

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5841078号  
(P5841078)

(45) 発行日 平成28年1月6日 (2016.1.6)

(24) 登録日 平成27年11月20日 (2015.11.20)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 9 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-557540 (P2012-557540)  
 (86) (22) 出願日 平成23年3月16日 (2011.3.16)  
 (65) 公表番号 特表2013-522275 (P2013-522275A)  
 (43) 公表日 平成25年6月13日 (2013.6.13)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/053967  
 (87) 国際公開番号 W02011/113862  
 (87) 国際公開日 平成23年9月22日 (2011.9.22)  
 審査請求日 平成26年2月21日 (2014.2.21)  
 (31) 優先権主張番号 10075121.3  
 (32) 優先日 平成22年3月18日 (2010.3.18)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512137348  
 バイエル・インテレクチュアル・プロパテ  
 イ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレン  
 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  
 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

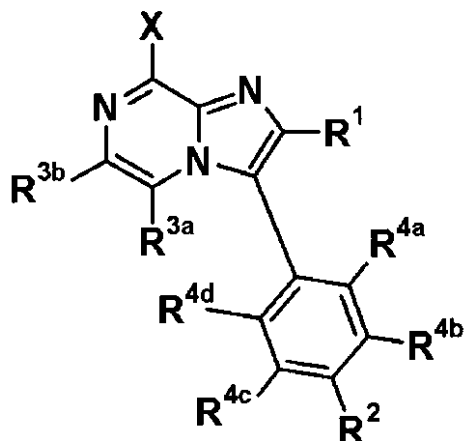
(54) 【発明の名称】 イミダゾピラジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)の化合物：

【化1】



(I)

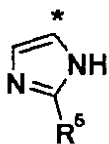
式中、

Xは、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{5a})\text{R}^{5b}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5b})\text{R}^{5c}$ 基を表す；

$\text{R}^1$ は、水素原子を表す；

$\text{R}^2$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 基を表すか；または、下記の基

【化2】



10

を表す；

$\text{R}^{3a}$ は、水素原子を表す；

$\text{R}^{3b}$ は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -アルケニル-、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -アルキニル-、アリール-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-アリール-、またはヘテロアリール基を表す；

前記 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -アルケニル-、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -アルキニル-、アリール-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-アリール-またはヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つの $\text{R}^7$ 基により置換されていてもよい；

$\text{R}^{4a}$ 、 $\text{R}^{4b}$ 、 $\text{R}^{4c}$ 、 $\text{R}^{4d}$ は、水素原子を表すか、または

$\text{R}^{4c}$ は、 $\text{R}^2$ と一緒に、 $^*\text{N}(\text{R}^6)-\text{N}=\text{C}^*-\text{NH}_2$ 基を形成してもよい；

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ は、互いに独立して、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-、ハロ- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-基を表す；

20

前記 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-、 $-(\text{CH}_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-、ハロ- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-は、所望により、同一または異なる置換基により、1、2、3、または4つの $\text{R}^7$ 基により置換されていてもよい；

$\text{R}^{5a}$ は、水素原子、あるいは $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキルまたは $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -シクロアルキル基を表す；

前記 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい；

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^{6a}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキルまたは $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -シクロアルキル基を表す；

30

$\text{R}^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいはハロ- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキル-、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -アルケニル-、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8a}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 基を表す；

$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{8a}$ 、 $\text{R}^{8b}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -アルキルまたは $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -シクロアルキル基を表す；

$m$ は、1の整数である、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2】

40

前記式(1)の化合物が、以下の群：

4-[6-プロモ-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド；

N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド；

N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド；

(RS)-N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド；

N-シクロプロピル-4-[8-(エチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-

50

- イル]ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-[8-(エチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジ  
 ン-3-イル]ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-[8-(エチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジ  
 ン-3-イル]ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-[6-フェニル-8-(プロピルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジ  
 ン-3-イル]ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-[6-フェニル-8-(プロピルスルフィニル)イミダゾ[1,2-a]ピラ  
 ジン-3-イル]ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-[6-フェニル-8-(プロピルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジ  
 ン-3-イル]ベンズアミド ; 10  
 4-[8-(ブチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロ  
 ピルベンズアミド ;  
 (RS) 4-[8-(ブチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シク  
 ロプロピルベンズアミド ;  
 4-[8-(ブチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロ  
 ピルベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-{8-[(3,3-ジメチルブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-  
 a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-{8-[(3,3-ジメチルブチル)スルフィニル]-6-フェニルイミダゾ 20  
 [1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-{8-[(3,3-ジメチルブチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]  
 ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルファ  
 ニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2RS)-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)ス  
 ルフィニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホ  
 ニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;  
 4-[6-プロモ-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピル 30  
 ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-{8-[S-メチル-N-(トリフルオロアセチル)スルホンイミドイル]  
 -6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;  
 tert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1  
 ,2-a]ピラジン-8-イル}スルファニル)エチル]カルバメート ;  
 N-シクロプロピル-4-[8-(ペンチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3  
 -イル]ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-[8-(ペンチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラ  
 ジン-3-イル]ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-[8-(ペンチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3- 40  
 イル]ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-[8-(イソプロピルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジ  
 ン-3-イル]ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-[8-(イソプロピルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]  
 ピラジン-3-イル]ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-[8-(イソプロピルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジ  
 ン-3-イル]ベンズアミド ;  
 N-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジ  
 ン-3-イル]ベンズアミド ;  
 (RS) N-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピ 50

- ラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-{8-[(3-メチルブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- (RS) N-シクロプロピル-4-{8-[(3-メチルブチル)スルフィニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-{8-[(3-メチルブチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ; 10
- (RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルフィニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-{8-[(2-フリルメチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- (RS) N-シクロプロピル-4-{8-[(2-フリルメチル)スルフィニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- N-シクロプロピル-4-{8-[(2-フリルメチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ; 20
- 3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン ;
- 3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)-6-(4-ビニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン ;
- 3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン ;
- 3-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール ;
- N-[2-({3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルファニル)エチル]アセトアミド ; 30
- 2-(4-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}フェニル)エタノール ;
- (1R または 1S)-1-(4-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}フェニル)エタノール ;
- (1S または 1R)-1-(4-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}フェニル)エタノール ;
- N-シクロプロピル-4-{8-[(4-ヒドロキシブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- (RS) N-シクロプロピル-4-{8-[(4-ヒドロキシブチル)スルフィニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ; 40
- N-シクロプロピル-4-{8-[(4-ヒドロキシブチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド ;
- 4-{8-[(2-アミノエチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-シクロプロピルベンズアミド ;
- (RS) tert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルフィニル)エチル]カルバメート ;
- tert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルホニル)エチル]カルバメート ; および
- 4-{8-[(2-アミノエチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-シ 50

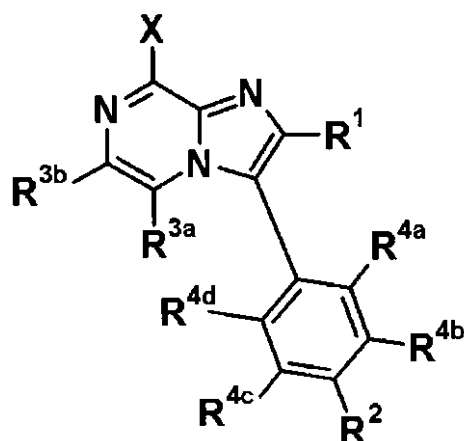
クロプロピルベンズアミド；  
から選択されることを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

以下のものを含む医薬的組合せ：

- 1以上の一般式(I)の化合物：

【化3】



(I)

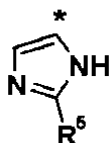
式中、

Xは、SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>5</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(=O)(=NR<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5b</sup>)R<sup>5c</sup>基を表す；

R<sup>1</sup>は、水素原子を表す；

R<sup>2</sup>は、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>基を表すか；または、下記の基

【化4】



を表す；

R<sup>3a</sup>は、水素原子を表す；

R<sup>3b</sup>は、水素原子またはハロゲン原子、あるいはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アリール-、またはヘテロアリール基を表す；

前記C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アリール-またはヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つのR<sup>7</sup>基により置換されていてもよい；

R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>は、水素原子を表すか、または

R<sup>4c</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒に、\*N(R<sup>6</sup>)-N=C\*-NH<sub>2</sub>基を形成してもよい；

R<sup>5</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>は、互いに独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-基を表す；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-は、所望により、同一または異なる置換基により、1、2、3、または4つのR<sup>7</sup>基により置換されていてもよい；

R<sup>5a</sup>は、水素原子、あるいは-C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたは-C(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表す；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていて

もよい；

$R^6$ 、 $R^{6a}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキルまたは $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル基を表す；

$R^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいはハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 基を表す；

$R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキルまたは $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル基を表す；

mは、1の整数である、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物またはその医薬上許容される塩、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(Predinisolone)；デキサメタゾン；エストラムスチン；ビンブラスチン；ビンクリスチン；ドキシソルピシン；アドリアマイシン；イダルビシン；ダウノルビシン；プレオマイシン；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；カペシタビン；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；メトトレキサート；およびリツキシマブ。

【請求項4】

前記タキサンが、ドセタキセルおよびパクリタキセルから選択される、請求項3に記載の医薬的組合せ。

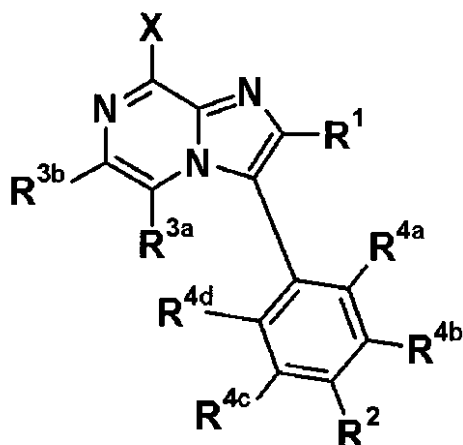
【請求項5】

疾患の処置または予防における使用のための、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

疾患の予防または処置のための医薬の製造のための、一般式(I)の化合物：

【化5】



(I)

式中、

Xは、 $SR^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2R^5$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{5b})R^{5c}$ 基を表す；

$R^1$ は、水素原子を表す；

$R^2$ は、 $-C(=O)N(H)R^8$ 基を表すか；または、下記の基

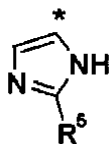
10

20

30

40

## 【化 6】



を表す；

$R^{3a}$ は、水素原子を表す；

$R^{3b}$ は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-、またはヘテロアリール基を表す； 10

前記 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-またはヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つの $R^7$ 基により置換されていてもよい；

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、水素原子を表すか、または

$R^{4c}$ は、 $R^2$ と一緒にあって、 $^*N(R^6)-N=C^*-NH_2$ 基を形成してもよい；

$R^5$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ は、互いに独立して、 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-基を表す；

前記 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-は、所望により、同一または異なる置換基により、1、2、3、または4つの $R^7$ 基により置換されていてもよい； 20

$R^{5a}$ は、水素原子、あるいは $-C(=O)-C_1-C_6$ -アルキルまたは $-C(=O)-C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す；

前記 $C_1-C_6$ -アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい；

$R^6$ 、 $R^{6a}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1-C_6$ -アルキルまたは $C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す；

$R^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいはハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $C_2-C_6$ -アルケニル、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 基を表す； 30

$R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1-C_6$ -アルキルまたは $C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す；

$m$ は、1の整数である、あるいはその立体異性体、互変異性体、N-オキシド、水和物、溶媒和物またはその医薬上許容される塩、あるいはそれらの混合物の使用。

## 【請求項 7】

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6に記載の使用。

## 【請求項 8】

前記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が、Mps-1キナーゼにより媒介される、請求項7に記載の使用。 40

## 【請求項 9】

前記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、血液系腫瘍、固形腫瘍ならびに/またはその転移である、請求項7に記載の使用。

## 【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(1)のイミダゾピラジン化合物、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 50

て有用な中間体化合物に関する。

【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に適切な染色体分離を確実に行う[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、未付着の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、Bub1-3)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】

不完全ではないが低下した有糸分裂チェックポイント機能と異数性および腫瘍形成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、固形腫瘍、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】

確立された抗有糸分裂剤、例えば、ピンカアルカロイド、タキサンまたはエポチロンは、微小管動態を安定化または不安定化することにより有糸分裂停止を誘導するSACを活性化する。この停止は、2つの娘細胞を形成する姉妹染色分体の分離を防止する。有糸分裂における長い停止は、細胞を、サイトカインなしに有糸分裂を終了とするか、または細胞死をもたらす分裂期細胞死へと押し進める。

【0005】

反対に、Mps1の阻害剤は、深刻な染色体分離および最終的には細胞死をもたらす有糸分裂を介する細胞の進行を促進するSAC不活性化を誘導する。



## 【 0 0 0 6 】

これらの知見は、Mps1阻害剤が、増強された無制御の増殖細胞過程と関連した増殖疾患、例えば、癌、炎症、関節炎、ウイルス疾患、神経変性疾患、例えば、ヒトなどの温血動物におけるアルツハイマー疾患、心臓脈管疾患、または真菌性疾患の処置に対する治療的価値があることを示唆する。

## 【 0 0 0 7 】

そのため、Mps1阻害剤は、単剤または他の剤との組合せのいずれかとして治療的選択肢を補完すべき価値ある化合物を意味する。

## 【 0 0 0 8 】

置換されたイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン化合物を基にしたタンパク質キナーゼ阻害剤はよく知られており、CDK1、CDK2、MAPK、ERK、GSK3、JNK、CHK-1、CHK-2、VEGF-R2、EGFR、HER2、SRC、JAK、TEK、Aurora、MK1、MK2、AKT、Pim-1、Abl および Src キナーゼ (WO 2004/026877、US 2006/0106023、US 2007/0105864、WO 2007/058942、WO 2007/131991、WO2007/145921、WO 2008/079460、WO 2008/057512、WO 2008/082490、WO 2009/097233、US 2009/0175852を参照されたい) を特異的に阻害することが述べられる。

10

## 【 0 0 0 9 】

しかしながら、上記した本分野の先行技術の記述には、本明細書に記述かつ規定したような以後「本発明の化合物」として、またはその薬理活性を示すような、本発明の一般式(I)のイミダゾピラジン化合物、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説明したものはない。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。

20

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 1 0 】

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、該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とは、Mps-1キナーゼなどにより媒介されるもので、例えば、血液腫瘍、固形腫瘍、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。

30

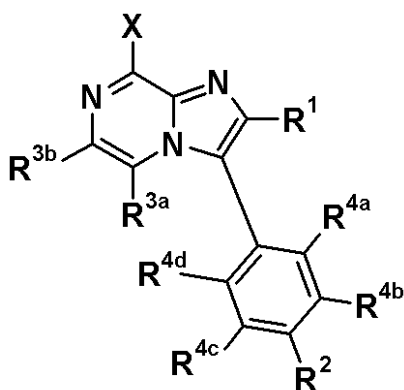
## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 1 】

## ( 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】



10

(I)

[式中、

Xは、 $\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{5a})\text{R}^{5b}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{5b})\text{R}^{5c}$ 基を表す；

$\text{R}^1$ は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $\text{R}^6(\text{R}^{6a})\text{N-C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $\text{HO-C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル- $\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル-、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルキニル-、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O-R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^{8a}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{S}(=\text{O}_2)\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{8a})\text{R}^{8b}$ 基を表す；

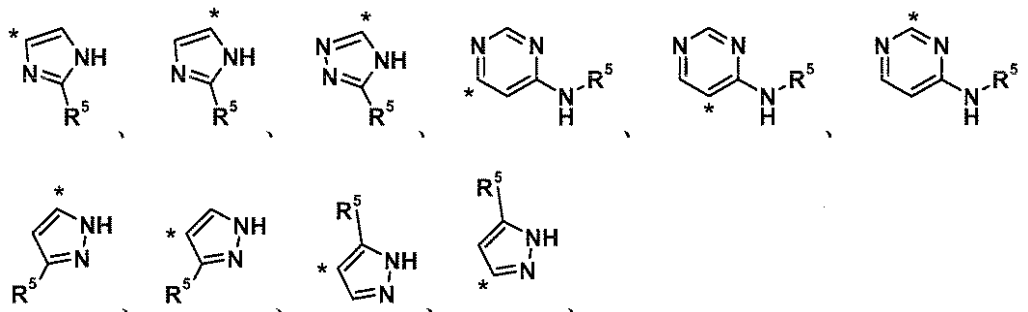
20

$\text{R}^2$ は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $\text{R}^6(\text{R}^{6a})\text{N-C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $\text{HO-C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル- $\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、ハロ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルコキシ- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -アルキル-、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルケニル-、または $\text{C}_2\text{-C}_6$ -アルキニル-、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O-R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{8a})\text{S}(=\text{O})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^{8a}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{S}(=\text{O}_2)\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{R}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{8a})\text{R}^{8b}$ 、または $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^{8a})\text{R}^{8b}$ 基を表す；

30

または、下記から選択される基：

## 【化 2】



40

(式中、\* は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)；

50

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ は、互いに独立して、水素原子またはハロゲン原子、あるいは-CN、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $HO$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-C_1$ - $C_6$ -アルキル-CN、 $C_1$ - $C_6$ -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-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-アリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)OR^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 、 $-N=S(=O)(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-O(C=O)OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 、または $-S(=O)(=NR^{8a})R^{8b}$ 基を表す；

10

前記 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、アリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-アリール-、ヘテロアリールは、所望により同一または異なる1、2、3、または4の $R^7$ 基により置換されていてもよい；

20

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、互いに独立して、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $R^{8a}(R^{8b})N$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $HO$ - $C_1$ - $C_6$ -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-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)OR^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 、 $-N=S(=O)(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-O(C=O)OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{8a})R^{8b}$ 基を表す；または

$R^{4c}$ は、 $R^2$ と一緒に、 $*N(R^6)-N=C^*-NH_2$ 基を形成する(式中、 $*$ は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)；

30

$R^5$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $HO$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-C_1$ - $C_6$ -アルキル-CN、 $C_1$ - $C_6$ -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-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルキニル-、アリール-、ヘテロアリール基を表し；

前記 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $HO$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-C_1$ - $C_6$ -アルキル-CN、 $C_1$ - $C_6$ -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-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル-、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルキニル-、アリール-、ヘテロアリールは、所望により同一または異なる1、2、3、または4の $R^7$ 基により置換されていてもよい；

40

$R^{5a}$ は、水素原子、あるいは $-C(=O)-C_1$ - $C_6$ -アルキルまたは $-C(=O)-C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル基を表す；

前記 $C_1$ - $C_6$ -アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい；

50

$R^6$ 、 $R^{6a}$ は、互いに独立して、水素原子を表すか、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキルまたは $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル基を表し、

$R^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、 $R^{8a}(R^{8b})N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-C(=O) $R^8$ 、-C(=O)N(H) $R^8$ 、-C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-C(=O)O- $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O) $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ )C(=O) $R^{8b}$ 、-N(H)C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-N( $R^8$ )C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-N(H)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N( $R^{8a}$ )C(=O)OR<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O) $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ )S(=O) $R^{8b}$ 、-N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ 、-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub> $R^{8b}$ 、-N=S(=O)( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-OH、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O) $R^8$ 、-O(C=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-O(C=O)OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O) $R^8$ 、-S(=O)N(H) $R^8$ 、-S(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ 、-S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^8$ 、-S(=O)<sub>2</sub>N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-S(=O)(=NR<sup>8a</sup>) $R^{8b}$ 基を表す；

10

$R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、3-7員ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、またはヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-基を表す；

mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の整数である]、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、またはその塩、あるいはそれらの混合物。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0012】

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、好ましくは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味すると理解されるべきである。

20

##### 【0013】

用語「 $C_1$ - $C_6$ -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(「 $C_1$ - $C_4$ -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(「 $C_1$ - $C_3$ -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。

30

##### 【0014】

用語「ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル」は、直鎖または分枝鎖の、飽和の、一価の炭化水素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「 $C_1$ -C<sub>6</sub>-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-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基は、例えば、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

40

##### 【0015】

用語「 $C_1$ -C<sub>6</sub>-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。

##### 【0016】

用語「ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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 $C_1$ -C<sub>10</sub>-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

50

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-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ基は、例えば、-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、または-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

【0017】

用語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル」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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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、ヘキシルオキシアルキル基であり、ここで該用語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-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。

【0018】

用語「ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル」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C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル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-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基は、例えば、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

【0019】

用語「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-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（「C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-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絶され得るか、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-メチルブタ-2-エニル、(Z)-2-メチルブタ-2-エニル、(E)-1-メチルブタ-2-エニル、(Z)-1-メチルブタ-2-エニル、(E)-3-メチルブタ-1-エニル、(Z)-3-メチルブタ-1-エニル、(E)-2-メチルブタ-1-エニル、(Z)-2-メチルブタ-1-エニル、(E)-1-メチルブタ-1-エニル、(Z)-1-メチルブタ-1-エニル、1,1-ジメチルプロパ-2-エニル、1-エチルプロパ-1-エニル、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である。特に、該基はビニルまたはアリルである。

10

# 【 0 0 2 0 】

用語「 $C_2-C_6$ -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(「 $C_2-C_3$ -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 $C_2-C_6$ -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。

20

# 【 0 0 2 1 】

用語「 $C_3-C_6$ -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(「 $C_3-C_6$ -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、シクロヘキシル、または二環式炭化水素環、例えばペルヒドロペンタレニレン(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、シクロプロベニル、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いてもよく、それは飽和または不飽和であってもよい。

30

# 【 0 0 2 2 】

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)<sub>2</sub>、NR<sup>8</sup>(式中、R<sup>8</sup>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いてもよい。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ブチルアミニル、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-

40

50

、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)<sub>2</sub>、NR<sup>8</sup>（式中、R<sup>8</sup>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タ[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

#### 【0023】

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)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>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（「3～5員のヘテロシクロアルキル」）を含有できる、より具体的には、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いてもよく、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。

20

#### 【0024】

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（「C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-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（「C<sub>6</sub>-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（「C<sub>9</sub>-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（「C<sub>10</sub>-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（「C<sub>13</sub>-アリール」基）、例えば、フルオレニル基、または14個の炭素原子を有する環（「C<sub>14</sub>-アリール」基）、例えばアンスラニル基である。

30

#### 【0025】

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単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、そして単環式、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

40

50

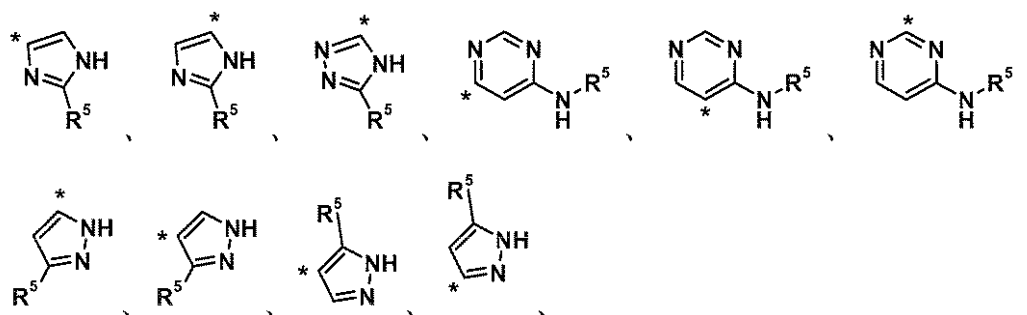
リミジニル、ピラジニル、トリアジニルなど、そしてそのベンゾ誘導体など、例えば、キノリニル、キナゾリニル、イソキノリニルなど；またはアゾシニル (azocinyl)、インドリジニル、プリニルなど、およびそのベンゾ誘導体；またはシンノリニル、フタルアジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフタピリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、ファノキサジニル、キサンテニル、またはオキシピニルなどから選択される。より具体的には、ヘテロアリールは、ピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾイソキサゾリル、インダゾリル、キナゾリニル、チエニル、キノリニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、またはフラニルから選択される。

【 0 0 2 6 】

より具体的には、前記ヘテロアリール基は、以下の基から選択され得る：

10

【 化 3 】



20

(式中、\*は、分子の残余部と前記ヘテロアリール基の結合点を示す)

【 0 0 2 7 】

一般的には、また別途記載しなければ、ヘテロアリールの (heteroarylic) またはヘテロアリーレニック (heteroarylenic) 基は、全ての起こり得る異性体形態、例えばその位置異性体を包含する。即ち、いくつかの例示としてとして非限定的に、用語ピリジニルまたはピリジニレンは、ピリジン-2-イル、ピリジン-2-イレン、ピリジン-3-イル、ピリジン-3-イレン、ピリジン-4-イルおよびピリジン-4-イレン；または用語チエニルまたはチエニレンは、チエン-2-イル、チエン-2-イレン、チエン-3-イルおよびチエン-3-イレンを包含する。

30

【 0 0 2 8 】

本明細書をとおして使用される用語「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>」は、例えば、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル」、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル」、「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ」、または「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ」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「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>」は、それには、例えばC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>；特にC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>；より特別にはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>；「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルキル」または「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-ハロアルコキシ」の場合において、より特別にはC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>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。

40

【 0 0 2 9 】

同様に、本明細書に使用されるとおり、該用語「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>」は、本明細書をとおして使用されたとおり、例えば「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル」および「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル」の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「C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>」は、それには任意の下位範囲ととして、例えばC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>；特にC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>を含むと解釈されるべきである。

【 0 0 3 0 】

さらに、本明細書をとおして使用されるとおり、用語「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>」は、例えば、「C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル」の規定において、3~6個の有限数の炭素原子、即ち3、4、5または6個の

50



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「 $C_3-C_6$ 」は、それには任意の下位の範囲として、例えば、 $C_3-C_6$ 、 $C_4-C_5$ 、 $C_3-C_5$ 、 $C_3-C_4$ 、 $C_4-C_6$ 、 $C_6-C_6$ ；特に $C_3-C_6$ を含むと解釈されるべきである。

【0031】

用語「置換された」とは、指定された原子上の1以上の水素を、この提示した基からの選択により置換されることを意味する、ただし、存在する環境の下ではこの指定された原子の通常の原子価を超えない場合、そしてこの置換基が安定な化合物をもたらすという場合である。置換基および/または変数の組み合わせは、かかる組み合わせにより安定な化合物となる場合にのみ容認できる。

【0032】

用語「所望により置換された」は、特定の基、ラジカルまたは部分による任意の置換を意味する。

【0033】

環系の置換基は、芳香族または非芳香環系に結合した置換基を意味し、例えば、該環系上で利用できる水素を置換することを意味する。

【0034】

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。

【0035】

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。

【0036】

「安定な化合物」または「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度への単離、そして有効な治療薬への製剤化を耐え抜くために十分に頑強である化合物を意味する。

【0037】

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制限された回転のために存在し得る。

【0038】

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。

【0039】

好ましい化合物とは、より望ましい生物学的活性をもたらすものである。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。

【0040】

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脳スルホン酸である。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

10

20

30

40

50

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。

【0041】

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)。

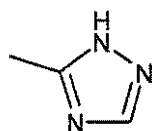
【0042】

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。

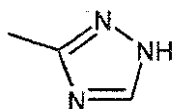
【0043】

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、ヘテロアリアル基、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：

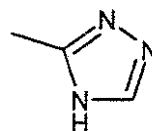
【化4】



1H-互変異性体



2H-互変異性体



4H-互変異性体

を含有する。

【0044】

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。

【0045】

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。

【0046】

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。

【0047】

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。

【0048】

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生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ずれかの任意の塩、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。

【0049】

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。

【0050】

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、二硫酸(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、ヘキサノ酸、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、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸(digluconic)、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、パモン酸、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、またはチオシアン酸などの有機酸との酸付加塩であってもよい。

【0051】

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、ミリスチ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。

【0052】

当業者は、請求された化合物の酸付加塩は、多数の既知のいずれかの方法により、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。

【0053】

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、本発明の化合物の全ての可能な塩を包含する。

【0054】

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、 $C_1$ - $C_6$ アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、 $C_1$ - $C_6$ アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピパロイルオキシメチル、フタリジルエステル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルコキシ-カルボニルオキシ- $C_1$ - $C_6$ アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；1,3-ジオキサレン-2-オンイルメチルエステル、例えば5-メチル-1,3-ジオキサレン-2-オンイルメチル；および $C_1$ - $C_6$ -アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルが挙げられ、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

## 【0055】

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

## 【0056】

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。

## 【0057】

第二の態様に従って、本発明は、上掲の一般式(I)の化合物：

[式中、

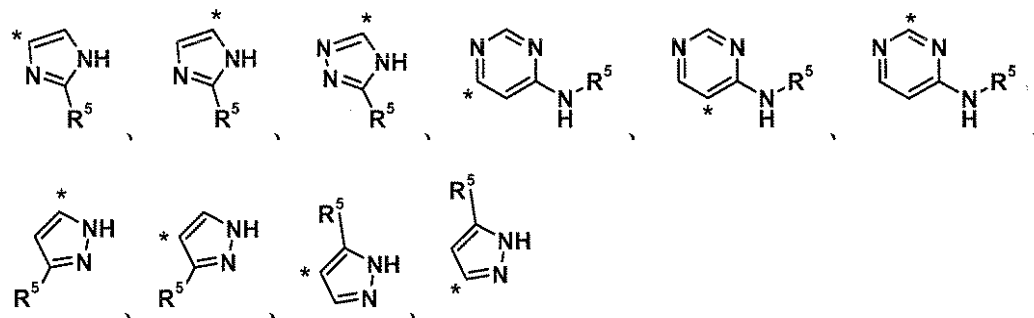
Xは、 $SR^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2R^5$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{5b})R^{5c}$ 基を表す；

$R^1$ は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは-CN、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $HO$ - $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-C_1$ - $C_6$ -アルキル-CN、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)O$ - $R^6$ 、または $-N(R^{8a})R^{8b}$ 基を表す；

30

$R^2$ は、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 基を表すか；または、以下

## 【化5】



40

から選択される基：

(式中、\*は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)；

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ は、互いに独立して、水素原子またはハロゲン原子、あるいは-CN、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_2$ - $C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m$ - $C_3$ - $C_6$ -シク

50

ロアルキル、 $-(CH_2)_m-(3-7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、アリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 $-C_1-C_6$ -アルキル-CN、 $C_1-C_6$ -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-、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-、ヘテロアリール-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)OR^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 、 $-N=S(=O)(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-O(C=O)OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 、または $-S(=O)(=NR^{8a})R^{8b}$ 基を表す；

10

前記 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -シクロアルキル、アリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-、ヘテロアリール、所望により同一または異なる1、2、3、または4の $R^7$ 基により置換されていてもよい；

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、互いに独立して、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $R^{8a}(R^{8b})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -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-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)O-R^8$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)OR^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 、 $-N=S(=O)(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-O(C=O)OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O)(=NR^{8a})R^{8b}$ 基を表す；または

20

$R^{4c}$ は、 $R^2$ と一緒に、 $^*N(R^6)-N=C^*-NH_2$ 基を形成する(式中、 $*$ は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)；

$R^5$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m-(3-7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、アリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 $-C_1-C_6$ -アルキル-CN、 $C_1-C_6$ -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-、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、ヘテロアリール基を表す；

30

前記 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m-(3-7\text{員ヘテロシクロアルキル})$ 、アリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 $-C_1-C_6$ -アルキル-CN、 $C_1-C_6$ -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-、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、ヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つの $R^7$ 基により置換されていてもよい；

40

$R^{5a}$ は、水素原子、あるいは $-C(=O)-C_1-C_6$ -アルキルまたは $-C(=O)-C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す；

前記 $C_1-C_6$ -アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい；

$R^6$ 、 $R^{6a}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1-C_6$ -アルキルまたは $C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す、

50

$R^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)OR<sup>8a</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O)R<sup>8</sup>、-O(C=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-S(=O<sub>2</sub>)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表す；

R<sup>8</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>は、互いに独立して、水素原子、あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、3-7員ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、またはヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-基を表す；

mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の整数である ] 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、またはそれらの混合物。

10

#### 【 0 0 5 8 】

第三の態様に従って、本発明は、上掲の一般式(I)の化合物を含む：

式中：

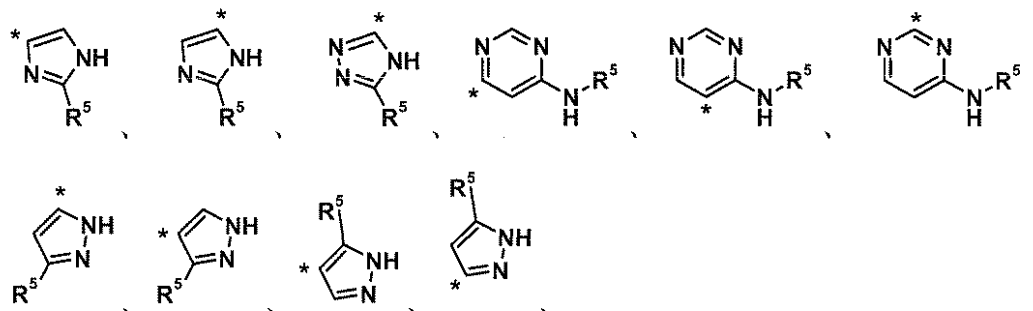
Xは、SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>5</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(=O)(=NR<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5b</sup>)R<sup>5c</sup>基を表す；

R<sup>1</sup>は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>6</sup>または-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表す；

R<sup>2</sup>は、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)N(H)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)S(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>基を表す；または、以下の基：

20

#### 【 化 6 】



30

から選択される基：

(式中、\*は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)；

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>は、互いに独立して、水素原子またはハロゲン原子、あるいは-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アリール-、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>6</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)N(H)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)OR<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)S(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>、-N=S(=O)(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-OH、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O)R<sup>8</sup>、-O(C=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-O(C=O)OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、または-S(=O)(=NR<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表す；

40

50

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アリール-、ヘテロアリール、所望により同一または異なる1、2、3、または4のR<sup>7</sup>基により置換されていてもよい；

R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>は、水素原子を表すか、または

R<sup>4c</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒に、\*N(R<sup>6</sup>)-N=C\*-NH<sub>2</sub>基を形成する(式中、\*は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)；

R<sup>5</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>は、互いに独立して、水素原子、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、ヘテロアリール基を表す；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、ヘテロアリール、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つのR<sup>7</sup>基により置換されていてもよい；

R<sup>5a</sup>は、水素原子、あるいは-C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたは-C(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表す；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい；

R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>は、互いに独立して、水素原子、あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表す；

R<sup>7</sup>は、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)OR<sup>8a</sup>、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O)R<sup>8</sup>、-O(C=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表す；

R<sup>8</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>は、互いに独立して、水素原子、あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、3-7員ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、またはヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-基を表す；

mは、1、2または3の整数である、あるいは

それらの立体異性体、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。

#### 【 0 0 5 9 】

第四の態様に従って、本発明は、上掲の一般式(I)の化合物を含む；

式中、

Xは、SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>5</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-S(=O)(=NR<sup>5a</sup>)R<sup>5b</sup>、または-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5b</sup>)R<sup>5c</sup>基を表す；

R<sup>1</sup>は、水素原子を表す；

R<sup>2</sup>は、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>基を表す；または

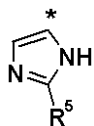
10

20

30

40

## 【化 7】



基

(式中、\* は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)から選択される；

$R^{3a}$  は、水素原子を表す；

$R^{3b}$  は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-、またはヘテロアリール基を表す；

10

前記 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-またはヘテロアリールを表し、所望により同一または異なる1、2、3、または4の $R^7$ 基により置換されていてもよい；

$R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、水素原子を表すか、または

$R^{4c}$ は、 $R^2$ と一緒に、 $^*N(R^6)-N=C^*-NH_2$ 基を形成する(式中、\* は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)；

$R^5$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ は、互いに独立して、 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-基を表す；

前記 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、所望により同一または異なる1、2、3、または4の $R^7$ 基により置換されていてもよい；

20

$R^{5a}$ は、水素原子、あるいは $-C(=O)-C_1-C_6$ -アルキルまたは $-C(=O)-C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す；

前記 $C_1-C_6$ -アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい；

$R^6$ 、 $R^{6a}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1-C_6$ -アルキルまたは $C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す；

$R^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいはハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 基を表す；

30

$R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1-C_6$ -アルキルまたは $C_3-C_6$ -シクロアルキル基を表す；

$m$ は、1の整数である、あるいは

それらの立体異性体、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。

## 【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。

## 【0061】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

式中、

40

Xは、 $SR^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-S(=O)_2R^5$ 、 $-S(=O)(=NR^{5a})R^{5b}$ 、または $-S(=O)_2N(R^{5b})R^{5c}$ 基を表す。

## 【0062】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

ここで、 $R^1$ は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $CN$ 、 $C_1-C_6$ -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-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)OR^6$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)O$

50



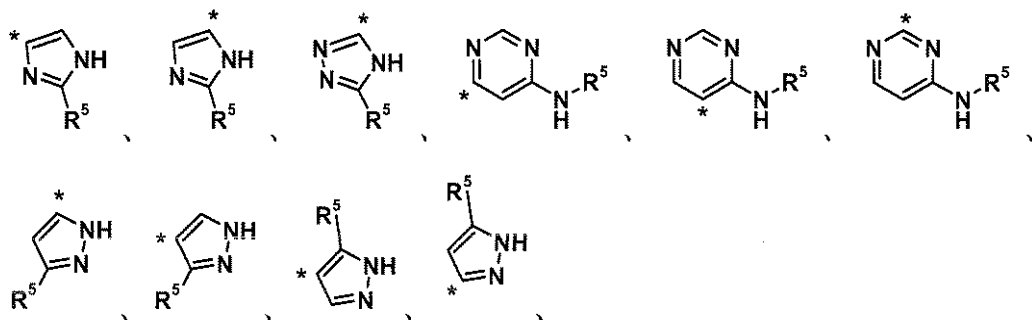
$R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 、 $-N=S(=O)(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-O(C=O)OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O_2)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 、または $-S(=O)(=NR^{8a})R^{8b}$ 基を表す。

# 【 0 0 6 3 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^2$  は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $CN$ 、 $C_1-C_6$ -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-、または $C_2-C_6$ -アルキニル-、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)OR^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 、 $-N=S(=O)(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-O(C=O)OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O_2)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 、または $-S(=O)(=NR^{8a})R^{8b}$ 基を表すか；または下記の基から選択される基：

# 【 化 8 】



(式中、\*は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)を表す。

# 【 0 0 6 4 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ は、互いに独立して、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $-CN$ 、 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $R^6(R^{6a})N-C_1-C_6$ -アルキル-、 $HO-C_1-C_6$ -アルキル-、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $CN$ 、 $C_1-C_6$ -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-、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-、ヘテロアリール、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-C(=O)O-R^6$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)NH_2$ 、 $-N(H)C(=O)N(H)R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)OR^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)OR^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})S(=O)R^{8b}$ 、 $-N(H)S(=O)_2R^8$ 、 $-NR^{8a}S(=O)_2R^{8b}$ 、 $-N=S(=O)(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-O(C=O)OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O_2)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、 $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 、または $-S(=O)(=NR^{8a})R^{8b}$ 基を表す；

前記 $C_1-C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-C_2-C_6$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-C_3-C_6$ -シクロアルキル、アリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、ヘテロアリール- $C_1-C_6$ -アルキル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、 $C_2-C_6$ -アルケニル-、 $C_3-C_6$ -シクロアルケニル-、 $C_2-C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1-C_6$ -アルキル-アリール-、ヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つの $R^7$ 基により置換されて

いてもよい。

【 0 0 6 5 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$  は、互いに独立して、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、 $R^{8a}(R^{8b})N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C(=O) $R^8$ 、-C(=O)N(H) $R^8$ 、-C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-C(=O)O- $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O) $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ )C(=O) $R^{8b}$ 、-N(H)C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-N( $R^8$ )C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-N(H)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N( $R^{8a}$ )C(=O)OR<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O) $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ )S(=O) $R^{8b}$ 、-N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ 、-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub> $R^{8b}$ 、-N=S(=O)( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-OH、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O) $R^8$ 、-O(C=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-O(C=O)OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O) $R^8$ 、-S(=O)N(H) $R^8$ 、-S(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ 、-S(=O)<sub>2</sub>N(H) $R^8$ 、-S(=O)<sub>2</sub>N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、または-S(=O)(=NR<sup>8a</sup>) $R^{8b}$ 基を表すか；または

$R^{4c}$ は、 $R^2$ と一緒に、 $N(R^6)-N=C^*-NH_2$ 基を形成する(式中、\*は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)。

【 0 0 6 6 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^5$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ は、互いに独立して、水素原子を表すか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、 $R^6(R^{6a})N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、ヘテロアリール基を表し；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、 $R^6(R^{6a})N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、ヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つの $R^7$ 基により置換されていてもよい。

【 0 0 6 7 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{5a}$ は、水素原子を表すか、または-C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたは-C(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表し；前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい。

【 0 0 6 8 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する、ここで、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  は、互いに独立して、水素原子またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表す。

【 0 0 6 9 】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する、ここで、 $R^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、 $R^{8a}(R^{8b})N$ -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-C(=O) $R^8$ 、-C(=O)N(H) $R^8$ 、-C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-C(=O)O- $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O) $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ )C(=O) $R^{8b}$ 、-N(H)C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-N( $R^8$ )C(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-N(H)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N( $R^{8a}$ )C(=O)OR<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O) $R^8$ 、-N( $R^{8a}$ )S(=O) $R^{8b}$ 、-N(H)S(=O)<sub>2</sub> $R^8$ 、-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub> $R^{8b}$ 、-N=S(=O)( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-OH、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O) $R^8$ 、-O(C=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、-O(C=O)OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O) $R^8$ 、-S(=O)N(H) $R^8$ 、-S(=O)N( $R^{8a}$ ) $R^{8b}$ 、

-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、または-S(=O)(=NR<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表す。

【0070】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、R<sup>8</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>は、互いに独立して、水素原子、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、3-7員ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、またはヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-基を表す。

【0071】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、mは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10の整数である。

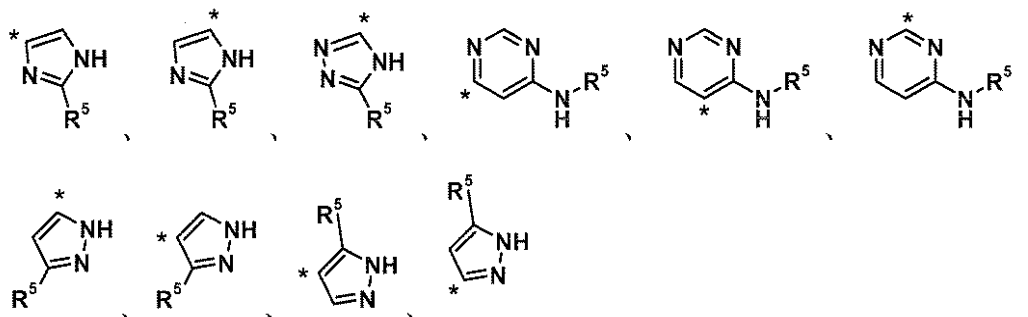
【0072】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、R<sup>1</sup>は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>6</sup>、または-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表す。

【0073】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、R<sup>2</sup>は、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)N(H)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)S(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、または-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>基を表すか；または、以下から選択される基：

【化9】



(式中、\*は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)を表す。

【0074】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>は、互いに独立して、水素原子またはハロゲン原子、あるいは-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アリール-、ヘテロアリール、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>6</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)NH<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)N(H)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)OR<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)S(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>、-N=S(=O)(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-OH、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O)R<sup>8</sup>、-O(C=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-O(C=O)OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、または-S(=O)(=NR<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表し；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>

-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-アリール-、ヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つのR<sup>7</sup>基により置換されていてもよい。

#### 【0075】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

ここで、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>は、互いに独立して、水素またはハロゲン原子、または-CN、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>8a</sup>(R<sup>8b</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(H)C(=O)OR<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)OR<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)S(=O)R<sup>8b</sup>、-N(H)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-NR<sup>8a</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8b</sup>、-N=S(=O)(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-OH、-OR<sup>8</sup>、-O(C=O)R<sup>8</sup>、-O(C=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-O(C=O)OR<sup>8</sup>、-SR<sup>8</sup>、-S(=O)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、または-S(=O)(=NR<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>基を表すか；または

R<sup>4c</sup>は、R<sup>2</sup>と一緒にあって、<sup>\*</sup>N(R<sup>6</sup>)-N=C<sup>\*</sup>-NH<sub>2</sub>基を形成する(式中、<sup>\*</sup>は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)。

#### 【0076】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

ここで、R<sup>5</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>は、互いに独立して、水素原子、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、ヘテロアリールを表す；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(3-7員ヘテロシクロアルキル)、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ヘテロアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、R<sup>6</sup>(R<sup>6a</sup>)N-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、HO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル-、3-7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル-、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルケニル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルキニル-、アリール-、ヘテロアリールは、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つのR<sup>7</sup>基により置換されていてもよい。

#### 【0077】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここでR<sup>5a</sup>は、水素原子、あるいは-C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたは-C(=O)-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表す；

前記C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されていてもよい。

#### 【0078】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>は、互いに独立して、水素原子、あるいはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキルまたはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-シクロアルキル基を表す。

#### 【0079】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

ここで、R<sup>7</sup>は、水素またはハロゲン原子、あるいは-CN、ハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-アルケニル、-C(=O)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>、-C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-C(=O)O-R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-NO<sub>2</sub>、-N(H)C(=O)R<sup>8</sup>、-N(R<sup>8a</sup>)C(=O)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)C(=O)OR<sup>8a</sup>、-N(H)C(=O)N(R<sup>8a</sup>)R<sup>8b</sup>、-N(R<sup>8</sup>)

$C(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、 $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-S(=O)N(H)R^8$ 、 $-S(=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-S(=O)_2R^8$ 、 $-S(=O)_2N(H)R^8$ 、または $-S(=O)_2N(R^{8a})R^{8b}$ 基を表す。

【0080】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキル、 $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル、3-7員ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、またはヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-基を表す。

【0081】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、水素原子、あるいは

$R^{4c}$ は、 $R^2$ と一緒に、 $^*N(R^6)-N=C^*-NH_2$ 基を形成する(式中、 $^*$ は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)。

【0082】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

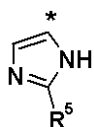
ここで、 $R^1$ は、水素原子を表す。

【0083】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^2$ は、 $-C(=O)N(H)R^8$ 基を表す；または

【化10】



基

(式中、 $^*$ は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)。

【0084】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{3a}$ は、水素原子を表す。

【0085】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{3b}$ は、水素原子またはハロゲン原子、あるいは $C_2$ - $C_6$ -アルケニル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-アリール-、またはヘテロアリール基を表す；

前記 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルキニル-、アリール-、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-アリール-またはヘテロアリール基は、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つの $R^7$ 基により置換されていてもよい。

【0086】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、水素原子を表すか、または $R^{4c}$ は、 $R^2$ と一緒に、 $^*N(R^6)-N=C^*-NH_2$ 基を形成する(式中、 $^*$ は、分子の残余部と前記基の結合点を示す)。

【0087】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する、ここで、 $R^5$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ は、互いに独立して、 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-基を表す；

前記 $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $-(CH_2)_m$ -(3-7員ヘテロシクロアルキル)、ヘテロアリール- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、ハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-は、所望により、同一または異なる1、2、3、または4つの $R^7$ 基により置換されていてもよい。

【0088】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(1)の化合物に関する：

ここで、 $R^{5a}$ は、水素原子、あるいは $-C(=O)-C_1$ - $C_6$ -アルキル、または $-C(=O)-C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル基を表す；

前記 $C_1$ - $C_6$ -アルキルは、同一または異なる1以上のハロゲン原子により置換されているもよい。

【0089】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

ここで、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキルまたは $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル基を表す。

【0090】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、 $R^7$ は、水素またはハロゲン原子、あるいはハロ- $C_1$ - $C_6$ -アルキル-、 $C_2$ - $C_6$ -アルケニル、 $-C(=O)N(H)R^8$ 、 $-N(R^{8a})R^{8b}$ 、 $-N(H)C(=O)R^8$ 、 $-N(R^{8a})C(=O)R^{8b}$ 、 $-N(R^8)C(=O)OR^{8a}$ 、 $-OR^8$ 、 $-O(C=O)R^8$ 、または $-O(C=O)N(R^{8a})R^{8b}$ 基を表す。

10

【0091】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

ここで、 $R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ は、互いに独立して、水素原子、あるいは $C_1$ - $C_6$ -アルキルまたは $C_3$ - $C_6$ -シクロアルキル基を表す。

【0092】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する、ここで、 $m$ は、1、2または3の整数である。

【0093】

上記態様のさらなる実施形態において、本発明は、式(I)の化合物に関する：

20

ここで、 $m$ は、1の整数である。

【0094】

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。

【0095】

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。

【0096】

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。

30

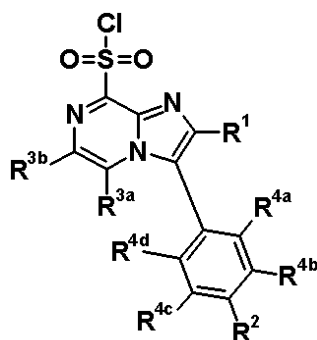
【0097】

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。

特に、本発明は以下のものを含む：

a) 一般式(VIII)の化合物：

【化11】



40

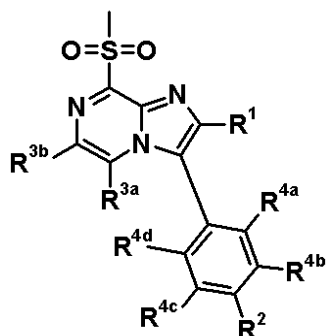
(VIII)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ 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(VII)の化合物：

50

## 【化 1 2】



10

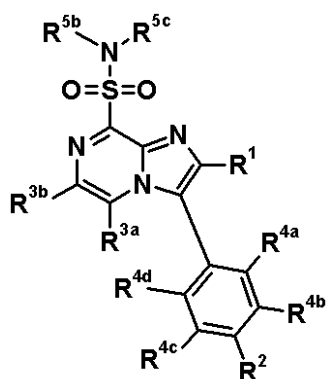
## (VII)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ 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)。

## 【0098】

また別の態様に従って、本発明は、一般式(Ia)：

## 【化 1 3】



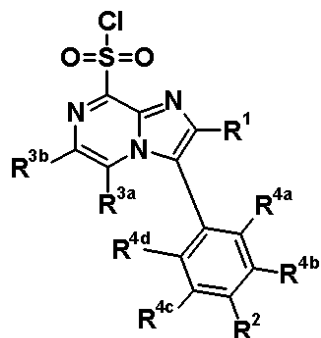
20

## (Ia)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{5b}$ および $R^{5c}$ 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)

の化合物の製造のための、一般式(VIII)の中間体化合物の使用をふくむ：

## 【化 1 4】



40

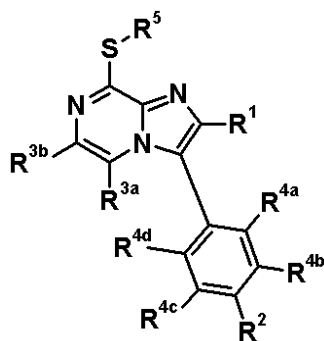
## (VIII)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ 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)。

## 【0099】

また別の態様に従って、本発明は、一般式(Ib)：

## 【化 1 5】

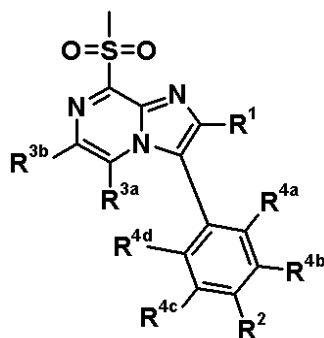


(Ib)

10

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ および $R^5$ は、請求項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)  
の化合物の製造のための、一般式(VII)：

## 【化 1 6】



(VII)

20

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ 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)  
の中間体化合物の使用を含む。

30

## 【0100】

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、起こり得るより高次の影響は考慮されていない。

## 【表 1】

略語	意味
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
c-	シクロ-
DCM	ジクロロメタン
DMSO	ジメチルスルホキシド
NMR	核磁気共鳴分光法：化学シフト( $\delta$ )はppmで示す
Rt	室温
r.t.	室温

40

## 【0101】

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。

50



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 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ または $R^8$ 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*, 3<sup>rd</sup> 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。

# 【0102】

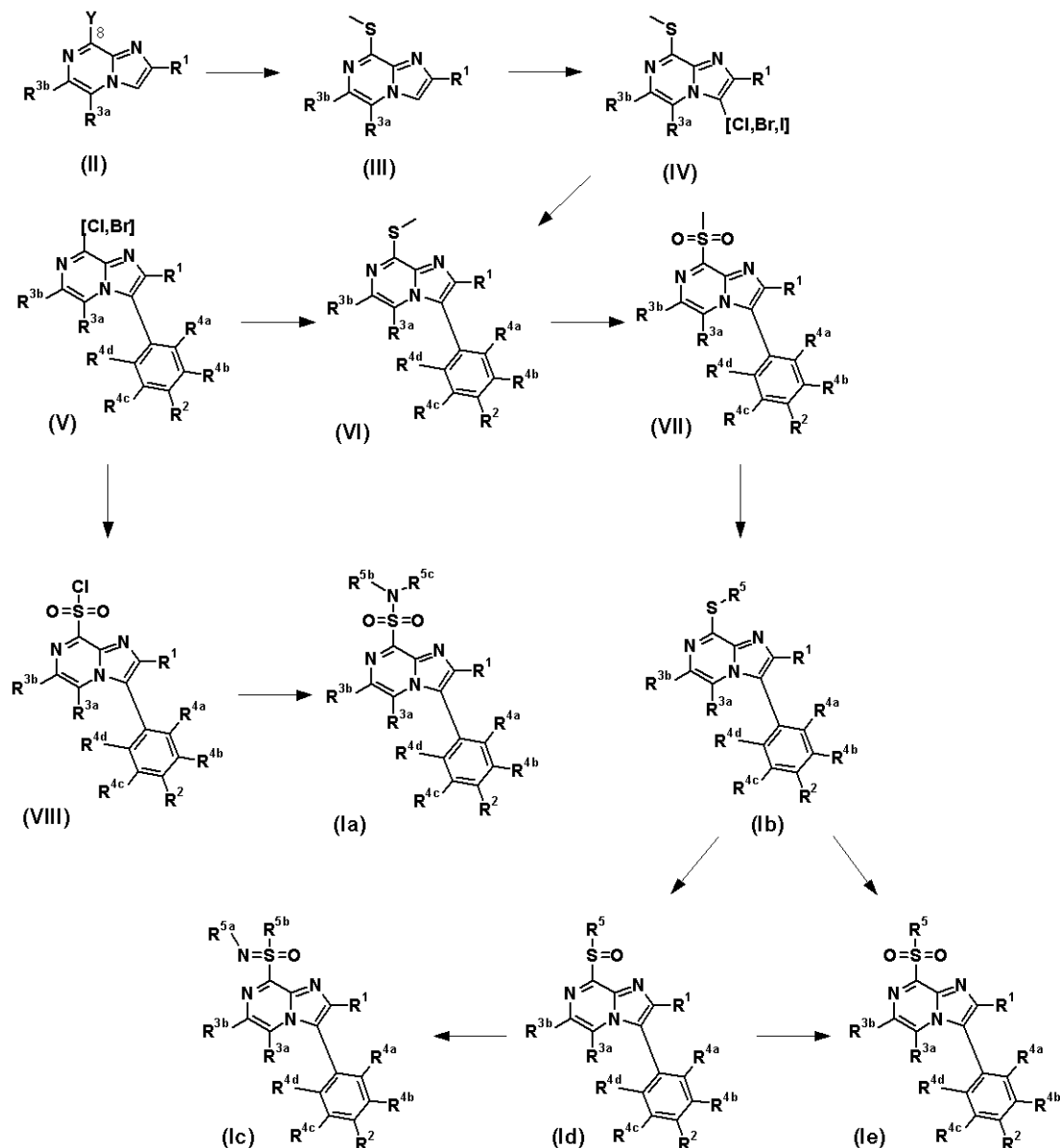
第一の反応スキームを以下に概略する：

本発明の一般式(I)の化合物の合成

一般式(I)の化合物を、スキーム1に記載の方法に従って合成できる。

## スキーム1

### 【化17】



# 【0103】

IIおよびVの中間体化合物は、市販購入し得るか、または当業者には既知の方法に従って合成され得る。Yは、当業者に理解可能である脱離基を表し、例えばハロゲン原子を包

10

20

30

40

50

含し得る脱離基を表す。式(II)の化合物の位置8における前記脱離基を、アルコールのような不活性溶媒中でメタンチオレートにより置換して、各々一般式IIIまたはVIのメチルスルファニル化合物を得ることができる。一般式IVの化合物を得るための五員環でのハロゲン化は、例えばN,N-ジメチルホルムアミドまたは1-メチルピロリジン-2-オンのような不活性溶媒中で、例えば室温から溶媒の沸点の範囲の温度で、N-ヨードスクシンイミド、またはN-ブロモスクシンイミドまたはN-クロロスクシンイミドのようなハロゲン化剤を用いて達成される。

【0104】

一般式VIの化合物を、カップリング反応により一般式IVの化合物から得ることができる、例えば、所望により炭酸カリウムのような好適な塩の存在下において、例えば、テトラヒドロフランのような不活性溶媒中で、例えば、アリアルボロン酸またはアリアルボロン酸エステルを用いて、例えばパラジウム触媒などの好適な触媒を用いて、一般式IVの化合物から得ることができる。

10

【0105】

かかるカップリング反応の例示は、“Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”, Armin de Meijere (Editor), Francois Diederich (Editor) September 2004, Wiley Interscience ISBN: 978-3-527-30518-6の標題の教本に見い出すことができる。

【0106】

好適なアミンを用いる反応により一般式Iaのスルホンアミドへと変換できる一般式VIIIの中間体化合物を得るために、ハロゲン金属交換反応を行い、その後SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いる後続反応を行う一般式Vの化合物から開始する一連の2ステップにて、一般式Iaの化合物を得ることができる。

20

【0107】

各々ジクロロメタンまたはアセトンのような不活性溶媒中で夫々3-クロロベンゼンペルオキシカルボン酸またはジメチルジオキシランのような酸化試薬を用いて、一般式VIIのメチルスルホンに酸化される一般式VIの化合物から開始する一連の2ステップにて、一般式Ibの化合物を得ることができる。該メチルスルホンを、アルコールのような不活性溶媒中でチオレートにより置換し、一般式Ibの化合物を得ることができる。

【0108】

一般式Idの化合物を、一般式VIIの化合物について記述したように、一般式Ibの化合物の酸化により得ることができる。

30

【0109】

一般式Ieの化合物を、一般式VIIの化合物について記述したように、一般式IbまたはIdの化合物の酸化により得ることができる。

【0110】

酸化試薬と一般式Ibの化合物の理論混合比によって、一般式IdおよびIeの化合物の混合物を、一の反応により得ることができる。

【0111】

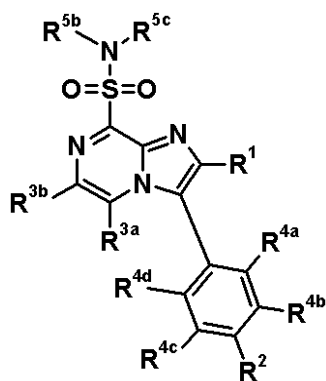
一般式Icの化合物を、例えばジクロロメタンなどのような不活性溶媒中で、酸化マグネシウムのようなルイス酸、例えばジアセトキシ(フェニル)-13-ヨウ素(iodane)のような酸化剤、および好適な触媒、例えばロジウム(II)二酢酸などの存在下において、アセトアミドを用いる反応により、一般式Ibの化合物から得ることができる。

40

【0112】

実施形態において、本発明は、一般式(Ia)の化合物を調製する方法に関する：

## 【化 1 8】



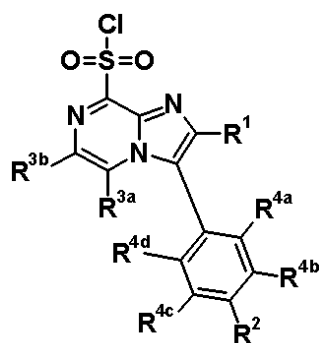
10

(1a)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ 、 $R^{5b}$ および $R^{5c}$ は、請求項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)

この方法は、一般式(VIII)：

## 【化 1 9】



20

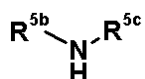
(VIII)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、請求項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)の中間体化合物を、

30

一般式(VIIIa)：

## 【化 2 0】



(VIIIa)

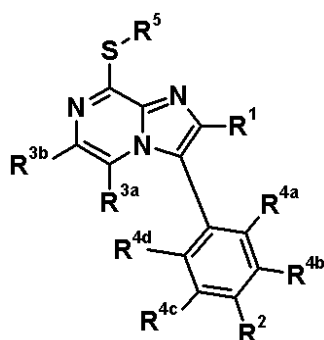
(式中、 $R^{5b}$ および $R^{5c}$ は、請求項に規定したような本発明の一般式(I)の化合物について規定したとおりである)のアミンと反応させて、一般式(1a)の化合物を提供する。

## 【0 1 1 3】

40

別の実施形態において、本発明は、一般式(1b)：

## 【化 2 1】



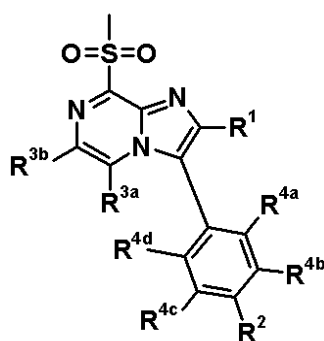
10

(Ib)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ および $R^5$ は、請求項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)の化合物を製造するための方法に関し、

この方法は、一般式(VII)の中間体メチルスルホン化合物：

## 【化 2 2】



20

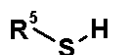
(VII)

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ 、 $R^{4d}$ は、請求項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通りである)

30

を、一般式(VIIa)のチオールと反応させて、これを脱プロトン化できる：

## 【化 2 3】



## (VIIa)

(式中、 $R^5$ は、請求項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通りである)。

## 【0 1 1 4】

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。ある場合においては、精製を必要としない場合もある。ある場合において、該化合物を、結晶化により精製できる。ある場合において、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。ある場合において、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・バ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NH<sub>2</sub>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。ある場合において、該化合物

40

50

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）を組み合わせで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。

#### 【0115】

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。表形態中の化合物名はACD/Name Batch ver. 12.00を用いて作成した。

#### 【実施例】

#### 【0116】

本明細書中に開示された発明は、以下の調製物および実施態様により例示されるが、該開示範囲を限定するものではない。

#### 【0117】

概要：全ての反応を、別記しなければ、アルゴン雰囲気下、脱気した溶媒中で行った。

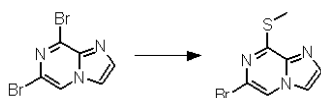
#### 【0118】

中間体実施例の合成

中間体実施例1

6-ブromo-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

#### 【化24】



#### 【0119】

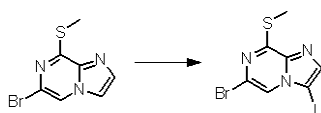
6,8-ジブromoイミダゾ[1,2-a]ピラジン (CAS 63744-22-9)[61.0 g (220 mmol)]、メタノール(610 mL)およびナトリウム メタンチオレート(30.2 g)の混合物を、23 で16時間攪拌して、水(6 L)に注ぎ、沈殿物が形成するまで冷却した。該生成物を濾取し、60 でさらなる精製をせずに使用される表題化合物[38.5 g (72%)]を得た。

#### 【0120】

中間体実施例2

6-ブromo-3-ヨード-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

#### 【化25】



#### 【0121】

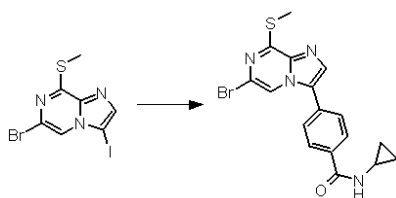
N,N-ジメチルホルムアミド(142 mL)中の上掲の中間体実施例1に従って製造した6-ブromo-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[5.23 g (21.4 mmol)]の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(5.06 g)に添加して、該混合物を、60 で6.5時間攪拌した。大部分の溶媒を、減圧下で除去して、水を添加し、該残留物をジクロロメタンで抽出した。該有機相を、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後、さらなる精製をせずに使用される表題化合物[7.61 g (96%)]を単離した。

#### 【0122】

実施例1

4-[6-ブromo-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド

## 【化 2 6】



## 【 0 1 2 3 】

上掲の中間体実施例2に従って製造した6-ブromo-3-ヨード-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[7.61 g (20.6 mmol)]、[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]ボロン酸(5.48 g)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロロメタン付加物(1.68 g)、第三リン酸カリウム(tripotassium tetraoxophosphate)(13.1 g)の混合物を、テトラヒドロフラン(65 mL)および水(35 mL)に溶解して、40

で16時間攪拌した。大部分の溶媒を、減圧下で除去し、該残留物を酢酸エチルで抽出した。該有機相を、塩水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後、該残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、開始物質と共に表題化合物[4.88 g (59%)]を得る。

10

## 【 0 1 2 4 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 2.70 (3H), 2.95 (1H), 6.32 (1H), 7.60 (2H), 7.77 (1H), 7.92 (2H), 8.07 (1H) ppm.

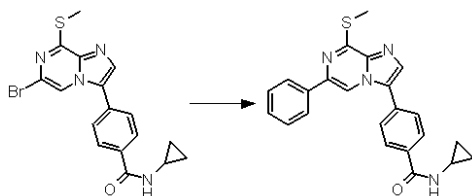
20

## 【 0 1 2 5 】

## 実施例2

N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド)

## 【化 2 7】



30

## 【 0 1 2 6 】

実施例1に従って製造した4-[6-ブromo-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド[0.64 g (1.59 mmol)]の混合物を、フェニルボロン酸(387 mg)、n-プロパノール(23 mL)、1-メチル-2ピロリドン(4.5 mL)、2M 炭酸カリウム水溶液(2.4 mL)、トリフェニルホスフィン(20.8 mg)、および ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(111 mg)を、120 で2時間攪拌した。該溶液を冷却して、水を添加して、ジクロロメタンで抽出した。該有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後、該残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、表題化合物[520 g (82%)]を得た。

40

## 【 0 1 2 7 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.67 (2H), 0.93 (2H), 2.81 (3H), 2.96 (1H), 6.32 (1H), 7.37-7.51 (3H), 7.66 (2H), 7.78 (1H), 7.91-7.98 (4H), 8.31 (1H) ppm.

## 【 0 1 2 8 】

## 実施例3

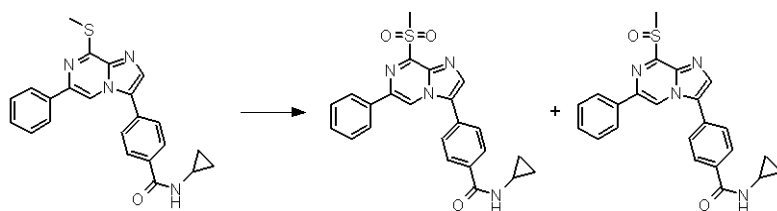
N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例3A)

## および

(RS)-N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例3B)

50

## 【化 2 8】



## 【 0 1 2 9 】

実施例2に従って製造した N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[610 mg (1.52 mmol)]およびジクロロメタン(10 mL)の懸濁液に、3-クロロロ過安息香酸(864 mg)を、少量ずつ添加し、該混合物を、さらに1時間23 で攪拌した。該溶媒を除去して、酢酸エチルおよびメタノールを添加して、該有機相を、水で洗浄し、チオ硫酸水溶液、炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後、該残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、実施例3Aの表題化合物[475 mg (72%)]および実施例3Bの表題化合物[64 mg (10%)]を得る。

10

## 【 0 1 3 0 】

3Aの  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.69 (2H), 0.94 (2H), 2.97 (1H), 3.64 (3H), 6.37 (1H), 7.42-7.54 (3H), 7.68 (2H), 7.89 (2H), 7.99 (2H), 8.09 (1H), 8.70 (1H) ppm.

## 【 0 1 3 1 】

3B の  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.67 (2H), 0.90 (2H), 2.94 (1H), 3.23 (3H), 6.74 (1H), 7.38-7.49 (3H), 7.65 (2H), 7.92 (1H), 7.96 (2H), 7.98 (2H), 8.60 (1H) ppm.

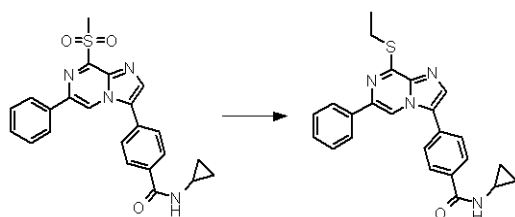
20

## 【 0 1 3 2 】

## 実施例4

N-シクロプロピル-4-[8-(エチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド

## 【化 2 9】



30

## 【 0 1 3 3 】

テトラヒドロフラン(1.6 mL)中の実施例3に従って製造した N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[40 mg (92  $\mu\text{mol}$ )]の溶液に、ナトリウム エタンチオレート(29 mg)を添加して、該混合物を、23 で16時間攪拌した。水を添加して、該混合物を、ジクロロメタンで抽出し、該有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後に、該残留物を、シリカゲルプレートでのクロマトグラフィーに供して、表題化合物[28.5 mg (71%)]を得た。

40

## 【 0 1 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.53 (3H), 2.95 (1H), 3.46 (2H), 6.42 (1H), 7.38-7.49 (3H), 7.65 (2H), 7.76 (1H), 7.92 (2H), 7.94 (2H), 8.29 (1H) ppm.

## 【 0 1 3 5 】

## 実施例5

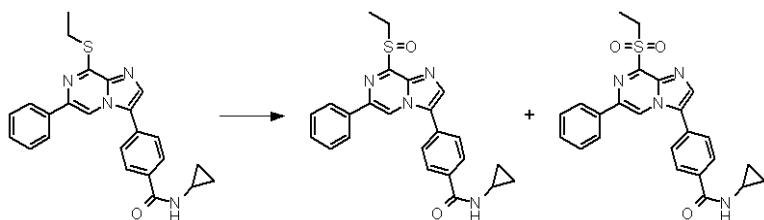
(RS) N-シクロプロピル-4-[8-(エチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例5A)

および

N-シクロプロピル-4-[8-(エチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例5B)

50

## 【化 3 0】



## 【 0 1 3 6】

ジクロロメタン(2.0 mL)中の、実施例4に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(エチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[17.5 mg (4 2 μmol)] 溶液を、-30 に冷却し、アセトン中のジメチルジオキシラン(0.15 molar)溶液(0.42 mL)を添加した。攪拌15分間後に、混合物を、23 に昇温させ、該溶媒を、除去し、該残留物を、シリカゲルプレートでのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物実施例5A[13.6 mg (47%)]および表題化合物実施例5B [8.6 mg (29%)]を得た。

## 【 0 1 3 7】

5Aの<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.70 (2H), 0.92 (2H), 1.44 (3H), 2.97 (1H), 3.46 (1H), 3.56 (1H), 6.61 (1H), 7.38-7.50 (3H), 7.64 (2H), 7.90 (1H), 7.96 (2H), 7.99 (2H), 8.57 (1H) ppm.

## 【 0 1 3 8】

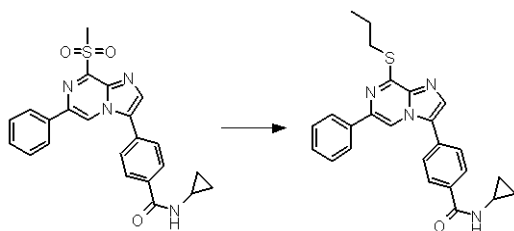
5Bの<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.69 (2H), 0.93 (2H), 1.55 (3H), 2.96 (1H), 3.89 (2H), 3.46 (1H), 7.42-7.53 (4H), 7.65 (2H), 7.89 (2H), 7.99 (2H), 8.06 (1H) ppm.

## 【 0 1 3 9】

## 実施例6

N-シクロプロピル-4-[6-フェニル-8-(プロピルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド

## 【化 3 1】



## 【 0 1 4 0】

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[40 mg (92 μmol)]を、ナトリウム プロパン-1-チオレートを用いて実施例4と同様に変換して、後処理(working up)および精製の後に、表題化合物[27.4 mg (66%)]を得た。

## 【 0 1 4 1】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.13 (3H), 1.91 (2H), 2.95 (1H), 3.43 (2H), 6.44 (1H), 7.36-7.51 (3H), 7.64 (2H), 7.76 (1H), 7.91 (2H), 7.94 (2H), 8.29 (1H) ppm.

## 【 0 1 4 2】

## 実施例7

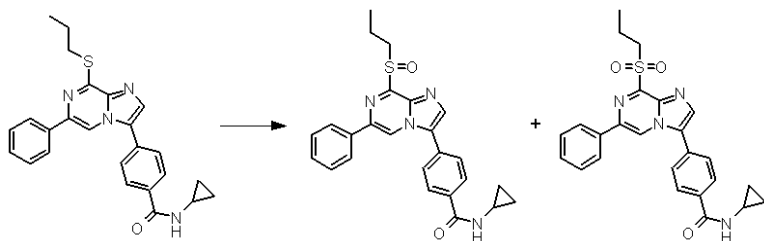
(RS) N-シクロプロピル-4-[6-フェニル-8-(プロピルスルフィニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例7A)

## および

N-シクロプロピル-4-[6-フェニル-8-(プロピルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例7B)



## 【化32】



## 【0143】

実施例6に従って製造した N-シクロプロピル-4-[6-フェニル-8-(プロピルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[23.4 mg (55 μmol)]を、実施例5に従って変換して、精製後に、表題化合物の実施例7A[13.2 mg (52%)]および表題化合物の実施例7B[7.9 mg (31%)]を得た。

10

## 【0144】

7Aの<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.69 (2H), 0.91 (2H), 1.13 (3H), 1.88 (1H), 2.05 (1H), 2.97 (1H), 3.33-3.51 (2H), 6.69 (1H), 7.38-7.49 (3H), 7.61 (2H), 7.89 (1H), 7.95 (2H), 7.99 (2H), 8.56 (1H) ppm.

## 【0145】

7Bの<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.69 (2H), 0.93 (2H), 1.14 (3H), 2.05 (2H), 2.97 (1H), 3.83 (2H), 6.39 (1H), 7.43-7.53 (3H), 7.67 (2H), 7.90 (2H), 7.99 (2H), 8.07 (1H), 8.69 (1H) ppm.

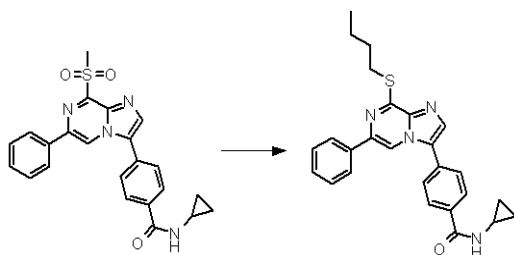
20

## 【0146】

## 実施例8

4-[8-(ブチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド

## 【化33】



30

## 【0147】

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[40 mg (92 μmol)]を、ナトリウム ブタン-1-チオレートを用いて実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[25.6 mg (59%)]を得た。

## 【0148】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 0.99 (3H), 1.57 (2H), 1.87 (2H), 2.95 (1H), 3.46 (2H), 6.38 (1H), 7.37-7.51 (3H), 7.65 (2H), 7.77 (1H), 7.89-7.97 (4H), 8.29 (1H) ppm.

40

## 【0149】

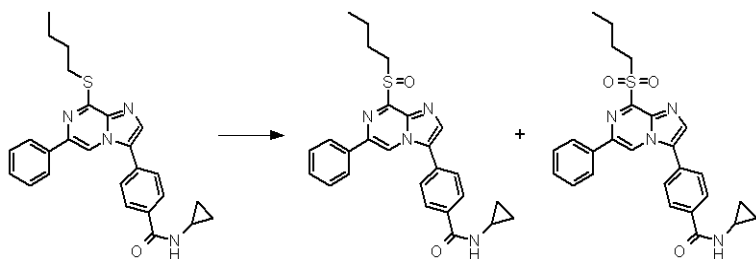
## 実施例9

(RS) 4-[8-(ブチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド(化合物例9A)

および

4-[8-(ブチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド(化合物例9B)

## 【化 3 4】



## 【 0 1 5 0 】

実施例8に従って製造した4-[8-(ブチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド[21.3 mg (48  $\mu$ mol)]を、実施例5と同様に変換して、精製後に、表題化合物の実施例9A [11.8 mg (51%)]および表題化合物の実施例9B[6.5 mg (27%)]を得た。

10

## 【 0 1 5 1 】

9Aの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.69 (2H), 0.90 (2H), 0.95 (3H), 1.54 (2H), 1.81 (1H), 1.99 (1H), 2.97 (1H), 3.40 (1H), 3.50 (1H), 6.66 (1H), 7.39-7.49 (3H), 7.63 (2H), 7.90 (1H), 7.95 (2H), 7.98 (2H), 8.56 (1H) ppm.

## 【 0 1 5 2 】

9Bの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.69 (2H), 0.92 (2H), 0.97 (3H), 1.54 (2H), 1.98 (2H), 2.96 (1H), 3.85 (2H), 6.40 (1H), 7.43-7.53 (3H), 7.66 (2H), 7.90 (2H), 7.98 (2H), 8.07 (1H), 8.69 (1H) ppm.

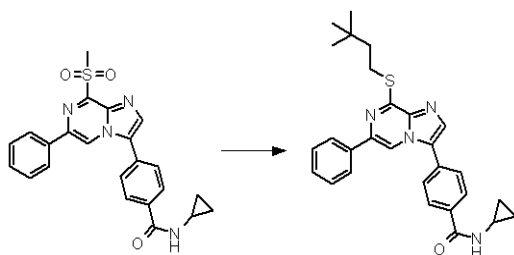
20

## 【 0 1 5 3 】

実施例10

N-シクロプロピル-4-{8-[(3,3-ジメチルブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド

## 【化 3 5】



30

## 【 0 1 5 4 】

実施例3に従って製造した N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[40 mg (92  $\mu$ mol)]を、ナトリウム 2,2-ジメチルプロパン-1-チオレートを用いて実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[16.0 mg (35%)]を得た。

## 【 0 1 5 5 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.66 (2H), 0.89 (2H), 1.01 (9H), 1.75 (2H), 2.92 (1H), 3.40 (2H), 7.36-7.48 (3H), 7.63 (2H), 6.68 (1H), 7.73 (1H), 7.89-7.96 (4H), 8.28 (1H) ppm.

40

## 【 0 1 5 6 】

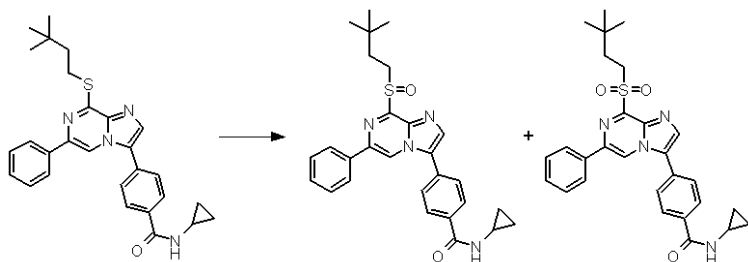
実施例11

(RS) N-シクロプロピル-4-{8-[(3,3-ジメチルブチル)スルフィニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例11A)

および

N-シクロプロピル-4-{8-[(3,3-ジメチルブチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例11B)

## 【化36】



## 【0157】

10

実施例10に従って製造したN-シクロプロピル-4-{8-[(3,3-ジメチルブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド[12.5 mg (27 μmol)]を、実施例5と同様にして変換して、精製後に表題化合物11A[4.9 mg (36%)]および表題化合物11B[5.5 mg (39%)]を得た。

## 【0158】

11Aの<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.69 (2H), 0.88-0.97 (11H), 1.70 (1H), 1.88 (1H), 2.97 (1H), 3.41 (1H), 3.53 (1H), 6.48 (1H), 7.41-7.51 (3H), 7.67 (2H), 7.93 (1H), 7.98 (4H), 8.60 (1H) ppm.

## 【0159】

11Bの<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.68 (2H), 0.93 (2H), 0.96 (9H), 1.86 (2H), 2.97 (1H), 3.86 (2H), 6.41 (1H), 7.43-7.53 (3H), 7.67 (2H), 7.90 (2H), 7.99 (2H), 8.07 (1H), 8.70 (1H) ppm.

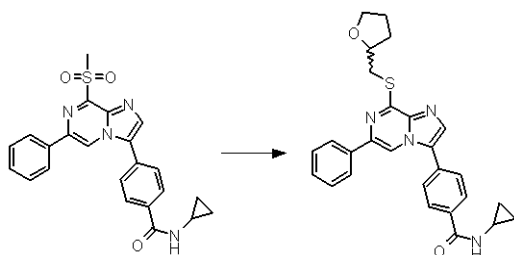
20

## 【0160】

## 実施例12

(RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルファニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド

## 【化37】



30

## 【0161】

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[40 mg (92 μmol)]を、(RS) ナトリウム テトラヒドロフラン-2-イルメタンチオレートを用いて実施例4と同様に変換し、後処理および精製後に、表題化合物[31.6 mg (69%)]を得た。

## 【0162】

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.76-2.06 (3H), 2.13 (1H), 2.95 (1H), 3.54 (1H), 3.76-3.87 (2H), 3.98 (1H), 4.35 (1H), 6.42 (1H), 7.36-7.52 (3H), 7.64 (2H), 7.77 (1H), 7.91 (2H), 7.94 (2H), 8.30 (1H) ppm.

## 【0163】

## 実施例13

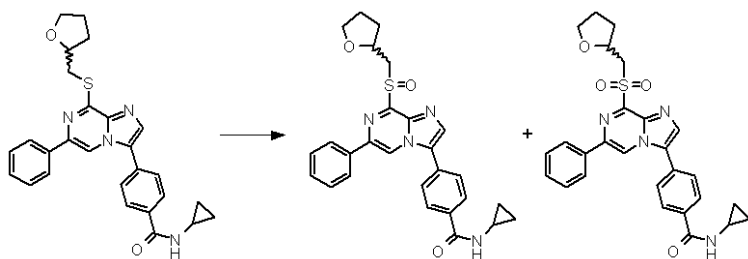
(RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2RS)-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルフィニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例13A)

および

(RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)スルホニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例13B)

50

## 【化 3 8】



## 【 0 1 6 4】

実施例12に従って製造した(RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(テトラヒドロフ  
ラン-2-イルメチル)スルファニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド[26.6  
mg (57  $\mu$ mol)]を、実施例5と同様に変換して、精製後に、表題化合物13A[10.9 mg (38%)  
]および表題化合物13B[10.2 mg (34%)]を得た。

## 【 0 1 6 5】

13Aの $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) : = 0.69 (2H), 0.92 (2H), 1.72 (1H), 1.97 (2H), 2.18 (1H),  
2.96 (1H), 3.44-4.03 (4H), 4.46+4.58 (1H), 6.61+6.63 (1H), 7.39-7.49 (3H), 7.62+  
7.64 (2H), 7.89+7.90 (1H), 7.95 (2H), 7.98 (2H), 8.56 (1H) ppm.

## 【 0 1 6 6】

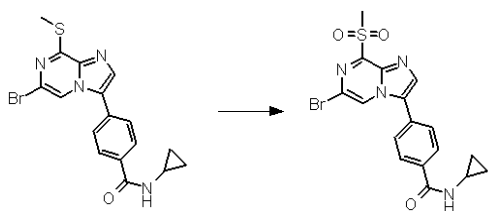
13Bの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.69 (2H), 0.92 (2H), 1.79-1.98 (3H), 2.22 (1H), 2.96 (1H),  
3.61 (2H), 3.79 (1H), 4.44 (1H), 4.56 (1H), 6.48 (1H), 7.40-7.51 (3H), 7.65 (2H),  
7.91 (2H), 7.98 (2H), 8.03 (1H), 8.67 (1H) ppm.

## 【 0 1 6 7】

## 実施例14

4-[6-ブromo-8-(メチルスルホニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]-N-シクロプロピル  
ベンズアミド

## 【化 3 9】



## 【 0 1 6 8】

実施例1に従って製造した4-[6-ブromo-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジ  
ン-3-イル]-N-シクロプロピルベンズアミド[480 mg (1.19 mmol)]を、実施例3と同様にし  
て変換し、後処理および精製後に、表題化合物[325 mg (60%)]を得た。

## 【 0 1 6 9】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): = 0.57 (2H), 0.69 (2H), 2.86 (1H), 3.62 (3H), 7.85 (2H), 7.9  
9 (2H), 8.34 (1H), 8.56 (1H), 9.06 (1H) ppm.

## 【 0 1 7 0】

## 実施例15

(RS) N-シクロプロピル-4-{8-[S-メチル-N-(トリフルオロアセチル)スルホンイミドイル]  
-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド

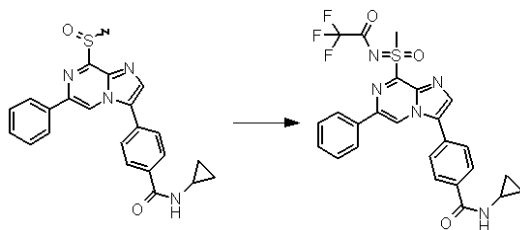
10

20

30

40

## 【化 4 0】



## 【 0 1 7 1】

ジクロロメタン(3 mL)中の、実施例3に従って製造した(RS)-N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[114 mg (274  $\mu$ mol)]溶液に、2,2,2-トリフルオロアセトアミド(68 mg)、オキシマグネシウム(4 8.5 mg)、およびジアセトキシ(フェニル)-13-ヨードイン(iodane)(145 mg)を添加した。2 3 で5分間混合物を攪拌した後、酢酸ロジウム(II)(12.1 mg)を添加して、15時間攪拌を継続させた。また、酢酸ロジウム(II)(12.1 mg)を添加して、さらに24時間攪拌を継続させた。濾過後に、該溶媒を除去して、該残留物を、シリカゲルプレートでクロマトグラフィーにより精製して、開始物質と共に表題化合物[22.8 mg (16%)]を得た。

10

## 【 0 1 7 2】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.68 (2H), 0.93 (2H), 2.96 (1H), 3.93 (3H), 6.36 (1H), 7.44-7.54 (3H), 7.69 (2H), 7.88 (2H), 8.00 (2H), 8.08 (1H), 8.74 (1H) ppm.

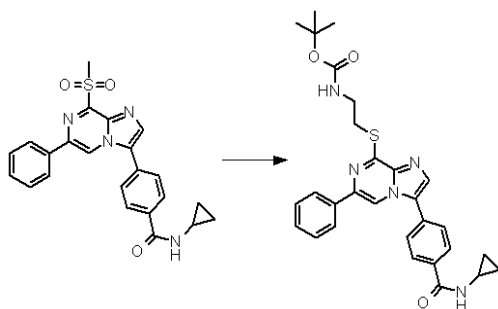
20

## 【 0 1 7 3】

## 実施例16

tert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルファニル)エチル]カルバメート

## 【化 4 1】



30

## 【 0 1 7 4】

tert-ブチル (2-スルファニルエチル)カルバメート(234  $\mu$ L)を、23 でテトラヒドロフラン(2.5 mL)中の水素化ナトリウム(白色油中60%)(55.5 mg)の懸濁液に添加した。5分間の攪拌後、テトラヒドロフラン(1.5 mL)中の実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[100 mg (231  $\mu$ mol)]溶液を添加して、攪拌を4時間継続させた。水を添加して、該混合物を、ジクロロメタンで抽出して、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後、該残留物を、クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物[87.3 mg (71%)]を得た。

40

## 【 0 1 7 5】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.41 (9H), 2.96 (1H), 3.61 (4H), 5.21 (1H), 6.35 (1H), 7.37-7.52 (3H), 7.65 (2H), 7.79 (1H), 7.90 (2H), 7.94 (2H), 8.31 (1H) ppm.

## 【 0 1 7 6】

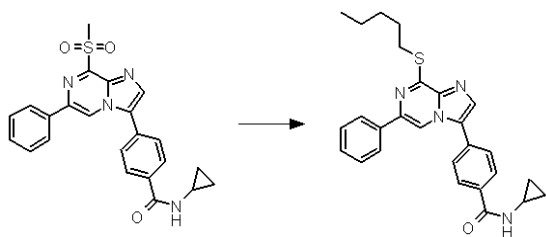
## 実施例17

N-シクロプロピル-4-[8-(ペンチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3

50

-イル]ベンズアミド

【化 4 2】



【 0 1 7 7 】

実施例3に従って製造した N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[50 mg (116  $\mu$ mol)]を、ナトリウム ペンタン-1-チオレートを用いて、実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に表題化合物[32 mg (61%)]を得た。

【 0 1 7 8 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.67 (2H), 0.86-0.98 (5H), 1.40 (2H), 1.53 (2H), 1.88 (2H), 2.95 (1H), 3.44 (2H), 6.40 (1H), 7.35-7.51 (3H), 7.65 (2H), 7.76 (1H), 7.91 (2H), 7.94 (2H), 8.29 (1H) ppm.

【 0 1 7 9 】

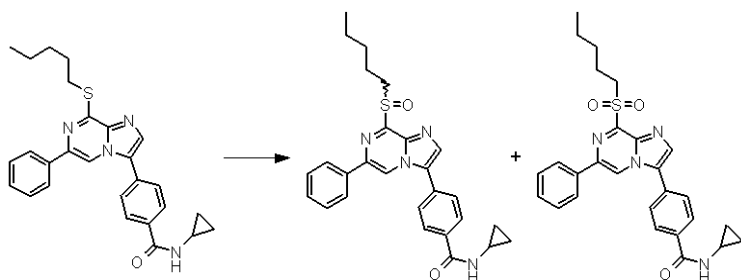
実施例18

(RS) N-シクロプロピル-4-[8-(ペンチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例18A)

および

N-シクロプロピル-4-[8-(ペンチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例18B)

【化 4 3】



【 0 1 8 0 】

実施例17に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(ペンチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[26.8 mg (59  $\mu$ mol)]を、実施例5と同様に変換して、精製後に表題化合物の実施例18A[0.4 mg (1%)]および表題化合物の実施例18B [23 mg (77%)]を得た。

【 0 1 8 1 】

18Aの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.68 (2H), 0.90 (3H), 0.93 (2H), 1.32-1.55 (4H), 1.86 (1H), 2.04 (1H), 2.97 (1H), 3.41 (1H), 3.50 (1H), 6.32 (1H), 7.42-7.52 (3H), 7.70 (2H), 7.95 (1H), 7.98 (2H), 8.01 (2H), 8.61 (1H) ppm.

【 0 1 8 2 】

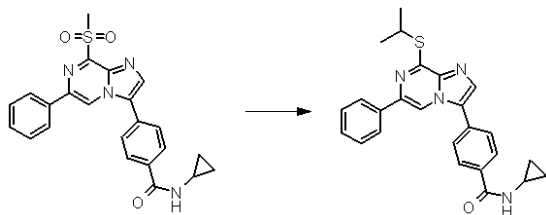
18Bの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.69 (2H), 0.90 (3H), 0.92 (2H), 1.29-1.55 (4H), 2.00 (2H), 2.96 (1H), 3.84 (2H), 6.47 (1H), 7.41-7.52 (3H), 7.64 (2H), 7.88 (2H), 7.99 (2H), 8.05 (1H), 8.68 (1H) ppm.

【 0 1 8 3 】

実施例19

N-シクロプロピル-4-[8-(イソプロピルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド

【化 4 4】



10

【 0 1 8 4 】

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[50 mg (116  $\mu$ mol)]を、ナトリウム プロパン-2-チオレートを用いて実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に表題化合物[32 mg (64%)]を得た。

【 0 1 8 5 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.58 (6H), 2.95 (1H), 4.38 (1H), 6.40 (1H), 7.36-7.51 (3H), 7.65 (2H), 7.76 (1H), 7.91 (2H), 7.94 (2H), 8.29 (1H) ppm.

【 0 1 8 6 】

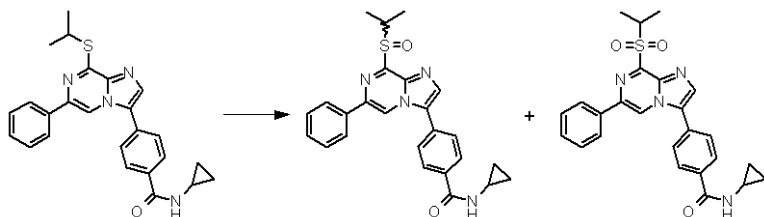
実施例20

(RS) N-シクロプロピル-4-[8-(イソプロピルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例20A)

および

N-シクロプロピル-4-[8-(イソプロピルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例20B)

【化 4 5】



30

【 0 1 8 7 】

実施例19に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(イソプロピルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[29.7 mg (69  $\mu$ mol)]を、実施例5に従って変換して、精製後に、表題化合物の実施例20A[1.6 mg (5%)]および表題化合物の実施例20B[23.8 mg (71%)]を得た。

【 0 1 8 8 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) of 20A: = 0.69 (2H), 0.94 (2H), 1.31 (3H), 1.51 (3H), 2.97 (1H), 3.93 (1H), 6.38 (1H), 7.41 -7.52 (3H), 7.69 (2H), 7.94 (1H), 7.98 (2H), 8.00 (2H), 8.60 (1H) ppm.

40

【 0 1 8 9 】

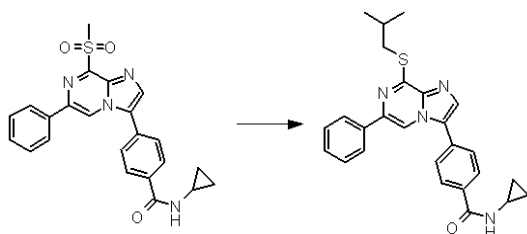
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) of 20B: = 0.69 (2H), 0.92 (2H), 1.52 (6H), 2.96 (1H), 4.44 (1H), 6.47 (1H), 7.40-7.51 (3H), 7.64 (2H), 7.90 (2H), 7.99 (2H), 8.03 (1H), 8.68 (1H) ppm.

【 0 1 9 0 】

実施例21

N-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド

## 【化 4 6】



## 【 0 1 9 1】

10

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[50 mg (116 μmol)]を、ナトリウム 2-メチルプロパン-1-チオレートを用いて実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[38 mg (74%)]を得た。

## 【 0 1 9 2】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67 (2H), 0.91 (2H), 1.13 (6H), 2.15 (1H), 2.95 (1H), 3.36 (2H), 6.45 (1H), 7.36-7.51 (3H), 7.64 (2H), 7.76 (1H), 7.91 (2H), 7.94 (2H), 8.28 (1H) ppm.

## 【 0 1 9 3】

実施例22

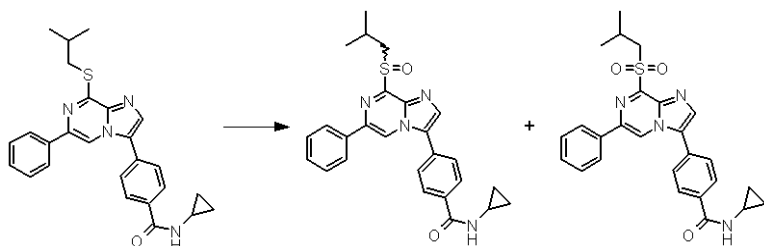
20

(RS) N-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルスルフィニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例22A)

および

N-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド(化合物例22B)

## 【化 4 7】



30

## 【 0 1 9 4】

実施例21に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(イソブチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[35.2 mg (80 μmol)]を、実施例5と同様に変換して、精製後に、表題化合物の実施例22A[2.8 mg (8%)]および表題化合物の実施例22B[26.1 mg (66%)]を得た。

## 【 0 1 9 5】

22Aの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.69 (2H), 0.94 (2H), 1.14 (3H), 1.32 (3H), 2.50 (1H), 2.97 (1H), 3.26-3.34 (2H), 6.42 (1H), 7.41-7.51 (3H), 7.67 (2H), 7.94 (1H), 7.96-8.01 (4H), 8.59 (1H) ppm.

40

## 【 0 1 9 6】

22Bの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.69 (2H), 0.92 (2H), 1.18 (6H), 2.54 (1H), 2.96 (1H), 3.75 (2H), 6.51 (1H), 7.39-7.51 (3H), 7.63 (2H), 7.88 (2H), 7.98 (2H), 8.03 (1H), 8.66 (1H) ppm.

## 【 0 1 9 7】

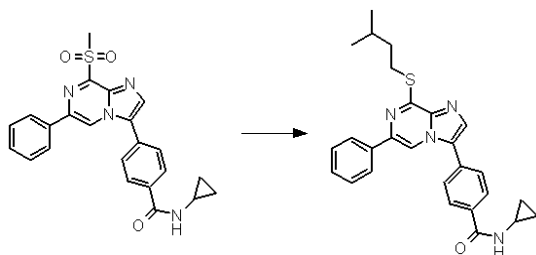
実施例23

N-シクロプロピル-4-[8-[(3-メチルブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド

50



## 【化 4 8】



## 【 0 1 9 8 】

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド [50 mg (116  $\mu$ mol)]を、ナトリウム 3-メチルブタン-1-チオレートを用いる実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[36 mg (68%)]を得た。

10

## 【 0 1 9 9 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.00 (6H), 1.72-1.93 (3H), 2.95 (1H), 3.45 (2H), 6.41 (1H), 7.36-7.50 (3H), 7.65 (2H), 7.76 (1H), 7.88-7.98 (4H), 8.29 (1H) ppm.

## 【 0 2 0 0 】

実施例24

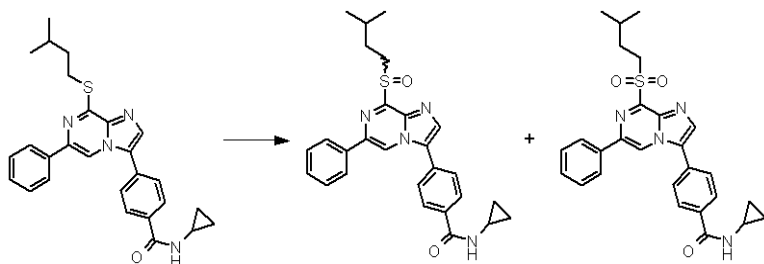
(RS) N-シクロプロピル-4-{8-[(3-メチルブチル)スルフィニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例24A)

20

および

N-シクロプロピル-4-{8-[(3-メチルブチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例24B)

## 【化 4 9】



30

## 【 0 2 0 1 】

実施例23に従って製造したN-シクロプロピル-4-{8-[(3-メチルブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド[30.4 mg (67  $\mu$ mol)]を、実施例5と同様に変換して、精製後に、表題化合物の実施例24A[5.0 mg (15%)]および表題化合物の実施例24B[22.9 mg (67%)]を得た。

## 【 0 2 0 2 】

24Aの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.69 (2H), 0.89-1.00 (8H), 1.66-1.83 (2H), 1.92 (1H), 2.97 (1H), 3.41 (1H), 3.53 (1H), 6.48 (1H), 7.39-7.51 (3H), 7.66 (2H), 7.92 (1H), 7.98 (4H), 8.59 (1H) ppm.

40

## 【 0 2 0 3 】

24Bの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.69 (2H), 0.93 (2H), 0.96 (6H), 1.78 (1H), 1.87 (2H), 2.96 (1H), 3.85 (2H), 6.45 (1H), 7.41-7.52 (3H), 7.65 (2H), 7.89 (2H), 7.99 (2H), 8.06 (1H), 8.69 (1H) ppm.

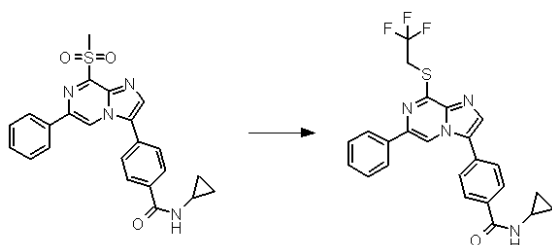
## 【 0 2 0 4 】

実施例25

N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド

50

## 【化 5 0】



## 【 0 2 0 5】

10

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[50 mg (116  $\mu$ mol)]を、ナトリウム 2,2,2-トリフルオロエタンチオレートを用いて実施例4と同様に変換し、後処理および精製後に、表題化合物[19 mg (35%)]を得た。

## 【 0 2 0 6】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67 (2H), 0.93 (2H), 2.96 (1H), 4.27 (2H), 6.33 (1H), 7.39-7.53 (3H), 7.67 (2H), 7.84 (1H), 7.87 (2H), 7.95 (2H), 8.35 (1H) ppm.

## 【 0 2 0 7】

実施例26

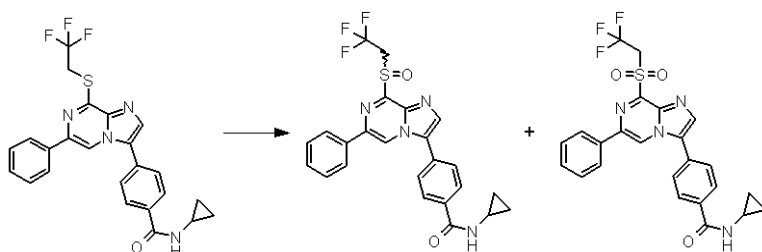
(RS) N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルフィニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例26A)

20

および

N-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルホニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例26B)

## 【化 5 1】



30

## 【 0 2 0 8】

実施例25に従って製造したN-シクロプロピル-4-{6-フェニル-8-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファニル]イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド[7.2 mg (37  $\mu$ mol)]を、実施例5と同様に変換して、精製後に、表題化合物の実施例26A[5.4 mg (29%)]および表題化合物の実施例26B[4.3 mg (22%)]を得る。

## 【 0 2 0 9】

26Aの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.64 (2H), 0.87 (2H), 2.90 (1H), 4.07 (1H), 4.51 (1H), 7.06 (1H), 7.38-7.50 (3H), 7.66 (2H), 7.90-8.01 (5H), 8.65 (1H) ppm.

40

## 【 0 2 1 0】

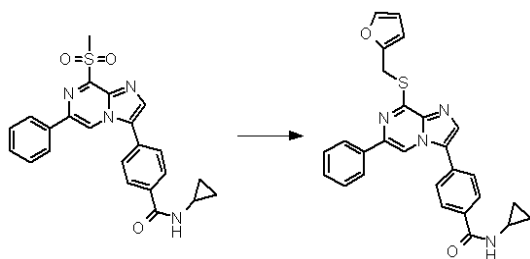
26Bの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.68 (2H), 0.94 (2H), 2.97 (1H), 4.88 (2H), 6.35 (1H), 7.43-7.54 (3H), 7.69 (2H), 7.90 (2H), 8.00 (2H), 8.10 (1H), 8.73 (1H) ppm.

## 【 0 2 1 1】

実施例27

N-シクロプロピル-4-{8-[(2-フリルメチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド

## 【化 5 2】



## 【 0 2 1 2】

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[50 mg (116  $\mu$ mol)]を、ナトリウム 2-フリルメタンチオレートを用いて実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[34 mg (63%)]を得た。

10

## 【 0 2 1 3】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67 (2H), 0.91 (2H), 2.95 (1H), 4.75 (2H), 6.28 (1H), 6.33 (1H), 6.44 (1H), 7.35 (1H), 7.37-7.51 (3H), 7.63 (2H), 7.76 (1H), 7.94 (4H), 8.31 (1H) ppm.

## 【 0 2 1 4】

実施例28

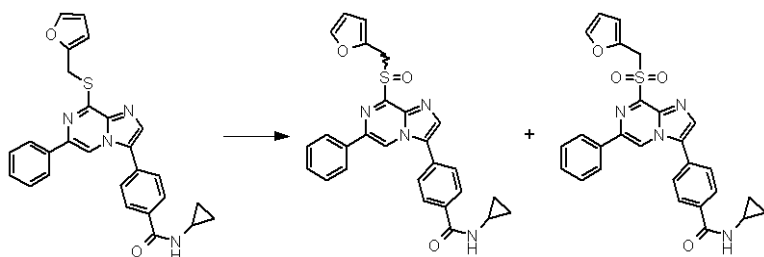
(RS) N-シクロプロピル-4-{8-[(2-フリルメチル)スルフィニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例28A)

20

および

N-シクロプロピル-4-{8-[(2-フリルメチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド(化合物例28B)

## 【化 5 3】



30

## 【 0 2 1 5】

実施例27に従って製造したN-シクロプロピル-4-{8-[(2-フリルメチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド[29 mg (62  $\mu$ mol)]を、実施例5と同様に変換して、精製後に、表題化合物の実施例28A[5.1 mg (16%)]および表題化合物の実施例28B[18.8 mg (58%)]を得た。

## 【 0 2 1 6】

28Aの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.68 (2H), 0.93 (2H), 2.96 (1H), 4.72 (1H), 4.90 (1H), 6.30 (1H), 6.40 (1H), 6.43 (1H), 7.38-7.51 (4H), 7.69 (2H), 7.89-8.04 (5H), 8.60 (1H) ppm.

40

## 【 0 2 1 7】

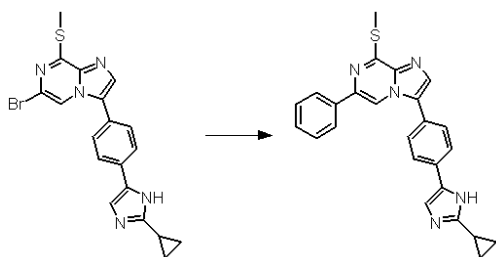
28Bの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.69 (2H), 0.93 (2H), 2.96 (1H), 5.27 (2H), 6.31 (1H), 6.43 (1H), 6.45 (1H), 7.34 (1H), 7.40-7.51 (3H), 7.66 (2H), 7.90 (2H), 7.99 (2H), 8.07 (1H), 8.69 (1H) ppm.

## 【 0 2 1 8】

実施例29

3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン

## 【化 5 4】



## 【 0 2 1 9 】

実施例29aに従って製造した6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[80 mg (188 μmol)]を、実施例2と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[40,0 mg (50%)]を得た。

10

## 【 0 2 2 0 】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): = 0.91-0.99 (4H), 2.02 (1H), 2.71 (3H), 3.91 (1H), 7.39 (1H), 7.46 (2H), 7.62 (1H), 7.76 (2H), 7.88 (2H), 7.89 (1H), 8.08 (2H), 8.60 (1H) ppm.

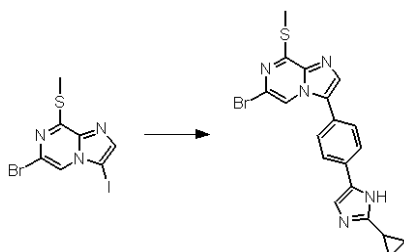
## 【 0 2 2 1 】

実施例29a

6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

20

## 【化 5 5】



## 【 0 2 2 2 】

実施例1aに従って製造した6-ブロモ-3-ヨード-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[1.0 g (2.70 mmol)]を、2-シクロプロピル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-1H-イミダゾールを用いて実施例1と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[575 mg (50%)]を得た。

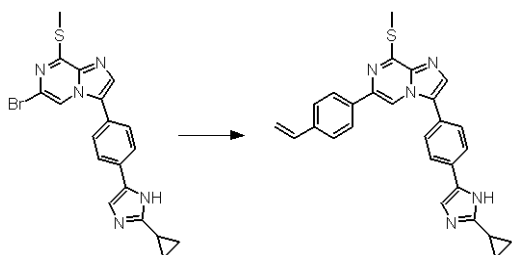
30

## 【 0 2 2 3 】

実施例30

3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)-6-(4-ビニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

## 【化 5 6】



40

## 【 0 2 2 4 】

実施例29aに従って製造した6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[200 mg (469 μmol)]を、(4-ビニルフェニル)ボロン酸を用いて実施例2と同様に変換して、後処理および精製後

50

に、表題化合物[171 mg (81%)]を得た。

【 0 2 2 5 】

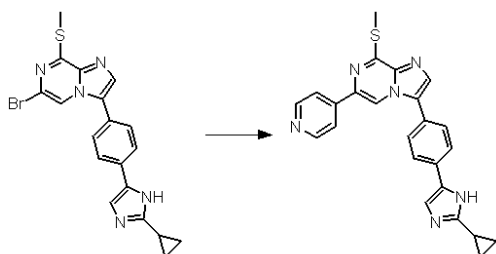
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.97-1.10 (4H), 2.02 (1H), 2.80 (3H), 5.30 (1H), 5.81 (1H), 6.76 (1H), 7.28 (1H), 7.49 (2H), 7.57 (2H), 7.74 (1H), 7.85-7.97 (4H), 8.35 (1H), 9.46 (1H) ppm.

【 0 2 2 6 】

実施例31

3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)-6-(ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン

【化 5 7】



【 0 2 2 7 】

実施例29aに従って製造した6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[80 mg (188  $\mu\text{mol}$ )]を、ピリジン-4-イルボロン酸を用いて実施例2と同様に変換して、後処理および精製後に、表題化合物[49.3 mg (62%)]を得た。

【 0 2 2 8 】

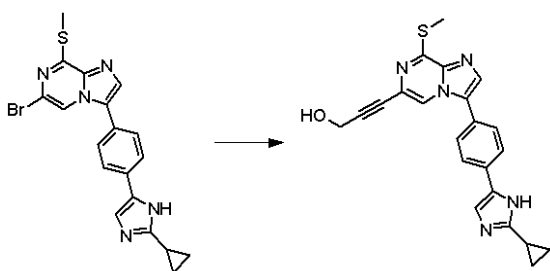
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.99-1.09 (4H), 2.02 (1H), 2.81 (3H), 7.29 (1H), 7.56 (2H), 7.78 (1H), 7.87 (2H), 7.92 (2H), 8.47 (1H), 8.70 (2H) ppm.

【 0 2 2 9 】

実施例32

3-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}プロパ-2-イン-1-オール

【化 5 8】



【 0 2 3 0 】

テトラヒドロフラン(5.6 mL)中の、実施例29aに従って製造した6-ブロモ-3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[80 mg (188  $\mu\text{mol}$ )]溶液に、ピペリジン(232  $\mu\text{L}$ )、プロパ-2-イン-1-オール(131 mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(54 mg)を添加した。該混合物を、80 で2時間攪拌した。該溶液を冷却して、水を添加して、ジクロロメタンで抽出した。該有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後、該残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに供して、表題化合物[51.8 mg (28%)]を得た。

【 0 2 3 1 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.98 (4H), 2.00 (1H), 2.65 (3H), 4.44 (2H), 7.17 (1H), 7.43

10

20

30

40

50

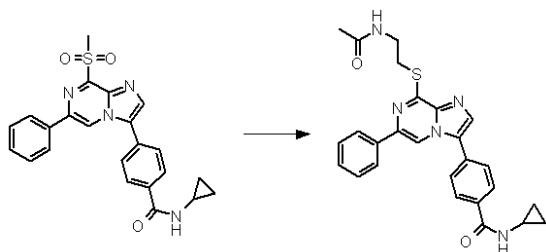
(2H), 7.67 (1H), 7.74 (2H), 8.10 (1H) ppm.

【 0 2 3 2 】

### 実施例33

N-[2-({3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルファニル)エチル]アセトアミド

【 化 5 9 】



10

【 0 2 3 3 】

実施例3に従って製造した N-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[50 mg (116  $\mu$ mol)]を、ナトリウム 2-アセトアミドエタノールを用いて実施例4と同様に変換して、後処理および精製後に表題化合物[29.5 mg (54%)]を得た。

【 0 2 3 4 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.81 (3H), 2.95 (1H), 3.64 (2H), 3.74 (2H), 6.38 (1H), 6.46 (1H), 7.39-7.54 (3H), 7.65 (2H), 7.80 (1H), 7.88 (2H), 7.94 (2H), 8.32 (1H) ppm.

20

【 0 2 3 5 】

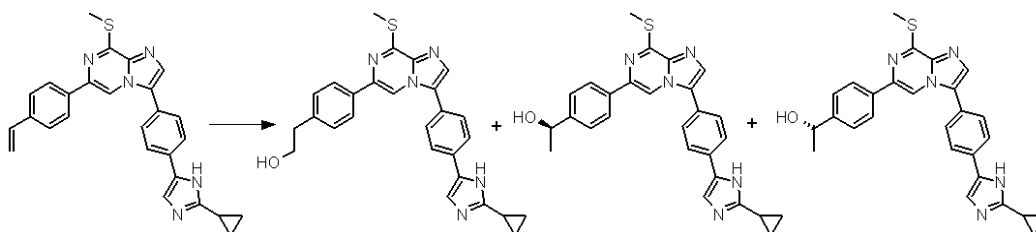
### 実施例34

2-(4-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}フェニル)エタノール (化合物例34A)、  
(1Rまたは1S)-1-(4-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}フェニル)エタノール (化合物例34B) および

(1Sまたは1R)-1-(4-{3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル}フェニル)エタノール (化合物例34C)

30

【 化 6 0 】



40

【 0 2 3 6 】

テトラヒドロフラン(4.0 mL)中の、実施例30に従って製造した3-[4-(2-シクロプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-8-(メチルスルファニル)-6-(4-ビニルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン[100 mg (0.22 mmol)]の溶液に、テトラヒドロフラン中の1.0 Mボラン-テトラヒドロフラン錯体溶液(0.89 mL)を添加して、該混合物を、2時間23  $^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。3  $^{\circ}\text{C}$ に冷却した後に、水酸化ナトリウム溶液(水中で5%)(0.68 mL)を添加し、その後5分後に過酸化水素(0.17 mL)(水中で30%)を添加した。該混合物を、23  $^{\circ}\text{C}$ に温めて、攪拌を2時間継続した。水を加えて、該混合物を、酢酸エチルで抽出した。該有機相を、チオ硫酸ナトリウム、塩水で洗浄して、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。濾過および溶媒除去後に、該残留物を、キラル相でのクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物の実施

50

例34A[10.2 mg (9%) ]、表題化合物の実施例34B[1.8 mg (1.6%) ]および表題化合物の実施例34C[1.5 mg (1.4%) ]を得た。

【 0 2 3 7 】

34Aの $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.91-0.98 (4H), 1.97 (1H), 2.71 (3H), 2.83 (2H), 3.77 (2H), 7.15 (1H), 7.24 (2H), 7.48 (2H), 7.61 (1H), 7.76 (2H), 7.80 (2H), 8.24 (1H) ppm.

【 0 2 3 8 】

34Bおよび34Cの $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.96-1.02 (4H), 1.48 (3H), 2.00 (1H), 2.76 (3H), 4.90 (1H), 7.20 (1H), 7.43 (2H), 7.53 (2H), 7.68 (1H), 7.81 (2H), 7.90 (2H), 8.31 (1H) ppm.

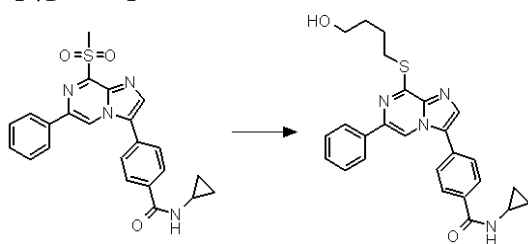
10

【 0 2 3 9 】

実施例35

N-シクロプロピル-4-{8-[(4-ヒドロキシブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド

【 化 6 1 】



20

【 0 2 4 0 】

実施例3に従って製造したN-シクロプロピル-4-[8-(メチルスルホニル)-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]ベンズアミド[50 mg (116  $\mu\text{mol}$ )]を、4-スルファニルブタン-1-オールを用いて、実施例16と同様に変換し、後処理および精製後に表題化合物[24 mg (45%)]を得た。

【 0 2 4 1 】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.67 (2H), 0.92 (2H), 1.68 (1H), 1.82 (2H), 1.98 (2H), 2.95 (1H), 3.49 (2H), 3.73 (2H), 6.41 (1H), 7.36-7.50 (3H), 7.64 (2H), 7.76 (1H), 7.90 (2H), 7.93 (2H), 8.28 (1H) ppm.

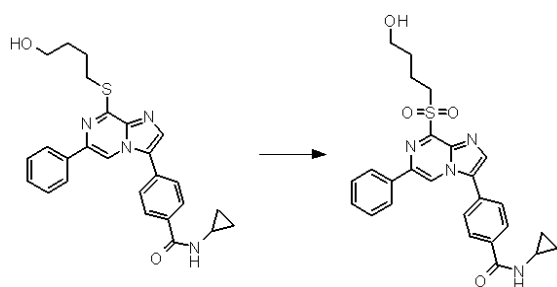
30

【 0 2 4 2 】

実施例36

N-シクロプロピル-4-{8-[(4-ヒドロキシブチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド

【 化 6 2 】



40

【 0 2 4 3 】

実施例35に従って製造したN-シクロプロピル-4-{8-[(4-ヒドロキシブチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}ベンズアミド[22.5 mg (49  $\mu\text{mol}$ )]を、実施例5と同様に変換して、精製後に表題化合物[17.2 mg (68%)]を得た。

【 0 2 4 4 】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.69 (2H), 0.91 (2H), 1.77 (2H), 1.96 (1H), 2.08 (2H), 2.95

50

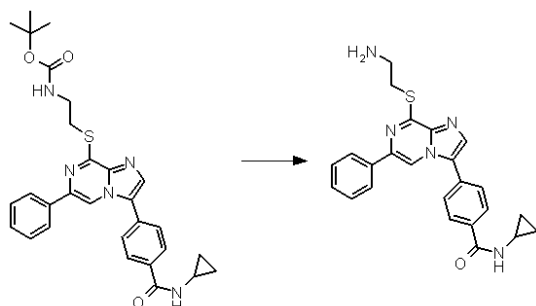
(1H), 3.70 (2H), 3.88 (2H), 6.64 (1H), 7.34-7.47 (3H), 7.61 (2H), 7.84 (2H), 7.92-8.01 (3H), 8.64 (1H) ppm.

【 0 2 4 5 】

#### 実施例37

4-{8-[(2-アミノエチル)スルファニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-シクロプロピルベンズアミド

【化 6 3】



10

【 0 2 4 6 】

ジクロロメタン(270  $\mu$ L)中の、実施例16に従って製造したtert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルファニル)エチル]カルバメート[15 mg (28  $\mu$ mol)]の溶液に、トリフルオロ酢酸(134  $\mu$ L)を添加して、該混合物を23 で45分間攪拌した。溶媒の除去後、該残留物を、クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物[10.7 mg (79%)]を得た。

20

【 0 2 4 7 】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.66 (2H), 0.83 (2H), 2.88 (1H), 3.30 (2H), 3.65 (2H), 7.39 (1H), 7.46 (2H), 7.80 (2H), 7.86 (1H), 7.98 (2H), 8.01 (2H), 8.54 (1H) ppm.

【 0 2 4 8 】

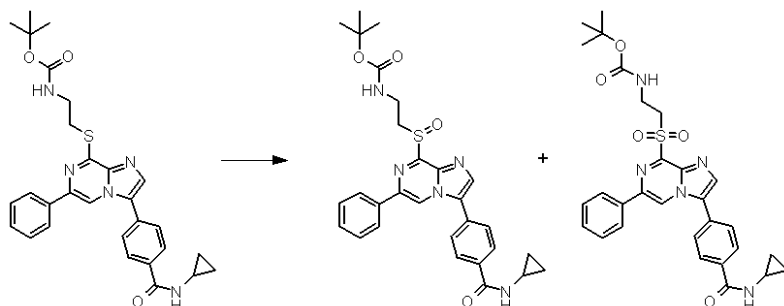
#### 実施例38

(RS) tert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルフィニル)エチル]カルバメート (化合物例38A)

および

tert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルホニル)エチル]カルバメート (化合物例38B)

【化 6 4】



40

【 0 2 4 9 】

実施例16に従って製造したtert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルファニル)エチル]カルバメート(118 mg (223  $\mu$ mol))を、実施例5と同様に変換して、精製後に、表題化合物38A[45.1 mg (35%)]および表題化合物38B[49.0 mg (39%)]を得た。

【 0 2 5 0 】

38Aの $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): = 0.68 (2H), 0.93 (2H), 1.33 (9H), 2.96 (1H), 3.66-3.83 (4H), 5.32 (1H), 6.43 (1H), 7.40-7.52 (3H), 7.67 (2H), 7.89-8.02 (5H), 8.59 (1H)

50



ppm.

【 0 2 5 1 】

38Bの<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): = 0.68 (2H), 0.93 (2H), 1.36 (9H), 2.96 (1H), 3.81 (2H), 4.07 (2H), 5.35 (1H), 6.38 (1H), 7.43-7.53 (3H), 7.67 (2H), 7.90 (2H), 7.99 (2H), 8.08 (1H), 8.70 (1H) ppm.

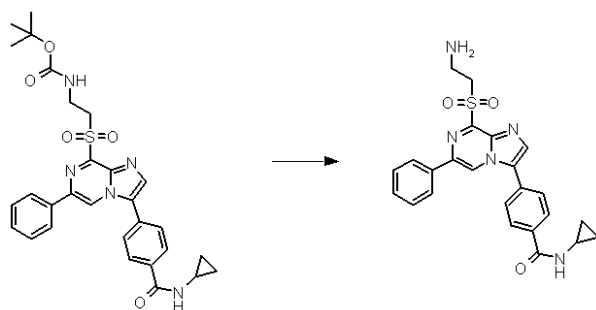
【 0 2 5 2 】

実施例39

4-{8-[(2-アミノエチル)スルホニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル}-N-シクロプロピルベンズアミド

【 化 6 5 】

10



【 0 2 5 3 】

20

実施例38に従って製造したtert-ブチル [2-({3-[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]-6-フェニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル}スルホニル)エチル]カルバメート[44.7 mg (80 μmol)]を、実施例37と同様に変換して、精製後に、標題化合物[38.5 mg (99%)]を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): = 0.61 (2H), 0.73 (2H), 2.90 (1H), 3.38 (2H), 4.26 (2H), 7.48 (1H), 7.54 (2H), 7.95 (2H), 7.99-8.13 (6H), 8.34 (1H), 8.60 (1H), 9.19 (1H) ppm.

【 0 2 5 4 】

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。

30

【 0 2 5 5 】

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に、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、経直腸的に、経膈的に等、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。

40

【 0 2 5 6 】

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、固形又は液状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。固形の単位投与形態は、例えば界面活性剤、滑剤、ならびに乳

50

糖、ショ糖、リン酸カルシウム及びコーンスターチ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。

【0257】

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チ等のような慣用の錠剤基剤を、アラビアゴム、コーンスターチ、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、コーンスターチ及びグアガム、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、サクラノ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）等のような希釈剤が、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。

10

【0258】

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。

20

【0259】

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もよい。

30

【0260】

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。

【0261】

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。

40

【0262】

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

50

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。

#### 【0263】

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、アリアル、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。

#### 【0264】

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。

#### 【0265】

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。

#### 【0266】

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、適する分散剤または湿潤剤、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；分散剤または湿潤剤(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。

#### 【0267】

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、リンゲル溶液、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。

【 0 2 6 8 】

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当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。

【 0 2 6 9 】

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。

【 0 2 7 0 】

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。

【 0 2 7 1 】

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。

【 0 2 7 2 】

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

【 0 2 7 3 】

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、 $\text{CCl}_2\text{F}_2$ 、 $\text{F}_2\text{CIC} - \text{CCIF}_2$ 及び $\text{CCIF}_3$ が挙げら

10

20

30

40

50

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。) ;

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。) ;

軟釈剤 (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、流動パラフィン、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

10

20

30

40

50

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、ステアシルアルコール、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。 ) ;

10

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ピ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。 ) ;

20

甘味剤 ( 例として、アスパルテム、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プンが挙げられるが、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プンが挙げられるが、これらに限定されない。 ) ;

30

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。 ) ;

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。 ) ;

40

錠剤滑剤 ( 例として、コロイド状シリカ、コーンスターチ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、鉱物油、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。 ) ;

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。 ) ;

50

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

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。）

10

【0274】

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：

【0275】

滅菌IV溶液：本発明の所望の化合物の5 mg/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、1～2 mg/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。

【0276】

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、10～20 mg/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0.2～0.4 mg/mLへと希釈し、そして静脈内ボラス又はIV点滴で15～60分かけて投与する。

20

【0277】

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：

50 mg/mLの本発明の所望の水不溶性化合物

5 mg/mLのカルボキシメチルセルロースナトリウム

4 mg/mLのTWEEN80

9 mg/mLの塩化ナトリウム

9 mg/mLのベンジルアルコール。

30

【0278】

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。

【0279】

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100mg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。

40

【0280】

錠剤：投与単位が有効成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、結晶セルロース275mg、デンプン11mgおよび乳糖98.8mg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。

【0281】

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

50

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、固形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。

# 【 0 2 8 2 】

## 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、並びにそ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。

# 【 0 2 8 3 】

さらなる医薬物質は、アフィニトール、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、アムルピシン、アムサクリン、アナストロゾール、アンズメト (anzmet)、アラネズ (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、BAY 80-6946、BAY108-2439、BCGまたはタイスBCG、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、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルシトニン、キャンパス、カペシタビン、カルボプラチン、カゾデックス、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、クラドリピン、クラドリピン、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)、デクスラゾキサソ、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、ドキシソルピシン、ドロナビノール、DW - 166HC、エリガード、エリテック (elite k)、エレンス (ellence)、エメンド (emend)、エピルピシン、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)、エトボシド、ファドロゾール、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 (fligrastrim)、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-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、ホステアビン (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HCl、ヒストレリン、ハイカムチン、ハイドロコートン、エリスロ - ヒ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、イダルピシン、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、リユープロリド、酢酸リユープロリド、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

10

20

30

40

50



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、マイトマイシン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、ニューラスト (neulasta)、ニューメガ (neumega)、ニューボジェン、ニルタミド、ノルバデックス、NSC - 631570、OCT - 43、オクトレオチド、オングンセトロンHCl、オラブレド (orapred)、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペジアブレド (pediapred)、ペグアスパルガーゼ、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、ピロカルピンHCl、ピラルピシン、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニムスチン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プレマリン、プロカルバジン、プロクリット、ラルチトレキセド、RDEA 119、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、スパルフォス酸 (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、テニボシド、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、トボテカン、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、トレキサール (trexall)、トリメチルメラミン、トリメトトレキサート、酢酸トリプトレリン、パモ酸トリプトレリン、UFT、ウリジン、バルルピシン、ベスナリノン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルピン、ビルリジン (virulizin)、ジネカルド (zinecard)、ジノスタチンスチマラマー、ゾフラン、ABI - 007、アコルピフェン、アクティミューン、アフィニタック、アミノプテリン、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 (BAY 43-9006)、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、デシタピン、DN - 101、ドキシソルピシン - MTC、dSLIM、デュタステリド、エドテカリン (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 D0TMP、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、ラパチニブ (lapatinib)、ラソフォキシフェン、ライブラ (libra)、ロナファニーブ、ミプロキシフェン (miproxifene)、ミノドロン酸、MS - 209、リボソームMTP - PE、MX - 6、ナファレリン、ネモルピシン (nemorubicin)、ネオバスタット (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、パミドロン酸二ナトリウム、PN - 401、QS - 21、クアゼパム、R - 1549、ラロキシフェン、ランビルナーゼ (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)、スニチニブ、T - 138067、タルセバ、タキソプレキシン (taxoprexin)、チモシナルファ 1、チアゾフリン、ティピファニブ、チラパザミン、TLK - 286、トレミフェン、TransMID - 107R、バルスポダル (valspodar)、バプレオチド (vapreotide)、バタラニブ、ベルテポルフィン、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。

#### 【 0 2 8 4 】

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、アスバラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ (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、ダウノルピシン、ドキシソルピシン (アドリアマイシン)、エピルピシン、エボシロン、エボシロン誘導体、エトボシド、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、

10

20

30

40

50

マイトマイシンC、ミトキサントロン、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、ビンブラスチン、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。

#### 【0285】

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、クラドリピン、ブスルファン、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ナーリン酸塩、リン酸フルダラビン、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、酢酸メゲストロール、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、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジンおよびビノレルピンが含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0286】

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。

#### 【0287】

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、ツェンピンゲン(Tuebingen)、TRP-1タンパク質ワクチン、コロストリニン(Colostirin)、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 diftotox)、リツキシマブ、チモシン1、ベパシズマブ(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(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(avisumine)、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、CNTO-328、MDX-214、チガポチド(tigapotide)、CAT-3888、ラベツズマブ、 $\alpha$ -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)、オフアツムマブ(ofatumumab)、ザルツムマブ(zalutumumab)、シントレデキンベストトキシ(cintredekin besudotox)、WX-G250、アルブフェロン(Albuphron)、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(edrecol

omab)、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(muromomab-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)。

【0288】

本発明の化合物は、生物学的治療剤、例えば、抗体(例えば、アバスチン、リツキサン、アービタックス、ヘルセプチン)または組換え抗体と組み合わせてもよい。

【0289】

また、本化合物を、抗血管形成剤と、例えば、アバスチン(avastin)、アキシチニブ、DAST、レセンチン(recentin)、ソラフェニブ(sorafenib)またはスニチニブ(sunitinib)と組み合わせてもよい。プロテアソーム阻害剤またはmTOR阻害剤、または抗ホルモン剤またはステロイド様代謝酵素阻害剤との組み合わせ剤もまた可能である。

【0290】

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、
- (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、
- (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、
- (7) より長い時間の腫瘍の進行をもたらず、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。

【0291】

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。一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。

【0292】

従って、本発明はまた、従来の放射線療法と組み合わせて、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。

【0293】

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、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を目的として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。

【0294】

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

10

20

30

40

50

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。

【0295】

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。

10

【0296】

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損傷の放射線照射又は他の誘発の前に、細胞に投与される。本発明のもう一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損傷の放射線照射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一の実施形態においては、本発明の化合物は、DNA損傷の放射線照射又は他の誘発が開始した直後に細胞に投与される。

【0297】

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。

20

【0298】

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、ここで該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り、例えば血液腫瘍、固形腫瘍、および/またはその転移等、例えば白血病および骨髓異形成症候群、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。

30

【0299】

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。

【0300】

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。

40

【0301】

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。

【0302】

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、特に該制御されていない細胞成長、増殖およ

50

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、固形腫瘍、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。

#### 【0303】

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。

10

#### 【0304】

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、固形腫瘍および／またはその転移である。

#### 【0305】

##### 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／またはアポ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。

20

#### 【0306】

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。

#### 【0307】

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。

30

#### 【0308】

脳の癌の例には、脳幹および視床下部（hypophthalmic）のグリオーマ、小脳および大脳の星状細胞腫、髄芽腫、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。

#### 【0309】

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、膣および外陰部の癌、並びに子宮の肉腫が含まれるが、これらに限定されない。

40

#### 【0310】

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、小腸および唾液腺の癌が含まれるが、これらに限定されない。

#### 【0311】

泌尿器の腫瘍には、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、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。

#### 【0312】

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。

#### 【0313】

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

50

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。

【0314】

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。

【0315】

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、パーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0316】

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。

【0317】

白血病には、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄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。

【0318】

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。

【0319】

20

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。

【0320】

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、嚢胞性線維症、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。

【0321】

30

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。

【0322】

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; 構成的に活性化または過活性化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。

40

【0323】

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。

【0324】

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。

50

## 【0325】

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; Peer 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)、血管新生緑内障、乾癬、後水晶体線維増殖症、血管線維腫、炎症、リウマチ性関節炎 (RA)、再狭窄、ステント内再狭窄、移植血管再狭窄などが含まれる。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、癌の転移及び続く拡散を促進する。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

## 【0326】

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

## 【0327】

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の範囲にあらう。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らう。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であらう。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であらう。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であらう。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であらう。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らう。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であらう。

30

40

## 【0328】

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らう。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。

## 【0329】

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

## 【0330】

50

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形腫瘍に使用できる。

#### 【0331】

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。

#### 【0332】

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。

#### 【0333】

生物学的アッセイ：増殖アッセイ

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  $\mu$ l)に96ウェルマルチタイター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  $\mu$ l)に置換し、これに試験物質を、種々の濃度で添加した(0  $\mu$ M、ならびに0.01-30  $\mu$ M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  $\mu$ l)/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  $\mu$ l)/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  $\mu$ l)を添加して溶解させた。消失を、595nm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  $\mu$ m)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IC<sub>50</sub>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。

#### 【0334】

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ジ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(TR - FRET)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。

#### 【0335】

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PWDPDDADITEILG(アミド形態にあるC末端、Biosynthan GmbH, Berlinから購入)のビオチン化ペプチドを使用した。

#### 【0336】

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)中へピペティングし、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 MgCl<sub>2</sub>, 2mM DTT, 25 mM HEPES (pH7.7), 0.05% BSA, 0.001% Pluronic F-127]中でM

10

20

30

40

50



ps-1溶液(2 µl)を添加し、該混合物を22 °Cで15分間インキュベートし、キナーゼ反応の開始前に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 µM 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 °C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

#### 【0337】

得られる混合物を、1時間22 °C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。

「ブ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、ここでブランクと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1nM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、IC<sub>50</sub>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

#### 【0338】

【表 2】

表

実施例	Mps1 IC50 [nM]	実施例	Mps1 IC50 [nM]
1	607.0	19	22.3
2	25.7	20B	13.9
3A	6.0	21	13.2
3B	8.9	22A	12.7
4	22.2	22B	6.4
5A	27.7	23	25.2
5B	7.7	24A	14.5
6	11.0	24B	6.5
7A	20.0	25	26.3
7B	10.1	26A	6.2
8	26.3	26B	8.1
9A	10.3	27	40.8
9B	14.0	28A	16.9
10	85.1	28B	7.1
11A	23.0	29	544.0
11B	4.3	30	3100.0
12	8.0	31	125.0
13A	NT	32	151.0
13B	7.8	33	19.9
14	NT	34A	48.7
15	5.2	34B	58.2
16	67.6	34C	95
17	79.8	35	3.7
18B	7.5	36	5.1

上記表において、NT＝試験せず

## 【0339】

## 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上でのヒストン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障害は、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。

#### 【0340】

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タープレートにおいて2500細胞/ウェルの濃度で播種した。37℃で終夜インキュベーションの後、0.1 μg/mlの終濃度でノコダゾール (10 μl/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(0 μM、ならびに0.005 μM-10 μM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37℃でインキュベートした。その後、細胞を、4℃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) (20 μl/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、HOECH, ST 33342 染色液(5 μg/ml) (20 μl/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、4℃で分析まで貯蔵した。画像を、Perkin Elmer OPERA™ 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 MetaXpress™ (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の障害は、不適切な有糸分裂の進行を示すノコダゾール存在下では有糸分裂細胞数を減少させる。実際のアッセイデータを、さらに、4つのパラメーター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IC<sub>50</sub>値を決定する。

#### 【0341】

当業者には明らかであろうが、他のMps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することができる。

#### 【0342】

即ち、本発明の化合物は、1以上のMps-1キナーゼを有効に障害し、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、特に該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、該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、固形腫瘍および/またはその転移、例えば白血病および骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、脳腫瘍および脳転移を含む頭頸部腫瘍、非小細胞および小細胞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。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4

- (72)発明者 ウルリッヒ・クラ  
ドイツ13503ベルリン、イゼーグリムシュタイク8アー番
- (72)発明者 マルクス・コピッツ  
ドイツ10115ベルリン、シャルンホルストシュトラッセ28番
- (72)発明者 デルク・コーゼムント  
ドイツ12587ベルリン、クルートシュトラッセ14番
- (72)発明者 ロルフ・ボールマン  
ドイツ14055ベルリン、クーラー・ヴェーク6アー番
- (72)発明者 ベンヤミン・バーダー  
ドイツ13467ベルリン、ヒルマンシュトラッセ14番
- (72)発明者 フィリップ・リーナウ  
ドイツ10967ベルリン、ヤーンシュトラッセ13番
- (72)発明者 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・シュタイク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、カンツォヴシュトラッセ5アー番
- (72)発明者 デュイ・ヌグエン  
ドイツ10179ベルリン、ハインリッヒ - ハイネ - シュトラッセ27番
- (72)発明者 ウィリアム・スコット  
ドイツ14167ベルリン、アルスターヴェーク50番

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 国際公開第2009/024585(WO, A1)  
国際公開第2008/057512(WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

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 0 7 D 4 8 7 / 0 4  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )