R	核磁気共鳴分光法：化学シフト(δ)はppmで示す	
P d C l ₂ (P Ph ₃) ₂	ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)	
P d ₂ (d b a) ₂	ビス-(ジベンジリデンアセトン)-パラジウム(0)錯体	
P d ₂ (d b a) ₃	トリス-(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)-クロロホルム 錯体	10
P d(d p p f)C l ₂	ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)	
P d(d p p f)C l ₂ · C H ₂ C l ₂	ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) ジクロロメタン 付加物	
P Ph ₃	トリフェニルホスフィン	
P(o T o l) ₃	トリ-o-トリルホスフィン	
Q	カルテット	
Qu i n	クインティプレット(Quintuplet)	
r a c	ラセミ体	20
R t	室温	
r.t.	室温	
R T	保持時間(分)	
S	シングレット	
S e p t	セプテット	
T	トリプレット	
T B T U	N-[(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)(ジメチルアミノ)メチレン]-N-メチルメタンアミニウムテトラフルオロボレート	
T E A	トリエチルアミン	30
T F A	トリフルオロ酢酸	
T H F	テトラヒドロフラン	
T s	パラトルエンスルホニル(トシリ)	
U P L C	超高速液体クロマトグラフィー	

【0083】

下記に記述するスキームおよび方法は、本発明の一般式(I)の化合物への一般的な合成経路を説明するものであり、制限することを意図するものではない。スキームに例示したような変換の順序を、様々な方法において変更できることは、当業者には明白であろう。即ち、スキームに例示した変換の順序は、制限することを意図するものではない。加えて、置換基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷またはR⁸のいずれかの相互変換を、例示した変換の前および/または後に達成できる。これらの変換は、例えば保護基の導入、保護基の解裂、官能基の還元または酸化、ハロゲン化、メタル化、置換または当業者には既知の他の反応であり得る。これらの変換は、置換基の別の相互変換を可能にする官能基を導入するものを包含する。好適な保護基およびその導入および解裂は、当業者には十分知られている(例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照されたい)。具体的な例を、以下の章に記述する。

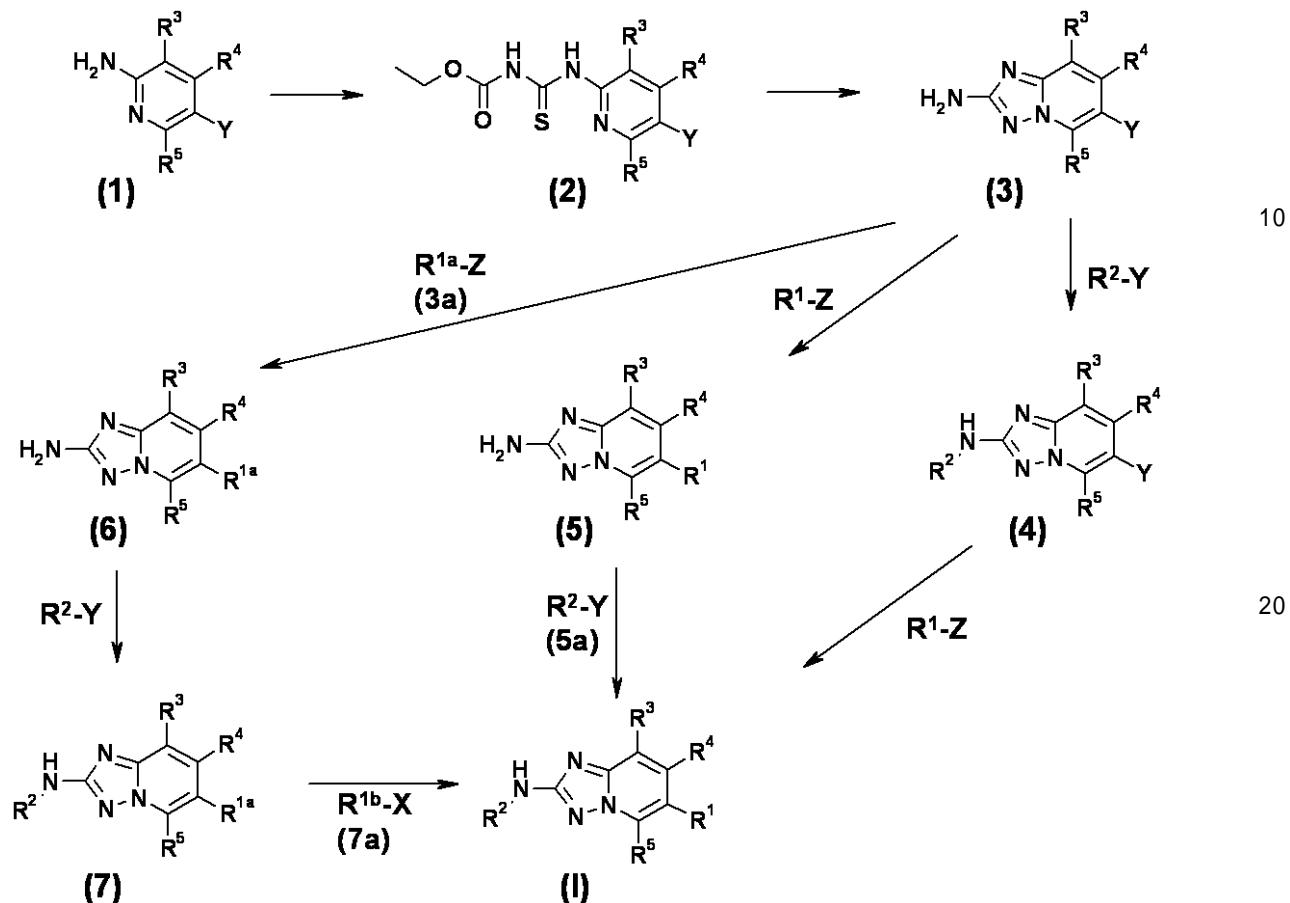
【0084】

第一の反応スキームを以下に概略する：

本発明の一般式(I)の化合物の合成

スキーム1

【化7】



式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は、定義および請求の範囲に規定したとおりであって、Yは上掲に規定したようなハロゲン原子であり、ZはR¹-Z化合物のR¹を、カップリング反応により化合物(4)のY上にある炭素原子でカップリングして、該Yを該R¹部分で置換できる好適な官能基を表す。式R²-Yの多くのハロゲン化アリールを購入できる。該一般構造式のR^{1a}-ZおよびR¹-Zの試薬は、例えばボロン酸アリールまたはボロン酸エステルアリールあってもよい。かかる一般構造式R^{1a}-ZおよびR¹-Zの多くの試薬もまた購入できる。該一般構造式R^{1a}-ZおよびR¹-Zの試薬をハロゲン化アリールから製造できる[例えばK.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *ngew. Chem.* 2007, 119, 5455 or T.Graening, *Nachrichten aus der Chemie*, Jan 2009, 57, 34を参照されたい]。

【0085】

1またはいくつかのステップにおいて、R^{1a}をR¹に変換できる。通常、R^{1a}は、保護されたアリール-アミン、特にアリール-NH-Boc、またはアリール-カルボン酸[アリール-C(O)OH]またはアリール-カルボン酸エステル[-アリール-C(O)O-アルキル]であってよい。例えば、R^{1a}が、NH₂置換基が結合したアリール基である場合、それを一般式R^{1b}-X(7a)の化合物[式中、R^{1b}は-C(=O)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、-S(=O)R⁶、または-S(=O)₂R⁶(R⁶およびR⁷は、請求の範囲に規定された本発明の一般式(I)の化合物として規定したとおりである)であり、Xは、アミドカップリング反応などのカップリング反応により、R^{1b}-X化合物(7a)のR^{1b}を、化合物(7)のアリール基R^{1a}に結合した-NH₂置換基上でカップリングさせて、該Xを該R^{1a}により置換できる好適な官能基(例えば、-OH、-O-C₁-C₆-アルキル

基、またはハロゲン原子)である]と反応させて、本発明の一般式(I)の化合物(式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求項に規定したとおりである)を提供することができる。

【0086】

一般式(I)の化合物を、スキーム1に図示した方法に従って合成できる。

【0087】

当業者には、一般式(1)の好適な3,4,6-置換5-ハロ-ピリジン-2-イルアミンを合成するための多くの従来法があることは認識されよう;いくつかの3,4,6-置換5-ハロ-ピリジン-2-イルアミンを商業的に得てもよい。

【0088】

一般式(1)の好適に置換された5-ハロ-ピリジン-2-イルアミン中間体を、好適なオキシカルボニルイソチオシアネート(例えば、エトキシカルボニルイソチオシアネート)と、室温から溶媒の沸点の範囲の温度、好ましくは室温で、反応させることにより、一般式(2)の対応する中間体に変換する[例えば、M. Nettekoven, B. Puellmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643-1652を参照されたい]。

10

【0089】

一般式(2)の中間体を、好適な溶媒系(例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノールまたはこれらの溶媒混合物)において好適な塩基(例えば、DIPA)の存在下に、高温で(例えば、60)好適な試薬(例えば、ヒドロキシアミンハイドロクロライド)と反応させて、一般式(3)の6-ハロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミン中間体に変換してもよい[例えば、M. Nettekoven, B. Puellmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643-1652を参照されたい]。

20

【0090】

一般式(3)の中間体を、好適な溶媒(例えば、THF、トルエン、DME、またはNMP、またはこれらの溶媒混合物)において、好適な塩基(例えば、NaOtBuまたは炭酸セシウム)および好適な触媒/リガンド系(例えば、Pd₂(dba)₃/rac-BINAP)の存在下に、好適なハロゲン化アリール(好ましくは、臭化アリール)と室温から200の範囲の温度で反応させて、一般式(4)の化合物を得ることができる。当業者は、温度、溶媒および触媒系の選択などの反応条件の好適な選択が、一般式(3)の中間体のアミノ基での好ましい誘導体化のためには重要であることを認識するであろう。一般式(4)の中間体を、好適な触媒系(例えば、Pd(OAc)₂およびP(oTol)₃またはPdCl₂(PPh₃)₂およびPPh₃など)および好適な塩基(例えば、炭酸カリウム水溶液)の存在下に、好適な溶媒(例えば、THF、DME、エタノールまたは1-プロパノールまたはこれらの溶媒混合物)中で、室温から200(好ましくは使用した溶媒の沸点)の範囲の温度で、好適な試薬(例えば、ボロン酸誘導体)と反応させることにより一般式(I)の化合物に変換できる。

30

【0091】

一般式(I)の化合物の合成のための別の経路において、一般式(3)の中間体を、好適な溶媒(例えば、THF、DME、エタノールまたは1-プロパノールまたはこれらの溶媒の混合物)中で、好適な触媒系[例えばPd(OAc)₂およびP(oTol)₃、またはPdCl₂(PPh₃)₂およびPPh₃]および好適な塩基(例えば、炭酸カリウム水溶液のような)の存在下に、室温から200の範囲の温度、好ましくは使用した溶媒の沸点で、好適な試薬(例えば、ボロン酸誘導体のような)と反応させて、一般式(5)の中間体を得ることができる。

40

【0092】

一般式(5)の中間体を、本明細書に規定したような式(5a)の好適なハロゲン化アリール、好ましくはアリール臭化物、またはアリールトリフルオロメチルスルホネートまたはアリールノナフルオロブチルスルホネートと、例えば、所望により、好適な溶媒(例えば、THF、トルエン、DME、またはNMP、またはこれらの溶媒の混合物)中で、好適な塩基(例えば、NaOtBuまたは炭酸セシウム)および好適な触媒/リガンド系(例

50

えば、 $Pd_2(dba)_3/rac-BINAP$ の存在下に、室温～200 の範囲の温度で反応させることによって、一般式(I)の化合物に変換できる。

【0093】

また、スキーム1に示したとおり、一般式(I)の化合物の合成のためのさらなる別の経路がある：一般式(3)の中間体を、一般式(5)の中間体の合成について上掲のとおりカップリング反応により一般式(6)の中間体に変換し、それにより該Yを該R^{1a}部分に置換できる。

【0094】

次いで、一般式(6)の中間体を、一般式(4)の中間体の合成について上掲したとおり、カップリング反応により一般式(7)の中間体に変換できる。

10

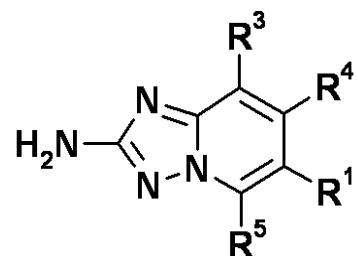
【0095】

一般式(7)の中間体を、次いで1以上のさらなる転換により一般式(I)の化合物に変換できる。これらは、保護基の解裂、官能基の還元または酸化、ハロゲン化、メタル化、置換または当業者には既知の他の反応、例えばアミド結合の形成、尿素の形成、またはスルホニアミドの形成などの修飾であり得る。

【0096】

実施形態において、本発明は、請求の範囲に規定したとおりの本発明の一般式(I)の化合物の製造方法に関し、ここで一般式(5)の中間体化合物：

【化8】



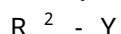
20

(5)

(式中、R¹、R³、R⁴およびR⁵は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(I)の化合物について規定したとおりであり)を、

30

一般式(5a)：

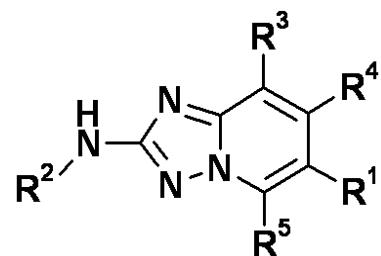


(5a)

(式中、R²は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(I)の化合物について規定されたとおりであり、Yはハロゲン原子を表す)

のハロゲン化アリールと反応させて、こうして一般式(I)：

【化9】



40

(I)

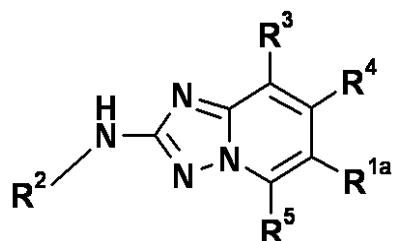
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求項に規定したとおりである)の化合物を提供する。

50

【0097】

別の実施形態において、本発明は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(I)の化合物の製造方法に関し、この方法は、一般式(7)の中間体化合物：

【化10】

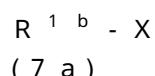


10

(7)

(式中、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(I)の化合物について規定したとおりであり、R^{1a}は-NH₂置換基が結合されるアリール基である)

を、一般式の化合物：



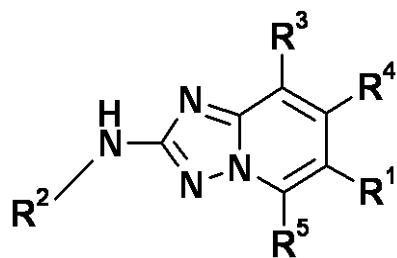
20

[式中、R^{1b}は、-C(=O)R⁶、-C(=O)NR⁶R⁷、-S(=O)R⁶、または-S(=O)₂R⁶(R⁶およびR⁷が、請求の範囲に規定したような本発明の化合物について規定したとおりである)であり、Xは、R^{1b}-X化合物(7a)のR^{1b}を、アミドカップリング反応などのカップリング反応により、化合物(7)のアリール基R^{1a}に結合した-NH₂置換基上でカップリングさせて、該Xを該R^{1a}で置換することができる好適な官能基(例えば、-OH、-O-C₁-C₆-アルキル基、またはハロゲン原子)である]と反応させて、

一般式(I)の化合物：

【化11】

30



(I)

40

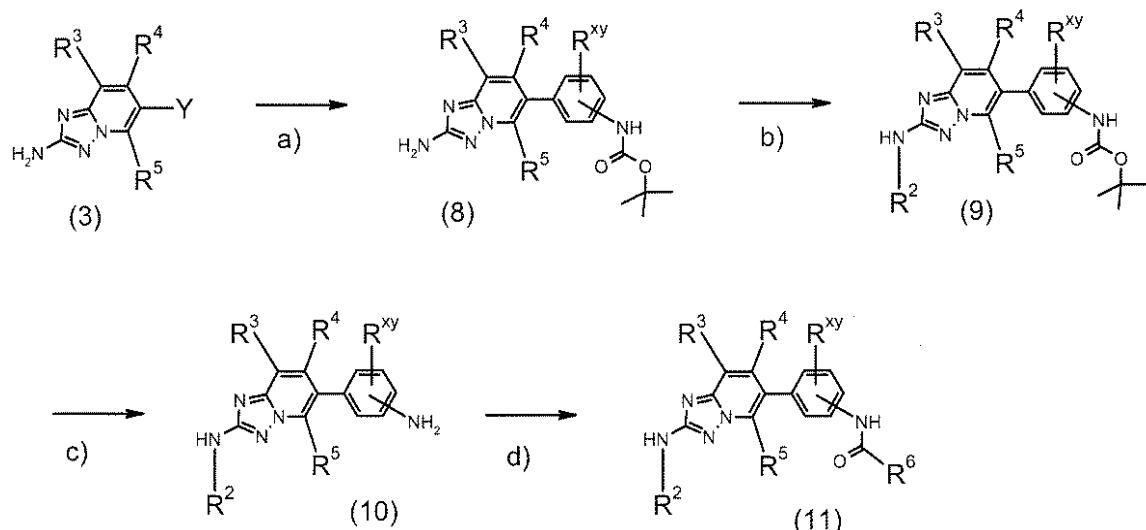
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、請求の範囲に規定したような本発明の一般式(I)の化合物について規定したとおりである)を提供する。

【0098】

スキーム2-7各々に、以下に一般式(I)の化合物に関するいくつかの選択された化合物の合成のための特定の変換を示す。

スキーム2：一般式(II)の化合物の合成

【化12】

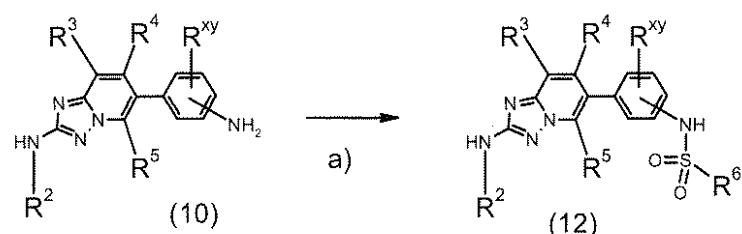


スキーム2：一般式(11)の化合物の合成、式中R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、本明細書の定義および請求の範囲に規定したとおりである。Yは本明細書の定義において規定したハロゲンである。R^x^yは、ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁-C₆-アルキルである。a)一般式(5)の中間体の合成のために上掲したとおりの条件を用いるカップリング反応；b)一般式(4)の中間体の合成のために上掲したとおりの条件を用いるカップリング反応；c)当業者には既知の条件を用いるBoc保護基の除去(例えば、T.W. Green e and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照されたい)；d)アミド結合の形成のための条件、例えばHATUまたはTBTUのようなカップリング試薬、および炭酸カリウムまたはDIPPEAのような塩基を、THF、DMF、DCMまたはNMPのような不活性溶媒中で用いる。

【0099】

スキーム3：一般式(12)の化合物の合成

【化13】

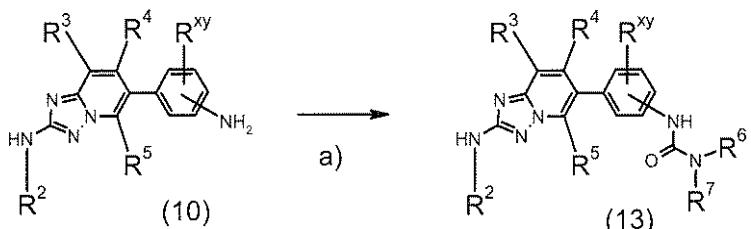


スキーム3：一般式(12)の中間体の合成、式中R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、定義および請求の範囲に規定したとおりである。R^x^yは、ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁-C₆-アルキルである。a)スルホンアミドの形成のための条件、例えば、塩化スルホニルおよびDIPPEAのような塩基を、不活性溶媒(例えば、THF、DMF、DCMまたはNMPのような)中で室温から70°の範囲の温度で用いる。

【0100】

スキーム4：一般式(13)の化合物の合成

【化 1 4】



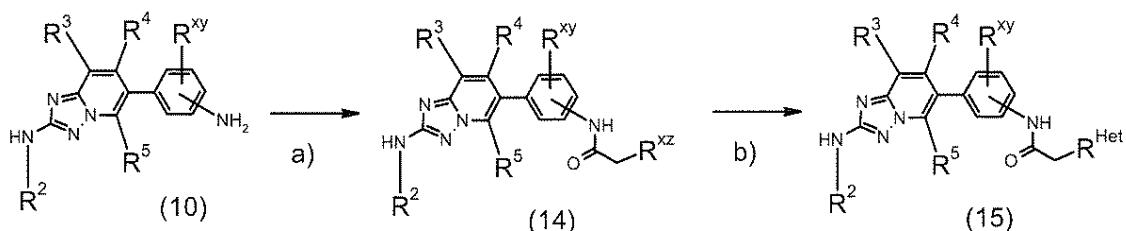
[0 1 0 1]

スキーム4：一般式(13)の化合物の合成、式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、定義および請求の範囲に規定したとおりである。R^{x/y}は、ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁-C₆-アルキルである。a)尿素の形成のための条件、例えば、イソシアネートを、不活性溶媒（例えば、THF、DMF、DCMまたはNMPのような）中に室温から70°の範囲の温度にて用いる。あるいは、2つのステップ方法、例えば、0°～室温の範囲の温度でTHFまたはDCMのような不活性溶媒中で4-ニトロフェニルクロロホルメートおよびピリジンのような塩基の反応、続いて0°から40°の範囲の温度でTHFまたはDCMのような不活性溶媒中のアミンの反応を含む方法を使用できる。

[0 1 0 2]

スキーム 5：一般式(15)の化合物の合成

【化 1 5】

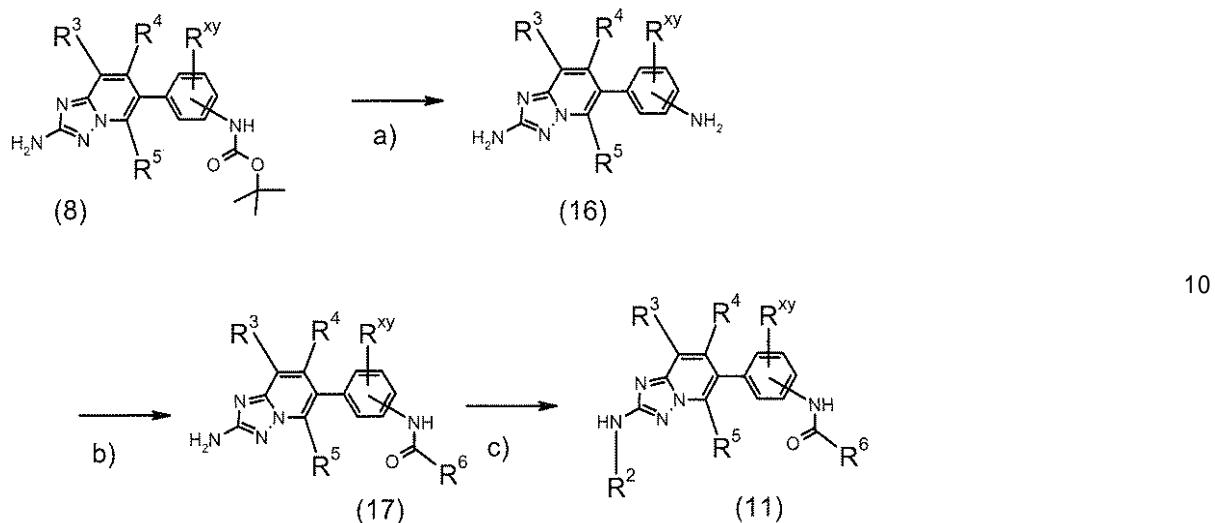


スキーム5：一般式(15)の化合物の合成、式中、R²、R³、R⁴、およびR⁵は、定義および請求の範囲に規定したとおりである。R^{x/y}は、ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁-C₆-アルキルである。R^{x/z}は、脱離基であり、例えば、ハロゲンである。R^{H/e}^tは、上記に規定した3~10員ヘテロシクリルである。a)アミド結合の形成のための条件、例えば、不活性溶媒（例えば、THF、DMF、DCMまたはNMPのような）中で、カップリング試薬（例えば、HATUまたはTBTUのような）および塩基（例えば、炭酸カリウムまたはDIPAのような）を用いる。あるいは、酸塩化物および塩（例えば、ピリジンなど）を、不活性溶媒（例えば、THFまたはDCMなど）中で使用する。b) 極性溶媒（例えば、DMFまたはNMPなど）中で、塩基（例えば炭酸カリウムなど）、所望によりヨウ化カリウムの触媒量を用いる複素環式アミン（例えば、ピペリジンなど）との反応。

【 0 1 0 3 】

スキーム 6：一般式(11)の化合物の合成

【化16】

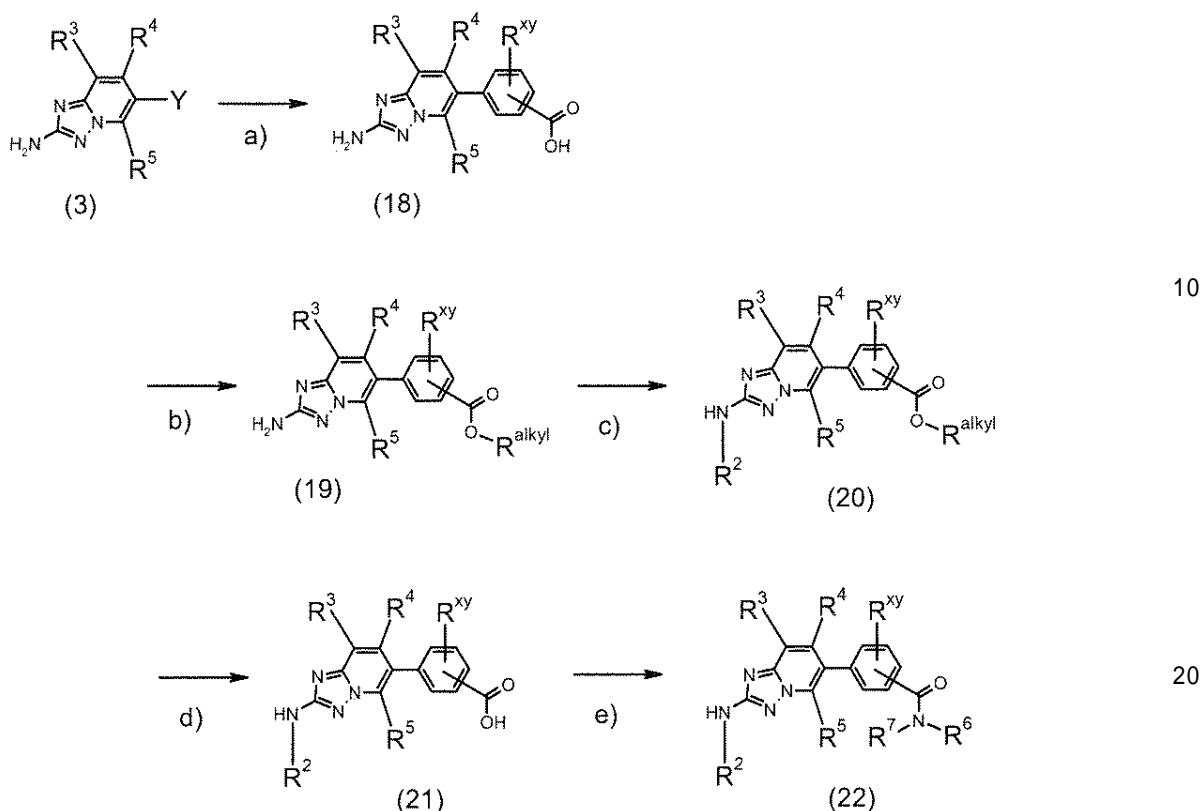


スキーム 6：一般式(11)の化合物の合成、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、定義および請求の範囲に規定したとおりである。 $\text{R}^{x y}$ は、ハロゲン、ヒドロキシまたは $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキルである。a) 当業者には既知の条件を用いる Boc 保護基の除去(例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照されたい)；b) アミド結合の形成のための条件、例えば不活性溶媒(例えば、THF、DMF、DCM または NMP など)において、カップリング試薬(例えば、HATU または TBTU など)および塩基(例えば、炭酸カリウムまたは DIPA など)を用いる；c) 一般式(4)の中間体の合成のために上掲したような条件を用いるカップリング反応。

【0104】

スキーム 7：一般式(22)の化合物の合成

【化17】



スキーム7：一般式(21)の化合物の合成、式中、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は定義および請求の範囲に規定したとおりである。R^x^yは、ハロゲン、ヒドロキシまたはC₁-C₆-アルキルである。Rアルキルは、C₁-C₆-アルキルである。a)一般式(5)の中間体の合成のために上記した条件を用いるカップリング反応；b)当業者には既知の条件を用いるエステルの形成(例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照されたい)、例えば、室温から100°の範囲の温度で好適なアルコール中で塩化チオニルを用いる；c)一般式(4)の中間体の合成のために上記した条件を用いるカップリング反応；d)当業者には既知の条件を用いるエステルのための加水分解(例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999を参照されたい)、例えば、室温で、THF、メタノールおよび水の混合物中の水酸化ナトリウム；e)アミド結合の形成のための条件、例えば、不活性溶媒(例えばTHF、DMF、DCMまたはNMPなど)中でカップリング試薬(例えばHATUまたはTBTUなど)および塩基(例えば炭酸カリウムまたはDIPAなど)を用いる。

【0105】

本発明の方法に従って製造した化合物および中間体は精製を必要としてもよい。有機化合物の精製は、当業者にはよく知られており、同化合物を精製するいくつかの方法がある。いくつかの場合においては、精製を必要としないかもしれない。いくつかの場合において、該化合物を、結晶化により精製できる。いくつかの場合において、不純物を、好適な溶媒を用いて攪拌により除去してもよい。いくつかの場合において、該化合物を、クロマトグラフィー、特にフラッシュクロマトグラフィーにより、例えばプレ・パックシリカゲルカートリッジ、例えばSepartisから、例えばIsolute(登録商標)フラッシュシリカゲル(シリカゲルクロマトグラフィー)またはIsolute(登録商標)フラッシュNH₂シリカゲル(アミノフェーズ-シリカ-ゲルクロマトグラフィー)から、好適なクロマトグラフィー系、例えばFlashmaster II (Separtis)またはIsolera系(Biotage)および溶出、例えばヘ

30

40

50

キサン/酢酸エチルまたはDCM/メタノールのグラジエントなどを組み合わせて精製できる。いくつかの場合において、該化合物を、分取HPLCにより、例えば、好適なプレ・パック逆相カラムおよび溶出液、例えば水およびアセトニトリルのグラジエント（例えば、トリフルオロ酢酸、ギ酸またはアンモニア水などの添加物を含有してもよい）を組み合わせてダイオードアレイ検出器および/またはオンライン電子スプレーイオン化質量分光計を備えたWatersの自動精製器により精製できる。

【0106】

分析UPLC-MSを下記のように行った：

方法A：系：PDA検出器およびWaters ZQ 質量分光計を備えたUPLC Acuity (Waters)；カラム：Acuity BEH C18 1.7 μm 2.1×50 mm；温度：60 °C；溶媒A：水+0.1% ギ酸；溶媒B：アセトニトリル；勾配：99% A (1.6分) → 1% A (0.4分)；流速：0.8 mL/分；注入容量：1.0 μL (0.1 mg-1 mg/mL サンプル濃度)；検出：PDA スキャン範囲 210-400 nm - 固定およびESI(+)、スキャン範囲 170-800 m/z。

化合物の名称をACD/Name Batch ver. 12.00 またはACD/Name Batch ver. 12.01を用いて作成した。表の形態中の化合物名はACD/Name Batch ver. 12.00により作成した。

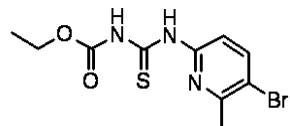
【0107】

中間体化合物の合成

中間体実施例 Int 1.1

エチル[(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)カルバモチオイル]カルバメート

【化18】



【0108】

エトキシカルボニルイソチオシアネート(7.71 g)を、ジオキサン(90 mL)中の5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-アミン(10.0 g)の攪拌溶液に添加した。該混合物を、室温で2時間攪拌した。白色固体が沈殿した。ヘキサン(100 mL)を添加し、該白色固体を濾過により収集した。

収量：標題化合物 (15.4 g)

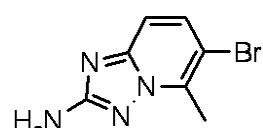
¹H-NMR(300MHz、DMSO-d₆) : [ppm]= 1.22(t, 3H)、3.53(s, 3H)、4.18(q, 2H)、8.02(d, 1H)、8.37(br. s., 1H)、11.95(br. s., 2H).

【0109】

中間体実施例 Int 1.2

6-ブロモ-5-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

【化19】



塩化ヒドロキシリアンモニウム(19.4 g)を、メタノール(95 mL)およびエタノール(90 mL)に懸濁して、ヒューニッヒ塩基(29 mL)を室温で添加した。該混合物を60 °Cで加熱した。Int 1.3(15.3 g)を分割添加し、該混合物を60 °Cで2時間攪拌した。該溶媒を、真空中で除去し、水(150 mL)を添加した。固体を濾過により収集し、水で洗浄し、真空中で乾燥させた。

収量：標題化合物 (9.1 g)

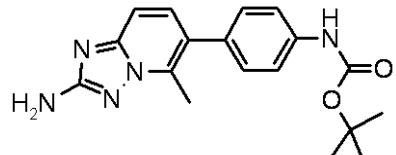
¹H-NMR(300MHz、DMSO-d₆) : [ppm]= 2.66(s, 3H)、6.12(s, 2H)、7.16(d, 1H)、7.55(d, 1H).

【0110】

中間体実施例 I nt 2.1

tert-ブチル [4-(2-アミノ-5-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)フェニル]カルバメート

【化20】



10

1-プロパノール(70 mL)中のI nt 1.2(1.0 g)の攪拌溶液に、2M炭酸カリウム溶液(6.6 mL)、{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェニル}ボロン酸(1.39 g)、トリフェニルホスフィン(24 mg)およびPdCl₂(PPh₃)₂(309 g)を添加した。該混合物を4.5時間加熱還流した。該溶媒(約50 mL)を、真空中で除去し、DCMおよびメタノール(100:1)の混合物(300 mL)を添加した。該混合物を濾過して、該溶液を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄した。該有機相を乾燥させて(硫酸ナトリウム)、該溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、標題化合物(980 mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) : [ppm]= 1.49(s, 9H)、2.54(s, 3H)、6.04(s, 2H)、7.23 - 7.37(m, 4H)、7.55(d, 2H)、9.48(s, 1H).

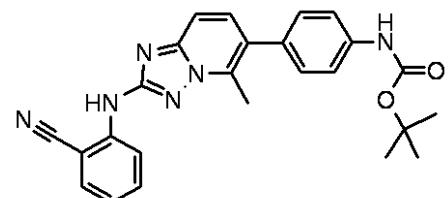
20

【0111】

中間体実施例 I nt 2.2

tert-ブチル(4-{2-[(2-シアノフェニル)アミノ]-5-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル}フェニル)カルバメート

【化21】



30

トルエン(10.5 mL)中のI nt 2.1(1.1 g)の攪拌溶液に、2-ブロモベンゾニトリル(835 mg)、Pd₂d_ba₃(148 mg)およびrac-BINAP(206 mg)を添加した。該フラスコを、2回脱気し、アルゴンガスで再充填した。該混合物を室温で5分間攪拌した。炭酸セシウム(3.2 g)を添加して、該フラスコを、2回脱気し、アルゴンガスで再充填し、該混合物を1.5時間加熱還流した。水を添加して、該反応混合物を、酢酸エチル、DCMおよびメタノール(10:1)の混合物で連続的に抽出した。該有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄して、併せて、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、該溶媒を真空中で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによりジエチルエーテルから再結晶化した白色固体を得た。収量：標題化合物(690 mg)

40

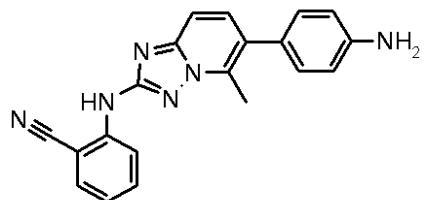
¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) : [ppm]= 1.50(s, 9H)、2.65(s, 3H)、7.16(td, 1H)、7.36(d, 2H)、7.53(s, 2H)、7.58(d, 2H)、7.67(td, 1H)、7.75(dd, 1H)、8.06(d, 1H)、9.52(br, s, 1H)、9.53(s, 1H).

【0112】

中間体実施例 I nt 2.3

2-{{[4-アミノフェニル]-5-メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル]アミノ}ベンゾニトリル

【化22】



酢酸(22 mL)中のI nt 2.2(690 mg)の攪拌懸濁液に、1,3-ジメトキシベンゼン(2.0 mL)および三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(boron trifluoride diethyletherate)(0.26 mL)添加した。該混合物を室温で1.5時間攪拌した。別の三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(0.1 mL)を添加し、該混合物を室温で0.5時間攪拌した。pH 1.0に達するまで炭酸カリウム飽和溶液を添加し、該混合物をDCMおよびメタノール(10:1)で抽出した。該有機相を、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄して、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、該溶媒を真空下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより標題化合物(91 mg)を得た。

¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 2.65(s, 3H)、5.28(s, 2H)、6.67(d, 2H)、7.11(d, 2H)、7.15(td, 1H)、7.48(s, 2H)、7.66(dd, 1H)、7.74(dd, 1H)、8.07(d, 1H)、9.47(s, 1H).

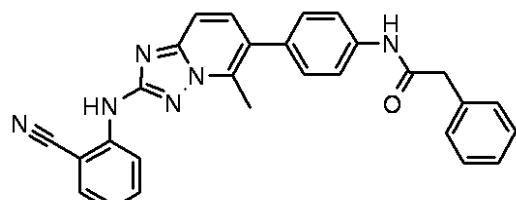
【実施例】

【0113】

実施例1.1

N - (4 - {2 - [(2 - シアノフェニル)アミノ]-5 - メチル[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6 - イル}フェニル)-2 - フェニルアセトアミド

【化23】



DMF(3 mL)中のI nt 2.3(90 mg)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(256 mg)、酢酸フェニル(55 mg)およびTBTU(424 mg)を添加した。該混合物を室温で1.5時間攪拌した。該混合物を真空下で濃縮し、水を添加して、該混合物を酢酸エチルで抽出した。該有機相を、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥させて(硫酸ナトリウム)、該溶媒を真空下で除去した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、エタノールから再結晶化した固体を得た。収量：標題化合物(39 mg)

¹H-NMR(300MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 2.61(s, 3H)、3.64(s, 2H)、7.12(td, 1H)、7.19 - 7.25(m, 1H)、7.27 - 7.33(m, 4H)、7.37(d, 2H)、7.49(s, 2H)、7.59 - 7.66(m, 1H)、7.66 - 7.75(m, 3H)、8.02(d, 1H)、9.50(s, 1H)、10.30(s, 1H).

【0114】

さらに、本発明の式(I)の化合物を、当業者には既知の方法に従って、本明細書に記載した任意の塩に変換できる。同様に、本発明の式(I)の化合物の任意の塩を、当業者には既知の任意の方法により遊離化合物に変換できる。

【0115】

本発明の化合物の医薬組成物

この発明は、1以上の本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。これらの組成物を、それが必要な患者に投与することにより所望の薬理効果を達成するために利用できる。本発明の目的のための患者は、特定の症状または疾患についての処置を必要とするヒト

10

20

30

40

50

を含む哺乳動物である。従って、本発明は、医薬的に許容し得る担体及び薬剤学的に有効な量の本発明の化合物又はその塩よりなる、医薬組成物を含む。医薬的に許容し得る担体は、好ましくは、担体に起因するいかなる副作用も有効成分の有益な効果を損なわないよう、有効成分の有効な活性と矛盾しない濃度で、患者に対して相対的に非毒性かつ無害である担体をいう。医薬的に許容し得る量の化合物は、治療される特定の状態又は疾患に対して結果を生じ又は影響を与える量である。本発明の化合物は、当該分野で周知の医薬的に許容し得る担体と共に、即時に、ゆっくりと及び指定時間に合わせて放出する製剤を含む、経口的に、非経口的に、局所的に、経鼻的に、眼科的に、耳に、舌下に、径直腸的に、経膣的に等、任意の効果的な慣用の投与単位形態を用いて投与することができる。

【0116】

10

経口投与のためには、化合物は、カプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ剤、ドロップ剤(ozenges)、融解剤、散剤、溶液、懸濁液、又はエマルジョン等のような、固体又は液体の製剤へと製剤化することができ、医薬組成物の調製についての当業者に既知の方法に従って調製することができる。固体の単位投与形態は、例えば界面活性剤、滑剤、ならびに乳糖、ショ糖、リン酸カルシウム及びコーンスターク等の様な不活性な充填剤を含有する通常の硬質又は軟質のゼラチンカプセルタイプのものであり得る。

【0117】

20

別の実施態様においては、本発明の化合物は、乳糖、ショ糖及びコーンスターク等のような慣用の錠剤基剤を、アラビアゴム、コーンスターク、ゼラチン等のような結合剤、投与後に錠剤の崩壊と溶解を補助することを意図した、馬鈴薯デンプン、アルギン酸、コーンスターク及びグアガム、トラガカントゴム、アカシアゴム等のような崩壊剤、錠剤顆粒の流動性の改善及び錠剤材料が臼と杵の表面に付着するのを防止することを意図した滑剤、例えばタルク、ステアリン酸又はステアリン酸マグネシウム、カルシウム若しくは亜鉛、錠剤の美的品質を高め、患者にとってより許容し得るものにすることを意図した染料、着色剤、ペパーミント、冬緑油、サクランボ香料等のような香味剤と組み合わせて打錠してもよい。経口の液体投与形態において使用するための適切な賦形剤としては、医薬的に許容し得る界面活性剤、懸濁化剤、又は乳化剤の添加を伴って又は伴わずに、リン酸二カルシウム及び水及びアルコール(例えばエタノール、ベンジルアルコール、ポリエチレンアルコール)等のような希釀剤が、挙げられる。種々の他の材料が、コーティング剤として、又は別に投与単位の物理的形態を変更するために存在してよい。例えば、錠剤、丸剤又はカプセル剤は、セラック、糖又は双方でコーティングされてもよい。

【0118】

30

水性懸濁剤の調製のためには、分散可能な散剤及び顆粒剤が適している。それらは、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び1種又は2種以上の保存剤と混合した形で、有効成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、既に上述したものによって例示されている。更なる賦形剤として、例えば、上記の甘味剤、香味剤及び着色剤もまた存在してよい。

【0119】

40

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形であってもよい。油相は、流動パラフィン等のような植物油でも植物油の混合物でもよい。好適な乳化剤は、(1) アカシアゴムやトラガカントゴム等のような天然に存在するガム、(2) 大豆レシチン等のような天然に存在するリン脂質、(3) 脂肪酸及び無水ヘキシトールから誘導されるエステル又は部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、(4) 該部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート。エマルジョンは、甘味剤及び香味剤を含んでいてよい。

【0120】

50

油性懸濁剤は、有効成分を、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、ココナツ油等のような植物油に、又は流動パラフィン等のような鉱物油に懸濁させることによって、製剤化してよい。油性懸濁剤は、例えばミツロウ、硬質パラフィン、又はセチルアルコール等のような増粘剤を含んでよい。懸濁剤はまた、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロ

ピル等のような1種又は2種以上の保存剤、1種又は2種以上の着色剤、1種又は2種以上の香味剤、及びショ糖又はサッカリン等のような1種又は2種以上の甘味剤を、含んでよい。

【0121】

シロップ剤及びエリキシル剤は、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール又はショ糖等のような甘味剤と共に製剤化してよい。そのような製剤はまた、保護剤及びメチル及びプロピルパラベン等のような保存剤並びに香味剤及び着色剤を含んでよい。

【0122】

本発明の化合物はまた、非経口的に、すなわち、皮下、静注、眼内、滑膜内、筋肉内、又は腹腔内に、化合物の注射可能な投与形態として、水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液及び関連する糖溶液、エタノール、イソプロパノール、又はヘキサデシルアルコール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール等のようなグリコール類、グリセロール、2,2-ジメチル-1,1-ジオキソラン-4-メタノール等のようなケタール類、ポリ(エチレングリコール)400等のようなエーテル類、油、脂肪酸、脂肪酸エステル若しくは脂肪酸グリセリド、又はアセチル化した脂肪酸グリセリドなどの様な、無菌の液体又は液体混合物であってよい薬剤学的担体と共に、医薬的に許容し得る希釈剤に入れて、石鹼若しくは洗剤等のような医薬的に許容し得る界面活性剤、ペクチン、カルボマー類、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、若しくはカルボキシメチルセルロース等のような懸濁化剤、又は乳化剤及びその他の薬剤学的補助剤を伴って又は伴わずに、投与することができる。10

【0123】

本発明の非経口製剤において使用することのできる油の例としては、石油、動物油、植物油又は合成油、例えば、落花生油、大豆油、ゴマ油、綿実油、コーン油、オリーブ油、流動パラフィン及び鉱物油である。好適な脂肪酸としては、オレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸及びミリスチン酸が挙げられる。好ましい脂肪酸エステルとしては、例えば、オレイン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。好ましい石鹼としては、脂肪酸アルカリ金属、アンモニウム、及びトリエタノールアミン塩が挙げられ、好ましい洗剤としては、陽イオン洗剤、例えばハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウム、ハロゲン化アルキルピリジニウム、及び酢酸アルキルアミン；陰イオン洗剤、例えばアルキル、アリール、及びオレフィンスルホン酸、アルキル、オレフィン、エーテル、及び硫酸モノグリセリド、及びスルホスクシネート；非イオン洗剤、例えば脂肪アミンオキシド類、脂肪酸アルカノールアミド類、及びポリ(オキシエチレンオキシプロピレン)又はエチレンオキシド若しくはプロピレンオキシドコポリマー類；及び両性洗剤、例えば、アルキル-ベータ-アミノプロピオネート、及び2-アルキルイミダゾリン4級アンモニウム塩、並びに混合物が挙げられる。20

【0124】

本発明の非経口組成物は、典型的には溶液中に約0.5%～約25%の有効成分を含有する。保存剤及び緩衝剤もまた、有利に使用できる。注射部位における刺激を最小限にし又は無くすためには、そのような組成物は、親水性-親油性バランス(HLB)が約12～約17の非イオン界面活性剤を含有することができる。そのような製剤における界面活性剤の量は、約5%～約15重量%である。界面活性剤は、上記HLBを有する単一成分でもよく、又は望ましいHLBを有する2種以上の成分の混合物であってもよい。40

【0125】

非経口製剤で使用される界面活性剤の具体例は、ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルの一群のもの、例えばモノオレイン酸ソルビタン及び有するエチレンオキシドの高分子量付加物(プロピレンオキシドとプロピレングリコールの縮合により形成される)である。

【0126】

医薬組成物は、無菌の注射可能な水性懸濁液の形態であり得る。そのような懸濁液は、50

適する分散剤または湿润剤、および、懸濁化剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ガムトラガカントおよびガムアカシア；分散剤または湿润剤（天然産生ホスファチド、例えばレシチン、アルキレンオキシドの脂肪酸との縮合産物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、エチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合産物、例えば、ヘプタデカ-エチレンオキシセタノール、エチレンオキシドの、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合産物、例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、または、エチレンオキシドの、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合産物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る）を使用して、既知方法に従い製剤化し得る。 10

【0127】

この無菌の注射可能な製剤はまた、非毒性の非経口で許容し得る希釈剤又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液又は懸濁液であってよい。用いることのできる希釈剤及び溶媒は、例えば、リングル溶液、等張塩化ナトリウム溶液及び等張ブドウ糖溶液である。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒として又は懸濁媒質として慣用的に使用される。この目的で、合成のモノ-又はジグリセリドを含む如何なる刺激のない不揮発性油も使用できる。加えて、オレイン酸等のような脂肪酸を注射剤の調製において使用することができる。

【0128】

本発明の組成物はまた、薬物の直腸投与用の坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、常温では固形であるが直腸温度では液体であり、従って直腸内では融解して薬物を放出するような適當な非刺激性の賦形剤と混合することによって調製することができる。そのような材料は、例えば、カカオ脂及びポリエチレングリコールである。 20

【0129】

本発明の方法において用いられる別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。そのような経皮パッチは、本発明の化合物の制御された量での連続的な又は不連続の注入を提供するために用いることができる。医薬剤を送達するための経皮パッチの構成及び使用は、当該分野において周知である（例えば、参照によりここに組み込まれる1991年6月11日発行の米国特許第5,023,252号を参照のこと）。そのようなパッチは、医薬物質の連続的な、パルス状の又は応需型の送達のために構成することができる。 30

【0130】

非経口投与のための制御放出型の製剤としては、当該分野において知られたリポソームによる、ポリマーマイクロスフェア及びポリマーゲル製剤が挙げられる。

【0131】

患者に、機械的な送達装置によって医薬組成物を導入することが、望ましく又は必要である場合がある。薬剤の送達のための機械的な送達装置の構成及び使用は当該分野において周知である。例えば、薬物を脳に直接投与するための直接的技術は、脳・血液関門を迂回するために、通常、薬物送達カテーテルを患者の脳室系に挿置することを含む。かかる埋め込み可能なシステムの1つは、身体の特定の解剖学的領域に薬剤を輸送するために用いられるものであるが、1991年4月30日に発行された米国特許第5,011,472号に記載されている。 40

【0132】

本発明の組成物はまた、所望により又は必要に応じて、通常担体又は希釈剤と呼ばれる他の慣用の医薬的に許容し得る配合成分を含有することができる。適切な投与形態においてそのような組成物を調製する慣用の方法が利用できる。そのような成分及び手順としては、次の参考文献に記載されているものが含まれ、それらの各々が、参照によりここに組み込まれる：すなわち、Powell, M.F. et al, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311；Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349；及びNema, S. et al, "Excipients and The 50

ir Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

【0133】

意図する投与経路のために組成物を製剤するのに好適なものとして通常使用することができる薬剤成分としては、次のものが含まれる：

酸性化剤（例として、酢酸、クエン酸、フマル酸、塩酸、硝酸が挙げられるが、これらに限定されない）；

アルカリ化剤（例として、アンモニア溶液、炭酸アンモニウム、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、水酸化カリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロラミンが挙げられるが、これらに限定されない。）；

吸着剤（例として、粉末化セルロース及び活性炭が挙げられるが、これらに限定されない。）；

エアロゾル噴射剤（例として、二酸化炭素、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{C}_1\text{C}-\text{CCl}\text{F}_2$ 及び CCl_1F_3 が挙げられるが、これらに限定されない。）；

空気置換剤（例として、窒素及びアルゴンが挙げられるが、これらに限定されない。）；

抗真菌性保存剤（例として、安息香酸、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。）；

抗菌性保存剤（例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、フェノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀及びチメロサールが挙げられるが、これらに限定されない。）；

抗酸化剤（例として、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシレートナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。）；

結合剤（例として、ブロックポリマー、天然の及び合成のゴム、ポリアクリレート類、ポリウレタン類、シリコーン類、ポリシロキサン類及びスチレン・ブタジエンコポリマー類が挙げられるが、これらに限定されない。）；

緩衝剤（例として、メタリン酸カリウム、リン酸二カリウム、酢酸ナトリウム、無水クエン酸ナトリウム、及びクエン酸ナトリウム二水和物が挙げられるが、これらに限定されない。）；

担体（例として、アカシアシロップ、芳香性シロップ、芳香性エリキシル、チェリーシロップ、カカオシロップ、オレンジシロップ、シロップ、コーン油、鉱物油、落花生油、ゴマ油、制菌性の塩化ナトリウム注射液、及び制菌性の注射用水が挙げられるが、これらに限定されない。）；

キレート化剤（例として、エデト酸二ナトリウム及びエデト酸が挙げられるが、これらに限定されない。）；

着色剤（例として、FD&C Red No. 3、FD&C Red No. 20、FD&C Yellow No. 6、FD&C Blue No. 2、D&C Green No. 5、D&C Orange No. 5、D&C Red No. 8、カラメルレッド及び酸化鉄レッドが挙げられるが、これらに限定されない。）；

清澄化剤（例として、ベントナイトが挙げられるが、これに限定されない。）；

乳化剤（例として、アカシアゴム、セトマクロゴール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレン50が挙げられるが、これらに限定されない。）；

カプセル化剤（例として、ゼラチン及びセルロースアセテートフタレートが挙げられるが、これらに限定されない。）；

10

20

30

40

50

香味剤(例として、アニス油、桂皮油、ココア、メントール、オレンジ油、ペパーミント油、及びバニリンが挙げられるが、これらに限定されない。)；

軟釀剤(例として、グリセロール、プロピレングリコール及びソルビトールが挙げられるが、これらに限定されない。)；

研磨剤(例として、鉱物油及びグリセリンが挙げられるが、これらに限定されない。)；

油(例として、落花生油、鉱物油、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油及び植物油が挙げられるが、これらに限定されない。)；

軟膏基剤(例として、ラノリン、親水軟膏、ポリエチレングリコール軟膏、流動パラフイン、親水性流動パラフィン、白色軟膏、黄色軟膏、及びローズ水軟膏が挙げられるが、これらに限定されない。)；

透過促進剤(経皮送達)(例として、モノヒドロキシ又はポリヒドロキシアルコール、1価又は多価アルコール、飽和又は不飽和脂肪アルコール、飽和又は不飽和脂肪酸エステル、飽和又は不飽和ジカルボン酸、精油、ホスファチジル誘導体、セファリン、テルペン類、アミド類、エーテル類、ケトン類及び尿素類が挙げられるが、これらに限定されない。)；

可塑剤(例として、フタル酸ジエチル及びグリセロールが挙げられるが、これらに限定されない。)；

溶媒(例として、エタノール、コーン油、綿実油、グリセロール、イソプロパノール、鉱物油、ピーナッツ油、精製水、注射用水、注射用滅菌水、及び洗浄(irrigation)用滅菌水が挙げられるが、これらに限定されない。)；

硬化剤(例として、セチルアルコール、セチルエステルワックス、マイクロクリスタリンワックス、パラフィン、ステアリルアルコール、白色ワックス及び黄色ワックスが挙げられるが、これらに限定されない。)；

坐剤基剤(例として、カカオ脂及びポリエチレングリコール類(混合物)が挙げられるが、これらに限定されない。)；

界面活性剤(例として、塩化ベンザルコニウム、ノノキシノール10、オクストキシノール9、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム及びモノパルミチン酸ソルビタンが挙げられるが、これらに限定されない。)；

懸濁剤(例として、寒天、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カオリン、メチルセルロース、トラガカントゴム及びビーゴムが挙げられるが、これらに限定されない。)；

甘味剤(例として、アスパルテーム、デキストロース、グリセロール、マンニトール、プロピレングリコール、サッカリンナトリウム、ソルビトール及びショ糖が挙げられるが、これらに限定されない。)；

錠剤付着防止剤(例として、ステアリン酸マグネシウム及びタルクが挙げられるが、これらに限定されない。)；

錠剤結合剤(例として、アカシアゴム、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、圧縮可能糖、エチルセルロース、ゼラチン、グルコース液、メチルセルロース、無架橋ポリビニルピロリドン、及び予め膠化させたデンブンが挙げられるが、これらに限定されない。)；

錠剤及びカプセル剤賦形剤(例として、第二リン酸カルシウム、カオリン、乳糖、マンニトール、微結晶セルロース、粉末化セルロース、沈降炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、ソルビトール及びデンブンが挙げられるが、これらに限定されない。)；

錠剤コーティング剤(例として、グルコース液、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、及びセラックが挙げられるが、これらに限定されない。)；

10

20

30

40

50

直打錠賦形剤（例として、第二リン酸カルシウムが挙げられるが、これに限定されない。）；

錠剤崩壊剤（例として、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、微結晶セルロース、ポラクリリン（polacrillin）カリウム、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム、スターチグリコレートナトリウム及びデンプンが挙げられるが、これらに限定されない。）；

錠剤滑剤（例として、コロイド状シリカ、コーンスターク及びタルクが挙げられるが、これらに限定されない。）；

錠剤潤滑剤（例として、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉛物油、ステアリン酸及びステアリン酸亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。）；10

錠剤／カプセル剤不透明化剤（例として、二酸化チタンが挙げられるが、これに限定されない。）；

錠剤光沢剤（例として、カルナウバロウ及び白ロウが挙げられるが、これらに限定されない。）；

増粘剤（例として、ミツロウ、セチルアルコール及びパラフィンが挙げられるが、これらに限定されない。）；

等張化剤（例として、ブドウ糖及び塩化ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。）；

粘度増加剤（例として、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー類、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム及びトラガカントゴムが挙げられるが、これらに限定されない。）；並びに20

湿潤剤（例として、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、レシチン、モノオレイン酸ソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレン酸ソルビトール、及びステアリン酸ポリオキシエチレンが挙げられるが、これらに限定されない。）

【0134】

本発明の医薬組成物は、以下のように説明することができる：

【0135】

滅菌IV溶液：本発明の所望の化合物の5mg / mL溶液が、無菌の注射用水を用いて作られ、そして必要に応じてpHを調整してもよい。この溶液は、1~2mg / mLへと無菌の5%ブドウ糖を用いて投与用に希釈され、そして約60分間かけて静脈内注入として投与される。30

【0136】

IV投与用の凍結乾燥粉末剤：(i)凍結乾燥粉末として、本発明の所望の化合物100~1000mg、(ii)クエン酸ナトリウム、32~327mg / mL、及び(iii)デキストラン40、300~3000mgを用いて、無菌製剤を製造できる。この製剤は、無菌の注射可能な生理食塩水又はブドウ糖5%溶液によって、10~20mg / mLの濃度に再構成し、それを更に生理食塩水又はブドウ糖5%によって0.2~0.4mg / mLへと希釈し、そして静脈内ボーラス又はIV点滴で15~60分かけて投与する。

【0137】

筋肉内懸濁剤：以下の溶液又は懸濁剤を、例えば筋肉内注射用に調製することができる：40

50mg / mLの本発明の所望の水不溶性化合物

5mg / mLのカルボキシメチルセルロースナトリウム

4mg / mLのTWEEN80

9mg / mLの塩化ナトリウム

9mg / mLのベンジルアルコール。

【0138】

硬カプセル：標準的な2片の硬ゼラチンカプセルに、有効成分粉末100mg、乳糖150mg、セルロース50mg及びステアリン酸マグネシウム6mgを充填することにより、多数の単位カプセル剤を調製する。50

【0139】

軟ゼラチンカプセル：大豆油、綿実油又はオリーブ油等のような消化可能な油中に有効成分を入れた混合物を製造し、容量型ポンプを利用して融解したゼラチンに注入し、有効成分 100 mg を含有する軟ゼラチンカプセルを形成させる。そのカプセル剤を洗浄し、乾燥させる。有効成分を、ポリエチレングリコール、グリセリン及びソルビトールの混合物中に溶解させて、水混和性医薬混合物を製造できる。

【0140】

錠剤：投与単位が有効成分 100 mg、コロイド状二酸化ケイ素 0.2 mg、ステアリン酸マグネシウム 5 mg、結晶セルロース 275 mg、デンプン 11 mg および乳糖 98.8 mg となるように、慣用の手順により多数の錠剤が調製する。嗜好性を高めるか、美しさ (elegance) と安定性を改善するか、または、吸収を遅らせるために、好適な水性及び非水性のコーティングを適用できる。

10

【0141】

即時放出錠剤 / カプセル剤：これらは慣用および新規の方法により製造される固体の経口投与形態である。これらの単位は、医薬の即時溶解と放出のために、水なしで経口的に服用される。有効成分を、糖、ゼラチン、ペクチン及び甘味剤等の成分を含有する液体中で混合する。これらの液体を、凍結乾燥及び固相抽出法により、固体の錠剤又はカプセル剤に固体化される。薬物化合物を、粘弾性及び熱可塑性の糖類及びポリマー又は発泡性成分と共に圧縮し、水を必要としない即時放出を意図した多孔質のマトリクスを作成できる。
。

20

【0142】

併用療法

本発明の化合物を、単独の医薬物質として、または、組合せが許容できない有害な作用をもたらさない場合、1種またはそれ以上の他の医薬物質と組み合わせて投与できる。本発明はまた、かかる組合せにも関する。例えば、本発明の化合物は、既知の抗過剰増殖剤または他の適応症の物質など、並びにこれらの混合物および組合せ物と組み合わせることができる。他の適応症の物質は、抗血管形成剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、DNA-挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、生体応答調節物質、または抗ホルモンを包含するが、これに限定するものではない。

30

【0143】

さらなる医薬物質は、アルデスロイキン、アレンドロン酸、アルファフェロン (alfaferone)、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリム (aloprim)、アロキシ、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルビシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメト (anzmet)、アラネスピ (aranesp)、アルグラビン (arglabin)、三酸化ヒ素、アロマシン、5 - アザシチジン、アザチオプリン、B C G またはタイス B C G、ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、ブロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルシトニン、キャンパス、カベシタビン、カルボプラチン、カソデックス、セフェゾン (cefesone)、セルモロイキン、セルビジン (cerubidine)、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クラドリビン、クロドロン酸、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノキソム (DaunoXome)、デカドロン、リン酸デカドロン (decadron phosphate)、デレストロゲン (delestrogen)、デニロイキンジフチトクス、デボ・メドロール、デスロレリン (deslorelin)、デクスラゾキサン、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドロナビノール、D W - 166 H C、エリガード、エリテック (elitek)、エレンス (ellence)、エメンド (emend)、エピルビシン、エポエチンアルファ、エポゲン (epogen)、エプタプラチン (eptaplatin)、エルガミゾール (ergamisol)、エストレース (estrace)、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、エチオール (ethyol)、エチドロン酸、エトポホス (etopophos)、エトポシド、ファドロゾール
。

40

50

、フェアストン (farston) 、フィルグラスチム、フィナステリド、フィルグラスチム (fliglastim) 、フロクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5 - フルオロデオキシウリジンーリン酸、5 - フルオロウラシル (5-FU) 、フルオキシメステロン、フルタミド、ホルメスタン、ホステアбин (fosteabine) 、ホテムスチン、フルベストラント、ガンマガード、ゲムシタビン、ゲムツズマブ、グリベック、グリアデル、ゴセレリン、グラニセトロンHC1、ヒストレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エリスロ - ハイドロキシノニルアデニン (eyrthro-hydroxynonyladenine) 、ヒドロキシウレア、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ - 2、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 - 2B、インターフェロンアルファ - n1、インターフェロンアルファ - n3、インターフェロンベータ、インターフェロンガンマ - 1'、インターロイキン - 2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、硫酸レンチナン、レトロゾール、ロイコボリン、リュープロリド、酢酸リュープロリド、レバミソール、レボフォリン酸 (levofolinic acid) カルシウム塩、レボスロイド (levothroid) 、レボキシル (levoxyl) 、ロムスチン、ロニダミン、マリノール、メクロレタミン、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メネスト、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メトビックス (metvix) 、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、モドレナル (Modrenal) 、マイオセット (Myocet) 、ネダプラチン、ニューラスタ (neulasta) 、ニューメガ (neumega) 、ニューポジエン、ニルタミド、ノルバデックス、NSC - 631570、OCT - 43、オクトレオチド、オンドンセトロンHC1、オラプレド (orapred) 、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペジアプレド (pediapred) 、ペグアスバルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピンHC1、ピラルビシン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムスチン、ブレドニゾロン、ブレドニゾン、ブレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、レビフ (rebif) 、エチドロン酸レニウム - 186、リツキシマブ、ロフェロン (roferon) - A、ロムルチド、サラジェン、サンドスタチン、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサン、ソルメドロール、スバルフォス酸 (sparfosic acid) 、幹細胞治療、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム - 89、シンスロイド (synthroid) 、タモキシフェン、タムスロシン、タソネルミン、テストラクトン (tastolactone) 、タキソテール、テセロイキン、テモゾロミド、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、テストレド (testred) 、チオグアニン、チオテバ、甲状腺刺激ホルモン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トレキサル (trexall) 、トリメチルメラミン、トリメトレキサート、酢酸トリプトレリン、パモ酸トリプトレリン、UFT、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、ビンプラスチム、ビンクリスチム、ビンデシン、ビノレルビン、ビルリジン (virulizin) 、ジネカルド (zinecard) 、ジノスタチンスマラマー、ゾフラン、ABI - 007、アコルビフェン、アクティミューン、アフィニタック、アミノブテリン、アルゾキシフェン、アソプリスニル (asoprisnil) 、アタメスタン、アトラセンタン、ソラフェニブ、アバスチン、CCI - 779、CDC - 501、セレブレックス (celebrex) 、セツキシマブ、クリスナトール (crisnatol) 、酢酸シプロテロン、デシタビン、DN - 101、ドキソルビシン - MTC、dSLIM、デュタステリド、エドテカリ (edotecarin) 、エフロールニチン、エキサテカン (exatecan) 、フェンレチニド、ヒスタミン二塩酸塩、ヒストレリンヒドロゲルインプラント、ホルミウム - 166 DOTMP、イバンドロン酸、インターフェロンガンマ、イントロン - PEG、イクサベピロン、キーホールリンペットヘモシアニン、L - 651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン、ライブラ (libra) 、ロナファーニブ、ミプロキシフェン (miproxifene) 、ミノドロン酸、MS - 209、リポソームMTP - PE、MX - 6、ナファレリン、ネモルビシン (nemorubicin) 、ネオバスター (neovastat) 、ノラトレキセド (nolatrexed) 、オブリメルセン、オンコ - TCS、オシデム (osidem) 、ポリグルタミン酸パクリタキセル、パミドロン酸ニナトリウム、PN - 401、QS - 2

10

20

30

40

50

1、クアゼパム、R - 1549、ラロキシフェン、ランピルナーゼ(ranpirnase)、13-シス-レチノイン酸、サトラプラチン、セオカルシトール(seocalcitol)、T - 138067、タルセバ、タキソプレキシン(taxoprexin)、チモシンアルファ1、チアゾフリン、ティビファニブ、チラパザミン、TLK - 286、トレミフェン、TransMID - 107R、バルスボダル(valsopdar)、バプレオチド(vapreotide)、バタラニブ、ベルテボルフィン、ピンフルニン、Z - 100、ゾレドロン酸またはそれらの組み合わせであり得る。

【0144】

組成物に添加できる任意の抗過剰増殖剤には、出典明示により本明細書の一部とする Merck Index 第11版(1996)の癌の化学療法薬のレジメンに挙げられている化合物、例えば、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシリ、シスプラチン、コラスパーーゼ(colaspase)、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン(アドリアマイシン)、エピルビシン、エトポシド、5-フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシウレア、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンC、ミトキサンtron、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ピンプラスチン、ピンクリスチンおよびビンデシンが含まれるが、これらに限定されない。

【0145】

本発明の組成物と共に使用するのに適する他の抗過剰増殖剤には、出典明示により本明細書の一部とする Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版)、Molinoffら編、McGraw-Hill 刊行、1225-1287頁(1996)で、新生生物性疾患の処置に使用できると認められている化合物、例えば、アミノグルテチミド、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5-アザシチジン、クラドリビン、ブルファン、ジエチルスチルベストロール、2',2'-ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン(erythrohydroxynonyl adenine)、エチニルエストラジオール、5-フルオロデオキシウリジン、5-フルオロデオキシウリジン-リーン酸塩、リーン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルビシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メガストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、N-ホスホノアセチル-L-アスパラギン酸(PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオニ酸テストステロン、チオテバ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびビノレルビンが含まれるが、これらに限定されない。

【0146】

本発明の組成物と共に使用するのに適する他の抗過剰増殖剤には、他の抗癌剤、例えば、エポチロンおよびその誘導体、イリノテカン、ラロキシフェンおよびトポテカンが含まれるが、これらに限定されない。

【0147】

本発明の化合物はまた、タンパク質治療剤と組合しても投与され得る。癌又は他の血管新生疾患の処理のために及び本発明の組成物と共に使用するために適切なそのようなタンパク質治療剤は、次のものを包含するが、これらに限定するものではない：インターフェロン(例えば、インターフェロン、又は)、超作動性モノクローナル抗体、ツエンビングン(Tuebingen)、TRP-1タンパク質ワクチン、コロストリニン(Colostrinin)、抗-FAP抗体、YH-16、ゲムツズマブ(gemtuzumab)、インフリキシマブ(infliximab)、セツキシマブ(cetuximab)、トラスツズマブ(trastuzumab)、デニレウキンジフチキシ(denileukin diftitox)、リツキシマブ、チモシン1、ベバシズマブ(bevacizumab)、メカセルミン(mecasermin)、メカセルミンリンファベート(mecasermin rinfabate)、オプレルベキン(oprelvekin)、ナタリズマブ(natalizumab)、rhMBL、MFE-CP1+ ZD-2767-P、ABT-828、BrbB2-特異的イムノトキシン、SGN-35、MT-103、リンファベート

10

20

30

40

50

(rinfabate)、AS-1402、B43-ゲニステイン(genistein)、L-19基材の放射性免疫治療剤、AC-9301、NY-ESO-1ワクチン、IMC-1C11、CT-322、rhCC10、r(m)CRP、MORAb-009、アビスクミン(aviscumine)、MDX-1307、Her-2ワクチン、APC-8024、NGR-hTNF、rhH1.3、IGN-311、エンドスタチン(Endostatin)、ボロシキシマブ(volociximab)、PRO-1762、レキサツムマブ(lexatumumab)、SGN-40、ペルツズマブ(pertuzumab)、EMD-273063、L19-IL-2融合タンパク質、PRX-321、CNT0-328、MDX-214、チガポチド(tigapotide)、CAT-3888、ラベツズマブ、^{131I}-粒子放出放射性同位結合のリンツズマブ(lintuzumab)、EM-1421、超急性ワクチン、ツコツズマブ(tucotuzumab)、セルモロイキン(celmoleukin)、ガリキンマブ(galiximab)、HPV-16-E7、Javelin-前立腺癌、Javelin-メラノーマ、MY-ESO-1ワクチン、EGFワクチン、CYT-004-MelQbG10、WT1ペプチド、オレゴボマブ(oregovomab)、オファツムマブ(ofatumumab)、ザルツムマブ(zalutumumab)、シントレデキンベスドトキシ(cintredekin besudotox)、WX-G250、アルブフェロン(Albuferon)、アフリベルセプト(aflibercept)、デノスマブ(denosumab)、ワクチン、CTP-37、エフングマブ(efungumab)又は^{131I}-chTNT-1/B。タンパク質治療剤として有用なモノクローナル抗体は次のものを包含するが、但しそれらに限定するものではない：ムロモナブ-CD3(muromonab-CD3)、アブシキシマブ(abciximab)、エドレコロマブ(edrecolomab)、ダクリズマブ(daclizumab)、ゲンツズマブ(gentuzumab)、アレムツズマブ(alemtuzumab)、イブリツモマブ(ibritumomab)、セツキシマブ(cetuximab)、ベビシツマブ(bevicizumab)、エファリズマブ(efalizumab)、アダリムマブ(adalimumab)、オマリズマブ(omalizumab)、ムロモマブ-CD3(muromonab-CD3)、リツキシマブ、ダクリズマブ(daclizumab)、トラストズマブ(trastuzumab)、パリビズマブ(palivizumab)、バシリキシマブ(basiliximab)及びインフリキシマブ(infliximab)。
10

【0148】

一般的に、本発明の化合物または組成物との組合せにおける、細胞傷害性および/または細胞増殖抑制性の物質の使用は、以下に役立つ：

(1) いずれかの物質を単独で投与するのと比較して、腫瘍の成長を低減させるのにより良好な効力を達成するか、または、腫瘍を除去しさえする、
20

(2) より少ない量での化学療法剤の投与を提供する、

(3) 有害な薬理的合併症が単剤の化学療法およびある種の併用療法で観察されるものよりも少ない、患者に良好に耐容される化学療法を提供する、
30

(4) 哺乳動物、特にヒトにおいて、より幅広い範囲の様々な癌のタイプの処置を提供する、

(5) 処置される患者の間に、より高い応答率を提供する、

(6) 標準的な化学療法の処置と比較して、処置される患者の間により長い生存時間を提供する、
30

(7) より長い時間の腫瘍の進行をもたらす、および/または、

(8) 他の癌作用物質の組合せが拮抗作用を奏する既知の例と比較して、単独で使用される物質のものと少なくとも同程度に良好な効力および耐容性の結果を達成する。
40

【0149】

放射線に対して細胞を増感する方法：

本発明の独特な態様においては、本発明の化合物は、放射線に対して細胞を増感するために使用され得る。すなわち、細胞の放射線処理前の、本発明の化合物による細胞の処理は、該細胞を、本発明の化合物によるいずれの処理も不在下にある細胞よりも、DNA損傷及び細胞死に対してより敏感にする。1つの実施形態においては、細胞は少なくとも1つの本発明の化合物により処理される。

【0150】

従って、本発明はまた、従来の放射線療法と組み合せて、1又は複数の本発明の化合物が投与される、細胞の殺傷方法も提供する。

【0151】

本発明はまた、細胞を細胞死に対してより敏感にする方法も提供し、ここで前記細胞は
50

、細胞死を引き起こすか又は誘発するために、細胞の処理の前に、1又は複数の本発明の化合物により処理される。ある実施形態においては、細胞が1又は複数の本発明の化合物により処理された後、細胞は、正常細胞の機能の阻害又は細胞を殺すこと目的としてDNA損傷を引き起こすために少なくとも1つの化合物、又は少なくとも1つの方法、又はその組み合わせにより処理される。

【0152】

1つの態様においては、細胞は、少なくとも1つのDNA損傷剤により細胞を処理することにより殺される。すなわち、該細胞を細胞死に対して増感させるために、1又は複数の本発明の化合物により細胞を処理した後、その細胞は、該細胞を殺すために少なくとも1つのDNA損傷剤により処理される。本発明において有用なDNA損傷剤は、化学療法剤（例えば、シスプラチニウム）、イオン化放射線（X-線、紫外線）、発癌性物質及び変異誘発物質を包含するが、それらに限定されない。10

【0153】

もう1つの態様においては、細胞は、DNA損傷を引き起こすか又は誘発するために少なくとも1つの方法により細胞を処理することにより殺される。そのような方法は、細胞シグナル化経路が活性化される場合にDNA損傷をもたらすその経路の活性化、細胞シグナル化経路が阻害される場合にDNA損傷をもたらすその経路の阻害、及び細胞における生化学的变化（この変化がDNA損傷をもたらす）の誘発を包含するが、それらに限定されるものではない。非制限的な例によれば、細胞におけるDNA修復経路が阻害され、それにより、DNA損傷の修復を妨げて、細胞におけるDNA損傷の異常蓄積をもたらし得る。20

【0154】

本発明のある実施形態においては、本発明の化合物は、細胞におけるDNA損傷の放射線又は他の誘発の前に、細胞に投与される。本発明のもう1つの実施形態においては、本発明の化合物は、細胞におけるDNA損傷の放射線又は他の誘発と同時に細胞に投与される。本発明のさらなるもう1つの実施形態においては、本発明の化合物は、DNA損傷の放射線又は他の誘発が開始した直後に細胞に投与される。

【0155】

もう1つの局面においては、細胞はインビトロで存在する。もう1つの態様においては、細胞はインビボで存在する。

【0156】

上述に挙げたとおり、驚くべきことに、本発明の化合物はMps-1を効果的に阻害することが判ったので、制御されていない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答の疾患の処置または予防、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答を随伴する疾患の処置または予防に使用され得るが、特に、制御されていない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答が、Mps-1により媒介されるものであり、例えば血液腫瘍、固体腫瘍、および／またはその転移等、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を包含する泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに／またはその転移である。3040

【0157】

それ故に、別の態様に従って、本発明は、上記した疾患の処置または予防における使用のための、本明細書に記述および規定したような一般式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特にその医薬上許容される塩、あるいはそれらの混合物を範囲にふくむ。

【0158】

それ故に、本発明の別の態様は、疾患の予防または処置のための、上記した一般式(I)の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物、または塩、特にその医薬上許容される塩、あるいはそれらの混合物を含む。50

【0159】

それ故に、本発明の別の態様は、疾患の処置または予防のための医薬組成物を製造するための、上記した一般式(I)の化合物の使用である。

【0160】

2つの前記パラグラフに示した該疾患とは、制御されていない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答、あるいは制御されていない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答を随伴する疾患であって、特に、制御されていない細胞成長、増殖および／または生存、不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答とは、Mps-1により媒介されるものであって、例えば、血液腫瘍、固体腫瘍、および／またはその転移など、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞肺腫瘍を含む胸部の腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺および他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含めた泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、および／またはその転移である。

10

【0161】

本発明の文脈における用語「不適切な」とは、特に本明細書で使用されるような「不適切な細胞免疫応答、または不適切な細胞の炎症性応答」の文脈において、好ましくは該疾患の病理に関連するか、該疾患の病理に関与するか、または該疾患の病理から生じる正常未満、または正常より高い応答を意味すると理解されるべきである。

【0162】

20

好ましくは、使用とは、疾患の処置または予防であって、該疾患は血液腫瘍、固体腫瘍および／またはその転移である。

【0163】**過剰増殖障害の処置方法**

本発明は、哺乳動物の過剰増殖障害を処置するための本発明の化合物およびその組成物の使用方法に関する。化合物は、細胞増殖および／または細胞分裂を阻害、阻止、低減、減少などするために、ならびに／またはアボトーシスをもたらすために利用できる。この方法は、それを必要としているヒトを含む哺乳動物に、その障害を処置するのに有効な量の本発明の化合物、または、その医薬的に許容し得る塩、異性体、多形物、代謝物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与することを含む。過剰増殖障害には、乾癬、ケロイド、および、他の皮膚を冒す過形成、良性前立腺肥大症(BPH)、固形腫瘍、例えば、乳房、呼吸器、脳、生殖器、消化器、泌尿器、眼、肝臓、皮膚、頭頸部、甲状腺、副甲状腺の癌およびそれらの遠隔転移が含まれるが、これらに限定されない。これらの障害は、リンパ腫、肉腫および白血病もまた含む。

30

【0164】

乳癌の例には、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、非浸潤性乳管癌および非浸潤性小葉癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0165】

呼吸器の癌の例には、小細胞肺癌および非小細胞肺癌、並びに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0166】

脳の癌の例には、脳幹および視床下部(hypothalamic)のグリオーマ、小脳および大脳の星状細胞腫、髓芽腫、上衣腫、並びに、神経外胚葉および松果体の腫瘍が含まれるが、これらに限定されない。

【0167】

雄性生殖器の腫瘍には、前立腺および精巣の癌が含まれるが、これらに限定されない。雌性生殖器の腫瘍には、子宮内膜、子宮頸、卵巣、腟および外陰部の癌、並びに子宮の肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0168】

消化器の腫瘍には、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、脾臓、直腸、小腸および

50

唾液腺の癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0169】

泌尿器の腫瘍には、膀胱、陰茎、腎臓、腎孟、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0170】

眼の癌には、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されない。

【0171】

肝臓癌の例には、肝細胞癌（線維層状の変化 (fibrolamellar variant)）が有るか、または無い、肝細胞癌腫）、胆管癌（肝臓内の胆管の癌腫）および混合型の肝細胞性胆管癌が含まれるが、これらに限定されない。 10

【0172】

皮膚癌には、扁平上皮癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚癌および非黒色腫皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0173】

頭頸部の癌には、喉頭／下咽頭／鼻咽頭／口咽頭癌、および口唇および口腔の癌および扁平細胞が含まれるが、これらに限定されない。リンパ腫には、AIDS関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。 10

【0174】

肉腫には、軟部組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫が含まれるが、これらに限定されない。 20

【0175】

白血病には、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病および有毛細胞白血病が含まれるが、これらに限定されない。

【0176】

これらの障害は、ヒトでは十分に特徴解析されているが、他の動物にも同様の病因で存在しており、本発明の医薬組成物の投与により処置できる。 20

【0177】

本文書を通じて述べられる用語「処置する」または「処置」は、慣習的に使用され、例えば、癌腫などの疾患または障害の症状などに対する、対抗、緩和、低減、軽減、改善を目的とする対象の管理または治療である。 30

【0178】

キナーゼ障害の処置方法

本発明はまた、次のものに限定するものではないが、卒中、心不全、肝腫脹、心肥大、糖尿病、アルツハイマー疾患、囊胞性線維症、異種移植片拒絶反応の症候、敗血性ショックまたは喘息を含む異常な分裂促進因子の細胞外キナーゼ活性と関連した障害を処置するための方法を提供する。

【0179】

本発明の化合物の有効量を使用して、先の従来技術において言及した疾患種(例えば、癌)を含むそのような疾患を治療できる。しかし、本発明の化合物を用いて、かかる癌および他の疾患を、該キナーゼと該障害との間の作用機構および/または関係に関わらず、処置できる。 40

【0180】

用語「異常なキナーゼ活性」または「異常なチロシンキナーゼ活性」には、キナーゼをコードする遺伝子またはそれがコードするポリペプチドのあらゆる異常な発現または活性が含まれる。かかる異常な活性の例は、遺伝子またはポリペプチドの過剰発現；遺伝子増幅；構成的に活性なまたは過活性なキナーゼ活性を提供する突然変異；遺伝子の変異、削除、置換、付加などを含むが、これに限定するものではない。

【0181】

本発明はまた、キナーゼ活性を阻害すること、特に分裂促進因子の細胞外キナーゼのキ 50

ナーゼ活性を阻害する方法を提供するものであり、これは有効量の本発明の化合物、その塩、多形体、代謝体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ(例えば、エステル)、およびそのジアステレオマー形態を投与することを含む。キナーゼ活性を、細胞(例えば、インビトロ)、または該処置が必要な哺乳類対象、特にヒト患者のその細胞において阻害できる。

【0182】

血管新生障害の処置方法

本発明はまた、過剰及び/又は異常な血管新生に関連する障害及び疾患の処置方法も提供する。

【0183】

血管新生の不適切な及び異所性発現は、生物にとって有害であり得る。多くの病理学的症状は、異質な血管の増殖に関連している。それらは例えば、糖尿病性網膜症、虚血性網膜静脈閉塞症及び未熟網膜症 (Aiello et al. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480 ; Pe'er et al. Lab. Invest. 1995, 72, 638) 、加齢性網膜黄斑部変性 (AMD ; Lopez et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855を参照のこと) 、血管新生線内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、リウマチ性関節炎 (RA) 、再狭窄、ステント内再狭窄、移植血管再狭窄などが含まれる。さらに、癌性及び新生組織に関連する血液供給の増加が増殖を促進し、急速な腫瘍の拡大及び転移を導く。さらに、腫瘍における新規血管及びリンパ管の増殖は、不制御細胞 (renegade cells) に避難経路を与え、癌の転移及び続々拡散を促進する。従って、本発明の化合物は、例えば、血管形成を阻害および/または低減することにより；上皮細胞の増殖または血管新生に関連する他のタイプを、阻害、阻止、低減、減少などすることにより、並びに、そのような細胞タイプの細胞死またはアポトーシスを引き起こすことにより、上述の血管新生障害の処置および/または予防に利用できる。

10

【0184】

用量および投与

過剰増殖障害および血管新生障害の処置に有用な化合物を評価するために知られている標準的な実験室の技術に基づき、哺乳動物における上記で同定される症状の処置の測定のための標準的な毒性試験および標準的な薬理アッセイにより、そして、これらの結果をこれらの症状の処置に使用される既知の医薬の結果と比較することにより、各所望の適応症の処置のために、本発明の化合物の有効投与量を容易に決定できる。これらの症状の一つの処置において投与されるべき有効成分の量は、用いる特定の化合物および投与単位、投与様式、処置期間、処置される患者の年齢および性別、並びに、処置される症状の性質および程度などの考慮事項によって幅広く変動し得る。

20

【0185】

投与すべき有効成分の総量は、一般的に、1日当たり約0.001mg / 体重kgないし約200mg / 体重kg、好ましくは1日当たり約0.01mg / 体重kgないし約20mg / 体重kgの範囲にあろう。臨床的に有用な投与スケジュールは、1日1回ないし3回の投与から、4週ごとに1回の投与までの範囲にあろう。加えて、患者が一定期間にわたり投薬を受けない「休薬」は、薬理効果と耐性の全体的バランスに有益であり得る。投与単位は、約0.5mgないし約1500mgの有効成分を含有し得、1日1回またはそれ以上、または、1日1回よりも少なく、投与できる。静脈内、筋肉内、皮下および非経腸注射を含む注射ならびに点滴技術の使用による平均の1日の投与量は、好ましくは、0.01ないし200mg / 総体重kgであろう。平均の1日の直腸投与レジメンは、好ましくは、0.01ないし200mg / 総体重kgであろう。平均の1日の膣投与量レジメンは、好ましくは、0.01ないし200mg / 総体重kgであろう。平均の1日の局所投与量レジメンは、好ましくは、1日1回ないし4回投与される0.1ないし200mgであろう。経皮濃度は、好ましくは、0.01ないし200mg / kgの1日用量を維持するのに必要とされるものであろう。平均の1日の吸入投与量レジメンは、好ましくは、0.01ないし100mg / 総体重kgであろう。

30

【0186】

40

50

当然、各患者のための具体的な開始および継続する投与量レジメンは、担当の診断者によって決定される症状の性質および重篤度、用いる特定の化合物の活性、患者の年齢および全般的状態、投与時間、投与経路、薬物の排出速度、薬物の組合せなどに従って変動するであろう。所望の処置様式および本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩またはエステルまたは組成物の投与回数は、常套の処置試験を使用して当業者により確認できる。

【0187】

好ましくは、該方法の疾患は、血液腫瘍、固体腫瘍および／またはその転移である。

【0188】

本発明の化合物を、特に、療法および予防、即ち腫瘍増殖および転移の予防、特に腫瘍増殖の予備的処置を行うか、または行わない全ての適応および段階の固体腫瘍に使用できる。10

【0189】

特定の薬理学的または医薬的性質について試験する方法は、当業者にはよく知られている。

【0190】

本明細書に記述した実施態様の試験的実験は、本発明を説明するために働き、本発明は、提供された例に限定されない。

【0191】

生物学的アッセイ：増殖アッセイ 20

培養した腫瘍細胞(MCF7、ホルモン依存性ヒト乳癌細胞、ATCC HTB22；NCI-H460、ヒト非小細胞肺癌腫細胞、ATCC HTB-177；DU 145、ホルモン依存性ヒト前立腺癌細胞、ATCC HTB-81；HeLa-MaTu、ヒト頸部癌腫細胞、EPO-GmbH、Berlin；HeLa-MaTu-ADR、多剤耐性ヒト頸部癌腫細胞、EPO-GmbH、Berlin；HeLa ヒト頸部腫瘍細胞、ATCC CCL-2；B16F10 マウス黒色腫細胞、TCC CRL-6475)を、5000 細胞/ウェル(MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR)、3000 細胞/ウェル(NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa)、または1000細胞/ウェル(B16F10)の密度で、10 % 子ウシ血清を添加した各増殖培地(200 μl)に 96 ウェルマルチタイプレートに播種した。24 時間後、一枚のプレートの細胞(ゼロポイントのプレート)を、クリスタルバイオレット(以下を参照されたい)により染色し、もう一方のプレートの該培地を新しい培養培地(200 μl)に置換し、これに試験物質を、種々の濃度で添加した(0 μM、ならびに0.01-30 μM の範囲で；溶媒のジメチルスルホキシドの終濃度は0.5%であった)。該細胞を、試験物質の存在下で4日間培養した：細胞増殖を、細胞をクリスタルバイオレットによる染色にて決定した：該細胞を、15分室温にて 11 % グルタルアルデヒド溶液(20 μl)/測定ポイントを添加することにより固定した。該固定された細胞を水で洗浄するサイクルを3回行った後に、該プレートを、室温にて乾燥させた。0.1 % クリスタルバイオレット溶液(pH3.0) (100 μl)/測定ポイントを添加することにより、該細胞を染色した。水により染色細胞を洗浄するサイクルを3回行った後、該プレートを室温にて乾燥させた。染料を、10 % 酢酸溶液/測定ポイント (100 μl) を添加して溶解させた。消失を、595 nm の波長で側光法により決定した。細胞数の変化(パーセント)を、ゼロポイントプレート(=0%)の消失値(extinction values)と非処理(0 μm)細胞(=100%)の消失値に対する測定値の正規化により計算した。該 IC₅₀ 値を、自社のソフトウェアを用いて4つのパラメーターの適合度により決定した。30

【0192】

Mps-1キナーゼアッセイ

ヒトキナーゼMps-1は、ビオチン化基質ペプチドをリン酸化する。このリン酸化生成物の検出を、供与体としてユーロピウム標識された抗ホスホ-セリン/スレオニン抗体から、受容体としてストレプトアビシン標識された交差アロフィコシアニン(SA-XLent)への均一時間分解蛍光共鳴エネルギー移動(T R - F R E T)により達成した。化合物を、該キナーゼ活性のその阻害について試験した。

【0193】

50

20

30

40

50

N末端にGSTタグ化したヒト完全長の組換え体Mps-1キナーゼ(invitrogen, Karlsruhe, Germany, cat. no PV4071から購入)を用いた。キナーゼ反応についての基質としては、アミノ酸配列PWDPPDDADITEILG(アミド形態にあるC末端、Biosynthen GmbH, Berlinから購入)のビオチン化ペプチドを使用した。

【0194】

このアッセイのために、DMSO中で100倍濃縮された試験化合物溶液(50 nL)を、黒色の低容量の384ウェルマイクロタイタープレート(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中へピッティングし、アッセイ緩衝液[0.1 mM オルトバナジン酸ナトリウム, 10 mM MgCl₂, 2 mM DTT, 25 mM Hepes (pH7.7), 0.05% BSA, 0.001% Pluronic F-127]中でMps-1溶液(2 μL)を添加し、該混合物を22℃で15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前にMps-1に試験化合物を予め結合させた。その後、該キナーゼ反応を、アッセイ緩衝液中で16.7 アデノシン三リン酸 [ATP, 16.7 μM 5 μLアッセイ容量中で10 μMの終濃度] およびペプチド基質 [1.67 μM 5 μLアッセイ容量中で1 μMの終濃度] の溶液(3 μL)の添加により開始して、この得られる混合物を、22℃で60分間の反応時間インキュベートした。アッセイ中のMps-1の濃度を、酵素ロット(lot)の活性に調整して、直線範囲のアッセイとなるように好適に選択した。典型的な酵素濃度は、約1 nMの範囲内であった[アッセイ容量中(5 μL)の終濃度]。この反応を、HTRF検出試薬(100 mM Hepes(pH 7.4), 0.1% BSA, 40 mM EDTA, 140 nM ストレプトアビジン-XLent [#61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France], 1.5 nM 抗ホスホ(Ser/Thr)-ユーロピウム抗体[#AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Juegesheim, Germany]溶液(3 μL)の添加により停止した。10

【0195】

得られる混合物を、1時間22℃でインキュベートして、リン酸化ペプチドを抗ホスホ(Ser/Thr)-ユーロピウム抗体に結合させた。次に、リン酸化された基質の量を、ユーロピウム-標識した抗ホスホ(Ser/Thr)抗体から、ストレプトアビジン-XLentへの蛍光共鳴エネルギー転移の測定により評価した。すなわち、350 nmでの励起後の620 nmおよび665 nmでの該蛍光発光を、Viewlux (PerkinElmer LAS, Rodgau-Juegesheim, Germany)で測定した。「プランク校正された正規化比」(665nmおよび622nmでの従来の発光比と類似したViewluxの特異的計測値、ここでプランクとEu供与体のクロストークは該比を計算する前に665nmシグナルから控除される)を、リン酸化基質の量についての測定値として見なしした。データを、正規化した(阻害剤を含まない酵素反応=0%阻害、酵素を含まない全ての他のアッセイ成分=100%阻害)。試験化合物を、20 μMから1 nMの範囲内にある10の異なる濃度で(1:3の連続希釈により、100倍濃度のストック溶液のレベルにてアッセイ前に調製した20 μM、6.7 μM、2.2 μM、0.74 μM、0.25 μM、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM および1nMの希釈系)、各濃度につき2回の値にて同マイクロタイタープレート上で試験し、IC₅₀値を、自社内のソフトウェアを用いて、4つのパラメーターの適合により計算した。20

【0196】

【表2】

実施例番号	M P S 1 阻害、 I C ₅₀ M
実施例 1.1	1.8 E-0 9

40

【0197】

紡錘体形成チェックポイントアッセイ

紡錘体形成チェックポイントは、有糸分裂中の染色体の好適な分配を確実に行う。有糸分裂を開始する際に、染色体は、セリン10上のヒストンH3のリン酸化を随伴して濃縮を開始する。セリン10上のヒストンH3の脱リン酸化は、早期の有糸分裂終期での後期および終結を開始する。従って、セリン10でのヒストンH3のリン酸化を、有糸分裂における細胞のマーカーとして利用できる。ノコダゾールは微小管の攪乱物質である。即ち、ノコダゾールは、微小管動態に干渉し、紡錘体形成チェックポイントを駆動する。該50

細胞は、G₂/M遷移時の有糸分裂において停止し、セリン10でのリン酸化ヒストンH3を示す。Mps-1阻害剤による紡錘体形成チェックポイントの阻害は、ノコダゾールの存在下では有糸分裂の遮断を無効にし、該細胞は有糸分裂を途中で完了する。この変化を、セリン10上のヒストンH3のリン酸化を有する細胞の減少により検出する。この低下をマーカーとして使用して、有糸分裂の成功を誘導するための本発明の化合物の能力を決定する。

【0198】

ヒト頸部の腫瘍細胞系 HeLa (ATCC CCL-2)の培養細胞を、1%(v/v)グルタミン、1%(v/v)ペニシリン、1%(v/v)ストレプトマイシンおよび10%(v/v)子ウシ血清を添加したダルベッコ培地 (w/o フェノールレッド、w/o ピルビン酸ナトリウム、w1000mg/ml グルコース、w ピリドキシン)の384ウェルマイクロタイヤープレートにおいて2500細胞/ウェルの濃度で播種した。37¹⁰で終夜インキュベーションの後、0.1μg/mlの終濃度でノコダゾール (10μl/ウェル)を細胞に添加した。24時間のインキュベーションの後、細胞は細胞周期進行中のG₂/M相で停止された。ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した試験化合物を、種々の濃度(0μM、ならびに0.005μM-10μMの範囲において；該溶媒DMSOの終濃度は0.5%(v/v)であった)で添加した。細胞を、試験化合物の存在下で4時間37²⁰でインキュベートした。その後、細胞を、4²⁰で終夜リン酸塩生理緩衝食塩水(PBS)中4%(v/v)のパラホルムアルデヒドにて固定し、次いで室温で20分間PBS中0.1%(v/v) Triton X (登録商標) 100で透過処理し、室温にて15分間PBS中で0.5%(v/v)ウシ血清アルブミン(BSA)でブロッキングした。PBSで洗浄した後に、抗体溶液(抗ホスホ-ヒストンH3クローン3H10, FITC; Upstate, Cat# 16-222; 1:200希釈)(20μl/ウェル)を細胞に添加して、2時間室温にてインキュベートした。その後、細胞を、PBSで洗浄し、HOECH³⁰, ST 33342 染色液(5μg/ml)(20μl/ウェル)を該細胞に添加し、細胞を暗所室温にて12分間インキュベートした。細胞をPBSで洗浄し、次いでPBSで覆い、4³⁰で分析まで貯蔵した。画像を、Perkin Elmer OPERATM High-Content 分析読取り機器により得た。画像を、細胞サイクルの適用モジュールを利用する画像分析用のsoftware MetaXpressTM (Molecular devices)により分析した。このアッセイにおいて、双方の標識HOECHST 33342およびセリン10でのリン酸化ヒストンH3を測定した。HOECHST 33342はDNAを標識し、細胞数を計測するために使用される。セリン10上のリン酸化ヒストンH3の染色により、有糸分裂細胞数を決定した。Mps-1の阻害は、不適切な有糸分裂の進行を示すノコダゾールの存在下では有糸分裂細胞数を減少させる。生のアッセイデータを、さらに、4つのパラメータロジスティック回帰分析により分析し、各試験化合物についてのIC₅₀値を決定する。

【0199】

当業者には明らかであろうが、他のMps-1キナーゼについてのアッセイを、好適な試薬を用いて同様に行い得る。

【0200】

即ち、本発明の化合物は、1以上のMps-1キナーゼを有効に阻害し、従って制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、あるいは不適切な細胞の炎症性応答の疾患の処置または予防に好適であって、特に、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、あるいは不適切な細胞の炎症性応答とは、Mps-1により媒介されるものであり、より具体的には、制御されていない細胞成長、増殖および/または生存、不適切な細胞免疫応答、あるいは不適切な細胞の炎症性応答の疾患とは、例えば血液腫瘍、固体腫瘍および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞の肺腫瘍を含む胸部腫瘍、胃腸腫瘍、内分泌腫瘍、乳腺およびその他の婦人科腫瘍、腎臓、膀胱および前立腺腫瘍を含む泌尿器腫瘍、皮膚腫瘍、および肉腫、ならびに/またはその転移である。⁴⁰

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/565 (2006.01)	A 61K 31/573
A 61K 31/475 (2006.01)	A 61K 31/565
A 61K 31/704 (2006.01)	A 61K 31/475
A 61K 38/00 (2006.01)	A 61K 31/704
A 61K 31/7048 (2006.01)	A 61K 37/02
A 61K 31/675 (2006.01)	A 61K 31/7048
A 61K 31/166 (2006.01)	A 61K 31/675
A 61K 31/198 (2006.01)	A 61K 31/166
A 61K 31/513 (2006.01)	A 61K 31/198
A 61K 31/7068 (2006.01)	A 61K 31/513
A 61K 31/7076 (2006.01)	A 61K 31/7068
A 61K 31/167 (2006.01)	A 61K 31/7076
A 61K 31/57 (2006.01)	A 61K 31/167
A 61K 31/277 (2006.01)	A 61K 31/57
A 61K 33/24 (2006.01)	A 61K 31/277
A 61K 31/282 (2006.01)	A 61K 33/24
A 61K 31/196 (2006.01)	A 61K 31/282
A 61K 31/519 (2006.01)	A 61K 31/196
A 61K 39/395 (2006.01)	A 61K 31/519
A 61P 37/02 (2006.01)	A 61K 39/395 N
A 61P 29/00 (2006.01)	A 61P 37/02
A 61P 43/00 (2006.01)	A 61P 29/00
A 61P 35/00 (2006.01)	A 61P 43/00 1 1 1
A 61P 9/00 (2006.01)	A 61P 35/00
A 61P 35/04 (2006.01)	A 61P 9/00
A 61P 35/02 (2006.01)	A 61P 35/04
A 61P 25/00 (2006.01)	A 61P 35/02
A 61P 11/00 (2006.01)	A 61P 25/00
A 61P 1/04 (2006.01)	A 61P 11/00
A 61P 5/00 (2006.01)	A 61P 1/04
A 61P 15/00 (2006.01)	A 61P 5/00
A 61P 13/12 (2006.01)	A 61P 15/00
A 61P 13/10 (2006.01)	A 61P 13/12
A 61P 13/08 (2006.01)	A 61P 13/10
A 61P 17/00 (2006.01)	A 61P 13/08
A 61P 21/00 (2006.01)	A 61P 17/00
A 61K 31/437 (2006.01)	A 61P 21/00
	A 61K 31/437

(72)発明者 フォルカー・シュルツエ

ドイツ 1 6 5 6 2 ベルクフェルデ、エーミル - クツェコウスキー - シュトラーセ 5 番

(72)発明者 マルクス・コピツツ

ドイツ 1 0 1 1 5 ベルリン、シャルンホルストシュトラーセ 2 8 番

(72)発明者 ディルク・コーベムント

ドイツ 1 2 5 8 7 ベルリン、クリュシュトラーセ 1 4 番

(72)発明者 ベンヤミン・バーダー

ドイツ 1 3 4 6 7 ベルリン、ヒルマンシュトラーセ 1 4 番

(72)発明者 フィリップ・リーナウ
　　ドイツ10967ベルリン、ヤーンシュトラーセ13番
(72)発明者 ハンス・ブリーム
　　ドイツ10719ベルリン、エムサー・シュトラーセ3番
(72)発明者 サイモン・ホルトン
　　ドイツ12159ベルリン、ラウターシュトラーセ27番
(72)発明者 ゲルハルト・ジーマイスター
　　ドイツ13503ベルリン、ライメルスヴァルダー・シュタイヒ26番
(72)発明者 シュテファン・プレヒトル
　　ドイツ10439ベルリン、カンツォーシュトラーセ5アーヴ
(72)発明者 アンツェ・マルグレート・ヴェングナー
　　ドイツ13189ベルリン、ボルクムシュトラーセ12エー番

審査官 濱下 浩一

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D 471/04
A 61 K 31/136
A 61 K 31/166
A 61 K 31/167
A 61 K 31/196
A 61 K 31/198
A 61 K 31/277
A 61 K 31/282
A 61 K 31/337
A 61 K 31/427
A 61 K 31/437
A 61 K 31/475
A 61 K 31/513
A 61 K 31/519
A 61 K 31/565
A 61 K 31/57
A 61 K 31/573
A 61 K 31/675
A 61 K 31/704
A 61 K 31/7048
A 61 K 31/7068
A 61 K 31/7076
A 61 K 33/24
A 61 K 38/00
A 61 K 39/395
A 61 P 1/04
A 61 P 5/00
A 61 P 9/00
A 61 P 11/00
A 61 P 13/08
A 61 P 13/10
A 61 P 13/12
A 61 P 15/00
A 61 P 17/00

A 6 1 P 2 1 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 5 / 0 4

A 6 1 P 3 7 / 0 2

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)