

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5160019号  
(P5160019)

(45) 発行日 平成25年3月13日(2013.3.13)

(24) 登録日 平成24年12月21日(2012.12.21)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006.01)

C O 7 D 231/12 Z

C O 7 D 405/06 (2006.01)

C O 7 D 405/06 C S P

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

C O 7 D 409/06 (2006.01)

C O 7 D 409/06

請求項の数 13 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-563939 (P2004-563939)  
(86) (22) 出願日 平成15年12月19日(2003.12.19)  
(65) 公表番号 特表2006-513221 (P2006-513221A)  
(43) 公表日 平成18年4月20日(2006.4.20)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2003/040917  
(87) 国際公開番号 W02004/058721  
(87) 国際公開日 平成16年7月15日(2004.7.15)  
審査請求日 平成18年12月19日(2006.12.19)  
(31) 優先権主張番号 60/435,533  
(32) 優先日 平成14年12月21日(2002.12.21)  
(33) 優先権主張国 米国(US)  
(31) 優先権主張番号 10/740,708  
(32) 優先日 平成15年12月18日(2003.12.18)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 505233686  
アンジオン バイオメディカ コーポレイ  
ション  
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1102  
1, グレート ネック, ボンド スト  
リート 14, スイート 100  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策  
(74) 代理人 100062409  
弁理士 安村 高明  
(74) 代理人 100113413  
弁理士 森下 夏樹

前置審査

最終頁に続く

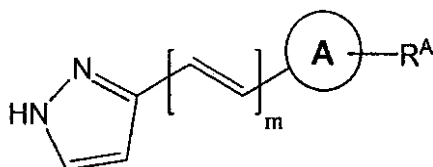
(54) 【発明の名称】 肝細胞増殖因子(分散因子)活性のピラゾール誘導体モジュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造:

【化1】



〔式中、mは1～3の整数であり；

Aは、任意でN、O又はSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、置換または非置換の芳香族又は非芳香族5～6員の単環式環；又は、任意でN、O又はSから選択される1～6個のヘテロ原子を含有する、置換または非置換の芳香族又は非芳香族8～12員の二環式環を表し、ここで、該置換基(単数または複数)は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-

10

20

$\text{CO}_2(\text{R}_x)$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{OCO}_2\text{R}_x$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{OR}_x$ ;  $-\text{SR}_x$ ;  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ ;  $-\text{NR}_x(\text{CO})\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{CO}_2\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_x)_2$  からなる群より選択され;  $\text{R}_x$  はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく; 及び

10

$\text{R}^a$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、置換または非置換の脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分(ここで、該置換基(単数または複数)は、脂肪族; 脂環式; ヘテロ脂肪族; ヘテロ環状; 芳香族; ヘテロ芳香族; アリール; ヘテロアリール; アルキルアリール; ヘテロアルキルアリール; アルキルヘテロアリール; ヘテロアルキルヘテロアリール; アルコキシ; アリールオキシ; ヘテロアルコキシ; ヘテロアリールオキシ; アルキルチオ; アリールチオ; ヘテロアルキルチオ; ヘテロアリールチオ;  $\text{F}$ ;  $\text{Cl}$ ;  $\text{Br}$ ;  $\text{I}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{CF}_3$ ;  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;  $-\text{CHCl}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{CO}_2(\text{R}_x)$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{OCO}_2\text{R}_x$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{OR}_x$ ;  $-\text{SR}_x$ ;  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ ;  $-\text{NR}_x(\text{CO})\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{CO}_2\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_x)_2$  からなる群より選択され;  $\text{R}_x$  はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよい);  $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、及び  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$  からなる群から選択される 1 個以上の置換基であり; ここで、 $n$  は 0 ~ 2 であり、 $\text{R}^b$  は、置換または非置換の脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分であり、ここで、該置換基(単数または複数)は、脂肪族; 脂環式; ヘテロ脂肪族; ヘテロ環状; 芳香族; ヘテロ芳香族; アリール; ヘテロアリール; アルキルアリール; ヘテロアルキルアリール; アルキルヘテロアリール; ヘテロアルキルヘテロアリール; アルコキシ; アリールオキシ; ヘテロアルコキシ; ヘテロアリールオキシ; アルキルチオ; アリールチオ; ヘテロアルキルチオ; ヘテロアリールチオ;  $\text{F}$ ;  $\text{Cl}$ ;  $\text{Br}$ ;  $\text{I}$ ;  $-\text{OH}$ ;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{CF}_3$ ;  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;  $-\text{CHCl}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{CO}_2(\text{R}_x)$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{OCO}_2\text{R}_x$ ;  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{OR}_x$ ;  $-\text{SR}_x$ ;  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_x$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ ;  $-\text{NR}_x(\text{CO})\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{CO}_2\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{S}(\text{O})_2\text{R}_x$ ;  $-\text{N}(\text{R}_x)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_x)_2$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_x)_2$  からなる群より選択され;  $\text{R}_x$  はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく;

20

30

40

$\text{R}^a$  は各場合について、独立して、水素、ヒドロキシ、置換または非置換の脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該置換基(単数または複数)は、脂肪族; 脂環式; ヘテロ脂肪族; ヘテロ環状; 芳香族; ヘテロ芳香族; アリール; ヘテロアリール; アルキルアリール; ヘテロアルキルアリール; アルキル

50

ヘテロアリーール；ヘテロアルキルヘテロアリーール；アルコキシ；アリーールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリーールオキシ；アルキルチオ；アリーールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリーールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；R<sub>x</sub>はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリーール、ヘテロアリーール、アルキルアリーール、アルキルヘテロアリーール、ヘテロアルキルアリーール又はヘテロアルキルヘテロアリーールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリーール、又はアルキルヘテロアリーール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく；

10

R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は、各場合について、独立して、水素；ヒドロキシ；SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；置換または非置換の脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリーール及びヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、該置換基（単数または複数）は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリーール；ヘテロアリーール；アルキルアリーール；ヘテロアルキルアリーール；アルキルヘテロアリーール；ヘテロアルキルヘテロアリーール；アルコキシ；アリーールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリーールオキシ；アルキルチオ；アリーールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリーールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；R<sub>x</sub>はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリーール、ヘテロアリーール、アルキルアリーール、アルキルヘテロアリーール、ヘテロアルキルアリーール又はヘテロアルキルヘテロアリーールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリーール、又はアルキルヘテロアリーール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく；

20

30

R<sup>d</sup>は、各場合について、独立して、水素；-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>；置換または非置換の脂肪族、アリーール及びヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、該置換基（単数または複数）は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリーール；ヘテロアリーール；アルキルアリーール；ヘテロアルキルアリーール；アルキルヘテロアリーール；ヘテロアルキルヘテロアリーール；アルコキシ；アリーールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリーールオキシ；アルキルチオ；アリーールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリーールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；R<sub>x</sub>はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリーール、ヘテロアリーール、アルキルアリーール、アルキルヘテロアリーール、ヘテロアルキルアリーール又はヘテロアルキルヘテロアリーールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリーール、又はアルキルヘテロアリーール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく；及び

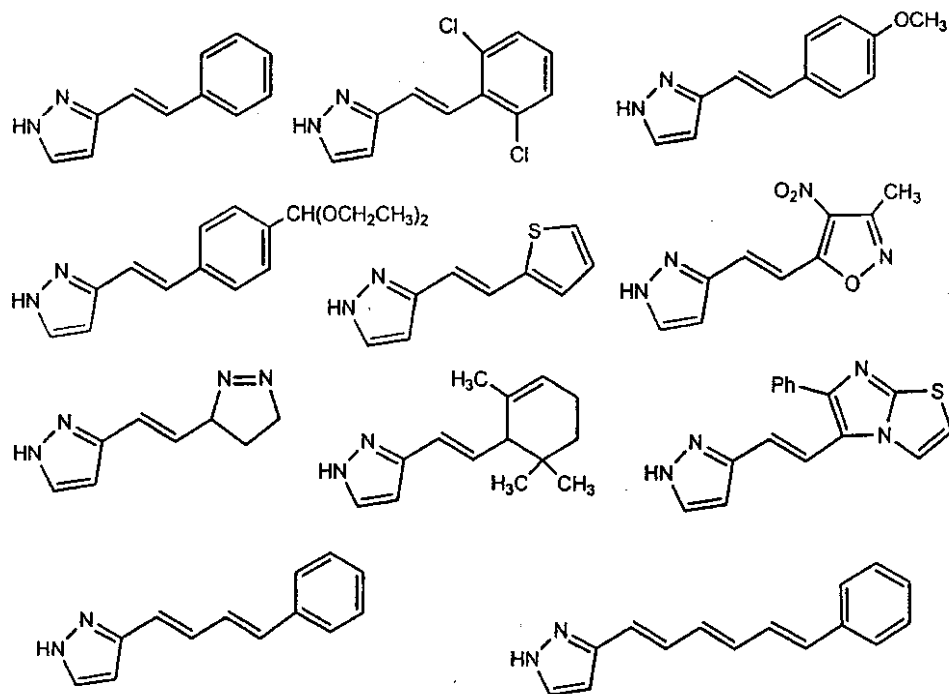
40

50

$R^e$  は、各場合について、独立して、水素又は置換または非置換の脂肪族であり、ここで、該置換基（単数または複数）は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub> からなる群より選択され；R<sub>x</sub> はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく；

但し、該化合物が、以下の構造のいずれも有さない：

【化 2】

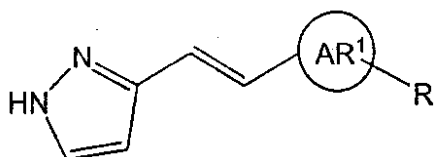


）を有する単離された化合物、又はそれらの互変異性体。

【請求項 2】

以下の構造：

【化 3】



〔式中、AR<sup>1</sup> が、置換または非置換のアリール部分またはヘテロアリール部分であり、ここで、該置換基（単数または複数）は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキル

10

20

30

40

50

アリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリー  
 ルオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；  
 ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-  
 CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；  
 -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；R<sub>x</sub>はそ  
 れぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ  
 芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテ  
 ロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪  
 族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリー  
 ル置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく；そしてR<sup>a</sup>が、水素  
 ；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；-CN；アリール；ヘテロアリール；-C(=O)R<sup>a</sup>；-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>(n=0~2)；非置換C<sub>1</sub>~6アルコキシまたは  
 ハロゲン及びC<sub>1</sub>~6アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>~6  
 アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を任意  
 で含有する、置換または非置換の縮合芳香族又は非芳香族5~6員単環式環(ここで、該  
 置換基(単数または複数)は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘ  
 テロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；  
 アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ  
 ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアル  
 キルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-C  
 F<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>N  
 H<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)  
 R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)  
 N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；R<sub>x</sub>はそれぞれの場合  
 に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、ア  
 リール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキル  
 アリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式  
 、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基の  
 いずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよい)；及び非置換のC<sub>1</sub>~6アル  
 キル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、又はC<sub>3</sub>~6シクロアルキル、あるいは  
 各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>  
 から独立して選択される1つ以上の置換基で置換された、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6  
 アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、又はC<sub>3</sub>~6シクロアルキルからなる群から選択され  
 る1つ以上の置換基であり；

ここで、R<sup>a</sup>は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>  
 ~6アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>からなる群から選択され  
 、ここで、C<sub>1</sub>~6アルキル及びC<sub>1</sub>~6アルコキシは、非置換であるか、あるいはハロ  
 ゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ、及び-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択  
 される1つ以上の置換基で置換され；

R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ；SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；非置換のC<sub>1</sub>  
 ~6アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ、及び-N  
 (R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>~6アルキル；非  
 置換のC<sub>1</sub>~6アルコキシあるいはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ  
 及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>~6アルコ

10

20

30

40

50

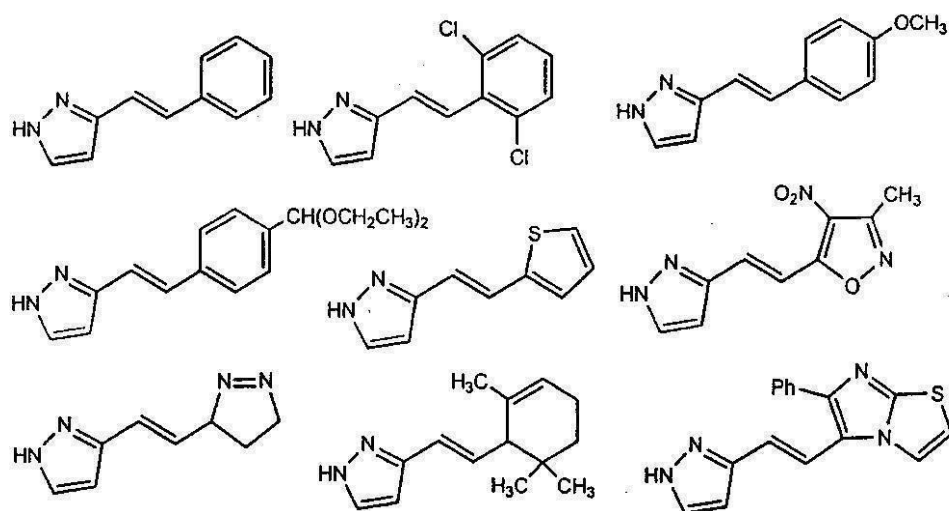
キシ；非置換のアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたアリール；及び、非置換のヘテロアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^d$  は各々において、独立して、水素； $-N(R^e)_2$ ；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

$R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_1 \sim 6$  アルキルである；

但し、該化合物が、以下の構造のいずれも有さない；

【化 3】

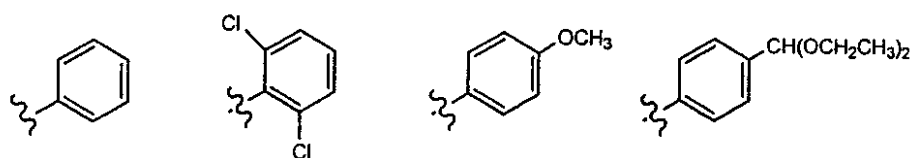


）を有する単離された化合物、又はそれらの互変異性体。

【請求項 3】

$AR^1$  がフェニル又はナフチルであり、但し、 $AR^1$  が以下

【化 4】

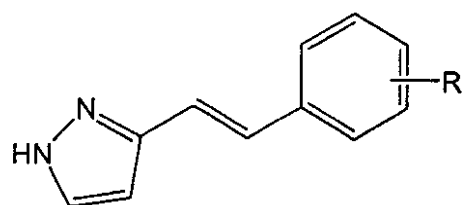


の構造ではない、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

$AR^1$  がフェニルであり、前記化合物が以下の構造：

【化 5】



10

20

30

40

50

〔式中、Rは、ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；-CN；アリール；ヘテロアリール；  
 -C(=O)R<sup>a</sup>；-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>(n=0~2)；非置換のC<sub>1</sub>~6  
 アルコキシあるいはハロゲン及びC<sub>1</sub>~6アルキルから独立して選択された1つ以上の置  
 換基で置換されたC<sub>1</sub>~6アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される1~3個  
 のヘテロ原子を任意で含有する、置換または非置換の縮合芳香族又は非芳香族5~6員単  
 環式環(ここで、該置換基(単数または複数)は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテ  
 ロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロ  
 アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキ  
 シ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリー  
 ルチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-N  
 O<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH  
 2OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)  
 ；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N  
 (R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>  
 ；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N  
 (R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>からなる群より選択され；  
 R<sub>x</sub>はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族  
 、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリー  
 ル、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され  
 、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテ  
 ロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよい)；及び非  
 置換のC<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、又はC<sub>3</sub>~6シク  
 ロアルキルあるいは各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ  
 、及び-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で置換された、C<sub>1</sub>~6  
 アルキル、C<sub>2</sub>~6アルケニル、C<sub>2</sub>~6アルキニル、又はC<sub>3</sub>~6シクロアルキルから  
 なる群から選択される1つ以上の置換基であり；

ここで、R<sup>a</sup>は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~6アルキル、C<sub>1</sub>  
 ~6アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及びNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>からなる群から選択され、  
 ここで、C<sub>1</sub>~6アルキル及びC<sub>1</sub>~6アルコキシは、非置換であるかあるいはハロゲン  
 、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ、及び-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択され  
 る1つ以上の置換基で置換され；

R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ；-SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；非置換の  
 C<sub>1</sub>~6アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ、及び  
 -N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>~6アルキル；  
 非置換のC<sub>1</sub>~6アルコキシあるいはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニト  
 ロ及び-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>~6ア  
 ルコキシ；非置換のアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~4アルキル、C<sub>1</sub>~  
 5アルコキシ、ニトロ、及び-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で  
 置換されたアリール；及び、非置換のヘテロアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、C  
 1~4アルキル、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ、及び-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択され  
 る1つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R<sup>d</sup>は各々において、独立して、水素；-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>；非置換のC<sub>1</sub>~6アルキルあ  
 りいはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~5アルコキシ、ニトロ、及び-N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独  
 立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>~6アルキル；アリール及びヘテロ  
 アリールからなる群から選択され；及び

R<sup>e</sup>は各々において、独立して、水素又はC<sub>1</sub>~6アルキルであり；

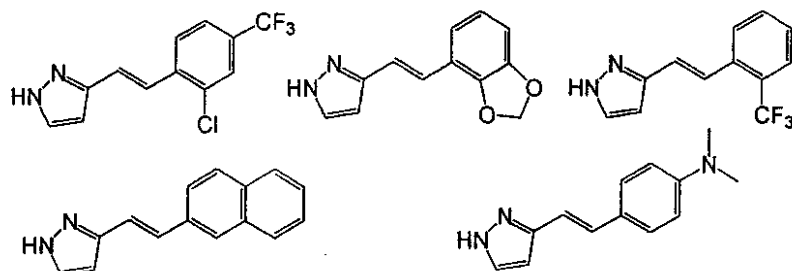
但し、Rは、2,6-ジクロロ、4-メトキシ、または4-(gem-ジエトキシ)メ  
 チルではない]

を有する、請求項2に記載の化合物、それらの互変異性体；又はそれらの塩、又は水和物

## 【請求項 5】

以下の構造：

## 【化 6】



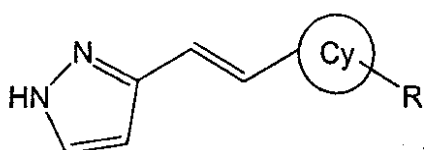
10

のいずれか 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

以下の構造：

## 【化 7】



20

〔式中、Cy はヘテロ環状部分であり；R は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；  
 -CN；アリール；ヘテロアリール；-C(=O)R<sup>a</sup>；-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (n = 0 ~ 2)；非置換の C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシあるいはハロゲン及び C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル  
 から独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ；N、O 及び  
 S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を任意で含有する、置換または非置換  
 の縮合芳香族又は非芳香族 5 ~ 6 員単環式環（ここで、該置換基（単数または複数）は、  
 脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロ  
 アリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテ  
 ロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロア  
 リールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ  
 ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CH  
 Cl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；  
 -C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>  
 ；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>  
 ；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>  
 ；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N  
 (R<sub>x</sub>)<sub>2</sub> からなる群より選択され；R<sub>x</sub> はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式  
 、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アル  
 キルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘ  
 テロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、  
 アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又  
 は分枝していなくてもよい）；及び非置換の C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6  
 アルキニル、又は C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルあるいは各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、  
 C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び -N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> から独立して選択される 1 つ  
 以上の置換基で置換された、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルキニ  
 ル、又は C<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基であり；

30

40

ここで、R<sup>a</sup> は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>1</sub>  
 ~ 6 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> からなる群から選択され、  
 ここで、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル及び C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシは、非置換であるかあるいはハロゲン  
 、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び -N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> から独立して選択され

50

る 1 つ以上の置換基で置換され；

$R^b$  及び  $R^c$  は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ； $-SO_2R^d$ ；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルコキシあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ；非置換のアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたアリール；及び、非置換のヘテロアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

10

$R^d$  は各々において、独立して、水素； $-N(R^e)_2$ ；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

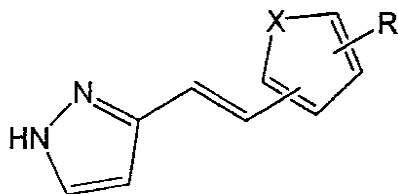
$R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_1 \sim 6$  アルキルである）を有する単離された化合物、又はそれらの互変異性体。

#### 【請求項 7】

前記化合物が、以下の構造：

#### 【化 9】

20



〔式中、X は、O、S 又は  $NR^N$  ( $R^N$  は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリール、アシル又は窒素保護基である) であり；及び

R は、水素、ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $-CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ ； $-NR^bR^c$ ； $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルコキシあるいはハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ；N、O 及び S からなる群から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を任意で含有する、置換または非置換の縮合芳香族又は非芳香族 5 ～ 6 員単環式環（ここで、該置換基（単数または複数）は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I； $-OH$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-CF_3$ ； $-CH_2CF_3$ ； $-CHCl_2$ ； $-CH_2OH$ ； $-CH_2CH_2OH$ ； $-CH_2NH_2$ ； $-CH_2SO_2CH_3$ ； $-C(=O)R_x$ ； $-CO_2(R_x)$ ； $-C(=O)N(R_x)_2$ ； $-OC(=O)R_x$ ； $-OCO_2R_x$ ； $-OC(=O)N(R_x)_2$ ； $-N(R_x)_2$ ； $-OR_x$ ； $-SR_x$ ； $-S(O)R_x$ ； $-S(O)_2R_x$ ； $-NR_x(CO)R_x$ ； $-N(R_x)CO_2R_x$ ； $-N(R_x)S(O)_2R_x$ ； $-N(R_x)C(=O)N(R_x)_2$ ； $-S(O)_2N(R_x)_2$  からなる群より選択され； $R_x$  はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよい）；及び非置

30

40

50

換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルあるいは各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基であり；

ここで、 $R^a$  は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び  $-NR^bR^c$  からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$  アルキル及び  $C_1 \sim 6$  アルコキシは、非置換であるかあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

$R^b$  及び  $R^c$  は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ； $-SO_2R^d$ ；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルコキシあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ；非置換のアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたアリール；及び、非置換のヘテロアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^d$  は各々において、独立して、水素； $-N(R^e)_2$ ；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

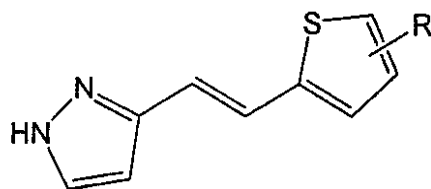
$R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_1 \sim 6$  アルキルであり、  
但し、 $X$  が  $S$  である場合、 $R$  は水素ではない]

を有する、請求項 2 に記載の化合物、それらの互変異性体；又はそれらの塩、又は水和物。

#### 【請求項 8】

前記化合物が、以下の構造：

#### 【化 10】

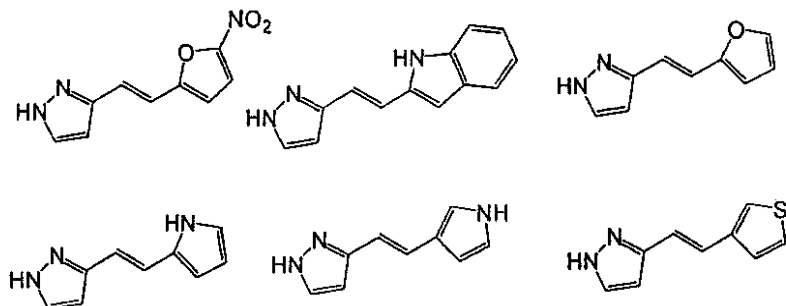


を有し、 $R$  が請求項 2 に記載の通りであり、但し、 $R$  が水素ではない、請求項 7 に記載の化合物、それらの互変異性体；又はそれらの塩、又は水和物。

#### 【請求項 9】

以下の構造：

## 【化 1 1】



10

のいずれか 1 つを有する、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

請求項 1 に記載の化合物であって、 $R^A$  が、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $-CN$ ； $-C(=O)R^a$ ； $-NR^bR^c$ ； $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；置換または非置換の脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分（ここで、該置換基（単数または複数）は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ； $F$ ； $Cl$ ； $Br$ ； $I$ ； $-OH$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-CF_3$ ； $-CH_2CF_3$ ； $-CHCl_2$ ； $-CH_2OH$ ； $-CH_2CH_2OH$ ； $-CH_2NH_2$ ； $-CH_2SO_2CH_3$ ； $-C(=O)R_x$ ； $-CO_2(R_x)$ ； $-C(=O)N(R_x)_2$ ； $-OC(=O)R_x$ ； $-OCO_2R_x$ ； $-OC(=O)N(R_x)_2$ ； $-N(R_x)_2$ ； $-OR_x$ ； $-SR_x$ ； $-S(O)R_x$ ； $-S(O)_2R_x$ ； $-NR_x(CO)R_x$ ； $-N(R_x)CO_2R_x$ ； $-N(R_x)S(O)_2R_x$ ； $-N(R_x)C(=O)N(R_x)_2$ ； $-S(O)_2N(R_x)_2$  からなる群より選択され； $R_x$  はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよい）； $-OR^R$ 、 $-S(=O)_nR^d$ 、 $-NR^bR^c$ 、及び  $-C(=O)R^a$  からなる群から選択される 1 個以上の置換基であり；ここで、 $n$  は  $0\sim 2$  であり、 $R^R$  は、置換または非置換の脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分であり、ここで、該置換基（単数または複数）は、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ； $F$ ； $Cl$ ； $Br$ ； $I$ ； $-OH$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-CF_3$ ； $-CH_2CF_3$ ； $-CHCl_2$ ； $-CH_2OH$ ； $-CH_2CH_2OH$ ； $-CH_2NH_2$ ； $-CH_2SO_2CH_3$ ； $-C(=O)R_x$ ； $-CO_2(R_x)$ ； $-C(=O)N(R_x)_2$ ； $-OC(=O)R_x$ ； $-OCO_2R_x$ ； $-OC(=O)N(R_x)_2$ ； $-N(R_x)_2$ ； $-OR_x$ ； $-SR_x$ ； $-S(O)R_x$ ； $-S(O)_2R_x$ ； $-NR_x(CO)R_x$ ； $-N(R_x)CO_2R_x$ ； $-N(R_x)S(O)_2R_x$ ； $-N(R_x)C(=O)N(R_x)_2$ ； $-S(O)_2N(R_x)_2$  からなる群より選択され； $R_x$  はそれぞれの場合に独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールからなる群より選択され、該脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、分枝しているか又は分枝していなくてもよく；

20

30

40

50

ここで、 $R^a$  は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$  アルキル及び  $C_1 \sim 6$  アルコキシは、非置換であるかあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

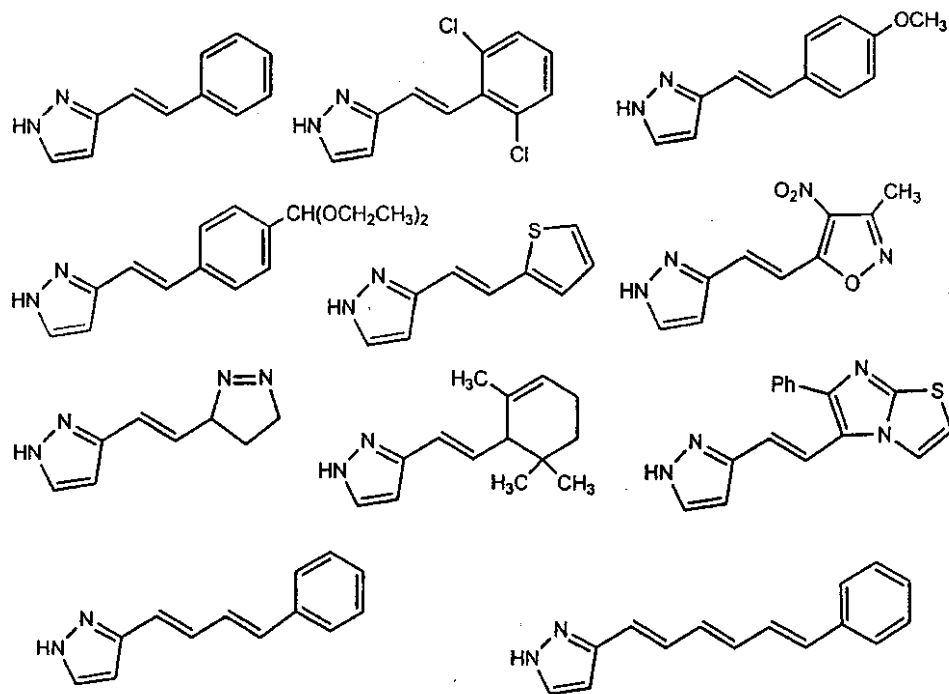
$R^b$  及び  $R^c$  は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ； $-SO_2R^d$ ；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；非置換のアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたアリール；及び、非置換のヘテロアリールあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^d$  は各々において、独立して、水素； $-N(R^e)_2$ ；非置換の  $C_1 \sim 6$  アルキルあるいはハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

$R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_1 \sim 6$  アルキルである；

但し、該化合物が、以下の構造のいずれも有さない：

【化 2】

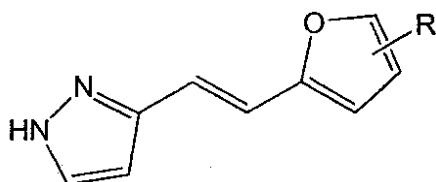


化合物。

【請求項 11】

前記化合物が以下の構造：

【化 23】



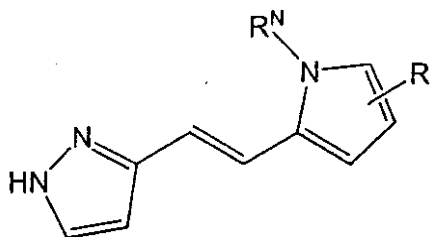
、それらの互変異性体；又はそれらの塩、又は水和物を有する、請求項 7 に記載の化合物

。

## 【請求項 12】

前記化合物が以下の構造：

## 【化 24】



〔式中、 $R^N$  が、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリール、アシル又は窒素保護基である〕、それらの互変異性体；又はそれらの塩、又は水和物を有する、請求項 7 に記載の化合物。

## 【請求項 13】

$R^N$  が水素である、請求項 12 に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

（優先権情報）

本出願は、2002年12月21日に出願された米国仮出願第60/435,533号及び2003年12月8日に出願された米国実用出願第10/\_\_\_\_\_号に対し優先権を主張し、上述で参照した出願のそれぞれの内容全体は、本明細書中に参考として組み込まれる。

## 【背景技術】

## 【0002】

（発明の背景）

分散因子（SF；肝細胞増殖因子〔HGF〕としても知られ、以下ではHGF/SFと称され、省略される）は、細胞増殖、細胞運動、形態形成及び血管形成を刺激する多面的な増殖因子である。HGF/SFは、その活性形態へとタンパク分解的に変換される不活性モノマー（約100kDa）として産生される。活性HGF/SFは、62kDaの鎖及び34kDaの鎖で構成されるヘパリン結合性のヘテロ二量化タンパク質である。HGF/SFは、肝実質細胞、上皮細胞及び内皮細胞にとって強力な分裂促進因子である（Matsumoto, K及びNakamura, T., 1997, Hepatocyte growth factor (HGF) as a tissue organizer for organogenesis and regeneration. Biochem. Biophys. Res. Commun. 239, 639-44; Boros, P.及びMiller, C.M., 1995, Hepatocyte growth factor: multifunctional cytokine. Lancet 345, 293-5）。HGF/SFは、内皮細胞の増殖を刺激し、内皮細胞死に対する生存因子としても作用する（Morishita, R, Nakamura, S, Nakamura, Y, Aoki, M, Moriguchi, A, Kida, I, Yo, Y, Matsumoto, K, Nakamura, T, Higaki, J, Ogiwara, T, 1997, Potential role of an endothelium-specific growth factor, Hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes. Diabetes 46: 138-42）。血管平滑筋細胞によって合成又は分泌されるHGF/SFは、インビトロでキャピラリー状の管内で内皮細胞を刺激して増殖、移動及び分化させる（Grant, D, S, Kleinman, H.K., Goldberg, I.D., Bhargava, M.M., Nickoloff, B.J., Kinsell

a, J. L., Polverini, P., Rosen, E. M., 1993, Scatter factor induces blood vessel formation in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:1937-41; Morishita, R., Nakamura, S., Hayashi, S., Taniyama, Y., Moriguchi, A., Nagano, T., Taiji, M., Noguchi, H., Takeshita, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., Higaki, J., Ogiwara, T., 1999, Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. Hypertension 33:1379-84)。マウス皮下組織及びラット角膜におけるHGF/SFを含有するインプラントは、周囲組織から新しい血管を誘発する。HGF/SFタンパク質は、腫瘍中を含む血管新生部位で発現される(Jeffers, M., Rong, S., Woude, G. F., 1996, Hepatocyte growth factor/scatter factor-Met signaling in tumorigenicity and invasion/metastasis. J. Mol. Med 74:505-13; Moriyama, T., Kataoka, H., Koono, M., Wakisaka, S., 1999, Expression of Hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor c-met in brain tumors: evidence for a role in progression of astrocytic tumors. Int. J. Mol. Med. 3:531-6)。これらの発見は、生理学的状態及び病的状態下での血管の形成及び修復において、HGF/SFが有意な役割を果たすことを示唆する。血管形成タンパク質のさらなる議論は、米国特許第6,011,009号及び同第5,997,868号に見出され得る(これらの両方は、本明細書中に参考として組み込まれる)。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0003】

特定の実施形態では、本発明は、HGF/SF活性を示し、HGF/SF活性が望ましい状態又は疾患の治療又は予防において有用である有機低分子の同定に関する。

【0004】

本明細書中の全ての引用は、本明細書中でその全体が参考として組み込まれる。本明細書中の任意の参考文献の引用は、このような参考文献が本出願に対する「従来技術」として利用可能であると容認するものとみなされるべきではない。

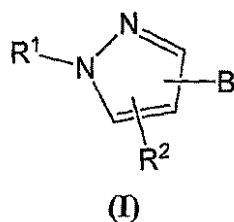
【0005】

(本発明の要旨)

上に記載されるように、HGF/SF活性を模倣又は調整可能な新規な治療薬の開発の必要性が依然として存在する。概して、本発明の化合物は、以下の構造を有する：

【0006】

【化25】



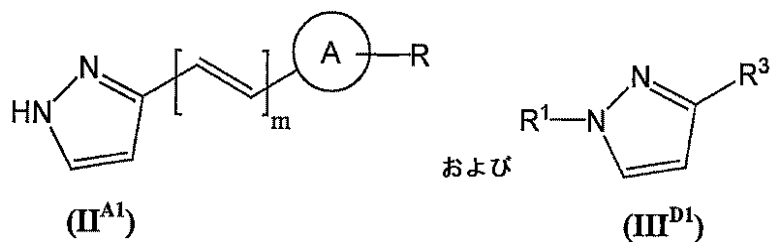
〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 及びBは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりである〕。

## 【 0 0 0 7 】

特定の実施形態では、本発明は、HGF / SF 活性の調整剤として有用な、一般式 ( I<sup>A1</sup> ) 及び ( I<sup>D1</sup> )

## 【 0 0 0 8 】

## 【 化 2 6 】



10

の新規化合物、それらの互変異性体、それらの C ( 5 ) - 位置異性体；及び一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるようなそれらの薬学的組成物を提供する。

## 【 0 0 0 9 】

別の態様では、本発明は、本明細書中で開示される化合物のいずれかの組成物を提供する。

## 【 0 0 1 0 】

別の態様では、本発明は、患者又は生物学的サンプルにおける HGF / SF 活性を調節するために、特に、抗繊維化及び抗アポトーシス活性を与えるために、本明細書中で開示される化合物のいずれかを使用するための方法を提供する。本発明の化合物及び薬学的組成物は、HGF / SF の性質を有し、HGF / SF の予防的投与又は治療的投与が有用である任意の疾患、障害又は状態の治療において有用である。

20

## 【 0 0 1 1 】

別の態様では、本発明は、HGF / SF 活性に関連する疾患又は状態の重篤度を治療又は低減させるために、本明細書中で開示される化合物のいずれかを使用するための方法を提供する。特定の実施形態では、本方法は、繊維症肝疾患、肝臓虚血 - 再かん流傷害、脳梗塞、虚血性心臓疾患、腎臓疾患又は肺 ( 肺性 ) 繊維症から選択される疾患又は状態の重篤度を治療又は低減させるためのものである。特定の実施形態では、本方法は、C型肝炎、B型肝炎、デルタ肝炎、慢性アルコール中毒、非アルコール性脂肪性肝炎、肝外閉塞 ( 胆管中の石 )、胆管炎 ( 原発性胆汁性肝硬変及び硬化性胆管炎 )、自己免疫肝臓疾患、及び遺伝性代謝障害 ( Wilson 病、ヘモクロマトーシス、及び - 1 アンチトリプシン欠損症 )；損傷した臓器及び / 又は虚血性臓器、移植又は接木；虚血 / 再かん流傷害；発作；脳血管性疾患；心筋虚血；アテローム性動脈硬化症；腎不全；腎臓繊維症及び特発性の肺性繊維症に関連する肝臓繊維症から選択される疾患又は状態の重篤度を治療又は低減させるためのものである。特定の例示的な実施形態では、本方法は、以下の治療を促進するために傷を治療するためのものである；損傷臓器及び / 又は虚血性臓器、移植又は接木の血管新生；脳、心臓、肝臓、腎臓及び他の組織及び臓器における虚血 / 再かん流障害の改善；慢性心臓虚血又は心筋層の梗塞の結果としての心筋層のかん流の正常化；血管閉塞後又は虚血性組織若しくは臓器に対する側副血管成長又は側副血管成長の増加；繊維化疾患；繊維症及び肝硬変を含む肝臓疾患；肺繊維症；造影剤による腎障害；腎臓障害に対する二次的な繊維症；腎臓外傷及び移植；慢性糖尿病及び / 又は高血圧に対する二次的な腎不全；及び / 又は真性糖尿病。

30

40

## 【 0 0 1 2 】

## ( 定義 )

用語「脂肪族」は、本明細書中で使用される場合、任意で 1 つ以上の官能基で置換された、飽和及び不飽和の、直鎖 ( すなわち、分枝していない ) 又は分枝の脂肪族炭化水素の両方を包含する。当業者に理解されるように、「脂肪族」は、限定されないが、アルキル、アルケニル、又はアルキニル部分を包含すると本明細書中では意図される。従って、本

50

明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、直鎖及び分枝のアルキル基を包含する。他の一般的用語、例えば、「アルケニル」、「アルキニル」等に対して、同様の規則を適用する。さらに、本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」等は、置換された基及び置換されていない基の両方を含む。特定の実施形態では、本明細書中で使用される場合、「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する、これらのアルキル基（置換された、置換されていない、分枝又は分枝していない）を示すために使用される。「低級アルケニル」及び「低級アルキニル」はそれぞれ、対応する1～6個の炭素部分を包含する。

#### 【0013】

特定の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニル及びアルキニル基は、1～20個；2～20個；3～20個；4～20個；5～20個；6～20個；7～20個又は8～20個の脂肪族炭素原子を含有する。特定の他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、1～10個；2～10個；3～10個；4～10個；5～10個；6～10個；7～10個又は8～10個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、1～8個；2～8個；3～8個；4～8個；5～8個；6～20個又は7～8個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、1～6個；2～6個；3～6；4～6個又は5～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、1～4個；2～4個又は3～4個の炭素原子を含有する。従って、具体的な脂肪族基としては、限定されないが、例えば、1つ以上の置換基を有していてもよい、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、アリル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル部分等が挙げられる。アルケニル基としては、限定されないが、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル等が挙げられる。代表的なアルキニル基としては、限定されないが、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-プロピニル等が挙げられる。

#### 【0014】

用語「脂環式」は、本明細書中で使用される場合、脂肪族及び環状化合物の性質を併せ持つ化合物を指し、限定されないが、任意で1つ以上の官能基で置換された、単環式の、又は多環式の脂肪族炭化水素及び架橋されたシクロアルキル化合物を包含する。当業者に理解されるように、「脂環式」は、限定されないが、任意で1つ以上の官能基で置換された、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びシクロアルキニル部分を包含すると本明細書中では意図される。従って、具体的な脂環式基としては、限定されないが、例えば、1つ以上の置換基を有していてもよい、シクロプロピル、-CH<sub>2</sub>-シクロプロピル、シクロブチル、-CH<sub>2</sub>-シクロブチル、シクロペンチル、-CH<sub>2</sub>-シクロペンチル、シクロヘキシル、-CH<sub>2</sub>-シクロヘキシル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキサニルエチル、ノルボルビル部分等が挙げられる。

#### 【0015】

用語「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、本明細書中で使用される場合、酸素原子を介して親原子に結合する、飽和（すなわち、O-アルキル）又は不飽和（すなわち、O-アルケニル及びO-アルキニル）の基を指す。特定の実施形態では、アルキル基は、1～20個；2～20個；3～20個；4～20個；5～20個；6～20個；7～20個又は8～20個の脂肪族炭素原子を含有する。特定の他の実施形態では、アルキル基は、1～10個；2～10個；3～10個；4～10個；5～10個；6～10個；7～10個又は8～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、1～8個；2～8個；3～8個；4～8個；5～8個；6～20個又は7～8個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態では、アルキル基は、1～6個；2～6個；3～6；4～6個又は5～6個

の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキル基は、1～4個；2～4個又は3～4個の炭素原子を含有する。アルコキシの例としては、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ネオペンチキシ、n-ヘキソキシ等が挙げられる。

#### 【0016】

用語「チオアルキル」は、本明細書中で使用される場合、硫黄原子を介して親原子に結合する、飽和（すなわち、S-アルキル）又は不飽和（すなわち、S-アルケニル及びS-アルキニル）の基を指す。特定の実施形態では、アルキル基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。特定の他の実施形態では、アルキル基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニル、及びアルキニル基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態では、アルキル基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、アルキル基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。チオアルキルの例としては、限定されないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ等が挙げられる。

#### 【0017】

用語「アルキルアミノ」は、構造-NHR'（R'は本明細書中に定義されるような脂肪族又は脂環式である）を有する基を指す。用語「アミノアルキル」は、構造NH<sub>2</sub>R'-（R'は本明細書中に定義されるような脂肪族又は脂環式である）を有する基を指す。特定の実施形態では、脂肪族基又は脂環式基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有し、特定の他の実施形態では、脂肪族基又は脂環式基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態では、脂肪族基又は脂環式基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基又は脂環式基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、R'は、1～8個の脂肪族炭素原子を含有する、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基である。アルキルアミノの例としては、限定されないが、メチルアミノ、エチルアミノ、iso-プロピルアミノ等が挙げられる。

#### 【0018】

本発明の化合物の上述の脂肪族（及び他の）部分の置換基のいくつかの例としては、限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)RX；-CO<sub>2</sub>(RX)；-C(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-OC(=O)RX；-OCO<sub>2</sub>RX；-OC(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-N(RX)<sub>2</sub>；-ORX；-SRX；-S(O)RX；-S(O)<sub>2</sub>RX；-NRX(CO)RX；-N(RX)CO<sub>2</sub>RX；-N(RX)S(O)<sub>2</sub>RX；-N(RX)C(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(RX)<sub>2</sub>が挙げられ；Rxはそれぞれの場合に独立して、限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールが挙げられ、上述及び本明細書中の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していない、分枝しているか又は分枝していなくてもよく、上述及び本明細書中のアリール又はヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよい。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例中に示される特定の実施形態によって説明される。

#### 【0019】

概して、用語「芳香族部分」は、本明細書中で使用される場合、安定な一環式又は多環式の、好ましくは3～14個の炭素原子を有する不飽和部分を指し、それらは各々、置換

10

20

30

40

50

しているか又は置換していなくてもよい。特定の実施形態では、用語「芳香族部分」は、各環原子で環平面に垂直な p 軌道を有し、環中の電子の数が  $(4n + 2)$  ( $n$  が整数である) である H u c k e l 則を満足する平面環を指す。芳香族性についてのこれらの判断基準の 1 つ又は全てを満足しない、一環式又は多環式の不飽和部分は、本明細書中で「非芳香族」として定義され、用語「脂環式」によって包含される。

#### 【0020】

概して、用語「ヘテロ芳香族部分」は、本明細書中で使用される場合、安定な一環式又は多環式の、好ましくは 3 ~ 14 個の炭素原子を有する不飽和部分を指し、それらは各々、置換しているか又は置換していなくてもよく；環内に (すなわち、環炭素原子の代わりに) O、S 及び N から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含み、特定の実施形態では、用語「ヘテロ芳香族部分」は、各環原子で環平面に垂直な p 軌道を有し、環中の電子の数が  $(4n + 2)$  ( $n$  が整数である) である H u c k e l 則を満足する、少なくとも 1 つのヘテロ原子を含む平面環を指す。

#### 【0021】

芳香族及びヘテロ芳香族部分は、本明細書中で定義されるように、アルキル又はヘテロアルキル部分を介して結合してもよく、さらに、- (アルキル) 芳香族、- (ヘテロアルキル) 芳香族、- (ヘテロアルキル) ヘテロ芳香族、及び - (ヘテロアルキル) ヘテロ芳香族部分が挙げられることも理解される。従って、本明細書中で使用される場合、句「芳香族又はヘテロ芳香族部分」及び「芳香族、ヘテロ芳香族、- (アルキル) 芳香族、- (ヘテロアルキル) 芳香族、- (ヘテロアルキル) ヘテロ芳香族、及び (ヘテロアルキル) ヘテロ芳香族」は互換可能である。置換基としては、限定されないが、上述の置換基のいずれか、すなわち、本明細書中に開示される脂肪族部分又は他の部分として引用される置換基は、安定な化合物を形成する。

#### 【0022】

用語「アリール」は、本明細書中で使用される場合、当該技術分野における用語の一般的な意味から顕著に異ならず、少なくとも 1 つの芳香族環を含む不飽和環状部分を指す。特定の実施形態では、「アリール」は、1 つ又は 2 つの芳香族環を有する一環式又は二環式の炭素環式環系を指し、限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニル等が挙げられる。

#### 【0023】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書中で使用される場合、当該技術分野における用語の一般的な意味から顕著に異ならず、1 つの環原子が S、O 及び N から選択される、5 ~ 10 個の環原子を有する環状芳香族基を指し；0、1 又は 2 つの環原子は、独立して S、O 及び N から選択されるさらなるヘテロ原子であり；残りの環原子は炭素であり、基は、環原子のいくつかを介して分子の残りに結合し、例えば、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル等になる。

#### 【0024】

アリール及びヘテロアリール基 (二環式アリール基を含む) が置換されていないか又は置換され得、置換基は、その上の水素原子の 1 つ以上を以下の部分：限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)RX；-CO<sub>2</sub>(RX)；-C(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-OC(=O)RX；-OCO<sub>2</sub>RX；-OC(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-N(RX)<sub>2</sub>；-ORX；-SRX；-S(O)RX；-S(O)<sub>2</sub>RX；-NRX(CO)RX；-N(RX)CO<sub>2</sub>RX；-N(RX)S(O)<sub>2</sub>RX；-N(RX)C(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(RX)<sub>2</sub> を含むいずれか 1 つ以上と交換することを含むと理解され；R<sub>x</sub> は各々において

独立して、限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールが挙げられ、上述及び本明細書中の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよく、分枝しているか又は分枝していなくてもよく、飽和しているかまた飽和していなくてもよく、上述及び本明細書中の芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール又は- (アルキル) ヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよい。さらに、4、5、6、又は7員環の置換されているか又は置換されていない脂環式又はヘテロ環状部分を表してもよいことが理解される。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例中に示される特定の実施形態によって説明される。

10

#### 【0025】

用語「シクロアルキル」は、本明細書中で使用される場合、特定的には3～7個、好ましくは3～10個の炭素原子を有する基を指す。好適なシクロアルキルとしては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族又はヘテロ環状部分の場合における場合、限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)R<sub>x</sub>；-CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>)；-C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OC(=O)R<sub>x</sub>；-OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-OC(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-OR<sub>x</sub>；-SR<sub>x</sub>；-S(O)R<sub>x</sub>；-S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)CO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>；-N(R<sub>x</sub>)C(=O)N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>；-S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>を含む置換基で置換されてもよく；R<sub>x</sub>は各々において、独立して、限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールが挙げられ、上述及び本明細書中の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよく、分枝しているか又は分枝していなくてもよく、飽和しているかまた飽和していなくてもよく、上述及び本明細書中の芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール又は- (アルキル) ヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよい。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例中に示される特定の実施形態によって説明される。

20

30

#### 【0026】

用語「ヘテロ脂肪族」は、本明細書中で使用される場合、主鎖中の1つ以上の炭素原子がヘテロ原子で置換された脂肪族部分を指す。従って、ヘテロ脂肪族基は、例えば、炭素原子の代わりに、1つ以上の酸素、硫黄、窒素、リン又はケイ素原子を含有する脂肪族鎖を指す。ヘテロ脂肪族部分は、直鎖又は分枝であってもよく、飽和であるか又は飽和でなくともよい。特定の実施形態では、ヘテロ脂肪族部分は、独立して、その上の水素原子の1つ以上を以下の部分：限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；

40

50

-  $\text{CH}_2\text{NH}_2$  ; -  $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$  ; -  $\text{C}(=\text{O})\text{RX}$  ; -  $\text{CO}_2(\text{RX})$  ; -  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{RX})_2$  ; -  $\text{OC}(=\text{O})\text{RX}$  ; -  $\text{OCO}_2\text{RX}$  ; -  $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{RX})_2$  ; -  $\text{N}(\text{RX})_2$  ; -  $\text{ORX}$  ; -  $\text{SRX}$  ; -  $\text{S}(\text{O})\text{RX}$  ; -  $\text{S}(\text{O})_2\text{RX}$  ; -  $\text{NRX}(\text{CO})\text{RX}$  ; -  $\text{N}(\text{RX})\text{CO}_2\text{RX}$  ; -  $\text{N}(\text{RX})\text{S}(\text{O})_2\text{RX}$  ; -  $\text{N}(\text{RX})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{RX})_2$  ; -  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{RX})_2$  を含むいずれか1つ以上で交換され ;  $\text{R}_x$  は各々において独立して、限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールが挙げられ、上述及び本明細書中の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよく、分枝しているか又は分枝していなくてもよく、飽和しているかまた飽和していなくてもよく、上述及び本明細書中の芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール又は - (アルキル) ヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよい。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例中に示される特定の実施形態によって説明される。

#### 【0027】

用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロ環」又は「ヘテロ環状」は、本明細書中で使用される場合、ヘテロ脂肪族及び環状化合物の性質を併せ持つ化合物を指し、限定されないが、飽和及び不飽和の、少なくとも1つの環原子がO、S、及びNから選択される（ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意で酸化されていてもよい）ヘテロ原子である5 ~ 16個の原子を有する、単環式又は多環式の環式環系を包含し、環系は、任意で、本明細書中で定義されるような1つ以上の官能基で置換されている。特定の実施形態では、用語「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロ環」又は「ヘテロ環状」は、少なくとも1つの環原子がO、S、及びNから選択されるヘテロ原子である（ここで、窒素及び硫黄ヘテロ原子は、任意で酸化されていてもよい）、非芳香族の5 -、6 - 又は7 - 員環又は多環式基を指し、限定されないが、独立して酸素、硫黄及び窒素から選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する縮合6員環を含む、二環式又は三環式の基が挙げられ、ここで、(i) 各5 - 員環は0 ~ 2個の二重結合を有し、各6 - 員環は0 ~ 2個の二重結合を有し、各7 - 員環は0 ~ 3個の二重結合を有し、(ii) 窒素及び硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されていてもよく、(iii) 窒素ヘテロ原子は任意で四級化されていてもよく、(iv) 上記ヘテロ環式環のいずれかは、アリール環又はヘテロアリール環に縮合していてもよい。代表的なヘテロ環としては、限定されないが、ヘテロ環、例えば、フラニル、チオフラニル、ピラニル、ピローリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、ジオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、ジチアゾリルジチアゾリジニル、テトラヒドロフリル、及びそれらのベンゾ縮合誘導体が挙げられる。特定の実施形態では、「置換ヘテロ環、又はヘテロシクロアルキル又はヘテロ環状」基が利用され、本明細書中で使用される場合、上に定義されるような、ヘテロ環、又はヘテロシクロアルキル環又はヘテロ環基を指す。その上の水素原子の1つ、2つ又は3つを以下の部分：限定されないが、脂肪族；脂環式；ヘテロ脂肪族；ヘテロ環状；芳香族；ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；ヘテロアルキルアリール；アルキルヘテロアリール；ヘテロアルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-OH；-NO<sub>2</sub>；-CN；-CF<sub>3</sub>；-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；-CHCl<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH；-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；-C(=O)RX；-CO<sub>2</sub>(RX)；-C(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-OC(=O)RX；-OCO<sub>2</sub>RX；-OC(=O)N(RX)<sub>2</sub>；-N(RX)<sub>2</sub>；

10

20

30

40

50

-ORX; -SRX; -S(O)RX; -S(O)<sub>2</sub>RX; -NRX(CO)RX; -N(RX)CO<sub>2</sub>RX; -N(RX)S(O)<sub>2</sub>RX; -N(RX)C(=O)N(RX)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(RX)<sub>2</sub>で独立して置換され; R<sub>x</sub>は各々において独立して、限定されないが、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、ヘテロアルキルアリール又はヘテロアルキルヘテロアリールが挙げられ、上述及び本明細書中の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環状、アルキルアリール、又はアルキルヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよく、分枝しているか又は分枝していなくてもよく、飽和しているかまた飽和していなくてもよく、上述及び本明細書中の芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール又は-(アルキル)ヘテロアリール置換基のいずれかは、置換しているか又は置換していなくてもよい。一般に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例中に示される特定の実施形態によって説明される。

10

#### 【0028】

さらに、上述及び本明細書中の脂環式又はヘテロ環部分のいずれかが、それらに縮合するアリール又はヘテロアリール部分を含んでもよいことが理解される。一般的に適用可能な置換基のさらなる例は、本明細書中に記載される実施例中に示される特定の実施形態によって説明される。

#### 【0029】

用語「ハロ」及び「ハロゲン」は、本明細書中で使用される場合、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素から選択される原子を指す。

20

#### 【0030】

用語「ハロアルキル」は、それらに結合する1つ、2つ、又は3つのハロゲン原子を有する、上に定義されるようなアルキル基を示し、クロロメチル、ブromoエチル、トリフルオロメチル等のような基によって例示される。

#### 【0031】

用語「アミノ」は、本明細書中で使用される場合、一級(-NH<sub>2</sub>)、二級(-NHR<sub>x</sub>)、三級(-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>)又は四級(-N<sup>+</sup>R<sub>x</sub>R<sub>y</sub>R<sub>z</sub>)アミンを指す(ここで、本明細書中で定義されるような、R<sub>x</sub>、R<sub>y</sub>及びR<sub>z</sub>は独立して、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環、芳香族又はヘテロ芳香族部分である)。アミノ基の例としては、限定されないが、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノ、iso-プロピルアミノ、ピペリジノ、トリメチルアミノ、及びプロピルアミノが挙げられる。

30

#### 【0032】

用語「アシル」は、本明細書中で使用される場合、一般式-C(=O)R(Rは、本明細書中で定義されるような、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ環、芳香族又はヘテロ芳香族部分である)を有する基を指す。

#### 【0033】

用語「C<sub>2-6</sub>アルケニリデン」は、本明細書中で使用される場合、置換されているか又は置換されていない、単に炭素原子及び水素原子のみからなる、2~6個の炭素原子を有し、基の両端に遊離の価数「-」を有する直鎖又は分枝の不飽和の二価の基を指し、不飽和は、二重結合としてのみ存在し、二重結合は鎖の第1の炭素と分子の残りとの間で存在することができる。

40

#### 【0034】

本明細書中で使用される場合、用語「脂肪族」、「ヘテロ脂肪族」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」等は、置換されているか置換されていない、飽和及び不飽和の、直鎖及び分枝の基を包含する。同様に、用語「脂環式」、「ヘテロ環状」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロ環」等は、置換されているか置換されていない、飽和及び不飽和の基を包含する。さらに、用語「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」

50

、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルキニル」、「芳香族」、「ヘテロ芳香族」、「アリール」、「ヘテロアリール」等は、置換された基及び置換されていない基を包含する。

【0035】

句「薬学的に許容可能な誘導体」は、本明細書中で使用される場合、患者に投与される際に、本明細書中で他に記載されるような化合物を（直接的又は間接的に）提供可能な、このような化合物の任意の薬学的に許容可能な塩、エステル、又はこのようなエステルの塩、または他の付加物又は誘導体、あるいはそれらの代謝物又は残基を示す。従って、薬学的に許容可能な誘導体は、他のプロドラッグを包含する。プロドラッグは、通常は顕著に減らされた薬理学的活性を有し、インビボで除去され薬学的活性種として親分子を生じるさらなる部分を含有する、化合物の誘導体である。プロドラッグの例は、インビボで開裂して目的の化合物を与えるエステルである。別の例は、特に、本発明の3(5)-一置換ピラゾール誘導体の1位で酸化的代謝を受けてN-脱メチル化を生じる化合物のN-メチル誘導体である。種々の化合物のプロドラッグ、及び親化合物を誘導体化してプロドラッグを作成するための方法は既知であり、本発明に適用されてもよい。特定の例示的な薬学的組成物及び薬学的に許容可能な誘導体は、本明細書中以下でさらに詳細に議論される。

【0036】

用語「互変異性体化」は、分子の一原子のプロトンが別の原子にシフトする現象を指す。Jerry March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 69~74ページ(1992)を参照。用語「互変異性体」は、本明細書中で使用される場合、プロトンシフトによって生成される化合物を指す。例えば、式IIの化合物（及びさらに一般的に、R<sup>1</sup>が水素である式Iの化合物）は、以下に示されるような互変異性体として存在することができる：

【0037】

【化27】



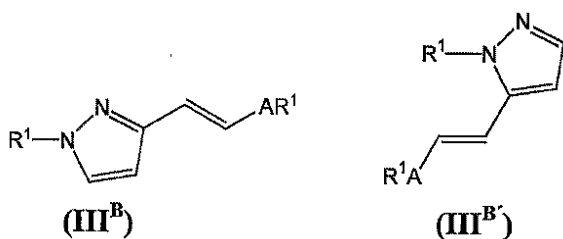
従って、本発明は、本明細書中に記載される3-一置換ピラゾール化合物（例えば、式I、II、及び関連式II<sup>A</sup>、II<sup>B</sup>、II<sup>C</sup>等の化合物）、及びそれらの互変異性体化5-一置換ピラゾール対応物を包含する。同様に、5-一置換ピラゾールとして示される任意の化合物は、その対応する3-一置換互変異性体を包含する。

【0038】

用語「C(5)-位置異性体」は、本明細書中で使用される場合、本明細書中で記載される1,3-二置換ピラゾール化合物の1,5-二置換対応物を指す。例えば、本発明は、式(III<sup>B</sup>)の化合物及びそのC(5)-位置異性体(III<sup>B'</sup>)を包含する：

【0039】

【化28】



10

20

30

40

50

従って、明治的に特定されるか否かにかかわらず、本発明は、本明細書中に記載される 1, 3 - 二置換ピラゾール化合物（例えば、式 I、I I I、及び関連式 I I I<sup>A</sup>、I I I<sup>B</sup>、I I I<sup>C</sup>、I I I<sup>D</sup>等の化合物）、及びそれらの C ( 5 ) - 位置ピラゾール対応物を包含する。同様に、同様に、1, 5 - 二置換ピラゾールとして示される任意の化合物は、その対応する 1, 3 - 二置換互変異性体を包含する。

#### 【 0 0 4 0 】

用語「保護基」として、本明細書中で使用される場合、多官能化合物中の別の反応部位で選択的に反応が起こりえないように一時的にブロックする特定の官能部分、例えば、O、S、又はNを意味する。好ましい実施形態では、保護基は良好な収率で選択的に反応し、計画された反応に対して安定である保護された基質を与え；保護基は、他の官能基を攻撃しない、容易に入手可能な、好ましくは非毒性の試薬によって良好な収率で選択的に除去されなければならない；保護基は（さらに好ましくは、新しい立体中心を生成することなく）容易に分離可能な誘導体を形成し；保護基は反応のさらなる部位を防ぐための最小限の追加の官能基を有する。本明細書中で説明されるように、酸素、硫黄、窒素及び炭素保護基が使用されてもよい。例えば、特定の実施形態では、本明細書中で説明されるように、特定の例示的な酸素保護基が使用される。これらの酸素保護基としては、限定されないが、メチルエーテル、置換メチルエーテル（例えば、数例を挙げると、MOM（メトキシメチルエーテル）、MTM（メチルチオメチルエーテル）、BOM（ベンジルオキシメチルエーテル）、PMBM又はMPM（p - メトキシベンジルオキシメチルエーテル）、置換エチルエーテル、置換ベンジルエーテル、シリルエーテル（例えば、数例を挙げると、TMS（トリメチルシリルエーテル）、TES（トリエチルシリルエーテル）、TIPS（トリイソプロピルシリルエーテル）、TBDMs（t - ブチルジメチルシリルエーテル）、トリベンジルシリルエーテル、TBDPS（t - ブチルジフェニルシリルエーテル）、エステル（例えば、数例を挙げると、ホルメート、アセテート、ベンゾエート（Bz）、トリフルオロアセテート、ジクロロアセテート）、カーボネート、環状アセタール及びケタールが挙げられる。特定の他の例示的な実施形態では、窒素保護基が使用される。これらの窒素保護基としては、限定されないが、数例を挙げると、カルバメート（数例を挙げると、メチル、エチル及び置換エチルカルバメート（例えば、Trocc）を含む）アミド、環状イミド誘導体、N - アルキル及びN - アリールアミン、イミン誘導体、及びエナミン誘導体が挙げられる。特定の他の例示的な保護基は本明細書中に詳細に記載されるが、本発明はこれらの保護基に限定されることを意図されないことが理解され；むしろ、種々のさらなる等価の保護基が上記の判断基準を用いて容易に同定可能であり、本明細書中で使用される。さらに、種々の保護基は、「Protective Groups in Organic Synthesis」Third Ed. Greene, T. W. and Wuts, P. G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999に記載される（その内容全体が本明細書中で参考として組み込まれる）。

#### 【 0 0 4 1 】

本明細書中で使用される場合、用語「単離された」は、本発明の化合物に適用される場合、( i ) 天然に関連する少なくともいくつかの成分又はそれらが製造される場合に関連する少なくともいくつかの成分から分離されるか、及び/又は( i i ) 人の手によって生成、調製又は製造される化合物を指す。

#### 【 0 0 4 2 】

本明細書中で使用される場合、用語「生物学的サンプル」としては、限定されることなく、細胞培養物又はそれらの抽出物；動物（例えば、哺乳動物）から得られた生検物質又はそれらの抽出物；及び血液、唾液、尿、糞、精液、涙、又は他の体液又はそれらの抽出物；又はそれらの精製されたものが挙げられる。例えば、用語「生物学的サンプル」は、任意の生物体（単細胞微生物（例えば、バクテリア及び酵母）及び多細胞生物（例えば、植物及び動物、例えば、脊椎動物又は哺乳動物、特に健康又は明らかに健康なヒト被検体、又は診断若しくは観察される状態又は疾患によって影響を受けているヒト患者）を含む

）から得られ、それらによって排出され、又はそれらによって分泌される任意の固体サンプル又は液体サンプルを指す。生物学的サンプルは、固体物質、例えば、組織、細胞、細胞ペレット、細胞抽出物、細胞均質物、又は細胞フラクションを含む；又は生検又は生物の液体を含む任意の形態であることができる。生物の液体は、任意の部位から得られる液体（例えば、血液、唾液（又は頬の細胞を含有する口洗浄液）、涙、血漿、血清、尿、胆汁、精液、脳脊髄液、羊膜液、腹膜液、及び胸膜液、又はそれらからの細胞、水性又は硝子体液、又は任意の体分泌液）、漏出液、浸出液（例えば、膿瘍又は感染又は炎症の任意の他の部位から得られる液体）、又は関節（例えば、正常な関節、又は慢性関節リウマチ、変形性関節症、通風又は敗血症性関節炎によって影響を受けた関節）から得られる液体であってもよい。生物学的サンプルは、任意の臓器又は組織（生検又は検死検体を含む）から得ることができるか、又は細胞（一次細胞又は培養された細胞にかかわらず）又は任意の細胞、組織又は臓器によって調整された培地を含んでもよい。生物学的サンプルはさらに、組織の部分、例えば、組織学的な目的のためになされた凍結部分を含んでもよい。生物学的サンプルはさらに、生体分子（細胞又は組織の均質物の部分的又は完全なフラクション化によって生成されるタンパク質、脂質、炭水化物及び核酸の混合物を含んでもよい。サンプルは好ましくはヒト被検体から作られるが、生物学的サンプルは、任意の動物、植物、バクテリア、ウイルス、酵母等由来であってもよい。動物との用語は、本明細書中で使用される場合、例えば、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、昆虫類及び単細胞を含む、任意の進化段階でのヒト及び非ヒト動物を指す。細胞培養物及び生きた組織サンプルは、複数の動物のものであると考えられ、特定の例示的な実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、又はブタ）である。動物は、トランスジェニック動物又はヒトクローンであってもよい。所望な場合、生物学的サンプルは、予備分離技術を含む予備加工に付されてもよい。

10

20

#### 【0043】

（本発明の特定の好ましい実施形態の詳細な説明）

本発明は、肝細胞増殖因子／分散因子（HGF／SF）活性を調整する化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明の化合物は、低分子HGF／SF模倣物又はアゴニストである。任意の特定の理論に束縛されることを望まないが、特定の他の実施形態では、本発明の低分子は、HGF／SFレセプターc-metの活性を調整する。さらなる実施形態では、本発明の化合物はc-metに結合する。さらに他の実施形態では、本発明の特定の化合物はHGF／SFの活性を中和する。

30

#### 【0044】

本発明の化合物としては、上に一般的に記載されるもの及び本明細書中に特定の記載されるものが挙げられ、本明細書中に開示される種々の分類、亜属及び種によって部分的に説明される。

#### 【0045】

さらに、本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容可能な誘導体、及びこれらの化合物、それらの薬学的組成物、又はこれらのいずれかと1つ以上のさらなる治療薬剤との組み合わせを用いて被検体を治療する方法を提供する。

40

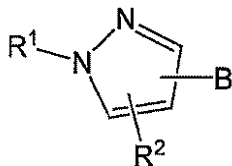
#### 【0046】

（1）本発明の化合物の一般的な記載

特定の実施形態では、本発明の化合物は、以下にさらに定義されるような一般式（I）の化合物：

#### 【0047】

## 【化 2 9】



(I)

〔式中、Bは、 $-AL^1-A$ 、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環からなる群から選択されるC(3)-又はC(5)-置換基であり；ここで、 $AL^1$ は任意で置換されたC<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニリデン部分であり、Aは、任意で置換された脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族又はヘテロ芳香族部分であり；

$R^1$ は、水素、 $-C(=O)(CH_2)_mR^{1A}$ 、 $-C(=O)OR^{1A}$ 、 $-C(=O)N(R^{1A})_2$ 又は $-SO_2R^{1A}$ であり；ここでmは0~3の整数であり； $R^{1A}$ は各々において、独立して、水素又は任意で置換された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、芳香族又はヘテロ芳香族部分であり；及び

$R^2$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分 $-OR^R$ 、 $-S(=O)_nR^d$ 、 $-NR^bR^c$ 、及び $-C(=O)R^a$ からなる群から選択される1個又は2個の置換基であり；ここで、nは0~2であり、 $R^R$ は、任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分であり；

$R^a$ は各場合について、独立して、水素、ヒドロキシ、任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^b$ 及び $R^c$ は、各場合について、独立して、水素；ヒドロキシ； $SO_2R^d$ ；任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^d$ は、各場合について、独立して、水素； $-N(R^e)_2$ ；任意で置換された脂肪族、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

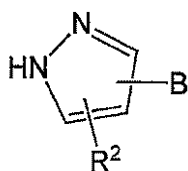
$R^e$ は、各場合について、独立して、水素又は任意で置換された脂肪族である〕及びそれらの互変異性体及びC(5)-位置異性体を包含する。

## 【0048】

特定の実施形態では、本発明は、特定の目的を有する化合物の特定の種類を定義する。例えば、特定の目的を有する化合物の1つの分類としては、1位の窒素原子が置換されておらず、化合物が構造(II)を有する式(I)の化合物：

## 【0049】

## 【化 3 0】



(II)

〔式中、 $R^2$ 及びBは上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりである〕

及びそれらの互変異性体が挙げられる。

## 【0050】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、構造(II<sup>A</sup>)を有する式(II)の化合物：

## 【0051】

10

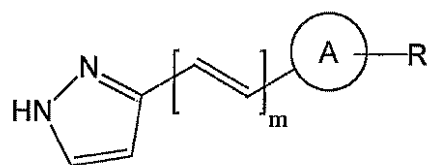
20

30

40

50

## 【化 3 1】

(II<sup>A</sup>)

〔式中、Aは上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり、mは0～3の整数であり；及びRは水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分； $-\text{OR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{\text{d}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ からなる群から選択される1個又は2個の置換基であり；ここで、nは0～2であり、 $\text{R}^{\text{R}}$ は、任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分であり；

10

$\text{R}^{\text{a}}$ は各場合について、独立して、水素、ヒドロキシ、任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$\text{R}^{\text{b}}$ 及び $\text{R}^{\text{c}}$ は、各場合について、独立して、水素；ヒドロキシ； $\text{SO}_2\text{R}^{\text{d}}$ ；任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；

$\text{R}^{\text{d}}$ は、各場合について、独立して、水素； $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})_2$ ；任意で置換された脂肪族、アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

20

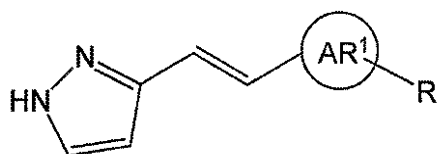
$\text{R}^{\text{e}}$ は、各場合について、独立して、水素又は任意で置換された脂肪族である〕及びそれらの互変異性体が挙げられる。

## 【0052】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、構造(II<sup>B</sup>)を有する式(II)の化合物：

## 【0053】

## 【化 3 2】

(II<sup>B</sup>)

〔式中、Rは上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり； $\text{AR}^1$ は任意で置換されたアリール部分である〕

30

及びそれらの互変異性体が挙げられる。

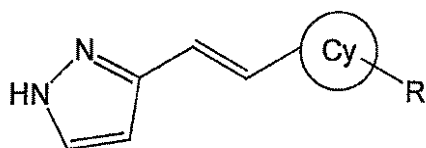
## 【0054】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、構造(II<sup>C</sup>)を有する式(II)の化合物：

40

## 【0055】

## 【化 3 3】

(II<sup>C</sup>)

〔式中、Rは上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；Cyは任意で置換されたヘテロ環部分である〕

50

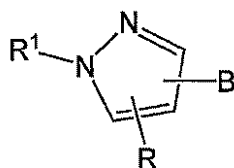
及びそれらの互変異性体が挙げられる。

【 0 0 5 6 】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、1位の窒素原子が置換基  $R^1$  を有し、化合物が構造 ( I I I ) を有する式 ( I ) の化合物：

【 0 0 5 7 】

【 化 3 4 】



(III)

〔式中、Bは上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；及び  $R^1$  は、 $-C(=O)(CH_2)R^{1A}$ 、 $-C(=O)OR^{1A}$ 、 $-C(=O)N(R^{1A})_2$  又は  $-SO_2R^{1A}$  であり；ここで、mは0～3の整数であり； $R^{1A}$  は各々において、独立して、水素又は任意で置換された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、芳香族又はヘテロ芳香族部分である〕

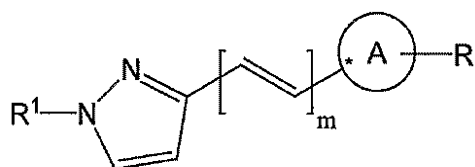
及びそれらのC(5)-位置異性体が挙げられる。

【 0 0 5 8 】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、構造 ( I I I <sup>A</sup> ) を有する式 ( I I I 20 ) の化合物：

【 0 0 5 9 】

【 化 3 5 】



(III<sup>A</sup>)

〔式中、 $R^1$ 、R及びAは上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；及びmは1～3の整数である〕

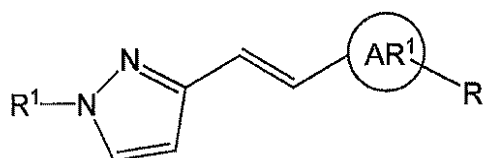
及びそれらのC(5)-位置異性体が挙げられる。

【 0 0 6 0 】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、構造 ( I I I <sup>B</sup> ) を有する式 ( I I I ) の化合物：

【 0 0 6 1 】

【 化 3 6 】



(III<sup>B</sup>)

〔式中、R及び $R^1$ は上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；及び $AR^1$ は任意で置換されたアリール部分である〕

及びそれらのC(5)-位置異性体が挙げられる。

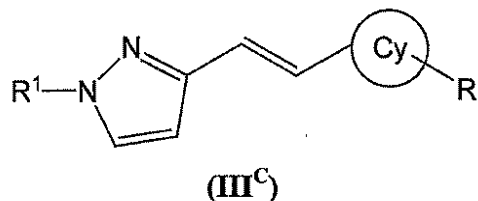
【 0 0 6 2 】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、構造 ( I I I <sup>C</sup> ) を有する式 ( I I I 50 )

) の化合物 :

【 0 0 6 3 】

【 化 3 7 】



〔式中、R 及び R<sup>1</sup> は上に一般的に記載されるもの及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；及び Cy は任意で置換されたヘテロ環部分である〕  
及びそれらの C ( 5 ) - 位置異性体が挙げられる。

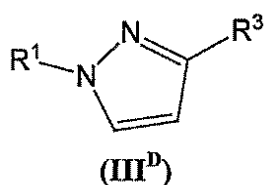
10

【 0 0 6 4 】

特定の目的を有する化合物の別の分類としては、構造 ( I I I<sup>D</sup> ) を有する式 ( I I I ) の化合物 :

【 0 0 6 5 】

【 化 3 8 】



20

〔式中、R<sup>1</sup> は、SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>1A</sup>、-C(=O)OR<sup>1A</sup> 又は -C(=O)NHR<sup>1A</sup> であり；ここで m は 0 ~ 3 の整数であり；R<sup>1A</sup> は各々において、独立して、任意で置換された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、アリール又はヘテロ環部分であり；及び

R<sup>3</sup> は、cis 又は trans の CHCH アリール、CHCH ヘテロ環、フェノキシフェニル、又はヘテロ環基であり；ここで、AR<sup>1</sup> は、任意で置換されたアリール部分であり、Cy は任意で置換されたヘテロ環部分である〕

30

及びそれらの C ( 5 ) - 位置異性体が挙げられる。

【 0 0 6 6 】

特定の例示的な実施形態では、R<sup>1</sup> が、SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>1A</sup>、-C(=O)OR<sup>1A</sup> 又は -C(=O)NHR<sup>1A</sup> であり、R<sup>1A</sup> がアルキル又はアリールである場合、R<sup>3</sup> は、任意で置換された cis 又は trans の -CH=CH- ヘテロ環、フェノキシフェニル、又はヘテロ環基ではない。

【 0 0 6 7 】

上述の各分類の多くの重要なサブ分類は分けて述べられるべきであり；これらのサブ分類としては、以下のような上述の分類のサブ分類が挙げられる：

40

i ) R<sup>1</sup> が水素であり；

ii ) R<sup>1</sup> が、-C(=O)R<sup>1A</sup>、-C(=O)NHR<sup>1A</sup> 又は -SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup> であり；ここで、R<sup>1A</sup> は各々において、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、-(ヘテロアルキル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリールまたは -(ヘテロアルキル)ヘテロアリール部分であり；

iii ) R<sup>1</sup> が、-C(=O)R<sup>1A</sup>、-C(=O)NHR<sup>1A</sup> 又は -SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup> であり；ここで、R<sup>1A</sup> は各々において、独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環又はアリール部分であり；

iv ) R<sup>1</sup> が、-SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>1A</sup>、-C(=O)OR

50

$^1A$  又は  $-C(=O)NHR^1A$  であり、ここで、 $m$  は 1 ~ 3 の整数であり； $R^1A$  は各々において、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$  又は  $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$  部分であり；

v)  $R^1$  が、 $-SO_2R^1A$ 、 $-C(=O)(CH_2)_mR^1A$ 、 $-C(=O)OR^1A$  又は  $-C(=O)NHR^1A$  であり、ここで、 $m$  は 1 ~ 3 の整数であり； $R^1A$  は各々において、独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロ環又はアリール部分であり；

vi)  $R^1$  が、 $SO_2AL^1$ 、 $C(=O)(CH_2)_mAL^1$ 、 $C(=O)OAL^1$ 、 $C(=O)NHAL^1$ 、 $SO_2$  アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$  アリール、 $C(=O)O$  アリール、 $C(=O)O$  ヘテロ環、 $C(=O)(CH_2)_m$  ヘテロ環、 $C(=O)NH$  アリール又は  $COCH_2OC_2H_5OCH_3$  であり；ここで  $m$  は 0 ~ 3 の整数であり； $AL^1$  は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^1$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；ハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ； $N$ 、 $O$  及び  $S$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換され；

vii)  $AL^1$  がアルキル又はシクロアルキルである上記サブセット vi) の化合物；

viii)  $R^1$  が、 $C(=O)(CH_2)_mAL^1$ 、 $C(=O)(CH_2)_m$  アリール、 $C(=O)$  ヘテロ環又は  $COCH_2OC_2H_5OCH_3$  であり；ここで  $m$  は 0 ~ 3 の整数であり； $AL^1$  は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^1$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；ハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ； $N$ 、 $O$  及び  $S$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換され；

ix)  $AL^1$  がアルキル又はシクロアルキルである上記サブセット vii) の化合物；

x)  $R^1$  が、 $C(=O)O-AL^1$  又は  $C(=O)O-$  アリールであり； $AL^1$  は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^1$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；ハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ； $N$ 、 $O$  及び  $S$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意で置換され

10

20

30

40

50

た縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換され；

x i )  $AL^1$  がアルキル又はシクロアルキルである上記サブセット x ) の化合物；

x i i )  $R^1$  が、 $SO_2AL^1$ 、 $C(=O)(CH_2)_mAL^1$ 、 $C(=O)NHAL^1$ 、 $SO_2$  アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$  アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$  ヘテロ環、 $C(=O)NH$  アリール又は  $COCH_2OC_2H_5OCH_3$  であり；ここで  $m$  は 0 ~ 3 の整数であり； $AL^1$  は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^1$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；ハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ； $N$ 、 $O$  及び  $S$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換され；

x i i i )  $AL^1$  がアルキル又はシクロアルキルである上記サブセット x i i ) の化合物；

x i v )  $R^1$  が、 $C(=O)(CH_2)_mAL^1$  ( $m = 1 \sim 3$ )、 $C(=O)(CH_2)_m$  アリール、 $C(=O)$  ヘテロ環 ( $m = 0 \sim 3$ ) 又は  $COCH_2OC_2H_5OCH_3$  であり； $AL^1$  は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^1$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；ハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ； $N$ 、 $O$  及び  $S$  からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル、から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換され；

x v )  $AL^1$  がアルキル又はシクロアルキルである上記サブセット x i v ) の化合物；

x v i i )  $R^1$  が、 $SO_2AL^1$ 、 $C(=O)AL^1$ 、 $C(=O)NHAL^1$ 、 $SO_2$  アリール、 $C(=O)$  アリール、 $C(=O)NH$  アリール又は  $COCH_2OC_2H_5OCH_3$  であり； $AL^1$  は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^1$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；ハロゲン及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$ アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、ハロ $C_1\sim 6$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基でさらに任意で置換された $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキル、から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；

10

$xviii) AL^1$ がアルキル又はシクロアルキルである上記サブセット $xvii)$ の化合物；

$xi) R^1$ が、水素；CN；カルボキシエステル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；ハロゲン及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$ アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される0～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環； $-NR^fR^g$ ；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される $C(=O)$ アリールであり；

20

$xx) B$ 又は $R^3$ は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；任意でハロゲン及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された $C_1\sim 6$ アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される0～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、*cis*又は*trans*のCHCHアリール、CHCHヘテロ環、フェノキシフェニル、又はヘテロ環基であり；

30

$xxi) B$ 又は $R^3$ は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；任意でハロゲン及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された $C_1\sim 6$ アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される0～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、*cis*又は*trans*のCHCHアリールであり；

40

$xxii) B$ 又は $R^3$ は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；任意でハロゲン及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された $C_1\sim 6$ アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される0～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキルから独立して選択される1

50

つ以上の置換基で任意で置換される、*c i s*又は*t r a n s*のCHCHヘテロ環であり；

*x x i i i*) Rは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-NO<sub>2</sub>、-CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、(ヘテロアルキル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリール又は-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール部分；水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリール、-OR<sup>R</sup>、-S(=O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>R</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>R</sup>、-C(=O)N(R<sup>R</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)OR<sup>R</sup>、-N(R<sup>R</sup>)C(=O)R<sup>R</sup>又は-N(R<sup>R</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>R</sup>からなる群から選択される1つ以上の置換基であり、ここで、nは0~2であり、R<sup>R</sup>は各々において、独立して、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、又は-(アルキル)ヘテロアリールであり；

10

*x x i v*) Rは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、-NO<sub>2</sub>、-CN、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、(ヘテロアルキル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリール又は-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール部分；ここで、nは0~2であり；

*x x v*) Rは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、-CN、任意で置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族、ヘテロ芳香族部分；-C(=O)R<sup>a</sup>；-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；-S(=O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup>(n=0~2)；任意でハロゲン及びC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される0~3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8~12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル、又はC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基であり；

20

*x x v i*) Rは、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；ニトロ；-CN；C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ；ハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ；-C(=O)R<sup>a</sup>；-C(=O)OR<sup>a</sup>；-OR<sup>a</sup>及び-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>から選択される1つ以上の置換基であり、ここで、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は独立して、低級アルキル又は任意の2個の隣接するR<sup>a</sup>基であるか、又はR<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>基は、共にヘテロ環部分を形成してもよく；

30

*x x v i i*) Rは、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；ニトロから選択される1つ以上の置換基であり；

*x x v i i i*) R<sup>a</sup>は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及びNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>からなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル及びC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；

*x x i x*) R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ；SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルコキシ、ニトロ及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

40

*x x x*) R<sup>d</sup>は各々において、独立して、水素；N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から

50

選択され；

$x x x i ) R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_{1-6}$  アルキルであり；

$x x x i i ) R^f$  及び  $R^g$  は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ； $SO_2 R^d$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ニトロ及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_{1-6}$  アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

10

$x x x i i i ) R^2$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $(ヘテロアルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 又は $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ 部分；水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^R$ 、 $-S(=O)_n R^d$ 、 $-NR^b R^c$ 、 $-SO_2 N(R^R)_2$ 、 $-C(O)R^R$ 、 $-C(=O)N(R^R)_2$ 、 $-C(=O)OR^R$ 、 $-N(R^R)C(=O)R^R$ 又は $-N(R^R)SO_2 R^R$  からなる群から選択される1つ以上の置換基であり；ここで、 $n$ は0～2であり、 $R^R$ は各々において、独立して、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、又は $-(アルキル)ヘテロアリール$ であり；

20

$x x x i v ) R^2$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ヘテロ環、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $(ヘテロアルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 又は $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ 部分、 $-S(=O)_n R^d$ 、 $-NR^b R^c$ 、及び $-C(=O)R^a$  からなる群から選択される1つ以上の置換基であり、ここで、 $n$ は0～2であり；

$x x x v ) R^2$  は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $C(=O)R^a$ ； $-NR^b R^c$ ； $-S(O)_n R^d$  ( $n=0\sim 2$ )；任意でハロゲン及び  $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で置換された  $C_{1-6}$  アルコキシ； $N$ 、 $O$ 及び $S$ からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を任意で含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；及び各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-5}$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、又は  $C_{3-6}$  シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基であり；

30

$x x x v i ) R^2$  は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルコキシ；ハロ  $C_{1-6}$  アルコキシ； $-C(=O)R^a$ ； $-C(=O)OR^a$ ； $-OR^a$  及び  $-NR^a R^b$  からなる群から選択される1つ以上の置換基であり；ここで、 $R^a$  及び  $R^b$  は独立して、低級アルキル又は任意の2個の隣接する  $R^a$  基であるか、又は  $R^a$  及び  $R^b$  基は、共にヘテロ環部分を形成してもよく；

40

$x x x v i i ) A$  は、環式、ヘテロ脂環式、芳香族又はヘテロ芳香族部分であり；

$x x x v i i i ) A$  は、任意で  $N$ 、 $O$  又は  $S$  から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族5～6員環の単環式環；又は、任意で  $N$ 、 $O$  又は  $S$  から選択される1～6個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族8～12員環の二環式環であり；

$x x x i x ) A$  は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ； $C_{1-6}$  アルキル； $C_{1-6}$  アルコキシ；ハロ  $C_{1-6}$  アルコキシ； $-C(=O)R^a$ ； $-C(=O)OR^a$ ； $-OR^a$  及び  $-NR^a R^b$  からなる群から選択される1つ以上の置換基で任意で置換さ

50

れた、芳香族又は非芳香族 5 ~ 6 員環の単環式環又は置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環であり；ここで、 $R^a$  及び  $R^b$  は独立して、低級アルキル又は任意の 2 個の隣接する  $R^a$  基であるか、又は  $R^a$  及び  $R^b$  基は、共にヘテロ環部分を形成してもよく；

x l ) A は、水素；Cl；ヒドロキシ；ニトロ；CN； $-OCF_3$ ； $-C(=O)OMe$ ； $-C(=O)Me$ ； $-OMe$ ；メチルジオキシル； $-NMe_2$  及びモルホリニルから選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された、芳香族又は非芳香族 5 ~ 6 員環の単環式環又は置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環であり；

x l i ) A は任意で置換されたアリールであり；

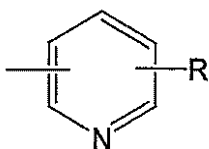
x l i i ) A は任意で置換されたフェニル又はナフチルであり；

x l i i i ) A は任意で置換されたヘテロアリールであり；

x l i v ) A は、以下の構造：

【0068】

【化39】



〔式中、R は、サブセット x x i i i ) ~ x x v i i ) に定義されるような 1 つ以上の置換基を表す〕であり；

x l v ) A は、任意で置換された  $C_{1-6}$  シクロアルキル又は  $C_{1-6}$  シクロアルケニル部分であり；

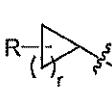
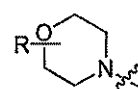
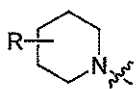
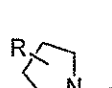
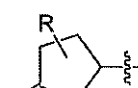
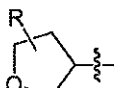
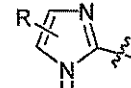
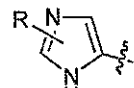
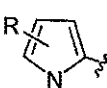
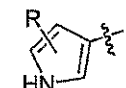
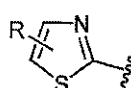
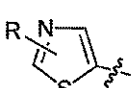
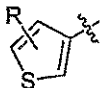
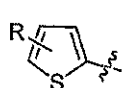
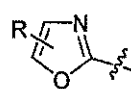
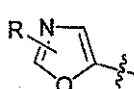
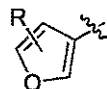
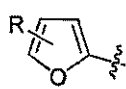
x l v i ) A は、任意で置換されたシクロヘキセニルであり；

x l v i i ) A は、任意で置換されたヘテロ環部分であり；

x l v i i i ) A 及び / 又は C y は以下のうちの 1 つである：

【0069】

【化40】



〔式中、R は、サブセット x x i i i ) ~ x x v i i ) に定義されるような 1 つ以上の置換基を表し；及び r は 1 ~ 6 の整数であり；

x l i x ) A 及び / 又は C y は、以下の構造を有する任意で置換された 5 - 員環ヘテロ環部分であり；

【0070】

10

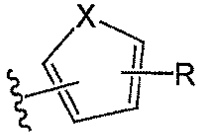
20

30

40

50

## 【化 4 1】



〔式中、Rは、サブセットxxiii)~xxvii)に定義されるような1つ以上の置換基を表し；及びXは、O、S又は $\text{NR}^{\text{N}}$ であり；ここで、 $\text{R}^{\text{N}}$ は、水素、低級アルキル、アリール、アシル又は窒素保護基である〕

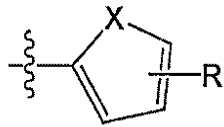
を有する任意で置換された5 - 員環ヘテロ環部分であり；

10

1) A及び/又はCyは、以下の構造：

## 【0071】

## 【化 4 2】



〔式中、Rは、サブセットxxiii)~xxvii)に定義されるような1つ以上の置換基を表し；及びXは、O、S又は $\text{NR}^{\text{N}}$ であり；ここで、 $\text{R}^{\text{N}}$ は、水素、低級アルキル、アリール、アシル又は窒素保護基である〕

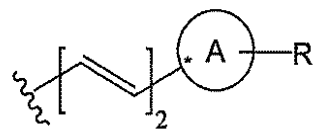
20

を有する、任意で置換された5 - 員環ヘテロ環部分であり

1 i) Bは、以下の構造：

## 【0072】

## 【化 4 3】



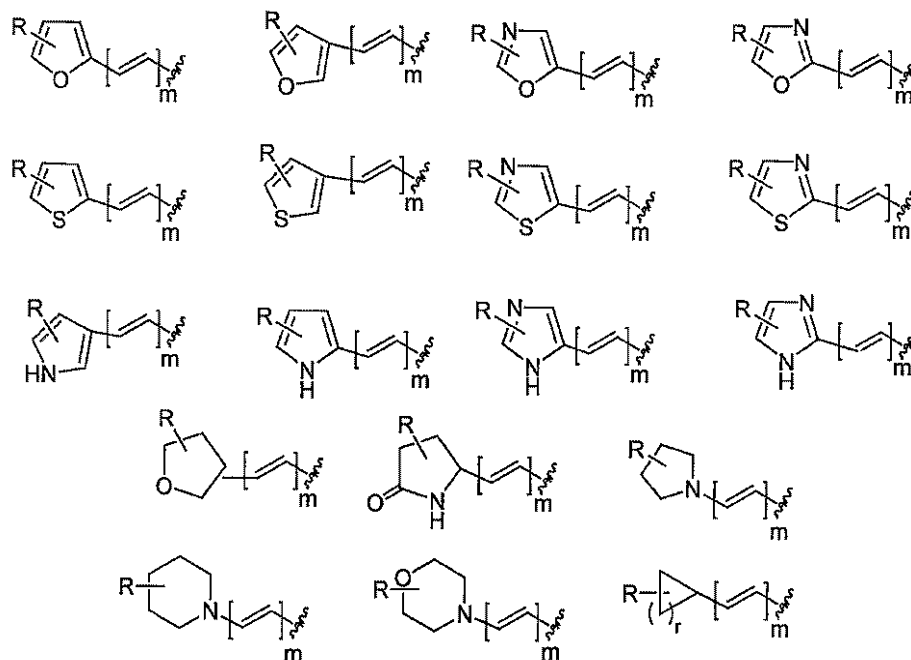
30

〔式中、A及びRは本明細書中の分類及びサブ分類に定義されるとおりである〕  
を有する部分であり；

1 i i) Bは、以下の構造のうち1つ：

## 【0073】

## 【化 4 4】



10

〔式中、Rは、サブセットx x i i i) ~ x x v i i) に定義されるような1つ以上の置換基を表し；mは1 ~ 3の整数であり；及びrは1 ~ 6の整数である〕を有する部分であり；

20

l i i i) A Rはフェニル又はナフチルであり；及び/又は

l i v) A R 1はフェニル又はナフチルである。

## 【0074】

上に記載され、本明細書中に記載されるような分類及びサブ分類の各々について、脂肪族及び/又はヘテロ脂肪族は任意の1つ以上の場合、独立して、置換されていても置換されていなくてもよく、直鎖又は分枝でよく、飽和又は不飽和でよく；脂環式及び/又はヘテロ脂環式は任意の1つ以上の場合、独立して、置換されていても置換されていなくてもよく、飽和又は不飽和でよく；アリール及び/又はヘテロアリールは任意の1つ以上の場合、独立して、置換されていても置換されていなくてもよいことが理解される。

30

## 【0075】

上述のi) ~ l i v) に記載される変形例の全ての可能な組み合わせ（例えば、その中でも、R、R<sup>1</sup>、及びB）は本発明の一部であることを読者も理解する。従って、本発明は、上述のi) ~ l i v) において記載される、変数R、R<sup>1</sup>、及びB、及びR、R<sup>1</sup>、及びBについてさらに定義されるような他の変数/置換基（例えば、A、R<sup>1</sup>A等）の任意の可能な置換をすることによって作られる式I Iの任意及び全ての化合物を包含する。

## 【0076】

例えば、上述のi) ~ l i v) に記載される変数の例示的な組み合わせとしては、以下の式Iの化合物が挙げられる：

40

Bは、任意で置換されたc i s又はt r a n sのC H C Hアリール、C H C Hヘテロ環、フェノキシフェニル及びヘテロ環基からなる群から選択されるC ( 3 ) - 又はC ( 5 ) - 置換基であり；

R<sup>1</sup>は、水素；C N；カルボキシエステル；- C ( = O ) R<sup>a</sup>、又は- S ( O )<sub>n</sub> R<sup>d</sup> ( n = 0 ~ 2 )；ハロゲン及びC<sub>1</sub> ~ 6アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub> ~ 6アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8 ~ 12員環の芳香族又は脂環式環；- N R<sup>f</sup> R<sup>g</sup>；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 5アルコキシ、ニトロ、及びN ( R<sup>e</sup> )<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub> ~ 6アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 6アルキニル、又はC<sub>3</sub> ~ 6シクロアル

50

キル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$  アルコキシ、ハロゲン  $C_1\sim 6$  アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1\sim 6$  アルキル、 $C_2\sim 6$  アルケニル、 $C_2\sim 6$  アルキニル、又は  $C_3\sim 6$  シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C(=O)$  アリーールであり；及び

Rは、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリーール；ヘテロアリーール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；任意でハロゲン及び  $C_1\sim 6$  アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された  $C_1\sim 6$  アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を任意で含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1\sim 6$  アルキル、 $C_2\sim 6$  アルケニル、 $C_2\sim 6$  アルキニル、又は  $C_3\sim 6$  シクロアルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基であり；

ここで、 $R^a$  は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$  アルキル、 $C_1\sim 6$  アルコキシ、アリーール、ヘテロアリーール、及び  $NR^bR^c$  からなる群から選択され、

ここで、 $C_1\sim 6$  アルキル及び  $C_1\sim 6$  アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；

$R^b$  及び  $R^c$  は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ； $SO_2R^d$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1\sim 6$  アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1\sim 6$  アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 4$  アルキル、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリーール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 4$  アルキル、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリーールからなる群から選択され；

$R^d$  は各々において、独立して、水素； $N(R^e)_2$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1\sim 6$  アルキル；アリーール及びヘテロアリーールからなる群から選択され；及び

$R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_1\sim 6$  アルキルである。

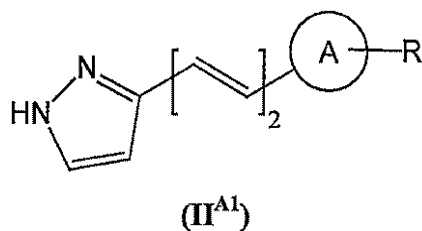
【0077】

他の例示的な組み合わせは、以下のサブグループI～XIIの化合物によって説明される：

I．以下の構造を有する化合物：

【0078】

【化45】



それらの互変異性体；及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

〔式中、A及びRは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりである〕。特定の実施形態では、Aは、任意でN、O又はSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族5～6員環の単環式環；

又は、任意でN、O又はSから選択される1～6個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族8～12員環の二環式環を表す。特定の他の実施形態では、Rは、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；任意でハロゲン及び $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された $C_{1\sim 6}$ アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を任意で含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基でさらに任意で置換される、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基であり；

10

ここで、 $R^a$ は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び $N(R^e)_2$ からなる群から選択され、ここで、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；

20

$R^b$ 及び $R^c$ は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ； $SO_2R^d$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

$R^d$ は各々において、独立して、水素； $N(R^e)_2$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

30

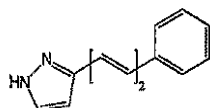
$R^e$ は各々において、独立して、水素又は $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

【0079】

このサブグループの化合物の非限定例としては以下のものが挙げられる：

【0080】

【化46】

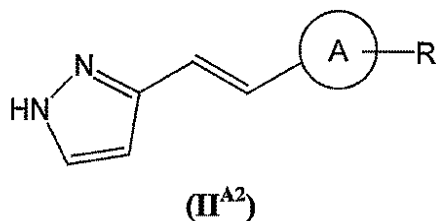


40

II. 以下の構造を有する化合物：

【0081】

## 【化 47】



それらの互変異性体、及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；それらのプロドラッグ、塩、水和物又はエステル。

10

## 【0082】

〔式中、A及びRは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりである〕。

## 【0083】

特定の例示的な実施形態では、Aは、任意でN、O又はSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族5～6員環の単環式環；又は、任意でN、O又はSから選択される1～6個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族8～12員環の二環式環をであり；

Rは、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール；-C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、又は-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (n=0～2)；任意でハロゲン及びC<sub>1</sub>～6アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～6アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を任意で含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～5アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、又はC<sub>3</sub>～6シクロアルキル；-C(=O)R<sup>a</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>d</sup> (n=0～2)、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、ハロC<sub>1</sub>～6アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基でさらに任意で置換される、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>2</sub>～6アルケニル、C<sub>2</sub>～6アルキニル、又はC<sub>3</sub>～6シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基であり；

20

30

ここで、R<sup>a</sup>は各々において、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～6アルキル、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及びNR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>からなる群から選択され、ここで、C<sub>1</sub>～6アルキル及びC<sub>1</sub>～6アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～5アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択され；

R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>は各々において、独立して、水素；ヒドロキシ；SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～5アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～5アルコキシ、ニトロ及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub>～6アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～5アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～4アルキル、C<sub>1</sub>～5アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

40

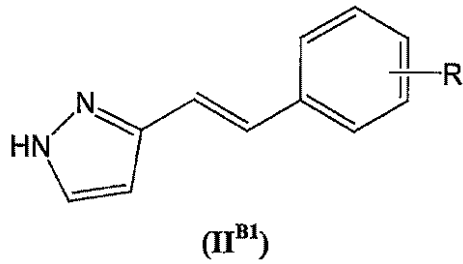
R<sup>d</sup>は各々において、独立して、水素；N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>～6アルコキシ、ニトロ、及びN(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

R<sup>e</sup>は各々において、独立して、水素又はC<sub>1</sub>～6アルキルである。

## 【0084】

50

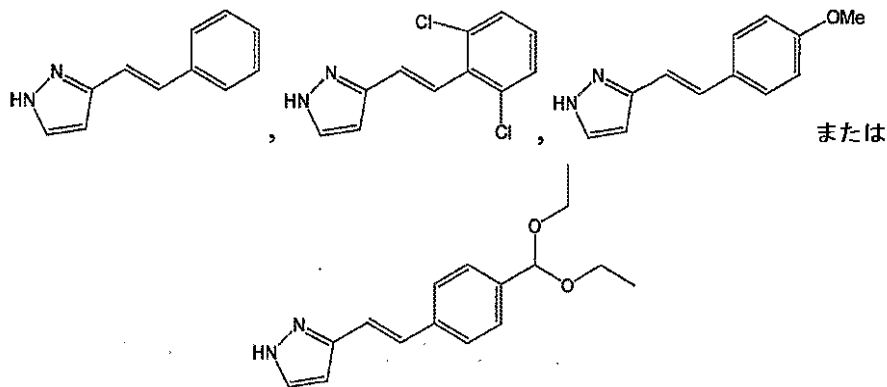
III. 以下の構造を有する化合物：  
 【0085】  
 【化48】



10

それらの互変異性体、及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；  
 [式中、Rは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりである]。特定の実施形態では、Rは上述のサブグループIIに定義されるとおりである。特定の他の実施形態では、以下の化合物の1つ以上は排除される：

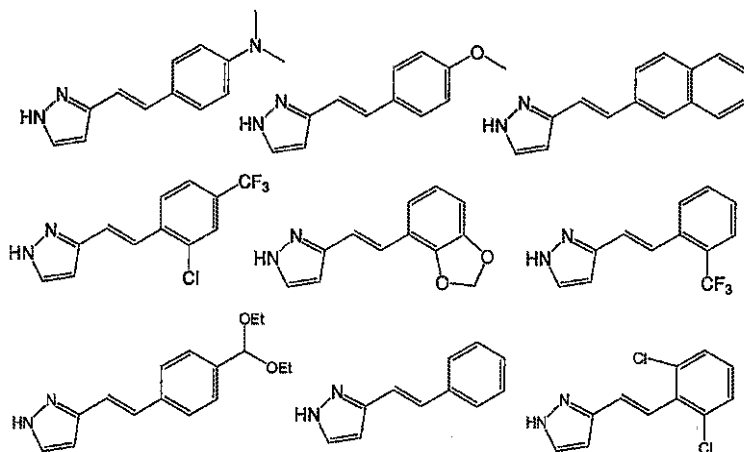
【0086】  
 【化49】



20

このサブグループの非限定例としては以下のものが挙げられる：  
 【0087】  
 【化50】

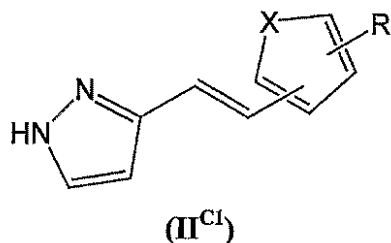
30



40

IV. 以下の構造を有する化合物：  
 【0088】

【化 5 1】



それらの互変異性体、及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

〔式中、Rは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；Xは、O、S又はNR<sup>N</sup>（R<sup>N</sup>は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリール、アシル又は窒素保護基である）。特定の実施形態では、RはサブグループIIに定義されるとおりである。〕

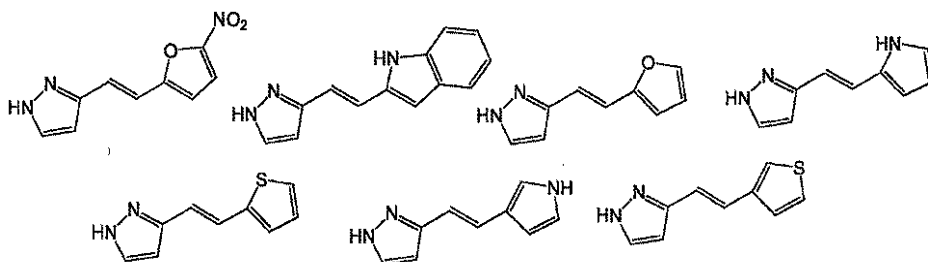
10

【0089】

このサブグループの化合物の非限定例としては以下のものが挙げられる：

【0090】

【化 5 2】

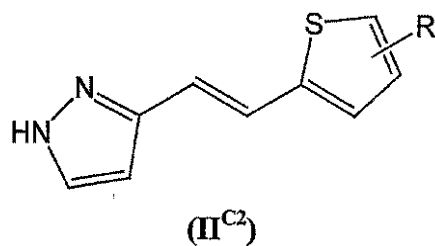


20

V. 以下の構造を有する化合物：

【0091】

【化 5 3】



30

それらの互変異性体、及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

〔式中、Rは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりである〕。特定の実施形態では、Rは上述のサブグループIIに定義されるとおりである。特定の実施形態では、Rは水素ではない。

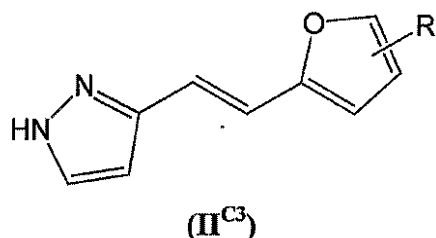
40

【0092】

VI. 以下の構造を有する化合物：

【0093】

【化 5 4】



それらの互変異性体、及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

〔式中、Rは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりである〕。特定の実施形態では、Rは上述のサブグループ I I に定義されるとおりである。

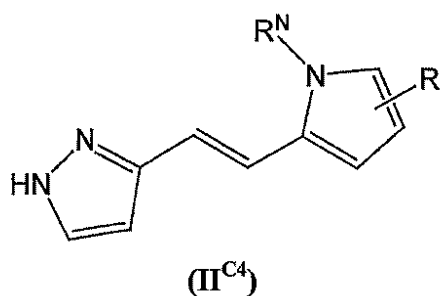
10

【0094】

V I I . 以下の構造を有する化合物：

【0095】

【化 5 5】



20

それらの互変異性体、及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

〔式中、Rは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；R<sup>N</sup>は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリール、アシル又は窒素保護基である〕。特定の実施形態では、Rは上述のサブグループ I I に定義されるとおりである。特定の他の実施形態では、R<sup>N</sup>は水素である。

【0096】

30

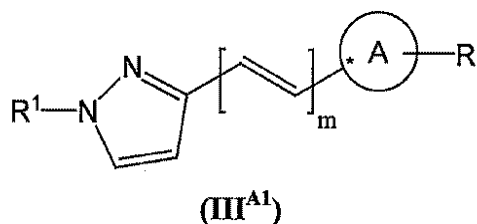
本発明の別の広範囲な態様では、以下の二置換化合物及びそれらのC（5）-位置異性体が包含され、このような化合物はHGF / SF模倣 / 調整活性を示し、特に、HGF / SFの活性と似た活性を示す。

【0097】

V I I I . 以下の構造を有する化合物：

【0098】

【化 5 6】



40

それらのC（5）-位置異性体；及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

（式中、R<sup>1</sup>及びRは、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載されるとおりであり；mは0～3の整数であり；Aは、任意でN、O又はSから選択される1～4個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族5～6員環の単環式環；又は、任意でN、O又はSから選択される1～6個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族8～12員環の二環式環である。特定の他の実施形態では、R<sup>1</sup>は、SO<sub>2</sub>AL<sup>2</sup>、C（=O）（CH<sub>2</sub>）<sub>m</sub>AL<sup>2</sup>、C（=O）OAL<sup>2</sup>、C（=

50

$O)NHAL^2$ 、 $SO_2$ アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$ アリール、 $C(=O)O$ ア  
 リール、 $C(=O)O$ ヘテロ環、 $C(=O)(CH_2)_m$ ヘテロ環、 $C(=O)NH$ ア  
 リール又は $COCH_2OC_2H_5OCH_3$ であり；ここで $m$ は0～3の整数であり； $AL^2$ は  
 、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^2$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して  
 、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)$   
 $R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；ハロゲン及び $C_{1\sim 6}$ ア  
 ルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルコキシ  
 ； $N$ 、 $O$ 及び $S$ からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換  
 された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロ  
 キシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上  
 の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキ  
 ニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$   
 ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ア  
 リール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置換  
 基でさらに任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキ  
 ニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換  
 される。特定の実施形態では、 $R$ は上述のサブグループIIに定義されるとおりである。

10

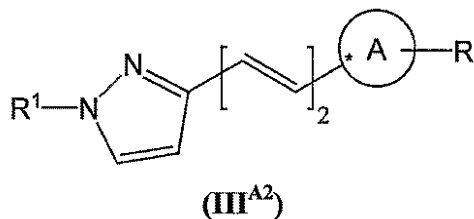
【0099】

IX. 以下の構造を有する化合物：

【0100】

20

【化57】



それらの $C(5)$ -位置異性体；及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

[式中、 $A$ 、 $R^1$ 及び $R$ は、一般的及び本明細書中の分類及びサブ分類において記載さ  
 れるとおりである]。特定の実施形態では、 $A$ は、任意で $N$ 、 $O$ 又は $S$ から選択される1  
 ～4個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された芳香族又は非芳香族5～6員環の単環  
 式環；又は、任意で $N$ 、 $O$ 又は $S$ から選択される1～6個のヘテロ原子を含有する、任意  
 で置換された芳香族又は非芳香族8～12員環の二環式環を表す。特定の他の実施形態で  
 は、 $R^1$ は、 $SO_2AL^2$ 、 $C(=O)(CH_2)_mAL^2$ 、 $C(=O)OAL^2$ 、 $C(=O)NH$ ア  
 リール、 $C(=O)O$ ヘテロ環、 $C(=O)(CH_2)_m$ ヘテロ環、 $C(=O)NH$ ア  
 リール又は $COCH_2OC_2H_5OCH_3$ であり；ここで $m$ は0～3の整数であり； $AL^2$   
 は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^2$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立し  
 て、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)$   
 $R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；ハロゲン及び $C_{1\sim 6}$   
 アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルコキ  
 シ； $N$ 、 $O$ 及び $S$ からなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置  
 換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒド  
 ロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上  
 の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキ  
 ニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$   
 ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ア  
 リール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置  
 換基でさらに任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキ

30

40

50

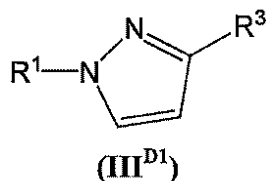
ニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される。特定の実施形態では、R は上述のサブグループ I I に定義されるとおりである。

【0101】

X . 以下の構造を有する化合物 :

【0102】

【化58】



10

それらの  $C(5)$  - 位置異性体 ; 及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体 ;

$R^1$  は、 $C(=O)(CH_2)_m AL^2$ 、 $C(=O)OAL^2$ 、 $C(=O)NHAL^2$ 、 $SO_2$  アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$  アリール、 $C(=O)O$  アリール、 $C(=O)O$  ヘテロ環、 $C(=O)(CH_2)_m$  ヘテロ環、 $C(=O)NH$  アリール又は  $COCH_2OC_2H_5OCH_3$  であり ; ここで  $m$  は 0 ~ 3 の整数であり ;  $AL^2$  は、脂肪族又は脂環式部分であり ; 及び、 $AL^2$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素 ; ハロゲン ; ヒドロキシ ; ニトロ ;  $CN$  ; アリール ; ヘテロアリール ;  $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ ) ; ハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ ; N、O 及び S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環 ; 各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル ;  $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換され ;

20

30

ここで、 $R^a$  は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び  $N(R^e)_2$  からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$  アルキル及び  $C_1 \sim 6$  アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換され ;

$R^b$  及び  $R^c$  は、水素 ; ヒドロキシ ;  $SO_2R^d$  ; ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル ; ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ ; ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換されたアリール ; 及び、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され ;

40

$R^d$  は、独立して、水素 ;  $N(R^e)_2$  ; ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル ; アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され ; 及び

$R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_1 \sim 6$  アルキルである。

【0103】

特定の実施形態では、上述の式 (III<sup>D1</sup>) の化合物について、 $AL$  はアルキル又は

50

シクロアルキル部分である。

【0104】

特定の実施形態では、上述の式 ( I I I <sup>D 1</sup> ) の化合物について、*c i s* 又は *t r a n s* の *C H C H* アリール、*C H C H* ヘテロ環、フェノキシフェニル、又はヘテロ環基であり、ここで、前記アリール、ヘテロ環又はフェノキシフェニル部分は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；*C N*；アリール；ヘテロアリール；- *C* ( = *O* ) *R*<sup>a</sup>、- *N R*<sup>b</sup> *R*<sup>c</sup>、又は - *S* ( *O* )<sub>n</sub> *R*<sup>d</sup> ( *n* = 0 ~ 2 )；任意でハロゲン及び *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で置換された *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ；*N*、*O* 及び *S* からなる群から選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8 ~ 12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び *N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub> から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、*C*<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、*C*<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、又は *C*<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキル；- *C* ( = *O* ) *R*<sup>a</sup>、- *N R*<sup>b</sup> *R*<sup>c</sup>、- *S* ( *O* )<sub>n</sub> *R*<sup>d</sup> ( *n* = 0 ~ 2 )、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ハロ *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1 ~ 3個の置換基でさらに任意で置換される、*C*<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、*C*<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、*C*<sub>2</sub> ~ 6 アルキニル、又は *C*<sub>3</sub> ~ 6 シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されてもよく；

ここで、*R*<sup>a</sup> は、独立して、水素、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、*C*<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び *N R*<sup>b</sup> *R*<sup>c</sup> からなる群から選択され、ここで、*C*<sub>1</sub> ~ 6 アルキル及び *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び *N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub> から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；

*R*<sup>b</sup> 及び *R*<sup>c</sup> は、独立して、水素；ヒドロキシ；*S O*<sub>2</sub> *R*<sup>d</sup>；ハロゲン、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロ、及び *N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub> から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された *C*<sub>1</sub> ~ 5 アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ及び *N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub> から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、*C*<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び *N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub> から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、*C*<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び *N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub> から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

*R*<sup>d</sup> は、独立して、水素；*N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub>；ハロゲン、ヒドロキシ、*C*<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び *N* ( *R*<sup>e</sup> )<sub>2</sub> から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

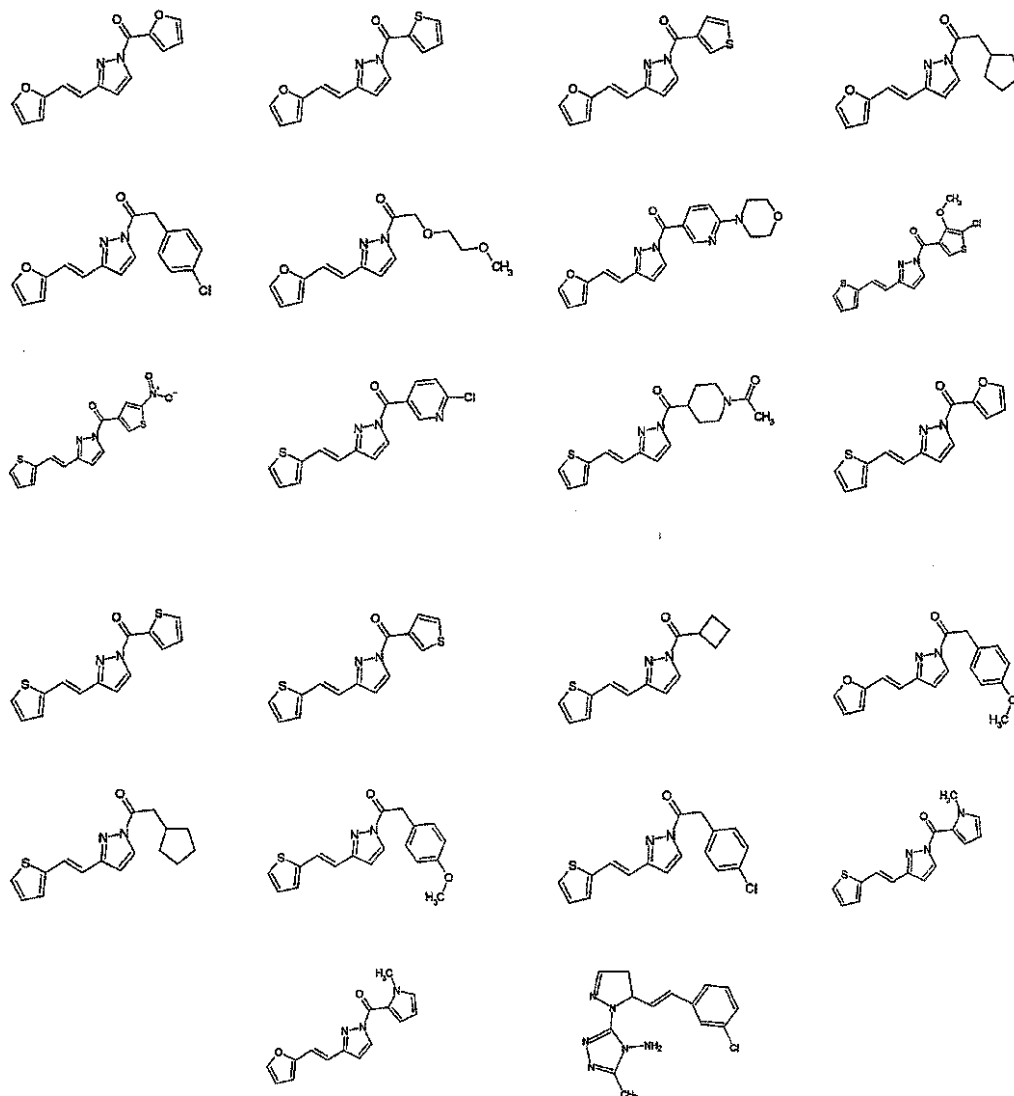
*R*<sup>e</sup> は水素又は *C*<sub>1</sub> ~ 6 アルキルである。

【0105】

このサブグループの化合物の非限定例としては以下のものが挙げられる：

【0106】

## 【化 5 9】



10

20

30

上述及び本明細書全体で述べられるように、本明細書中で示される化合物は 1 位及び 3 位で置換されるが、本発明は、3 - 置換基が 5 位にある位置異性体、及びそれらの任意の組み合わせを包含する。

## 【0107】

式 (I I I<sup>D 1</sup>) の化合物の別の態様では、 $R^3$  は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は  $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；任意でハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ；N、O 又は S から選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換される、*cis* 又は *trans* の CHCH アリールであり、

40

ここで、 $R^a$  が、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び  $NR^bR^c$  からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$  アルキ

50

ル及び  $C_1 \sim 6$  アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；

$R^b$  及び  $R^c$  は独立して、水素；ヒドロキシ； $SO_2 R^d$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

10

$R^d$  は、水素； $N(R^e)_2$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

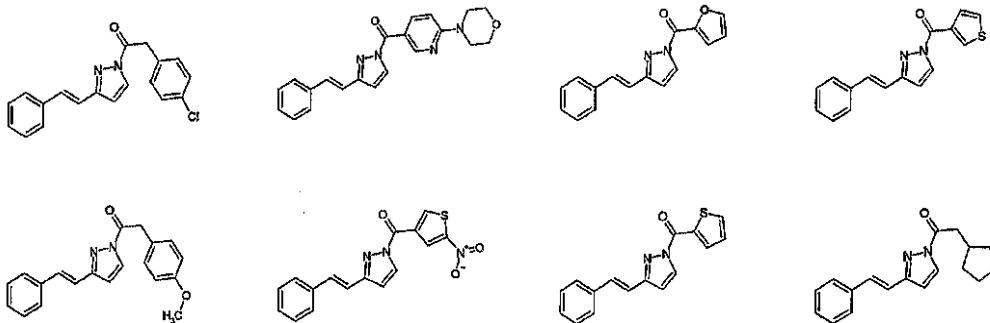
$R^e$  は各々において、独立して、水素又は  $C_1 \sim 6$  アルキルである。

【0108】

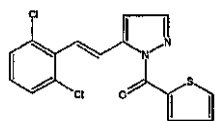
このサブグループの化合物の非限定例としては以下のものが挙げられる：

【0109】

【化60】



20

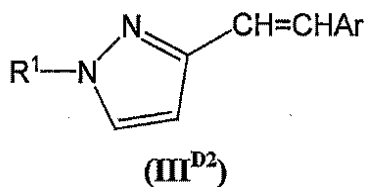


30

XI. 以下の構造を有する化合物：

【0110】

【化61】



40

それらの  $C(5)$  - 位置異性体；及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

〔式中、 $R^1$  は、 $SO_2 AL^2$ 、 $C(=O)(CH_2)_m AL^2$ 、 $C(=O)OAL^2$ 、 $C(=O)NHAL^2$ 、 $SO_2$  アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$  アリール、 $C(=O)O$  アリール、 $C(=O)O$  ヘテロ環、 $C(=O)(CH_2)_m$  ヘテロ環、 $C(=O)NH$  アリール又は  $COCH_2OC_2H_5OCH_3$  であり；ここで  $m$  は  $0 \sim 3$  の整数であり； $AL^2$  は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^2$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ； $CN$ ；アリール；ヘテロアリール；-

50

$C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；ハロゲン及び $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルコキシ；N、O及びSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基でさらに任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；及び

10

$CHCHAr$ は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )；任意でハロゲン及び $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択された1つ以上の置換基で置換された $C_{1\sim 6}$ アルコキシ；任意でN、O又はSから選択される1～6個のヘテロ原子を含有する、任意で、置換された縮合二環式8～12員環の芳香族又は脂環式環；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $-N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ハロ $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1～3個の置換基でさらに任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、又は $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される、*cis*又は*trans*の $CH=CH$ アリールであり；

20

ここで、 $R^a$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び $N(R^e)_2$ からなる群から選択され、ここで、 $C_{1\sim 6}$ アルキル及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換され；

$R^b$ 及び $R^c$ は、独立して、水素；ヒドロキシ； $SO_2R^d$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 5}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

30

$R^d$ は各々において、独立して、水素； $N(R^e)_2$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_{1\sim 6}$ アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され；及び

40

$R^e$ は各々において、独立して、水素又は $C_{1\sim 6}$ アルキルである。

#### 【0111】

特定の実施形態では、式(IIID2)の化合物について、 $R^1$ は、 $C(=O)(CH_2)_mAL^2$ 、 $C(=O)OAL^2$ 、 $C(=O)NHAL^2$ 、 $SO_2$ アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$ アリール、 $C(=O)O$ アリール、 $C(=O)O$ ヘテロ環、 $C(=O)(CH_2)_m$ ヘテロ環、 $C(=O)NH$ アリール又は $COCH_2OC_2H_5OCH_3$ であり；ここでmは0～3の整数であり； $AL^2$ は、脂肪族又は脂環式部分であり；及び、 $AL^2$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；C

50

N ; アリール ; ヘテロアリール ;  $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ ) ; ハロゲン及び $C_1\sim 6$  アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$  アルコキシ ; N、O及びSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8~12員環の芳香族又は脂環式環 ; 各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$  アルキル、 $C_2\sim 6$  アルケニル、 $C_2\sim 6$  アルキニル、又は $C_3\sim 6$  シクロアルキル ;  $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$  アルコキシ、ハロ $C_1\sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1~3個の置換基でさらに任意で置換された $C_1\sim 6$  アルキル、 $C_2\sim 6$  アルケニル、 $C_2\sim 6$  アルキニル、又は $C_3\sim 6$  シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される。

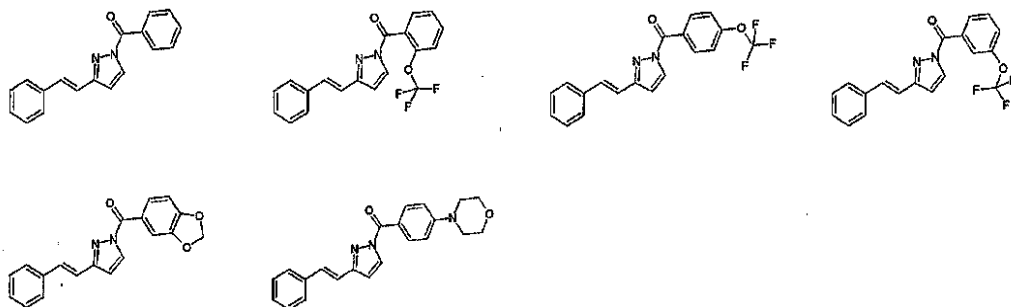
10

## 【0112】

このサブグループの化合物の非限定例としては以下のものが挙げられる :

## 【0113】

## 【化62】



20

特定の他の実施形態では、式(I-1)の化合物について、 $R^1$ は、 $SO_2AL^2$ 、 $C(=O)(CH_2)_mAL^2$ 、 $C(=O)OAL^2$ 、 $C(=O)NHAL^2$ 、 $SO_2$ アリール、 $C(=O)(CH_2)_m$ アリール、 $C(=O)O$ アリール、 $C(=O)O$ ヘテロ環、 $C(=O)(CH_2)_m$ ヘテロ環、 $C(=O)NH$ アリール又は $COCH_2OC_2H_5OCH_3$ であり ; ここで $m$ は0~3の整数であり ;  $AL^2$ は、脂肪族又は脂環式部分であり ; 及び、 $AL^2$ 、アリール及びヘテロ環部分は、独立して、水素 ; ハロゲン ; ヒドロキシ ; ニトロ ; CN ; アリール ; ヘテロアリール ;  $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ ) ; ハロゲン及び $C_1\sim 6$  アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$  アルコキシ ; N、O及びSからなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する、任意で置換された縮合二環式8~12員環の芳香族又は脂環式環 ; 各々、独立してハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1\sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び $N(R^e)_2$  から独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換された $C_1\sim 6$  アルキル、 $C_2\sim 6$  アルケニル、 $C_2\sim 6$  アルキニル、又は $C_3\sim 6$  シクロアルキル ;  $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n=0\sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1\sim 6$  アルコキシ、ハロ $C_1\sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1~3個の置換基でさらに任意で置換された $C_1\sim 6$  アルキル、 $C_2\sim 6$  アルケニル、 $C_2\sim 6$  アルキニル、又は $C_3\sim 6$  シクロアルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意で置換される。

30

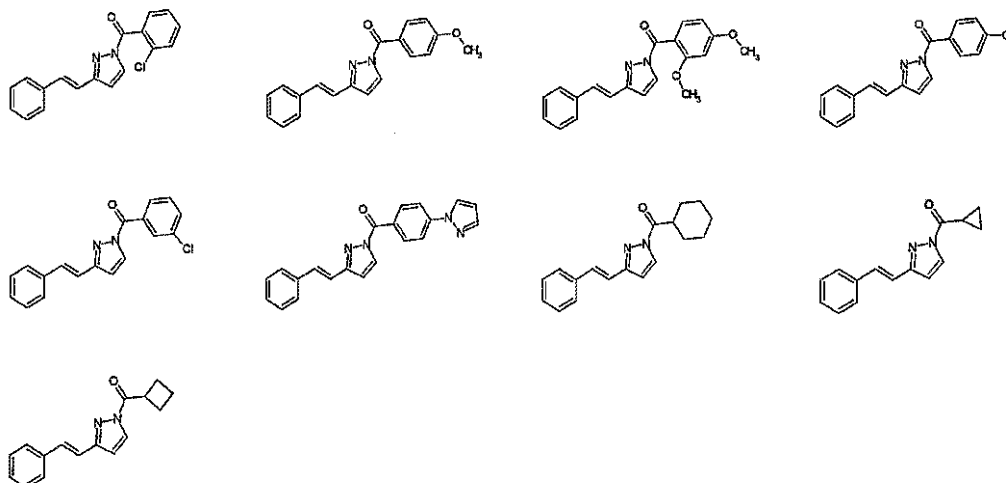
40

## 【0114】

このサブグループの非限定例としては以下のものが挙げられる :

## 【0115】

## 【化 6 3】



10

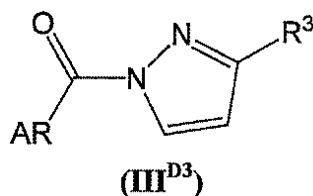
特定の実施形態では、上述のサブグループ X I の化合物について、 $AL^2$  はアルキル又はシクロアルキル部分である。

## 【0116】

X I I . 以下の構造を有する化合物：

## 【0117】

## 【化 6 4】



20

それらの C ( 5 ) - 位置異性体；及びそれらの薬学的に許容可能な誘導体；

〔式中、AR は、水素；ハロゲン；ヒドロキシ；ニトロ；CN；アリール；ヘテロアリール； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、又は $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )；任意でハロゲン及び  $C_1 \sim 6$  アルキルから独立して選択された 1 つ以上の置換基で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ；任意で N、O 又は S から選択される 1 ~ 6 個のヘテロ原子を含有する、任意で、置換された縮合二環式 8 ~ 12 員環の芳香族又は脂環式環；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $-N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキル； $-C(=O)R^a$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$  ( $n = 0 \sim 2$ )、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、ハロ  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、又は  $C_3 \sim 6$  シクロアルキルであり；

30

ここで、 $R^a$  は、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、及び  $NR^bR^c$  からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 6$  アルキル及び  $C_1 \sim 6$  アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択され；

40

$R^b$  及び  $R^c$  は、独立して、水素；ヒドロキシ； $SO_2R^d$ ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された  $C_1 \sim 6$  アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 4$  アルキル、 $C_1 \sim 5$  アルコキシ、ニトロ、及び  $N(R^e)_2$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換されたア

50

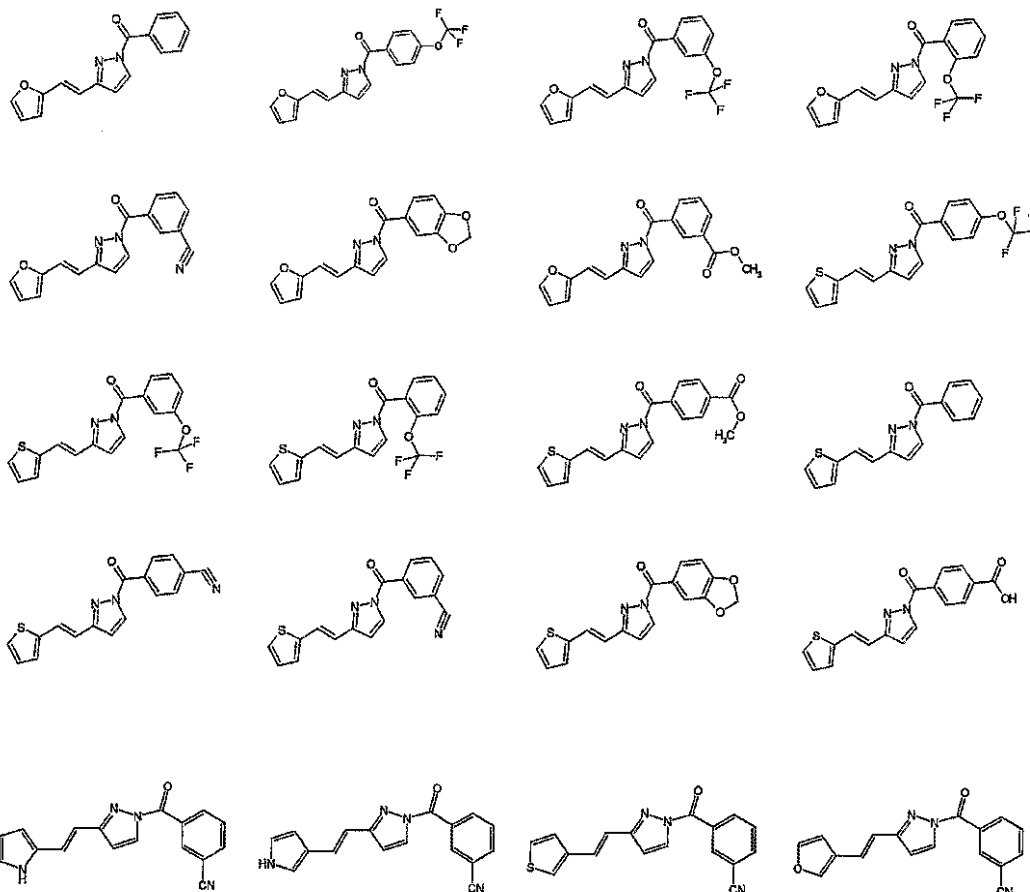
R<sup>d</sup> は各々において、独立して、水素；N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub>；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> -  
 6 アルコキシ、ニトロ、及び N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任  
 意で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキル；アリール及びヘテロアリールからなる群から選択され  
 ；及び

R<sup>f</sup> 及び R<sup>g</sup> は、独立して、水素；ヒドロキシ；SO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロ、及び N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ニトロ及び N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換された C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ；ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換されたアリール；及び、ハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> ~ 4 アルキル、C<sub>1</sub> ~ 5 アルコキシ、ニトロ、及び N(R<sup>e</sup>)<sub>2</sub> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意で置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

特定の実施形態では、 $AR$ が $C_1 \sim 6$ アルキルで置換されたアリールである場合、 $C_1 \sim 6$ アルキル部分は置換されている。特定の例示的な実施形態では、置換基は独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 5$ アルコキシ、ニトロ及び $N(R^e)$ から選択される。

このサブグループの化合物の非限定例としては以下のものが挙げられる：

【化 6 5】



50

～ X I I ) が、本明細書中に一般的に記載されるように置換されてもよい、又は上述及び本明細書中に記載されるサブ分類の任意の 1 つ以上に従って置換されてもよいことが理解される [ 例えば、 i ) ~ l i v ) ]。

【 0 1 2 1 】

以上の化合物のいくらかは、 1 つ以上の不斉中心を含むことができ、種々の異性体形態 ( 例えば、立体異性体及び / 又はジアステレオマー ) において存在することができる。従って、本発明の化合物及びそれらの薬学的組成物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー又は幾何異性体の形態であってもよい、又は立体異性体の混合物の形態であってもよい。特定の実施形態では、本発明の化合物は、エナンチオ純粋な化合物であり、特定の他の実施形態では、立体異性体又はジアステレオマーの混合物が与えられる。

10

【 0 1 2 2 】

さらに、特定の化合物は、本明細書中で記載されるように、他に示されない限り、 Z 又は E 異性体のいずれかとして存在し得る 1 つ以上の二重結合を有していてもよい。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物、あるいは、種々の異性体の混合物 ( 例えば、立体異性体のラセミ混合物 ) としての化合物を包含する。上述の化合物に加えて、本発明はさらに、これらの化合物の薬学的に許容可能な誘導体、及び本発明の 1 つ以上の化合物と 1 つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤又は添加物とを含む組成物を包含する。

【 0 1 2 3 】

本発明の化合物は、異なる条件下で式 ( I )、( I I ) 及び ( I I I ) の化合物を結晶化させることによって調製されてもよく、本発明の一部分を形成する一般式 ( I )、( I I ) 及び ( I I I ) の化合物の多形体の 1 つ又は組み合わせとして存在してもよい。例えば、異なる多形体は、再結晶のための異なる溶媒、又は異なる溶媒の混合物を用いることによって；異なる温度で結晶化を行うことによって；又は結晶化中の冷却を非常に速い状態から非常に遅い状態までの種々の冷却態様を用いることによって、同定及び / 又は調製されてもよい。多形体はさらに、化合物を加熱又は溶融させた後、徐々に又は迅速に冷却することによっても得ることができる。多形体の存在は、固体プローブ N M R 分光法、I R 分光法、示差走査熱量計、粉末 X 線回折計及び / 又は他の技術によって決定されてもよい。従って、本発明は、本発明の化合物、それらの誘導体、それらの互変異性体形態、それらの立体異性体、それらの C ( 5 ) - 位置異性体、それらの多形体、それらの薬学的に許容可能な塩、それらの薬学的に許容可能な溶媒和物、及びそれらを含む薬学的に許容可能な組成物を包含する。本発明の互変異性体形態としては、例えば、一般式 I I 及び関連式の上述の二置換化合物のいずれかの 3 - 及び 5 - 置換されたピラゾール互変異性体が挙げられる。同様に、一般式 I 及び I I I 及び関連式の 1 , 3 - 二置換ピラゾールの C ( 5 ) - 位置異性体は、本発明の範囲内に包含される。従って、本発明は 1 , 5 - 二置換ピラゾールを包含する。

20

30

【 0 1 2 4 】

2 ) 薬学的組成物

上で議論されるように、本発明は、H G F / S F 又はそれらの活性が治療的に有用な役割を果たすか、又はいくつかの場合において、それらの拮抗作用が有用である多くの状態又は疾患のいずれかを治療するために有用な生物学的性質を有する新規化合物を提供する。

40

【 0 1 2 5 】

それ故に、本発明の別の態様では、本明細書中に記載される化合物のいずれか 1 つ以上 ( 又はそれらのプロドラッグ、薬学的に許容可能な塩又は他の薬学的に許容可能な誘導体 ) と、任意で薬学的に許容可能なキャリアとを含む薬学的組成物が提供される。特定の実施形態では、これらの組成物は、任意で、1 つ以上の追加の治療薬剤をさらに含む。あるいは、本発明の化合物は、1 つ以上の他の治療薬剤の投与と組み合わせて、それらの必要な患者に投与されてもよい。例えば、併合投与又は本発明の化合物を含む薬学的組成物に含むための追加の治療薬剤は、同じ治療をするため又は関連する指示を治療するために認

50

証された薬剤であってもよいが、又は最終的にHGF/SF活性に関連する任意の障害を治療するために認証を得た、Food and Drug Administrationに認証された多くの薬剤のうちのいずれか1つであってもよい。本発明の特定の化合物が治療のための遊離形態で存在し得ること、又は適切な場合、それらの薬学的に許容可能な誘導体として存在し得ることも理解される。本発明に従って、薬学的に許容可能な誘導体としては、限定されないが、薬学的に許容可能な塩、エステル、このようなエステルの塩、又は投与の必要な患者に投与する際に直接又は間接的に与えることが可能な本発明の化合物のプロドラッグ又は他の付加物又は誘導体、本明細書中に記載される他の化合物、又はそれらの代謝物又は残渣が挙げられる。

#### 【0126】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、音波医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等がなく、合理的な利益/リスク比に沿う、ヒト及び低級動物の組織と接触させて使用するのに好適な塩を指す。アミン、カルボン酸、及び化合物の他の種類の薬学的に許容可能な塩は当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977) (本明細書中に参考として組み込まれる) に詳細に、薬学的に許容可能な塩を記載する。これらの塩は、本発明の化合物を最終的に単離及び精製して系中で調製することができるか、又は以下に一般的に記載されるように遊離塩基又は遊離酸官能基と好適な試薬とを反応させることによって別個に調製することができる。例えば、遊離塩基官能基は、好適な酸と反応させることができる。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、好適な薬学的に許容可能なそれらの塩は、アルカリ金属塩のような金属塩、例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩；及びアルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩を含んでもよい。薬学的に許容可能な非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸又は有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又はマロン酸と形成されるアミノ基の塩、又はイオン交換のような当該技術分野で使用される他の方法を用いることによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、ブチル酸、樟脳酸塩、カンファースルホン酸、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、バレリル酸塩等が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等が挙げられる。さらなる薬学的に許容可能な塩としては、適切な場合、非毒性のアモニウム、四級アモニウム、及びハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネート及びアリアルスルホネートのような対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

#### 【0127】

さらに、本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に許容可能なエステル」は、インビボで加水分解し、ヒト体内で容易に分解して親化合物又はそれらの塩を放出するエステルを指す。好適なエステル基としては、例えば、薬学的に許容可能な脂肪族カルボン酸、特にアルカン酸、アルケン酸、シクロアルカン酸及びアルカン二酸から誘導されるものが挙げられ、ここで、各アルキル又はアルケニル部分は有利には6個を超えない炭素原子を有する。特定のエステルの例としては、ホルメート、アセテート、プロピオネート、ブチ

10

20

30

40

50

レート、アクリレート及びエチルスクシネートが挙げられる。

【0128】

さらに、用語「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、本明細書中で使用される場合、本発明の化合物のプロドラッグを指す。音波医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等がなく、合理的な利益／リスク比に沿う、ヒト及び低級動物の組織と接触させて使用するのに好適な、及び意図される使用のために有効な塩、及び可能な場合、本発明の化合物の対イオン形態を指す。用語「プロドラッグ」は、インビボで迅速に変換され（例えば、 $R^1$  がメチルである本発明の化合物の血液中での加水分解又はN - 脱メチル化による）上式の親化合物を与える化合物を指す。十分な議論は、T. Higuchi and V. Stella, Prodrug as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series、及びEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987（これらの両方は、本明細書中に参考として組み込まれる）中に与えられる。例として、本発明の3(5) - 一置換ピラゾールのN - メチル化プロドラッグが包含される。

10

【0129】

上に記載されるように、本発明の薬学的組成物はさらに、本明細書中で使用されるような薬学的に許容可能なキャリアを含み、これらのキャリアとしては、特定の所望な投薬形態に適するような、任意及び全ての溶媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散補助剤又は懸濁補助剤、表面活性剤、等張化剤、増粘剤又は乳化剤、防腐剤、固体バインダー、滑沢剤等が挙げられる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的組成物の配合において使用され、それらを調製するための技術が知られている、種々のキャリアを開示する。任意の従来のキャリア媒体が本発明の化合物と不適合である場合、例えば、任意の所望でない生物学的影響を与えるか、又は薬学的組成物の任意の他の成分と有害な様式で妨害することによって不適合である場合を除き、その使用は、本発明の範囲内にあると考えられる。薬学的に許容可能なキャリアとして役立つ物質のいくつかの例としては、限定されないが、糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びポテトデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース及びセルロースアセテート；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、ココアバター及び座剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油；ペニバナ油、ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油及び大豆油；グリコール；例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；ピロゲンを含まない水；等張性の食塩水；Ringer 溶液；エチルアルコール、及びリン酸バッファー溶液、及び他の非毒性の適合性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、及び着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、調味料及び香料、防腐剤及び酸化防止剤もまた、配合者の判断に従って組成物中に存在することができる。

20

30

40

【0130】

経口投与のための液体投薬形態としては、限定されないが、薬学的に許容可能なエマルション、ミクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルが挙げられる。s 活性化化合物に加えて、液体投薬形態は、当該技術分野で通常使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生（ピーナッツ）油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ

50

油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルピタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物を含有してもよい。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はさらに、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、調味剤及び香料を含むことができる。

#### 【0131】

注射可能な調製物、例えば、滅菌の注射可能な水性又は油性懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて、公知の技術に従って配合されてもよい。滅菌の注射可能な調製物はさらに、滅菌の注射可能な溶液、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤又は溶媒中の懸濁液又はエマルジョン、例えば、1, 3 - ブタンジオールの溶液としてであってもよい。その中で、使用されてもよい許容可能なビヒクル及び溶液は、水、Ringier 溶液、U.S.P. 及び等張性塩化ナトリウム溶液である。それに加えて、滅菌の不揮発性油は、通常は、溶媒又は懸濁媒体として使用される。この目的のために、任意の無菌性不揮発性油は、合成モノ - 又はトリグリセリドを含んで使用することができる。それに加えて、脂肪酸(例えばオレイン酸)は注射可能な調製物中で使用される。

#### 【0132】

注射可能な配合物は、例えば、細菌保持フィルターを介して過することにより、又は使用前に滅菌水又は他の滅菌の注射可能な媒体に溶解又は分解可能な滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことにより滅菌することができる。

#### 【0133】

薬物の効果を長持ちさせるために、皮下又は筋肉内注射から薬物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、液体懸濁液又は水への溶解性が低い結晶性若しくはアモルファスの物質を使用することによって達成されてもよい。次いで、薬物の吸収速度は、その分散速度に依存し、順に、結晶の大きさ及び結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口に投与された薬物形態の吸収の遅延は、油ビヒクル中に薬物を溶解又は懸濁させることによって達成される。注射可能な蓄積形態は、生分解性ポリマー(例えば、ポリラクチド - ポリグリコリド)中で薬物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって製造される。ポリマーに対する薬物の比、及び使用される特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、(ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。蓄積注射可能な配合物はさらに、リボソーム又は身体組織と適合性のマイクロエマルジョン中に薬物を包接させることによって調製される。

#### 【0134】

直腸又は腔投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物と、好適な非刺激性賦形剤又はキャリア(例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール)、又は周囲温度では固体であるが身体温度では液体であり、直腸又は腔腔内で溶解し、活性化合物を放出する座剤ワックスとを混合することによって調製することができる座剤である。

#### 【0135】

経口投与のための固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末、及び顆粒が挙げられる。このような固体投薬形態では、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容可能な賦形剤又はキャリア、例えば、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム及び/又は(a)フィラー又はエキстенダー、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、(b)バインダー、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア、(c)軟剤、例えばグリセロール、(d)崩壊剤、例えば、アガー - アガー、炭酸カルシウム、ポテトデンプン又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、(e)溶液遅延剤、例えばパラフィン、(f)吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物、(g)湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート、(h)吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレイ、及び(i)滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合さ

れる。カプセル、錠剤及び丸薬の場合には、投薬形態はさらに緩衝剤を含んでもよい。

【0136】

同様の種類の固体組成物はさらに、ラクトース又はミルクシュガー及び高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を用いて軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセル中のフィラーとして使用されてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒の固体投薬形態は、コーティング及びシェル、例えば腸用コーティング及び薬学的配合の分野において周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは任意で乳白剤を含有してもよく、腸管の特定の部分においてのみ又は優先的に、任意で遅延様式で活性成分を放出する組成物を有することもできる。使用可能な包理組成物の例としては、ポリマー性基質及びワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物はさらに、ラクトース又はミルクシュガー及び高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を用いて軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセル中のフィラーとして使用されてもよい。

10

【0137】

活性化化合物はさらに、上に注記されるような1つ以上の賦形剤を用いてマイクロカプセル化された形態であることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、及び顆粒の固体投薬形態は、コーティング及びシェル、例えば腸用コーティング及び薬学的配合の分野において周知の他のコーティングを用いて調製することができる。このような固体投薬形態において、活性化化合物は、スクロース、ラクトース及びデンプンのような少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されてもよい。このような投薬形態はさらに、通常の実務における場合、不活性希釈剤以外の追加の基質、例えば、錠剤化滑沢剤及び他の錠剤化補助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶性セルロースを含んでもよい。カプセル、錠剤及び丸薬の場合には、投薬形態はさらに、緩衝剤を含んでもよい。それらは任意で乳白剤を含有してもよく、腸管の特定の部分においてのみ又は優先的に、任意で遅延様式で活性成分を放出する組成物を有することもできる。使用可能な包理組成物の例としては、ポリマー性基質及びワックスが挙げられる。

20

【0138】

本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容可能な局所配合物を包含する。用語「薬学的に許容可能な局所配合物」は、本明細書中で使用される場合、表皮細胞に対して配合物を適用することによる、本発明の化合物を皮内投与するための薬学的に許容可能な任意の配合物を意味し、本発明の特定の実施形態では、局所配合物はキャリアシステムを含む。薬学的に効果的なキャリアとしては、限定されないが、溶媒（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローション、軟膏、油、硬膏剤、リポソーム、粉末、エマルジョン、マイクロエマルジョン、及び緩衝化溶液（例えば、低張性食塩水又は緩衝化食塩水）又は医薬品を局所的に投与するための分野において公知の任意の他のキャリアが挙げられる。当該技術分野で既知のキャリアのさらに完全な列挙は、当該技術分野において標準的な参考文献、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, 1980 and 17th Edition, 1985（両方ともMack Publishing Company, Easton, Pa.によって発行され、これらの開示は本明細書中にその全体が参考として組み込まれる）によって与えられる。特定の他の実施形態では、本発明の局所配合物は、賦形剤を含んでもよい。当該技術分野で公知の任意の薬学的に許容可能な賦形剤は、本発明の薬学的に許容可能な局所配合物を調製するために使用されてもよい。本発明の局所配合物中に含まれ得る賦形剤の例としては、限定されないが、防腐剤、酸化防止剤、湿潤剤、緩衝剤、緩衝化剤、可溶化剤、他の浸透剤、皮膚保護剤、界面活性剤、及び噴射剤、及び/又は本発明の化合物と組み合わせて使用される追加の治療薬剤が挙げられる。好適な防腐剤としては、限定されないが、アルコール、四級アミン、有機酸、パラベン、及びフェノールが挙げられる。好適な酸化防止剤としては、限定されないが、アスコルビン酸及びそのエステル、硫酸水素ナトリウム、ブチレート化ヒドロキシトルエン、ブチレート化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、及びEDTA及びクエン酸のようなキレート化剤が挙げられる。好適な湿潤剤としては、限定されないが、グリセリン、ソルビトール、ポリ

30

40

50

エチレングリコール、尿素、及びプロピレングリコールが挙げられる。本発明と共に使用するための好適な緩衝化剤としては、限定されないが、クエン酸バッファ、塩酸バッファ及び乳酸バッファが挙げられる。好適な可溶化剤としては、限定されないが、四級塩化アンモニウム、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、及びポリソルベートが挙げられる。本発明の局所配合物において使用可能な好適な皮膚保護剤としては、限定されないが、ビタミンE油、アラントイン、ジメチコーン、グリセリン、ペトロラタム及び酸化亜鉛が挙げられる。

#### 【0139】

特定の実施形態では、本発明の薬学的に許容可能な局所配合物は、少なくとも本発明の化合物と浸透促進剤とを含む。局所配合物の選択は、処理される状態、本発明の化合物の物理化学的性質、及び存在する他の賦形剤、配合物中のそれらの安定性、入手可能な製造装置、及びコスト制限を含むいくつかの因子に依存する。本明細書中で使用される場合、用語「浸透促進剤」は、好ましくは、ほとんど又は全く前進的に吸収されずに、角質層を通して表皮又は真皮に物理化学的に活性な化合物を移動可能な薬剤を意味する。広範囲の化合物は、皮膚を通る薬物の浸透速度を向上させることにおける有効性について評価された。例えば、Percutaneous Penetration Enhancers, Maibach H. I. and Smith H. E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. (1995), which surveys the use and testing of various skin penetration enhancers, 及びBuyulrtimkin et al, Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Gosh T. K., Pfister W. R., Yum S. I. (Eds.), Jhtherpharm Press Inc., Buffalo Grove, 111. (1997)を参照。特定の例示的な実施形態では、本発明とともに使用するための浸透剤としては、限定されないが、トリグリセリド（例えば、大豆油）、アロエ組成物（例えば、アロエベラゲル）、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクチルフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、N-デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、グリセロールモノオレエート、及びプロピレングリコールモノオレエート）及びN-メチルピロリドンが挙げられる。

#### 【0140】

特定の実施形態では、上記組成物は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤又はパッチの形態であってもよく、特定の例示的な実施形態では、本発明に従う組成物の配合物は、飽和又は不飽和の脂肪酸（例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミトオレイン酸、セチル又はオレイルアルコール、ステアリン酸が特に好ましい）をさらに含有してもよいクリームである。本発明のクリームはさらに、非イオン性界面活性剤、例えば、ポリオキシ-40-ステアレート含有してもよい。特定の実施形態では、活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容可能なキャリア及び必要な場合、任意の防腐剤又はバッファと混合される。眼科製剤、点耳剤、及び点眼剤はさらに、本発明の範囲内であると考えられる。眼球内投与のための処方物がさらに含まれる。さらに、本発明は、身体に対する化合物の制御された送達を与える利点を追加する、経皮パッチの使用を意図する。このような投薬形態は、適切な媒体中に化合物を溶解又は分散させることによって製造される。上で議論されるように、浸透向上剤はさらに、皮膚を通る化合物の流れを増大させるために使用することができる。その速度は、速度を制御する膜を与えることによって、又はポリママトリックス又はポリマーゲル中に化合物を分散させることによって制御することができる。

#### 【0141】

本発明の化合物及び薬学的組成物は、組み合わせ治療において配合及び使用可能である

ことも理解される。すなわち、化合物及び薬学的組成物は、他の所望の治療または医療手順の前に、又は後に、共に配合されるか又は同時に投与することができる。組み合わせ治療法において使用するための治療の特定の組み合わせ（治療又は手順）は、所望の治療及び／又は手順の適合性及び達成される所望の治療効果に配慮する。使用される治療は、同じ障害について所望の効果を達成し得ること（例えば、本発明の化合物は別の抗炎症剤と同時に投与されてもよい）、又はそれらが異なる効果を達成し得ること（例えば、任意の副作用の制御）も理解される。非限定例では、本発明の1つ以上の化合物は、少なくとも1つのサイトカイン、増殖因子又は他の生物学的な、例えば、インターフェロン、例えば、インターフェロンとともに、又は少なくとも別の低分子化合物とともに配合されてもよい。本発明の化合物とともに治療的に混合されてもよい薬学的薬剤の日限定例としては、以下のものが挙げられる：抗ウイルス剤及び抗繊維化剤、例えば、インターフェロン、インターフェロン及びリバビリンの組み合わせ、Lamivudine、Adefovir dipivoxil及びインターフェロン；抗凝血剤、例えば、ヘパリン及びワルファリン；抗血小板物質、例えば、アスピリン、チクロピジン及びクロピドグレル；再生にかかわる他の増殖因子、例えば、VEGF及びFGF及びこれらの増殖因子の模倣物；抗アポトーシス剤；及び運動剤及び形態発生剤。

10

#### 【0142】

特定の実施形態では、本発明の薬学的組成物はさらに、1つ以上のさらなる治療的に活性な成分（例えば、抗炎症剤及び／又は緩和剤）を含む。本発明の目的のために、用語「緩和剤」は、疾患の症状及び／又は治療方法の副作用の緩和に集中するが、治療ではない治療を指す。例えば、緩和剤治療は、鎮痛剤、制吐性薬物及び抗吐性薬物を包含する。

20

#### 【0143】

##### 3) 研究使用、臨床的使用、薬学的使用及び治療方法

##### 研究使用

本発明に従って、本発明の化合物は、HGF/SF活性を調整する能力を有する化合物を同定するための、特に、HGF/SFの活性を拮抗又は模倣するための、当該技術分野で公知の利用可能なアッセイのいずれかにおいて評価されてもよい。例えば、アッセイは、細胞性又は非細胞性、インビボ又はインビトロの、高スループット又は低スループット形式等であってもよい。

#### 【0144】

従って、1つの態様では、特定の目的を有する本発明の化合物としては、HGF/SF-様活性を有し、以下のものが挙げられる：

30

- ・ HGF/SF 活性を示す；
- ・ HGF/SF 活性を模倣又は拮抗する能力を示す；
- ・ 細胞増殖を刺激する；
- ・ 抗アポトーシス活性を示す；
- ・ 抗繊維化活性を示す；
- ・ 脈管形成活性を示す；及び／又は
- ・ HGF/SF に関連する状態、疾患及び障害の治療に有用である。

#### 【0145】

##### HGF/SF-様活性を有する化合物の臨床的使用

1. 繊維症肝疾患：肝臓繊維症は、慢性肝臓傷害に対する肝臓のはん痕応答であり；繊維症が肝硬変を進行させる場合、病的な合併症が進行する場合があります。実際に、最終段階の肝臓繊維症又は肝硬変は、アメリカ合衆国において7番目の死亡原因であり、世界で何億人が罹患しており；アメリカ合衆国における最終段階の肝臓疾患による死は、主にC型肝炎流行病に起因して、次の10～15年にわたって3倍になると予想される。C型肝炎ウイルスに加えて、慢性肝臓障害の多くの他の形態はさらに、他のウイルス、例えば、B型肝炎、デルタ肝炎、慢性アルコール中毒、非アルコール性脂肪性肝炎、肝外閉塞（胆管中の石）、胆管炎（原発性胆汁性肝硬変及び硬化性胆管炎）、自己免疫肝臓疾患、及び遺伝性代謝障害（Wilson病、ヘモクロマトーシス、及びα<sub>1</sub>-アンチトリプシン欠損

40

50

症)を含む、最終段階の肝臓疾患及び肝硬変を生じる。

#### 【0146】

肝臓繊維症の治療は、一次傷害を排除することに集中している。肝外閉塞について、胆管減圧は、推薦される様式の治療である一方、Wilson病をもつ患者は酢酸亜鉛で治療される。慢性C型肝炎感染では、インターフェロンは、制限された応答を有する抗ウイルス治療として使用され：単独で 사용되는場合に約20%、又はリバビリンと組み合わせて使用される場合に約50%の応答。低レベルの応答に加えて、リバビリン存在下又は非存在下でのインターフェロンを用いた治療は、治療の停止を必要とするのに顕著に十分な好中球減少症、血小板減少症、貧血、うつ病、全身疲労及びインフルエンザに似た症状を含む、多くの重篤な副作用と関連する。他の慢性肝臓疾患、例えば、B型肝炎、自己免疫肝臓疾患及びWilson病のための治療はさらに多くの副作用と関連する一方、原発性胆汁性肝硬変、一次硬化性胆管炎及び非アルコール性脂肪肝疾患は、肝臓移植以外の有効な治療はない。

10

#### 【0147】

病因の基礎をなすよりもむしろ繊維症を治療する利点は、慢性肝臓疾患の完全なスペクトルを介して抗繊維化治療は広範囲に適用可能であるべきであることである。移植は現在、肝臓繊維症のための最も有効な治療であるが、得られる証拠は、繊維症だけではなく、肝硬変が可逆性であることを示す。不幸なことに、患者はしばしば、繊維症及び肝硬変の進行した段階で存在し、抗ウイルス剤のような多くの治療は、それらの副作用プロフィールに金してもはや安全に使用することはできない。このような患者は、有効な抗繊維化治療から多大な利益を受ける。繊維症の弱毒化又は逆行は多くの後期段階の合併症、例えば、感染、腹水症、及び肝臓機能の損失を防ぎ得、肝臓移植の必要性をなくす。本発明の化合物は、前述の状態を治療するのに有利であり、一般的に、これ及び他の臓器又は組織のための抗繊維化剤及び/又は抗アポトーシス剤である。

20

#### 【0148】

2. 肝臓虚血 - 再かん流傷害：現在、移植は、肝臓繊維症のための最も有効な治療ストラテジーである。しかし、最後の数十年の臨床結果における顕著な進歩にも関わらず、肝臓機能障害又は不全は、今なお移植手術後の顕著な臨床的問題である。肝臓に対する虚血 - 再かん流(IR)傷害は、移植結果に影響を与える主なアロ抗原依存成分であり、初期の臓器機能障害の10%までを生じ、急性及び慢性の両方の拒絶反応のより高い出現率を導く。さらに、移植のための劇的な臓器不足となり、外科医は、再かん流障害に対するさらに高い感受性を有する死体又は脂肪肝の接木又は他の周縁の肝臓を検討することに集中する。移植手術に加えて、肝臓IR傷害は、組織切除(Pringle法施行)及び出血性ショックのような臨床状態において発現される。

30

#### 【0149】

虚血後肝臓に対する損傷は、肝細胞傷害の最後に現れる一連のプロセスを表す。虚血は、初期の再かん流期中の血管反応性酸素種(ROS)形成の主な原因であるKupffer細胞を活性化する。Kupffer細胞で誘発される酸化剤ストレスに加えて、虚血性エピソードの長さが長くなるにつれて、キサンチンオキシダーゼ及び特にミトコンドリアによるROSの細胞内生成はさらに、再かん流中の肝臓機能障害及び細胞障害の原因となる場合がある。内因性の酸化防止化合物、例えば、過酸化ジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオン、トコフェロール、及び $\alpha$ -カロチンは、全て酸化障害の影響を制限するが、これらのシステムは、大量のROSによってすばやく抑えられ得る。Lemasters及びその仲間による研究は、ROSの形成に加えて、細胞内カルシウム不安定性は肝臓IR障害の鍵となる原因であることを示す。この設定における肝細胞及び内皮細胞の細胞死は、細胞及びそれらのオルガネラの膨潤、細胞成分の放出、好酸球増加症、核溶解、及び炎症の誘発、腫脹壊死の特性によって特徴付けられる。さらに最近の報告は、肝臓細胞がさらにアポトーシスによって死に、これらは細胞収縮、非損傷細胞オルガネラを用いたアポトーシス体の形成及び炎症性応答の非存在によって形態学的に特徴付けられることを示す。

40

50

## 【 0 1 5 0 】

実際に、I R 障害の副作用を少なくすることにより、肝臓移植を首尾よく受け得る患者の数が顕著に増える。細胞死を減らし、及び/又は臓器再生を高める薬理的介入は、肝臓移植、血管排除を用いた肝臓手術及び外傷における臨床結果を向上させ、それ故に、宿主/患者の罹患率及び死亡率を減らすことができる治療的アプローチを表す。本発明の化合物は、前述の状態を治療するために有益である。

## 【 0 1 5 1 】

3. 脳梗塞。発作及び脳血管性疾患は、U S において罹患率及び死亡率の主な原因であり：少なくとも600,000のアメリカ人が1年間に発作を起こし、約160,000人のアメリカ人が死に至っている。発作の病態生理学的基礎に対する研究は、予防及び治療のための新規なパラダイムを作るが、これらのアプローチの解釈の優れた臨床結果への変換は非常に遅い。予防ストラテジーは、リスク因子、例えば、糖尿病、高血圧、心血管疾患、及びライフスタイルを減少又は制御することに主に集中し；重篤な狭窄症をもつ患者において、頸動脈血管内膜切除術が示されてもよい。能動脈血管形成術は調査において使用されるが、冠状血管形成術後に高い再狭窄速度が観察されることは、このアプローチが多く数の患者について受け入れられないリスクを持ち得ることを示唆する。治療ストラテジーは、虚血性半影における障害、梗塞症を取り巻く可逆的に損傷した組織領域を減らすための急性治療に主に集中する。血栓崩壊治療は、虚血性半影に対するかん流を高めることが示されているが、梗塞の発病の3時間以内に投与されなければならない。虚血に対する特定の組織応答をブロックする数種の神経保護剤が見込みがあるが、臨床的使用のために承認されたものはない。これらの治療アプローチは虚血性半影における損傷を制限するが、それらのアプローチは閉塞した動脈に起因する不十分な血液供給の問題に対処しない。代替のストラテジーは、虚血性領域中の側枝血管の形成を誘発することであり；これは慢性的な虚血性状態において天然に生じるが、治療的血管形成を介する血管新生の刺激は強力な治療的利点を有する。

## 【 0 1 5 2 】

撮像における近年の進歩は、発生する発作の臨床的観察の病態生理学的基礎を確認した。動脈閉塞領域における障害のある大脳血液流(CBF)の分析は、非常に低いCBFの中心領域(虚血性中心)は不可逆的に損傷しているが、CBFがそれほど重篤には減少していない周辺領域又は混合領域(虚血性半影)における損傷は一時的に再かん流によって制限され得るという仮説を支持する。Plateは、近年、治療的な血管形成は発作の治療又は予防のために有用であり得ることを示唆する証拠をまとめた。第一に、発作患者における大脳血管系の分析は、血管密度と生存率との間に強い相関があることを示し、対側性領域と比較して、虚血性半球における微細血管の密度がさらに大きいことを示した。第2に、大脳虚血の実験モデルにおける研究は、脈管形成増殖因子、例えば、血管内皮増殖因子(VEGF)又はHGF/SFの発現が虚血性脳組織において迅速に誘発されることを示す。第3に、VEGF又はHGF/SFの投与は、動物モデルにおける神経損傷及び梗塞の体積を減らすことができる。同様の証拠が、抹消及び心筋の虚血を治療するための治療的血管形成を進歩させるための論理的根拠を提供し、これは、ヒトにおける初期研究における臨床的向上を与えるために示された。本発明の化合物は、前述の状態を治療するために有益である。

## 【 0 1 5 3 】

4. 虚血性心臓疾患は、U S における罹患率及び死亡率の主な原因であり、1年あたり数百万人が罹患しており、コストは3000億ドル/年を越えると予想される。多くの薬理的アプローチ及び介入アプローチが開発され、修正可能なリスク因子の減少、改良された再血管新生手順、及び進行を止めるための治療及び/又はアテローム性動脈硬化症の回帰を誘発するための治療を含む、虚血性心臓疾患の治療を向上させた。心筋虚血を治療するための研究の最もさかんな領域は治療的血管形成である。近年の研究は、遺伝子移植によるか又は組み換えタンパク質としてのいずれかの脈管形成増殖因子の投与は、血管新生を介する栄養かん流を増やすという概念を支持する。新規に開発された予備的な側枝血

管は、閉塞したもともとの動脈の周囲に外因性のバイパス導管を構築し、虚血性組織のかん流を高める。脈管形成活性を有する最も研究されたサイトカインのいくつかは、血管内皮増殖因子 ( V E G F )、基本線維芽細胞増殖因子 ( b F G F ) 及び肝細胞増殖因子 / 分散因子 ( H G F / S F ) である。本発明の化合物は、前述の状態を治療するために有益である。

#### 【 0 1 5 4 】

5 . 腎臓疾患。慢性腎臓機能障害は、最終的に腎不全を生じ、診療としての透析を必要とし、唯一の潜在的な治療法として腎臓移植を必要とする、進行性の再生障害である。腎臓機能障害の初期状態としては、虚血、糖尿病、潜在的な心血管疾患、又は特定の化学治療、抗生物質及び放射線造影剤に関連する腎臓毒性が挙げられる。最も最終段階の病的変化としては、広範囲の線維素生成、上皮萎縮、及び腎臓内の炎症性細胞浸潤が挙げられる。

10

#### 【 0 1 5 5 】

急性腎不全は、しばしば、糖尿病又は腎臓虚血、半腎切除のような処置、又は疾患を治療するために投与される治療薬の副作用を含む疾患の合併症である。広範囲に処方される抗腫瘍薬物 c i s - ジアミンジクロロ白金 ( シスプラチン ) は、例えば、不十分な糸状体のろ過を生じる主に腎臓の管状障害の形態における、腎臓毒性及び腎臓機能障害の高い出現率を含む副作用を有する。ゲンタマイシン、アミノグリコシド抗生物質、又はシクロスポリン A、強力な免疫抑制化合物の投与は、同様の腎臓毒性を生じる。これらの有効な薬物の重篤な副作用はこれらの使用を制限する。腎臓機能を保護し、腎臓毒性薬物の投与後の腎臓再生を高める薬剤の開発は、多くの患者、特に悪性腫瘍を有する患者にとって実質的な利点を有し、これらの薬物の最大の治療ポテンシャルを理解することを可能にし得る。本発明の化合物は、上述の腎臓疾患を治療するために有益である。

20

#### 【 0 1 5 6 】

6 . 肺 ( 肺性 ) 繊維症。特発性の肺性繊維症 ( I F F ) は大多数の慢性間質性肺疾患を説明し、1 年あたり 1 0 0 , 0 0 0 について 1 0 . 7 症例の概算発現率を有し、概算死亡率は 5 0 ~ 7 0 % である。I F F は、未知の病因を有する肺中のコラーゲンの異常な析出によって特徴付けられる。病原性続発症の精密な順序は知られていないが、疾患の進行は、上皮の傷害及び活性化、特徴的な上皮下の線維芽細胞 / 筋線維芽細胞病巣の形成、及び過剰な細胞外マトリックス集積を伴う。この病理プロセスの発生は、炎症性応答が先行し、化学誘引物質因子の局所的放出及び細胞表面接着分子の上方調節によって媒介されるマクロファージ及びリンパ球によってしばしば支配される。肺傷害は、間隙性及び肺胞空間内の血管拡張及び血漿タンパク質の漏出現象をもたらす。凝集カスケードの活性化及びフィブリンの析出をもたらす。線維芽細胞は、この一時的なフィブリンマトリックス内に移動し、細胞外マトリックス分子を合成する。非病原性状態において、過剰のフィブリンは、通常、マトリックスメタロプロテアーゼ ( M M P ) の活性化の役割も果たすプロテアーゼであるプラスミンによって分解される。活性化 M M P は細胞外マトリックスを分解し、フィブリン除去に関与し、肺胞空間の間隙を生じ、損傷した組織の最終的な回復を生じる。しかし、病理状態において、これらのプロセスは、肺の構成の進行性及び可逆性の変化をもたらす場合があり、進行性の呼吸機能不全を生じ、比較的短期間でほぼ例外なく末期的な結果を生じる。繊維症は、種々の肺障害の最終的な通常の経路であり、この背景において、肺性繊維症の診断は、異常な修復の複雑なプロセスの発生において進行した段階の認識を暗示する。多くの研究が繊維化応答を開始についての炎症性機構に集中しているが、細胞外マトリックスの合成及び分解は疾患の中心的事象を表す。このプロセスは、治療的介入の非常に魅力的な部位を表す。

30

40

#### 【 0 1 5 7 】

I F F の経過は、症状の発生から 3 ~ 8 年以内に死に至る進行性の呼吸機能不全によって特徴付けられる。一般的に間隙性肺疾患の管理、特に特発性の肺性繊維症の管理は困難であり、予測できず、満足できないものである。炎症を回復させ、軽減し、疾患の進行を止め、長く生存させるための抗炎症性治療を使用しようとする試みがなされた。コルチコ

50

ステロイドは最も頻繁に使用される抗炎症性薬剤であり、40年以上にわたってIFFの治療の主力薬剤であったが、このアプローチの効力はわかっておらず、毒性が相当ある。適合した患者のコルチコステロイド処理の用量及び持続時間を変えて比較した研究結果はない。治療効力の観察は、異種の患者集団、通常の間隙性肺炎以外の他の病歴を有する患者を含むこと、客観的に立証された終点がないこと、及び「応答」についての異なる判断基準を含むいくつかの因子によって不明瞭となっている。アザチオプリン及びシクロホソハミドのような細胞毒性薬物はさらに、低用量の経口コルチコステロイドと組み合わせて使用されていた。このような治療の結果は、なんら向上がみられないものから、生存を顕著に延ばしたものでまで様々である。結局、肺繊維症の現在利用可能な治療は部分的にしか最適化されていない。潜在的な新規治療は、肺性繊維症の動物モデルの使用及び炎症性反応の細胞生物学及び分子生物学の近年の進歩から明らかになってきた。このような治療は、サイトカイン、オキシダント及び繊維化反応中に合成される増殖因子の使用を含む。治療のための新しいストラテジーの使用にもかかわらず、間隙性肺疾患を有する患者の最終的な予後は定量的にはほとんど変わらず、生存集合は最近の30年でほとんど変化していない。インターフェロン（IFN）は患者によってはIFFの治療に有効な場合もあるが、その役割は議論の余地がある。文献には、IFN- $\gamma$ が珪肺における小さな気道疾患に関与する場合があることが示されている。他の文献には、IFN- $\gamma$ がブレオマイシンにより誘発される肺性炎症及び繊維症を媒介することが示されている。肝細胞増殖因子（HGF）（分散因子（SF）としても知られる）は、抗繊維化薬剤の買い垂れつのための魅力的な標的であることがわかってきた。本発明の化合物は、他の繊維化疾患の中でも、上述の状態の治療のために有益である。

10

20

#### 【0158】

##### 例示的なアッセイ

上述の障害及び疾患に対する本発明の化合物の効力、又はそれらが予防又は治療のための利点であるという可能性は、インビトロで評価される生化学的影響及び培養中の細胞に対する影響から疾患のインビボモデルにわたる種々の研究により示されてもよく、疾患の直接的な臨床的発現を観察し測定することもでき、又は疾患の開始又は進行に関与することが確立されている初期の構造的事象及び/又は機能的な事象を観察し測定することもできる。本発明の化合物の陽性の効果は、多くの疾患及び障害について、このような種々のアッセイ及びモデルにおいて示された。当業者は、本発明の化合物がHGF/SF模倣物であるか否か、及びHGF/SFと同じ様式で治療的に有用であるか否か、又はアンタゴニストであるか否か、及びHGF/SFの活性が所望ではないか又は阻害されていることが有用であるか否かを、本明細書中に記載される誘導にしたがって容易に決定することができる。

30

#### 【0159】

##### 1. 増殖及び分散のインビトロ刺激

a. 内皮細胞増殖。本発明の化合物によるヒト臍静脈内皮細胞及びサル気管支上皮細胞（ $[^3\text{H}]$ -チミジン取り込み）の増殖は、HGF/SFの場合と似た応答を生じる。

#### 【0160】

b. 腎臓細胞の分散。培養されたMDCK細胞の分散能力は、HGF/SF活性を有する化合物において特に高い。本発明の化合物はHGF/SFと似た様式でMDCK細胞を分散させる。

40

#### 【0161】

##### 2. 細胞信号伝達

a. c-metのホスホリル化。ヒト臍静脈内皮細胞（HUVEC）及びMDCK細胞の両方において、本発明の化合物は、HGF/SFと似た用量依存様式でc-metのホスホリル化を誘発する。ホスホリル化c-metの免疫沈降の後、SDS-PAGE及び化学蛍光検出によってアッセイが行われ、全c-metが標準化される。

#### 【0162】

b. 本発明の化合物及びHGF/SFによって誘発される細胞内信号伝達。HUVEC

50

において、上記化合物は、HGF/SFと似た細胞外レセプターキナーゼ（ERK）のホスホリル化（免疫沈降の後、SDS-PAGE及び化学蛍光によって決定されるような）を誘発する。それに加えて、ホスホイノシチド 3-キナーゼインヒビターワートマニン及びAktインヒビターは、化合物誘発性及びHGF/SF誘発性の内皮細胞増殖を防ぎ、このことは、本発明の化合物及びHGF/SFの両方が同じ細胞内信号伝達経路を介して生物学的影響を与えていることを示唆する。

#### 【0163】

c. HGF及び本発明の化合物は内皮細胞中の酸化窒素の生成を刺激する。HUVECを、ピヒクル、HGF/SF、本発明の化合物、又はSNAPのいずれかとともに24時間インキュベートし、酸化窒素感受性の蛍光指示薬DAF2-DAを入れ、レーザースキャニング共焦点顕微鏡を用いて撮像する。HGF/SF、本発明の化合物及びSNAPは全て、酸化窒素の顕著な生成を示す傾向の顕著な増加を生じる。

10

#### 【0164】

##### 3. 抗アポトーシス活性

a. HGF/SF及び本発明の化合物は、培養された細胞株中で顕著な抗アポトーシス活性を有する。HGF/SFと同様に、上記化合物は、MDC細胞においてアドリアマイシン誘発性アポトーシスを顕著にブロック可能である。HGF/SF又は上記化合物のいずれかをを用いた前治療は、HUVEC及びMDC細胞株の両方の細胞生存度を顕著に高める。

#### 【0165】

b. c-metレセプターでトランスフェクトされたNIH-3T3細胞におけるアポトーシスからの保護。c-metレセプターについて遺伝子でトランスフェクトされたNIH-3T3細胞について、HGF/SF及び本発明の化合物がアドリアマイシン誘発性アポトーシスから細胞を保護する能力を比較する（MTTアッセイ）。c-metレセプターを持っていないトランスフェクトされていない細胞における化合物によるアポトーシスの保護は見られず、このことは、HGF/SF及び本発明の化合物の細胞保護作用のためにc-metが必要であることを示す。

20

#### 【0166】

##### 4. 血管形成

a. 大動脈輪アッセイ。ラット由来の胸郭大動脈輪を、Matrigelに埋め込み、HGF/SF又は本発明の化合物の存在下又は非存在下で5日間増殖させた。本発明の化合物を用いた治療により、HGF/SFを用いた場合に見られるのと同様な輪の過剰増殖の増加を生じる。

30

#### 【0167】

b. インビボMatrigelアッセイ。本発明の化合物又はピヒクルと混合したMatrigelをC57BL/6マウスの腹部皮下組織に注射する。10日後に収集し、本化合物がMatrigel断片内で血管形成を誘発していることがわかり、このことは、本化合物がインビボで血管新生効果を持ち得ることを示す。

#### 【0168】

c. マウス後肢虚血モデル。マウス後肢虚血モデルにおいて、本発明の化合物を用いた治療により、後肢の流量の大きな回復（レーザードップラーイメージングによって測定されるような）が得られる。改良された血流は、虚血性筋肉における毛細血管の数の増加と関連する。

40

#### 【0169】

d. 非肥満性糖尿病（NOD）マウスにおける後肢虚血。後肢虚血をもつ雌NODマウスにおいて、後肢の血流量（レーザードップラーイメージングによって測定される）は、本発明の化合物の投与によって回復を示す。

#### 【0170】

e. 皮膚全体の厚みの創傷における血管形成。ブタの皮膚全体の厚みの創傷において、本発明の化合物又はAd5-HGF/SF（HGF/SFについての遺伝子を発現するア

50

デノウイルスベクター)で処理した後に、毛細血管の数の顕著な増加が観測される。

#### 【0171】

##### 5. 肝臓疾患

a. 肝臓星細胞における抗繊維化活性。HGF/SF又は本発明の化合物で処理される血清枯渴させた(活性化)LX2細胞(固定化されたヒト肝臓星細胞株)は、コラーゲンI mRNA発現の減少を示し、顕著な抗繊維化活性に関連する他の繊維化マーカー遺伝子の発現の減少を示す。

#### 【0172】

b. 肝臓疾患の終点。チオアセトアミド(TAA)誘発性肝臓繊維症のラットモデル及び繊維症のラット胆管結さつモデルは、以下の機能的試験及び組織学的試験のパネルにおいて、本発明の化合物によって改良を示した: 全体的な形態、重量、門脈の圧力、腹水、酵素(AST, ALT)の存在、コラーゲン含量、間隙性繊維症及び - 平滑筋アクチン及びMMP-2。

#### 【0173】

##### 6. 腎臓機能障害に対する保護

a. 臨床モデル: 動脈閉塞。一過性の片側性腎臓動脈閉塞のマウスモデルにおいて、雄ICRマウスを麻酔し、左腎臓の動脈を微小血管クランプで閉塞させた。30分後、クランプを外し、腎臓を再かん流させた。再かん流10分後に、非虚血性の対側性腎臓を切除した。殺す日まで、動物をビヒクル又は本発明の化合物(1mg/kg、腹腔内)で毎日治療した。血清クレアチニン、BUN及び尿タンパク質レベルを虚血の1日後、4日後及び7日後に測定し、これらの結果を使用して、本発明の化合物が損傷した腎臓の機能を回復させる能力を決定した。さらに重篤な腎臓障害を作り出すために、動物を45分間虚血させた。

#### 【0174】

b. HgCl<sub>2</sub>誘発性腎臓傷害に対する保護。試験において、マウスに用量のHgCl<sub>2</sub>(7mg/kg、皮下)を注射し、治療グループに分けた。第1のグループの動物は、ビヒクル又は本発明の化合物(1mg/kg、腹腔内)を毒注射の日及びその3日後に与え、4日目に安楽死させた。HgCl<sub>2</sub>注射前、2日目及び4日目に集めた血液サンプルを血清クレアチニンについて分析した。第2のグループにおいて、毒注射の1日後にビヒクル又は化合物を用いた治療を始め(すなわち、24時間遅れの治療)、6日目まで毎日治療した。マウスを7日目に安楽死させた。HgCl<sub>2</sub>注射前、4日目及び7日目に集めた血液サンプルを血清クレアチニン及びBUNについて分析した。陽性の臨床活性を示すために血清クレアチニン、BUN、及び管状壊死の進行を測定した。

#### 【0175】

c. 尿管障害に対する保護。尿管障害に対する二次的な腎臓障害に対する本発明の化合物の効果を一過性の片側性腎臓動脈閉塞のマウスモデルで試験した。片側性尿管閉塞を2週間受けたマウス由来の腎臓を、障害の組織学的事象及び化合物治療による保護について試験した。フィブロネクチン、増殖細胞核抗原、及びTUNELについて(アポトーシスの評価のために)免疫組織化学的染色を行った。三色染色も行って、間隙性繊維症の指標としてのコラーゲン形成の程度を評価した。

#### 【0176】

##### 7. 脳梗塞/発作

a. 脳組織における神経保護効果。24時間の中大脳動脈閉塞(MCAO)によってラットにおいて脳梗塞を誘発させた。- 24時間、0時間及び8時間に、試験化合物又はビヒクルを2mg/kg腹腔内投与した。次いで、脳の一部分の細胞死について、テトラゾリウム化合物(2, 3, 5-トリフェニル-2H-テトラゾリウムクロリド又はTTC)を用いて染色することにより決定した。正常なラットの脳はTTCの還元起因して赤色に染まるが、死細胞を含有する領域は白色である。

#### 【0177】

##### 8. 心筋層の梗塞

a. 本発明の化合物が心筋層の梗塞のラットモデル（上述のような）のアポトーシスを阻害する能力。左冠状動脈の結さつを受けたラット由来の心臓を化合物（又はビヒクルコントロール）を直接注射して治療し、24時間後に切断しTUNEL染色した。化合物で治療したラットにおいて、アポトーシス核の数が顕著に減少する。

【0178】

b. 臨床モデル。ラット虚血モデルにおいて、前側の下行動脈閉塞によって心筋層の梗塞を誘発させた。陽性TUNEL染色における増加によって梗塞を証明し、後期アポトーシスにおけるDNAフラグメント化を示した。本発明の化合物を用いた治療は、TUNEL染色の程度を大きく減少させた。

【0179】

#### 9. 移植及び臓器保存

a. 移植のために取り出し移動する臓器及び組織の生存度を、ウィスコンシン大学（UW）の冷貯蔵溶液（100mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、5mM  $\text{MgSO}_4$ 、100mMカリウムラクチオネート、1mMアロピュリノール、3mMグルタチオン、5mMアデノシン、30mMラフィノース、50g/Lのヒドロキシエチルデンプン、40ユニット/Lのインスリン、16mg/Lのデキサメタゾン、200,000ユニット/Lのペニシリン、pH7.4；320~330mOsm）のような貯蔵溶液中に浸し、移動することによって現在は最適に維持している（Ploeg RJ, Goossens D, Vreugdenhil P, McAulity JP, Southard JH, Belzer FO. Successful 72-hour cold storage Kidney preservation with UW solution. Transplant Proc. 1988 Feb; 20(1 Suppl 1): 935-8）。移植された臓器及び組織の生存度をさらに高め、アポトーシスを阻害し、それらの血管新生を促進するために、1つ以上の本発明の化合物をこれら又は任意の他の貯蔵溶液中に含有させてもよく、ドナー又はドナー臓器に取り出す前にかん流させてもよく、移植された臓器又は移植部位に全身的及び/又は局所的に受容体に投与してもよい。

【0180】

#### 10. 肺繊維症

肺性繊維症に対するC6の効果を評価するために、ブレオマイシン誘発性肺障害の十分に確立されたマウスモデルを使用した。雄C57BL/6マウス（20~30g、n=10/グループ）をブレオマイシン（0.06U/20グラム体重）又は食塩水で気管内投与して治療した。ブレオマイシン治療したマウスを2つのグループに分けた。12日目に殺すまで、本発明の化合物（1mg/kg、腹腔内）又はビヒクルを毎日投与した。このマウス由来の右の肺サンプルを分析のために取り出した。組織を切断し、改良されたMasson三色で染色し、間隙性繊維症について分析した。Ashcroftスケールを使用して、各標本について2人の組織学者によって独立して数値化し、それぞれのスコアの平均を繊維化スコアとし、数値化した繊維化スコアを得た。

【0181】

#### 11. 真性糖尿病

a. 本発明の化合物は糖尿病マウスにおける高血糖症を減少させる。

【0182】

正常なCD-1マウスに100mg/kgストレプトゾトシン（STZ）を静脈注射して高血糖症（糖尿病）の進行を誘発させた後、血中グルコースを1週間測定した。STZ注射した日から、動物を試験化合物2mg/kg又はビヒクルで毎日治療した。Ascensia ELITE血液グルコース試験片（Bayer）を用いてグルコースサンプルを尾の静脈から7日目に採取し、血中グルコース濃度をグルコースメーター（Bayer）によって決定した。血中グルコースレベルの顕著な増加によって示されるようなSTZで誘発された糖尿病を正常なマウスと比較した。本発明の化合物は血中グルコースレベルを下げた。

【0183】

本明細書中の例示において詳細に説明されるように、インビトロで化合物が他のHGF / SF様活性の中で細胞増殖を刺激する能力を決定するためのアッセイにおいて、特定の  
本発明の化合物は 50  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値を示した。特定の他の実施形態では、本発明の  
化合物は 40  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は  
30  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 20  $\mu$ Mの  
ED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 10  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値  
を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 7.5  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値を示す。  
特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 5  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実  
施形態では、本発明の化合物は 2.5  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態で  
は、本発明の化合物は 1  $\mu$ MのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の  
化合物は 750 nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は  
500 nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 250  
nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 100 nMのE  
D<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 75 nMのED<sub>50</sub>値を  
示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 50 nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定  
の他の実施形態では、本発明の化合物は 40 nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施  
形態では、本発明の化合物は 30 nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、  
本発明の化合物は 20 nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化  
合物は 10 nMのED<sub>50</sub>値を示す。特定の他の実施形態では、本発明の化合物は 5  
nMのED<sub>50</sub>値を示す。

【0184】

特定の他の実施形態では、特定の発明の化合物はHGF / SFアンタゴニスト活性を  
有し、HGF / SF活性を調整する能力及び / 又はHGF / SFを拮抗する能力を有する  
化合物を同定するための当該技術分野で公知の利用可能なアッセイのいずれか1つにおい  
てアッセイされてもよい。例えば、アッセイは細胞内又は非細胞内、インビボ又はインビ  
トロ、高スループット又は低スループット形態等であってもよい。

【0185】

特定の目的を有する特定の発明の化合物としては、以下のHGF / SFアンタゴニスト  
活性を有するものが挙げられる：

- ・ HGF / SF活性を調整する；
- ・ HGF / SF活性を拮抗する能力を示す；
- ・ 細胞増殖を阻害する；
- ・ アポトーシス活性を示す；
- ・ 抗脈管形成活性を示す；及び / 又は
- ・ HGF / SF誘発性障害の治療のために有用である。

【0186】

このようなアッセイは、例えば、

1. 増殖不全の細胞増殖の阻害
2. 分散 / 転移の阻害
3. 炎症性関節疾患モデル
4. 慢性関節リウマチモデル

である。

【0187】

HGF / SFアンタゴニスト活性を有する化合物の臨床的使用

過剰増殖性障害。癌、炎症性関節及び皮膚疾患、例えば慢性関節リウマチ、糖尿病性網  
膜障害の結果としての眼の血管新生を含む増殖不全疾患のような異常又は過剰な細胞増殖  
が病理の原因である他の症例において、細胞増殖の抑制は、これら及び他の状態の治療に  
おいて所望の目標である。それぞれの症例において、増殖を促進又は抑制するための治療  
は、特定の持続期間について局所的に有利ではあり得るが、全身的には有利ではなく、増  
殖を調整する治療は、適切に適用されなければならない。特定の発明の化合物は、癌及

び他の増殖不全疾患及び状態の治療のために有益である。特定の実施形態では、HGF / SF 活性を拮抗する本発明の化合物はこの目的のために使用されてもよい。

【0188】

本発明のHGF / SF アンタゴニスト化合物を用いた予防又は治療で修復可能な状態及び疾患としては、限定されないが、異常な血管又は細胞増殖が生じるものが挙げられる。このような状態及び疾患としては、癌及び乾癬を含む増殖不全疾患、アテローム性動脈硬化症及び慢性関節リウマチ及び糖尿病性網膜障害の結果としての眼の血管新生のような細胞の増殖によって特徴付けられる種々の炎症性疾患、細胞増殖の抑制が、これら及び他の状態の治療において所望の目標であるものが挙げられる。本発明の特定の化合物が剤棒について抗増殖活性及び抗脈管形成活性を有することがわかったため、両方の活性は例えば、固体腫瘍の治療において有益である場合があり、ここで、増殖不全細胞及びそれによって励起されて高められた腫瘍脈管構造は、本発明の薬剤によって阻害するための標的である。いずれの場合においても、増殖を促進又は抑制するための治療は、特定の持続期間について局所的に有利ではあり得るが、全身的には有利ではなく、増殖を調整する治療は、適切に適用されなければならない。本発明は、特定の効果を達成するために、罹患組織及び臓器にこのような化合物を局所的に送達することを含む。

10

【0189】

分散因子(HGF / SF)、及びそのレセプターc - Metの発現は、しばしば、グリオーマを含むヒト腫瘍の悪性進行(転移)に関連する。実験的なグリオーマ中のHGF / SFの過剰発現は、腫瘍原性及び腫瘍に関連する血管形成(すなわち、新しい血管の成長)を高める。さらに最近の研究は、ヒト神経グリア芽細胞腫がHGF / SF - c - Met依存性であり、内因性HGF / SF又はc - Met発現の減少が腫瘍増殖及び腫瘍原性をもたらす場合があることを示した。従って、上に特徴付けられるような化合物を用いたHGF / SF - c - Met信号伝達経路の標的化は、腫瘍の進行を制御する重要なアプローチである。

20

【0190】

本発明に従って治療可能な癌、腫瘍、悪性腫瘍、新生物、及び他の増殖不全疾患の例としては、白血病、例えば、骨髄性白血病及びリンパ性類白血病、リンパ腫、骨髄増殖性疾患、及び固体腫瘍、例えば、限定されないが、肉腫及び単純癌、例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、滑膜腫、中皮腫、Swingの腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸肉腫、脾臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎臓細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、精上皮腫、Wilmsの腫瘍、子宮癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞癌、膀胱癌、上皮癌、グリオーマ、神経膠星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭管腫瘍、上衣細胞腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、オリゴデンドログリオーマ、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、及び網膜芽細胞腫が挙げられる。

30

【0191】

本発明はさらに、非悪性腫瘍及び不適切な細胞又は組織の増殖が関与する他の障害を、本発明の治療的に有効量の薬剤を投与することによる治療に関する。例えば、特に頭蓋部位において、本発明が動静脈の(AV)奇形の治療のために有用であることが考えられる。本発明はさらに、乾癬、炎症及び血管増殖；良性前立腺肥大によって特徴付けられる皮膚状態、炎症及び可能な血管増殖に関連する状態；及び皮膚のカビ感染を治療するために使用されてもよい。他の増殖不全障害の治療がさらに考えられる。上記薬剤は、いば、あざ、黒あざ、母斑、懸垂線維腫、脂肪腫、血管腫を含む脈管腫、及び化粧又は他の目的のための他の皮膚病変を除去するために局所的に使用されてもよい。

40

【0192】

上に注記されるように、本明細書中の化合物の他の使用は、例えば、動物畜産の領域において、及び再生生物学の分野において、進行するエンブリオの数を減らすための；特にペットのような家畜及び家庭用動物のための堕胎薬として、及び生化学的去勢術を達成す

50

る手段として、ヒト又は動物における組織又は臓器の意図的な切除又は破壊を含む。

【 0 1 9 3 】

上述のように、糖尿病性網膜障害の結果としての眼の硝子体液の血管新生は失明の主な原因であり、このような血管新生の阻害が望ましい。血管新生が望ましくない他の状態としては、特定の慢性炎症性疾患、特に炎症性関節及び皮膚疾患だけでなく、増殖性応答が生じ、病理の全ての一部分の原因となる他の炎症性疾患が挙げられる。例えば、乾癬は、突出表皮肥厚及び真皮乳頭における血管新生によって特徴付けられる一般的な炎症性皮膚疾患である。おそらく増殖因子の結果としての平滑筋細胞の増殖は、アテローム性動脈硬化症におけるマクロ脈管構造の狭化及び閉塞における因子であり、数例を挙げると、心筋虚血、アンギナ、心筋層の梗塞、及び発作の原因である。抹消血管疾患及び閉塞性動脈硬化は炎症性部分を含む。

10

【 0 1 9 4 】

さらに、本明細書中で特徴付けられるような抗増殖性化合物又は抗脈管形成化合物を用いた組織又は均一な臓器の局所的な切除は、特定の中樞神経系疾患又は危険な侵襲性手順を必要とし得る状態の治療における使用が見出されており；化粧的に望ましくない皮膚の病変の除去は、本発明の抗増殖性薬剤のためのさらなる標的である。再生生物学において、このような抗増殖性薬剤は、特に家畜及び家庭用動物における使用のために、墮胎薬又は非外科的な去勢として使用されてもよい。本発明の薬剤の使用の単なる具体例も存在する。

【 0 1 9 5 】

20

薬学的使用及び治療方法

上に記載されるように、本明細書中に記載されるような特定の化合物は、一般的に HGF / SF 活性の調整剤としての活性を示す。より特定的には、本発明の化合物は、HGF / SF 活性を拮抗させる能力を示す。従って、特定の実施形態では、本発明の化合物は、特に抗繊維化及び抗アポトーシス活性において、HGF / SF 又はそれらの活性が治療的に有用な役割を有する多くの状態又は疾患のいずれかを治療するために有用である。従って、本発明の化合物は、HGF / SF が有益な役割を有する任意の状態、疾患又は障害を治療するために有用である。

【 0 1 9 6 】

それ故に、本発明の別の態様では、HGF / SF 活性に関連する障害を治療するための方法が、本明細書中に記載されるような治療的に有効量の式 (I)、(II) 又は (III) の化合物をそれらを必要とする被検体に投与する工程を含んで提供される。特定の実施形態では、HGF / SF 活性に関連する障害を治療するための方法が、治療的に有効量の本発明の化合物、又は本発明の化合物を含む薬学的組成物を、所望の結果を達成するのに必要な量及び時間で、それらを必要とする被検体に投与する工程を含んで提供される。

30

【 0 1 9 7 】

特定の実施形態では、本方法は、治療的に有効量の化合物又はそれらの薬学的に許容可能な誘導体をそれらを必要とする被検体（限定されないが、ヒト又は動物を含む）に投与する工程を含む。本発明の化合物の利点が投与のために意図される被検体としては、ヒトに加えて、家畜、家庭用動物、動物園の動物及びペットが挙げられる。

40

【 0 1 9 8 】

上に議論されるように、本発明は、HGF / SF 活性を調整、好ましくは模倣又は拮抗させるために有用な生物学的性質を有する新規化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明の化合物は、治療の促進のための創傷の治療（創傷の治療は、細胞増殖、特に血管細胞の増殖を促進することによって促進される場合がある）、慢性心臓虚血又は心筋層の梗塞の結果としての心筋層のかん流の正常化、血管閉塞後の側副血管の進行又は進行の増加、又は虚血性組織又は臓器、繊維化疾患、繊維症及び肝硬変を含む肝臓疾患、肺繊維症、腎不全、腎臓繊維症、脳梗塞（発作）、真性糖尿病、及び接木又は移植した組織又は臓器の血管新生の治療のために有用である。本発明の化合物が有用であることがわかり得る腎臓状態としては、以下のものが挙げられる：造影剤による腎障害；腎臓障害に対する二

50

二次的な繊維症；腎臓外傷及び移植のための指標；慢性糖尿病及び／又は高血圧に対する二次的な腎不全。

【 0 1 9 9 】

従って、上に記載されるように、本発明の別の態様では、HGF / SF 活性に関連する障害を治療するための方法が、本明細書中に記載されるような治療的に有効量の式 ( I )、( I I ) 又は ( I I I ) の化合物をそれらを必要とする被検体に投与する工程を含んで提供される。特定の目的を有する特定の実施形態では、本発明の方法は、HGF / SF アゴニスト又は模倣物の場合には、肝臓疾患、発作、心筋層の梗塞及び他の虚血性又は繊維化疾患；HGF / SF アンタゴニストの場合には、癌又は他の増殖不全疾患の治療のために使用される。特定の実施形態では、式 I I の化合物はHGF / SF アゴニスト又は模倣物であり、特定の他の実施形態では、式 I I の化合物はアゴニストである。さらに他の実施形態では、式 I I の特定の化合物はアンタゴニストである。別の態様では、アゴニストは移植のために同定された臓器及び組織を保存するために使用されてもよく、ドナーに注入してもよく、取り出された臓器又は組織にかん流させてもよく、又は浴として提供されてもよく、受容体に投与されてもよい。本発明の方法に従って、化合物及び組成物が、HGF / SF 又はそれらの活性が治療的に有用な役割を有する状態又は疾患を治療するために有効な投与量及び投与経路を用いて投与されてもよいことが理解される。従って、本明細書中で使用される場合、「有効量」との表現は、HGF / SF 活性（例えば、模倣HGF / SF 活性）を調整し、治療効果を示すのに十分な量の薬剤を指す。必要とされる実際の量は、種、年齢及び被検体の一般的な状態、感染の重篤度、特定の治療薬剤、投与様式及び／又は投与経路等に依存して、被検体ごとに変動する。本発明の化合物は、好ましくは、投与しやすく均一に投与できる投薬単位形態に配合される。本明細書中で使用される場合、「投薬単位形態」との表現は、治療される患者のために適切な治療薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかし、本発明の化合物及び組成物の1日あたりの使用量が音波医療判断の範囲の外科医が注意することによって決定されることが理解される。任意の特定の患者又は生物のための特に治療的に有効な用量は、治療される障害及び障害の重篤度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別及び食事；投与時間、投与経路、及び使用される特定の化合物の排出速度；治療時間；使用される特定の化合物と組み合わせる又は同時に使用される薬物；及び医療分野において周知の同様の因子を含む、種々の因子に依存する。

【 0 2 0 0 】

さらに、所望の用量で適切な薬学的に許容可能なキャリアと配合した後、本発明の薬学的組成物は、治療される疾患又は障害の重篤度に依存して、ヒト及び他の動物に、経口、直腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、皮下、皮内、眼球内、局所的に（粉末、軟膏、又は滴によるような）、頬、経口スプレー又は鼻スプレー等として投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、被検体の体重1 kg あたり1日に、日に1回以上、非経口投与について、約0.001 mg / kg ~ 約50 mg / kg、好ましくは約0.1 mg / kg ~ 約10 mg / kg の投薬レベルで投与されてもよいが、又は経口投与について、好ましくは約1 mg / kg ~ 約50 mg / kg、さらに好ましくは約10 mg / kg ~ 約50 mg / kg 投与されてもよい。0.001 mg / kg より少ない投薬量又は50 mg / kg より多い投薬量（例えば50 ~ 100 mg / kg）を被検体に投与することもできることが理解される。特定の実施形態では、化合物は経口又は非経口で投与される。

【 0 2 0 1 】

さらに、1つ以上の本発明の化合物を含む薬学的組成物はさらに、本発明の化合物との共投与が治療的に有益である他の化合物又は薬剤を含有してもよい。多くの薬学的薬剤は、本発明の化合物も有益である疾患有益である障害の治療において使用され、投与のために共に配合されてもよい。相乗作用の配合物はさらに本明細書中に包含され、ここで、本hつ名の少なくとも1つの化合物と少なくとも1つの他の化合物との組み合わせは、それぞれを単独で与えるよりもさらに有益に作用する。本発明の化合物と治療的に合わされて

もよい薬学的薬剤の非限定例としては、以下のものが挙げられる（このような組み合わせで治療される疾患又は状態の非限定例は括弧中に示される）：抗ウイルス剤及び抗繊維化剤、例えばインターフェロン（Ｂ型肝炎、及びＣ型肝炎）、インターフェロン及びリバビリンの組み合わせ（Ｃ型肝炎）、ラミブジン（Ｂ型肝炎）、アデフォビルジピボキシル（Ｂ型肝炎）、インターフェロン（特発性の肺性繊維症、肝臓繊維症、及び他の臓器における繊維症）；抗凝血剤、例えば、ヘパリン及びワーファリン（虚血性発作）；抗血小板物質、例えば、アスピリン、チクロピジン及びクロピドグレル（虚血性発作）；再生に関与する他の増殖因子、例えば、VEGF及びFGF及びこれらの増殖因子の模倣物；抗アポトーシス剤；及び運動剤及び形態発生剤。

#### 【０２０２】

##### 治療キット

他の実施形態では、本発明は、本発明に従う方法を簡便及び有効に実行するためのキットに関する。概して、薬学的パック又はキットは、本発明の薬学的組成物の成分の１つ以上で満たされた１つ以上の容器を含む。このようなキットは、錠剤又はカプセルのような固体経口形態の送達に特に適している。このようなキットは、好ましくは多くの投薬単位を含み、さらにそれらの意図される使用の順序に配置された用量を有するカードを含んでもよい。所望な場合、例えば番号、文字、又は他のマーキングの形態で、又は用量を投与し得る治療スケジュールにおける日を示すカレンダーが挿入された状態で、記憶の補助が与えられ得る。あるいは、プラセボ投薬、又はカルシウム補助食品は、薬学的組成物の投薬と同じか又は区別できる形態のいずれかで、キットに提供されるように含むことができ、投薬は毎日行われる。任意で、このような容器に関連するものは、ヒト投与のための薬剤としての承認を反映して、製造、薬学的製品の使用又は販売を規制する政府当局によって規定された形態で見出すことができる。

#### 【０２０３】

##### 等価物

以下に示す代表的な例は、本発明の説明を補助することが意図されており、本発明の範囲を限定するとみなされるべきではない。実際に、本発明に種々の改変及びそれらの多くのさらなる実施形態は、本明細書中に示され記載されるものに加えて、以下の実施例及び本明細書中で引用される科学文献及び特許文献に対する参考文献本文の内容全体から当業者に明らかになる。これらの引用される参考文献の内容が、当該技術分野の技術状態の説明を補助する参考文献として本明細書中に組み込まれることがさらに理解されるべきである。

#### 【０２０４】

以下の実施例は、種々の実施形態及びそれらの等価物において本発明の実施に適応し得る重要なさらなる情報、例示及び誘導を含有する。

#### 【０２０５】

##### 例示アッセイ

本発明の化合物及びそれらの調製物は、これらの化合物が調製又は使用されるいくつかのプロセスを例示する実施例によってさらに理解できる。しかし、これらの例は本発明を限定するものではない。現在知られているか又は将来開発される本発明の変形は、本明細書及び特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲内にあるとみなされる。

#### 【０２０６】

##### １）合成方法の一般的な記載：

熟練者は、合成ストラテジー、保護基、及び本発明の化合物の合成のために有用な他の物質及び方法についての誘導のために、本明細書中に含有される情報と組み合わせて、低分子化学の十分に確立された文献を有している。

#### 【０２０７】

本明細書中に引用される種々の引用文献は、本明細書中に記載される本発明の化合物又は関連中間体の調製についての役立つ背景情報、及び配合物、使用及び目的であり得るこのような化合物の投与についての情報を提供する。

## 【0208】

さらに、熟練者は、種々の例示的な化合物及びそれらの中間体に関する本文献に提供される特定の誘導及び実施例に指向する。

## 【0209】

本発明の化合物及びそれらの調製物は、これらの化合物が調製又は使用されるいくつかのプロセスを示す実施例によってさらに理解することができる。しかし、これらの実施例は本発明を限定しないことが理解される。現在知られているか又は将来開発される本発明の変形は、本明細書及び特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲内にあるとみなされる。

## 【0210】

本発明に従って、任意の利用可能な技術が使用され、本発明の化合物又はそれらを含む組成物を製造又は調製するために使用することができる。例えば、以下に詳細に議論されるような種々の液相合成方法が使用されてもよい。あるいは又はさらに、本発明の化合物は、種々のコンビナトリアル技術、並行合成及び/又は固相合成方法のいずれかを用いて調製されてもよい。

## 【0211】

種々の本発明の化合物が本明細書中に記載される方法に従って合成できることは、以下に記載されているように理解される。これらの化合物の調製において使用される出発物質及び試薬は、商業的な供給業者（例えば、Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Torrance, CA)、Sigma (St. Louis, MO) から入手可能であるか、又は以下の参考文献 Fieser and Fieser 1991, 「Reagents for Organic Synthesis」 vols 1~17、John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd 1989 「Chemistry of Carbon Compounds」, vols. 1~5 及び補遺、Elsevier Science Publishers, 1989; 「Organic Reactions」, vols 1~40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March 2001, 「Advanced Organic Chemistry」, 5th ed. John Wiley and Sons, New York, NY; 及び Larock 1990, 「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」, 2nd ed. VCH Publishers に記載される手順において当業者に周知の方法によって調製されるかのいずれかである。これらのスキームは、本発明の化合物を合成可能ないくつかの方法の単なる具体例であり、これらのスキームの種々の改変をなすことができ、本開示に関して当業者に示唆される。

## 【0212】

本発明の出発物質、中間体、及び化合物は、ろ過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含む従来の技術を用いて単離及び精製されてもよい。これらの技術は、物理的含量及びスペクトルデータを含む従来の方法を用いて特徴付けられてもよい。

## 【0213】

一般的な反応手順：

特定されない限り、反応混合物は磁気により駆動する攪拌棒を用いて攪拌された。不活性雰囲気は、乾燥アルゴン又は乾燥窒素のいずれかを指す。反応混合物のサンプルを適切に取り出し、薄層クロマトグラフィー、プロトン核磁気共鳴 (NMR) 又は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) のいずれかによって反応をモニターした。

## 【0214】

一般的な作業手順：

特定されない限り、必要な場合、水又は飽和塩化アンモニウム水溶液を用いて、反応混合物を室温又は反応停止時よりも低い温度に冷却した。所望の生成物を、水及び好適な水

10

20

30

40

50

不混和性溶媒（例えば、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジエチルエーテル）との間で分配することによって抽出した。抽出物を含有する所望の生成物を水で適切に洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。抽出物を含有する生成物が残りのオキシダントを含有すると考えられる場合には、上述の洗浄手順の前に、抽出物を亜硫酸ナトリウムの飽和炭酸水素ナトリウム 10 % 水溶液で洗浄した。抽出物を含有する生成物が残りの酸を含有すると考えられる場合には、上述の洗浄手順の前に抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した（所望の生成物自体が酸性を有する場合を除く）。抽出物を含有する生成物が残りの塩基を含有すると考えられる場合には、上述の洗浄手順の前に抽出物を 10 % クエン酸水溶液で洗浄した（所望の生成物自体が塩基性を有する場合を除く）。洗浄後に、抽出物を含有する所望の生成物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いでろ過した。粗生成物を、減圧下、適切な温度（一般的に 45 未満）でロータリーエバポレーションによって溶媒を除去することにより単離した。

10

## 【0215】

一般的な精製手順：

特定されない限り、クロマトグラフィー精製は、単一溶媒又は混合溶媒を溶離液として使用した、シリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィーを指す。溶離液を含有する適切に精製された所望の生成物を合わせ、一定の塊になるまで、適切な温度（一般的に 45 未満）で減圧下で濃縮した。最終化合物を 50 % アセトニトリル水溶液に溶解し、ろ過し、バイアルに移し、高減圧下で凍結乾燥した後、生物学的試験に使用した。

## 【0216】

20

1) 例示的な化合物の合成：

他に示されない限り、出発物質は市販であるか又は当該技術分野で合理的に知られた実験方法を介して容易に入手可能であるかのいずれかである。化合物を合成するための手順及び一般的な誘導は、以下に一般的に記載され、本明細書中のサブ分類及び分類において記載されるとおりである。それに加えて、合成的な誘導は、Kinoshita, M. ら、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 2151~2162; Nat chev, I. A. Tetrahedron 1988, 44, 1511~1522; Almirante, N. ら、Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3287; 及び Bellassoued and Majidi, J. Org. Chem. 1993, 58, 2517~2522（これらの内容全体は参考として本明細書中に組み込まれる）中に見出すことができる。

30

## 【0217】

一置換ピラゾール（C(3) 及び C(5) 互変異性体）

C(3) - 及び C(5) - 置換された 1H - ピラゾール互変異性体が、典型的には、溶液中で迅速に変換する混合物として存在することを当業者は理解する。この迅速なプロトン移動のため、3 - 及び 5 - 置換ピラゾール互変異性体は通常は別個に存在しない。しかし、これらの互変異性体は、1つの形態で優先的に溶液中に存在してもよい。例えば、T. L. Gilchrist, 「Heterocyclic Chemistry」 2nd Edition, Longman Scientific and Technical, 1992; p 287（本明細書中に参考として組み込まれる）を参照。

40

## 【0218】

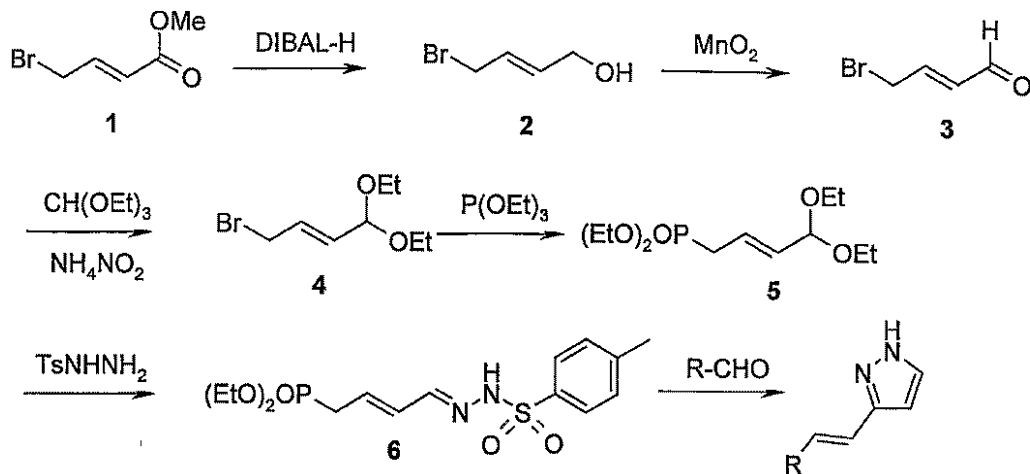
従って、本明細書中に与えられる合成的な誘導は、3 - 及び 5 - 置換ピラゾール互変異性体の両方に関連する。

## 【0219】

特定の例示的な実施形態では、式 (II) の化合物（ $R^3$  が  $-CH=CH-R$  である）は、以下のように調製されてもよい：

## 【0220】

## 【化 6 6】



スキーム 1

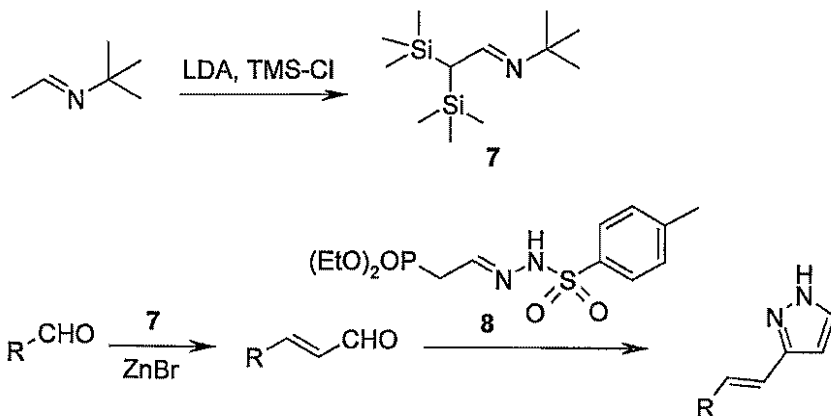
例えば、4 - ブロモクロトンアルデヒド (3) の調製は、文献の方法 (Kinoshita, M. ら、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 2151 - 2162) の改変を用いて達成されてもよい。3 から 4 への変換は、硝酸アンモニウムの存在下でアルデヒド 3 をオルトギ酸トリエチルで処理することを含む、文献 (Natchev, I. A. Tetrahedron 1988, 44, 1511 ~ 1522) に記載される方法を用いて行われてもよい。粗生成物は蒸留によって精製されてもよい。4 から 5 への変換は、Natchev によって記載されるように行われてもよい。上述の場合、生成物は蒸留によって精製されてもよい。5 から最終の所望の試薬 6 への変換は、公知の方法を用いて達成されてもよい (例えば、Almirante, N. ら、Tetrahedron Lett. 1998, 39, 3287 を参照)。

## 【0221】

さらに容易な精製方法及びさらに高い収率を得る代替手順は、スキーム 2 に示される Bellassoued 及び Majidi (J. Org. Chem. 1993, 58, 2517 ~ 2522) によって記載される。0.1 当量の ZnBr の存在下でアルデヒドを試薬 7 で処理し、ビニル性アルデヒド (アクリルアルデヒド) を 65% ~ 95% の範囲の種率で得た。試薬 7 は市販されている。

## 【0222】

## 【化 6 7】



スキーム 2

特定の実施形態では、アリアルアルデヒド (R - CHO、スキーム 2) で始まる 2 段階の合成方法を用いて新規類似体を調製した。アリアルアルデヒドのビニル化は、文献 (Bellassoued, M.; Majidi, A. J. Org. Chem. 1993, 58, 2517 ~ 2522) によって記載される。



) 6.09 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.86 ~ 6.98 (m, 4H), 7.43 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 9.69 (d, 1H, J = 4.5 Hz)。

## 【0227】

## 実施例4

3(5) - [2 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチルフェニル)ビニル] - 1H - ピラゾール

5 mL の THF 中のジエトキシホスホリルアセトアルデヒドトシルヒドラゾン (8、400 mg) 溶液に、92 mg の 60% NaH を何回かに分けて添加し、溶液を 15 分間撹拌した。溶液を 0 まで冷却し、次いで実施例 3 からの生成物の THF 溶液を滴下した。次いで、反応物を室温で 1 時間撹拌し、次いで、1 時間還流させた。反応混合物を 5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗標題生成物を黄色固体として得た：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.61 (s, 1H, J = 1.5 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 5.1, 1.2 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.60 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 1.2 Hz)。

## 【0228】

## 実施例5

3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) アクリルアルデヒド

5 mL の THF 中の 2 - トリフルオロメチルベンズアルデヒド (260 mg) の溶液に、200 mg の ZnBr<sub>2</sub> を添加した。撹拌しつつ、400 mg の、-ビス(トリメチルシリル) - t - ブチルアセタールジイミン (7) を添加し、撹拌を一晩続けた。溶液を 10 まで冷却し、次いで ZnCl<sub>2</sub> (200 mg) のジエチルエーテル/水 (各 3 mL) 溶液を添加することによって加水分解し、その後室温で 1 時間撹拌した。セライトを介したろ過によって固体を除去し、ろ液をジエチルエーテルで抽出した (2 回)。合わせたエーテル抽出物を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して標題化合物を油状物として得た。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して生成し、白色粉末 (130 mg) を得た：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.70 (dd, 1H, J = 9.6, 4.5 Hz), 7.55 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 7.63 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.88 (br d, 1H, J = 9.6 Hz), 9.77 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。

## 【0229】

## 実施例6

3(5) - [2 - (2 - トリフルオロメチルフェニル)ビニル] - 1H - ピラゾール

5 mL の THF 中のジエトキシホスホリルアセトアルデヒドトシルヒドラゾン (8、250 mg) 溶液に、60 mg の 60% NaH を何回かに分けて添加し、溶液を 15 分間撹拌した。溶液を 0 まで冷却し、次いで実施例 5 からの生成物 (150 mg) の THF 溶液を滴下した。次いで、反応物を室温で 1 時間撹拌し、次いで、1 時間還流させた。反応混合物を 5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗標題生成物を白色固体 (76 mg) として得た：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.58 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.37 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 7.45 (dd, 1H, J = 9.6, 1.2 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 4.5 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 4.8 Hz)。

## 【0230】

## 実施例7

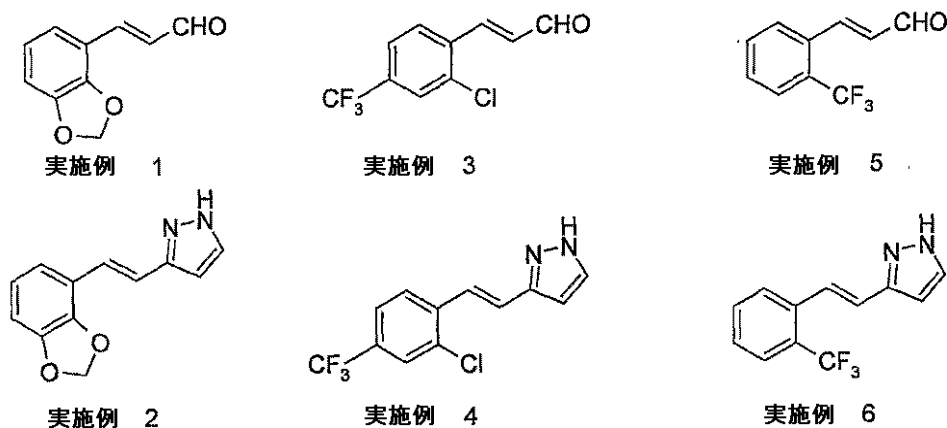
3(5) - [2 - (2 - チエニル)ビニル] - 1H - ピラゾール

400 mL の THF 中のジエトキシホスホリルアセトアルデヒドトシルヒドラゾン (4、75 g) の溶液に、1.6 g の 60% NaH を何回かに分けて添加し、溶液を 15 分

間攪拌した。溶液を 0℃ まで冷却し、次いで、100 mL の THF 中の 3 - (2 - チエニル) アクリルアルデヒド溶液 (Heskin, H., Miller, R. E.; Nord, F. F. J. Org. Chem. 1951, 16, 199 に記載されるように 2 - チエンアルデヒド及びアセトアルデヒドから調製) を滴下した。次いで、反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、1 時間還流させた。反応混合物を 5%  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  と酢酸エチルとの間で分配した。有機層を分離し、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、粗標題生成物を褐色油状物として得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを介して精製し、8.3 g の黄色粉末を得た。ジクロロメタン/ヘキサンで磨砕により、> 98% の純度を有する黄色粉末 4.4 g を得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.47 (d, 1H,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ ), 6.93 (d, 1H,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ ), 6.99 (dd, 1H,  $J = 3.9, 2.1 \text{ Hz}$ ), 7.06 (d, 1H,  $J = 2.1 \text{ Hz}$ ), 7.20 (d, 1H,  $J = 3.9 \text{ Hz}$ ), 7.22 (d, 1H,  $J = 9.9 \text{ Hz}$ ), 7.57 (d, 1H,  $J = 1.5 \text{ Hz}$ )。

【0231】

【化68】



図式 1

スキーム 3 は、いくつかの例示的な反応物及び対応する中間体及び生成物を示す。フラッシュカラムクロマトグラフィーの後、所望の中間体を 60 ~ 95% 収率で得た。試薬 8 を用いた最終類似体の変換により、式 I I の化合物の範囲内にある化合物を得た。

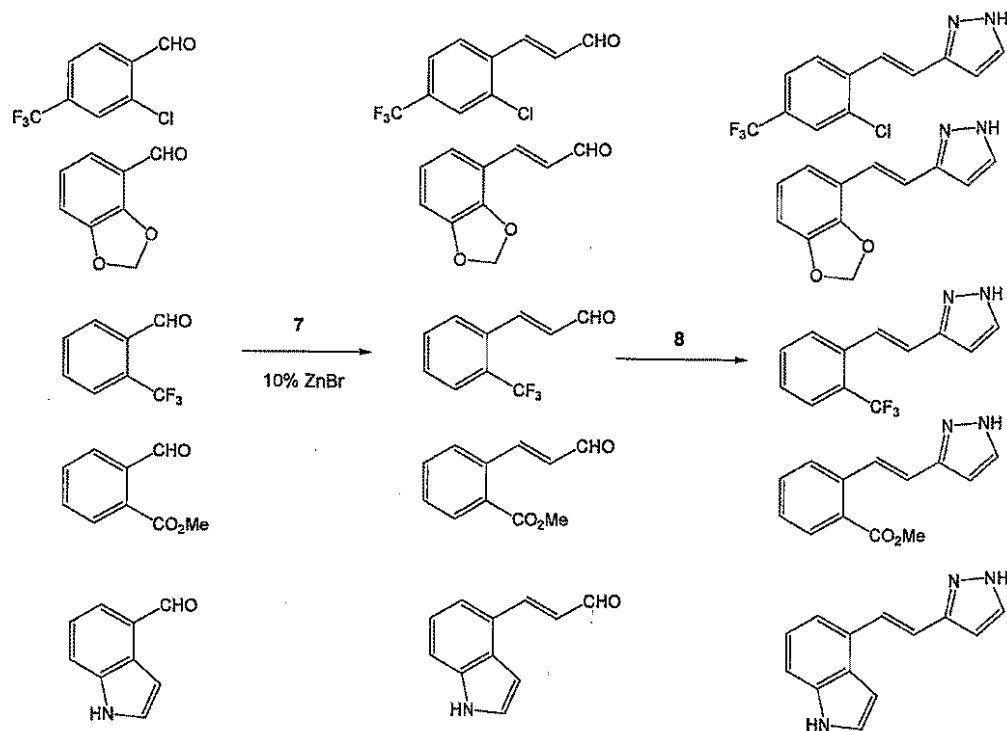
【0232】

10

20

30

## 【化 6 9】

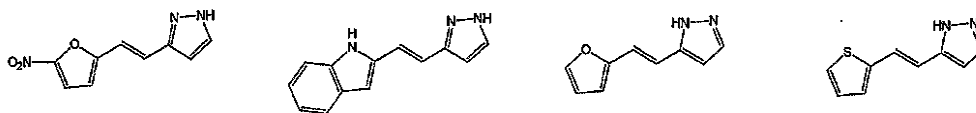


スキーム 3

上述の方法を用いて、特に、以下に記載される化合物を調製した。

## 【 0 2 3 3】

## 【化 7 0】



1, 3 - 及び 1, 5 - 二置換ピラゾール (C (3) 及び C (5) - 位置異性体)

特定の他の実施形態では、本発明の一般式 I I I の化合物は、いくつかの方法のいずれかによって合成されてもよい。特定の実施形態では、以下に示される方法 A において、3 - プロモピラゾール (市販) は、好適な極性溶媒 (例えばジクロロメタン) 及び塩基 (例えばトリエチルアミン) 中で、塩化アシル又はハロゲン化アシルとの反応によってアルキル化又はアシル化を受け、中間体化合物を形成する。パラジウム触媒、塩基 (例えば  $K_2CO_3$  又は  $Cs_2CO_3$ ) を用い、非極性溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン又はキシレン) 中で加温してのホウ酸とのカップリング反応は、標的のピラゾールを与える。あるいは、3 - プロモピラゾールは、水性溶媒 (例えば水及びエタノール) 中で、2.5%  $Pd(AcO)_2$  と 5% モノスルホネート化トリフェニルホスフィン (TPPTS) から調製される触媒の存在下、ビニル化合物とカップリングされてもよい (Ref. Genet, J. P., Blart, E.; Savignac, M., Synlett, 1992, 715 - 717)。

## 【 0 2 3 4】

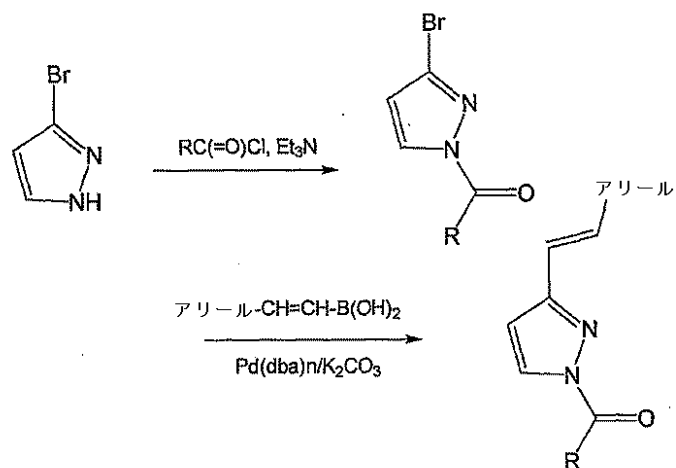
10

20

30

40

## 【化 7 1】



10

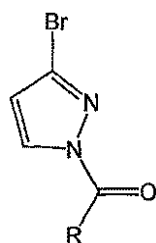
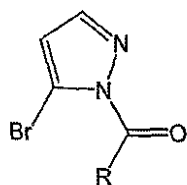
## 方法 A

上に記載されるように、1H-ピラゾール-型化合物、例えば、3-プロモ-1H-ピラゾールは、典型的には、互変異性体の混合物として存在する。それ故に、 $RC(=O)Cl$ を用いた3-プロモ-1H-ピラゾールのアシル化により、以下に示されるようなC(3)-及びC(5)-位置異性体を生じる：

【 0 2 3 5 】

20

## 【化 7 2】

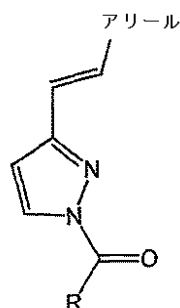
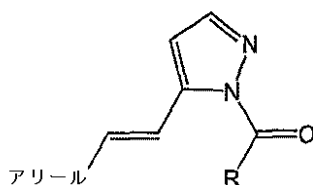
C<sub>3</sub>-プロモ位置異性体C<sub>5</sub>-プロモ位置異性体

それ故に、方法 A は、本発明の化合物の C(3)-及びC(5)-位置異性体の両方を調製することができ、例えば：

【 0 2 3 6 】

30

## 【化 7 3】

C<sub>3</sub>-位置異性体C<sub>5</sub>-位置異性体

40

例えば、上述の方法 A を用いて、米国特許第 6,610,726 号（本明細書中にその全体が参考として組み込まれる）に記載される関連化合物（4-クロロフェニル）[3-(2-(2-チエニル)ビニル)-1H-ピラゾール-1-イル]メタノンを調製するために、3-プロモピラゾールと 4-クロロベンゾイルクロリド（例えば、Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin から市販）とを反応させて、方法 A 中の第 1 の中間体を与えてもよい。次いで、この物質と 2-(チエニルエテニル)ホウ酸（例えば、Combi-Blocks Inc., San Di

50

e g o , C a l i f o r n i a から市販)との反応により、所望の生成物を形成する。本明細書中の式 I I I<sup>D 1</sup>、I I I<sup>D 2</sup> 及び I I I<sup>D 3</sup> に記載されるものに対応する化合物は、市販又は容易に合成される対応するベンゾイルクロリド及び多くの異なる種類のホウ酸類似体から同様に調製されてもよい。

【 0 2 3 7 】

例えば、以下の手順を使用して、一般式 ( I I I ) の 1 , 3 - ( 及び 1 , 5 - ) 二置換ピラゾール化合物を調製してもよい。

【 0 2 3 8 】

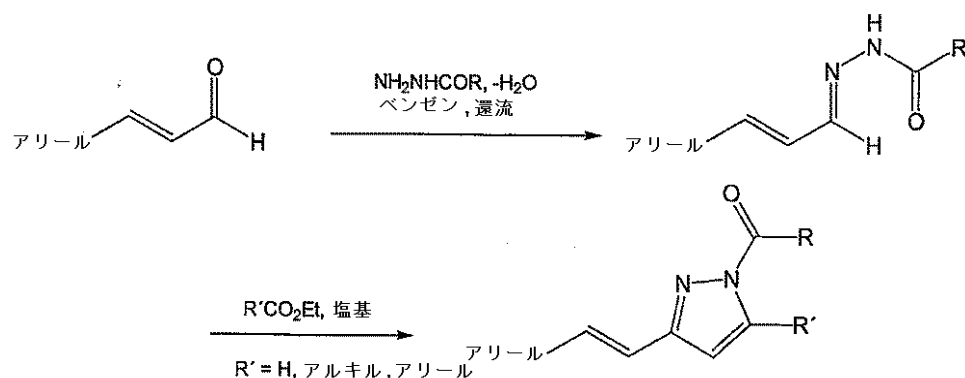
実施例 8 . 6 0 m L のジクロロメタン中の 3 ( 5 ) - [ 2 - ( フェニル ) ビニル ] - 1 - ( 4 - クロロベンゾイル ) - 1 H - ピラゾール。実施例 7 からの生成物 ( 3 . 2 g ) 溶液に、5 . 7 g の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  粉末を添加し、溶液を 0 まで冷却した。4 - クロロベンゾイルクロリド ( 3 . 2 g ) を滴下した。氷浴をはずし、反応物を室温で一晩攪拌した。ろ過によって固体を除去し、ろ過パッドをジクロロメタンですすぎ、合わせたろ液を少量の体積になるまで濃縮した。ヘキサンを濃縮溶液に添加し、所望の生成物の沈殿を黄色粉末として得て、これを減圧ろ過によって集め、ヘキサンですすぎ、風乾した ( 4 . 7 g ) : <sup>1</sup>H NMR (  $\text{CDCl}_3$  ) 6 . 7 2 ( d , 1 H , J = 1 . 8 H z ) , 6 . 9 7 ( d , 1 H , J = 9 . 9 H z ) , 7 . 0 3 ( d d , 1 H , J = 3 . 0 , 2 . 1 H z ) , 7 . 1 4 ( d , 1 H , J = 2 . 1 H z ) , 7 . 2 7 ( d , 1 H , J = 2 . 1 H z ) , 7 . 3 3 ( d , 1 H , J = 9 . 9 H z ) , 7 . 4 9 ~ 7 . 5 2 ( m , 3 H ) , 8 . 0 8 ( d t , 1 H , J = 5 . 4 , 1 . 5 H z ) , 8 . 1 7 ( d t , 2 H , J = 5 . 4 , 1 . 5 H z ) , 8 . 3 9 ( d d , 1 H , J = 1 . 5 , 0 . 6 H z ) 。

【 0 2 3 9 】

以下に示される方法 B では、シンナムアルデヒドはヒドラジンとの反応を受け、ヒドラゾン中間体を形成する。対応するヒドラゾンのジアニオンはエステル、アミド、酸及びヒドリド、酸塩化物及び炭酸アルキルとの反応を受け、標的のピラゾールを形成する ( r e f . T e t r a h e d r o n L e t t . 1 9 8 3 , 2 4 ( 3 1 ) , 3 2 3 9 - 3 2 4 2 ) 。

【 0 2 4 0 】

【 化 7 4 】

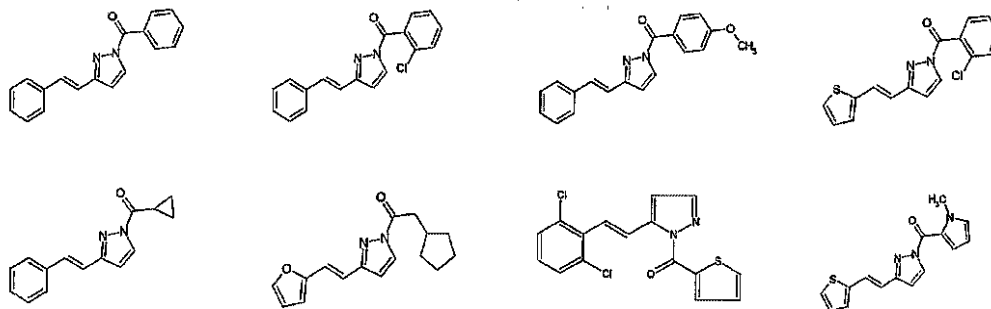


方法 B

上述の方法を用いて、特に以下に記載される化合物を調製した。

【 0 2 4 1 】

## 【化 7 5】



10

前述のものは、本発明の化合物への合成経路の単なる例である。本発明の前述の化合物、組成物及び方法は、以下の実施例によって説明され、それらは本発明の態様の単なる例であり、限定するものではない。

## 【0242】

## 2) 生物学的活性:

1. HGF/SF-様活性の評価: 以下のアッセイを本発明の化合物のHGF/SF-様活性を評価するために行った。内皮細胞(HUVEC)を10,000~20,000細胞/ウェルの密度で、48ウェルプレートの、2%ウシ胎児血清、FGF、VEGF、IGF、アスコルビン酸、EGF、GA、ヘパリン及びヒドロコルチゾンを含む正常増殖培地(EGM-2-Clonetics)中に摂取した。細胞を増殖培地中で24時間、37℃及び5%CO<sub>2</sub>で正常に増殖させた。次いで、細胞をRPMI-1%BSAですすぎ、1~2時間餓死させた。本発明の化合物のストック溶液をDMSO中の10mg/ml濃度で作成し、RPMI-1%BSAで最終濃度0.01μmol~25μmolまで希釈した。次いで、細胞を洗浄し、化合物で処理し、さらに24時間37℃でインキュベートした。次いで、<sup>3</sup>Hチミジン(RPMI-BSA中の0.5μg/ml)を細胞に添加し、37℃で4~5時間インキュベートした。細胞を1×PBSで4回洗浄することによって組み込まれていないチミジンを除去した。次いで、0.5M NaOHで30分細胞を溶解させ、放射能活性をベータ--カウンターで計測した。サル気管支上皮細胞(4MBR-5)を用いた同様の増殖アッセイも行った。

20

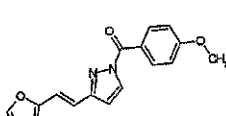
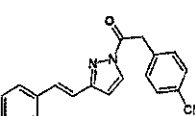
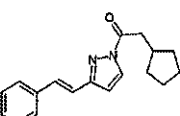
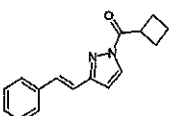
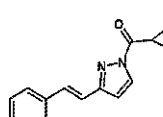
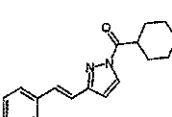
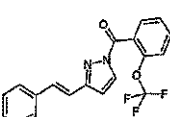
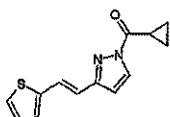
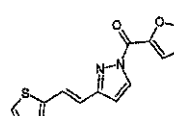
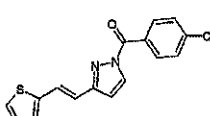
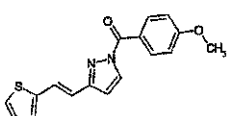
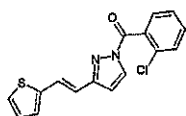
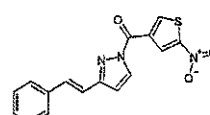
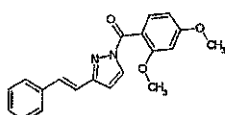
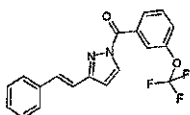
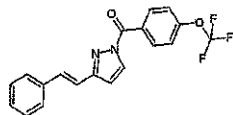
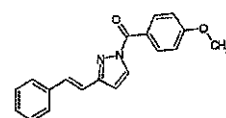
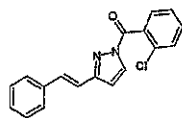
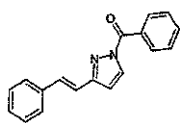
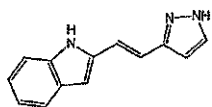
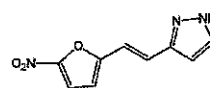
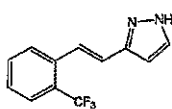
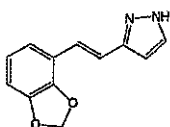
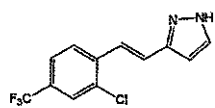
30

## 【0243】

以下の化合物は上述のアッセイにおいて活性を示した。

## 【0244】

【化 7 6】



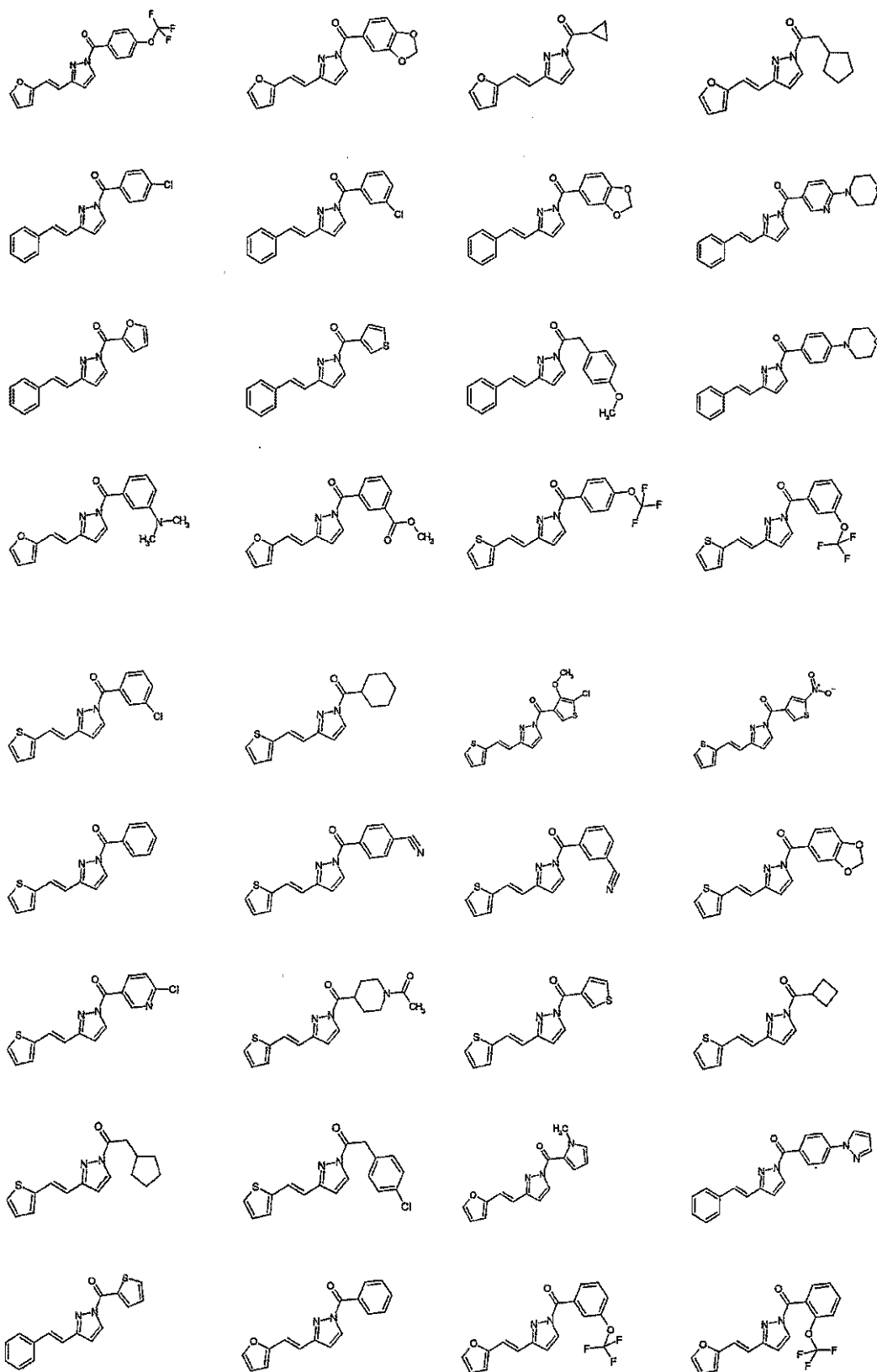
【 0 2 4 5】

10

20

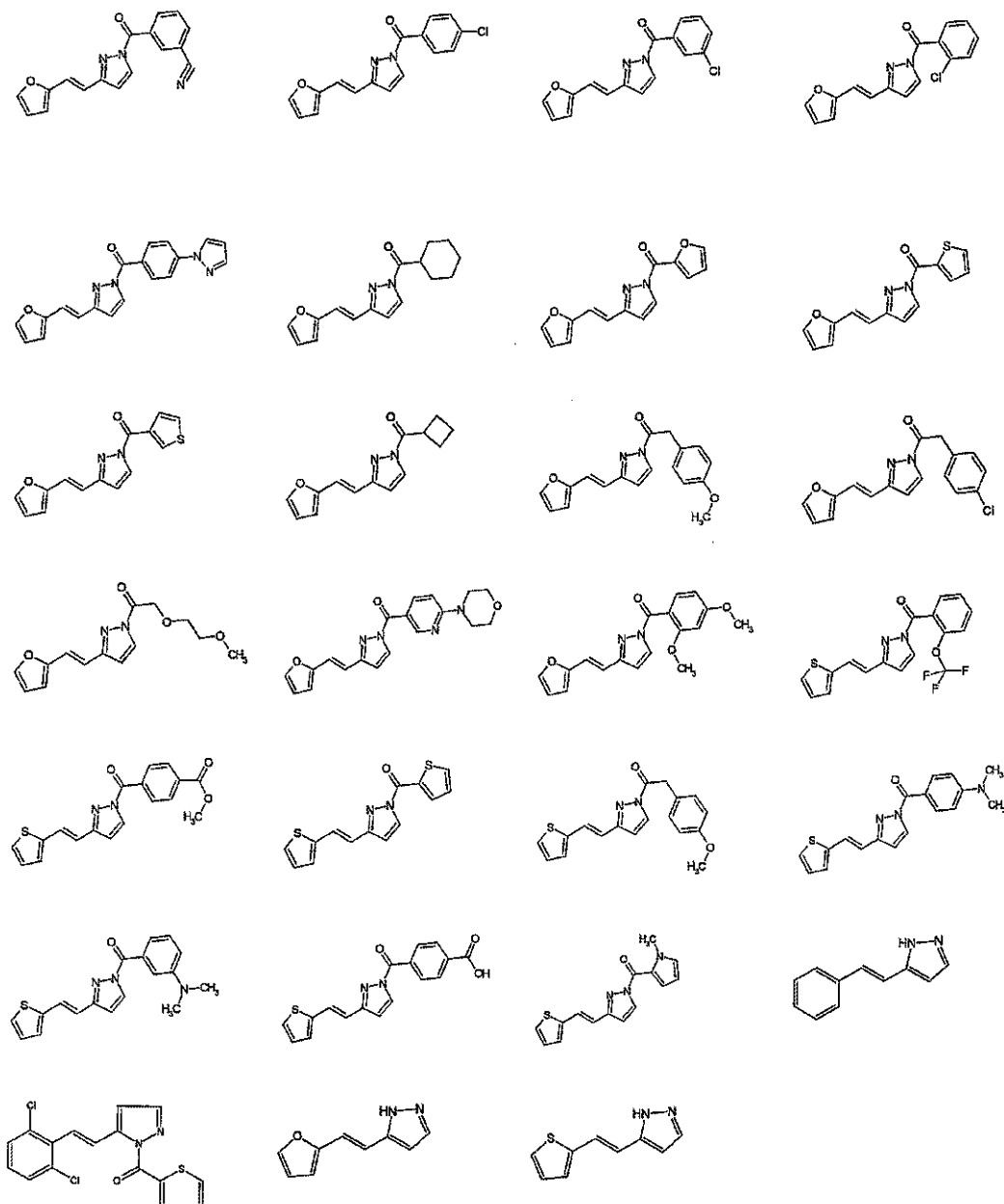
30

【化 77】



【 0 2 4 6 】

## 【化 7 8】



10

20

30

2. HGF 及び本発明の化合物のインビトロ及びインビボでの抗繊維化活性。不死化ヒト肝臓星細胞株 L X 2 中の HGF 及び本発明の化合物の抗繊維化効果が決定される。血清の餓死させた L X 2 細胞を  $100 \text{ ng/ml}$  の HGF 及び  $12 \sim 24 \text{ ug/ml}$  の範囲の用量の本発明の化合物を用いて 24 時間処理する。次いで、RNA を単離し、リアルタイム PCR を行ってコラーゲン I mRNA 中の変化を評価した。結果は、本発明の化合物及び HGF でそれぞれ処理された細胞中のコラーゲン I mRNA 発現における 90% 及び 70% の減少を示す。HGF 及び化合物が TGF $\beta$ -1、bPDGF-R 及び MMP-1 mRNA に対して与える効果を決定するためのさらなる実験も行っており、それらの抗繊維化効果の原因となり得るこれらの化合物の活性をさらに完全に特徴決定する。

40

## 【0247】

肝臓繊維症の 2 つの別個のラットモデルにおける低分子 HGF アゴニストの抗繊維化効果の評価。チオアセトアミド (TAA) 誘発性肝臓繊維症のラットモデル及び繊維症のラット胆管結さつモデルが本発明の化合物によって改良することを示した。TAA モデルにおいて、ラットを TAA ( $200 \text{ mg/kg}$ ) で週に 3 回、6 週間にわたって治療し、殺した。胆管結さつラットモデルにおいて、ラットを 4 週間胆管結さつさせ、殺した。両方

50

のモデルにおいて、繊維症誘発が続く間、試験化合物を毎日腹腔内注射した。機能的試験及び組織学的試験のパネルを行った：全体的な形態、重量、門脈の圧力、腹水、酵素（AST, ALT）の存在、コラーゲン含量、間隙性繊維症及び - 平滑筋アクチン及び MMP - 2。

#### 【0248】

3. HGF / SF アゴニストは HGF 信号伝達経路を活性化する。c - met のホスホリル化。HGF の生物学的活性がそのレセプターである c - met のホスホリル化を介して媒介されるため、本発明の化合物が c - met をホスホリル化する能力について試験した。HUVEC 及び MDCK 細胞を HGF (80 ng) 又は本化合物 (12 mM 又は 25 mM) のいずれかと共に 15 分間インキュベートする。何ら特定の理論に束縛されることを望まないが、本発明の特定の化合物が、HUVEC 及び MDCK 細胞の両方において濃度依存様式で c - met のホスホリル化を誘発すると考えられ、このことにより HGF / c - met を活性化する化合物が HGF に似た細胞内信号伝達経路及びその後の生物学的活性を示す。それに加えて、同じパターンの c - met ホスホリル化が、メラニン細胞における上述の化合物についても示された。

#### 【0249】

本発明の化合物及び HGF によって誘発される細胞内信号伝達。化合物で媒介される c - met ホスホリル化が HGF と同じ細胞内信号伝達カスケードを誘発するか否かを決定するために、本発明の化合物で内皮細胞を刺激し、細胞外レセプターキナーゼ (ERK) ホスホリル化をアッセイした。つまり、細胞溶解物を抗 - ERK 抗体で免疫沈降させ、SDS - PAGE で分離し、ニトロセルロース膜に移した。次いで、ホスホリル化形態及び非ホスホリル化形態を区別しない抗体を用いて ERK 全体をプローブすることによってウェスタンブロット分析を行い；次いで、膜を切断し、ホスホリル化 ERK のみを認識する抗体を用いて再プローブ化した。刺激されていない細胞はほとんどホスホリル化 ERK を含有していない。しかし、同一の細胞培養条件下で、本発明の化合物は、ホスホリル化 ERK の細胞内レベルを顕著に高める。一方、ERK 全体は影響を受けていない。これらの結果は、HGF の存在下で観察されるホスホリル化 ERK レベルと同様である。化合物で誘発される細胞内信号伝達事象が生物学的活性を運ぶというさらなる証拠が、ホスホイノシチド 3 - キナーゼインヒビターワートマニン及び Akt インヒビターを用いた実験で得られた。ワートマニン及び Akt インヒビターの両方が、化合物誘発性及び HGF 誘発性の内皮細胞増殖を防ぐ。このことは、本化合物及び HGF が同じ細胞内信号伝達経路を介する生物学的影響を発揮することを示す。

#### 【0250】

4. アドリアマイシン誘発性アポトーシスに対する保護。本発明の化合物が生体活性を発揮する c - met を介して HGF 信号伝達経路を活性化するというさらなる証拠を提供するために、c - met を発現しない NIH - 3T3 細胞を c - met レセプターの遺伝子を用いてトランスフェクトし、HGF 及び本発明の化合物の両方がアドリアマイシン誘発性アポトーシスに対して保護する能力を測定した。NIH - 3T3 細胞を HGF (50 ng / ml) 又は化合物 (12 mg / ml) で 48 時間前処理した。次いで、細胞をアドリアマイシン (ADR) (15 mM) に 2 時間接触させ、48 時間、後インキュベートし、MTT アッセイを行った。NIH - 3T3 細胞のトランスフェクトにより、HGF 及び本発明の化合物がアドリアマイシン誘発性アポトーシスから細胞を保護する能力を得た。c - met レセプターを持たないトランスフェクトされていない細胞において、いずれかの化合物によるアポトーシスからの保護は見られなかった。この実験は、HGF 及び本発明の化合物の細胞保護作用には c - met レセプターが必要であることを示す。

#### 【0251】

5. 酸化窒素生成の刺激。HGF 及び本発明の化合物は、酸化窒素生成の刺激を介して、部分的に抗アポトーシス効果を発揮してもよい。HGF 又は本発明の化合物のいずれかを用いて HUVEC をインキュベートし、酸化窒素感受性の蛍光指示薬 DAF 2 - DA を用いて NO 生成を測定した。この結果は、HGF 及び本発明の化合物が両方とも酸化窒素

生成を刺激することを示す。何ら特定の理論に束縛されることを望まないが、HGF又は本発明の化合物の両方の抗アポトーシス活性は、酸化窒素生成によって媒介され得ることを提案する。

【0252】

6. 大動脈輪アッセイ。100 gmのSprague Dawleyラット由来の胸部大動脈を滅菌状態で単離し、約0.8~1.0 mm長の輪に切断する。この輪を48ウェル培養プレート中、Matrigelで包み、血清の存在しない培地(ヒト内皮-SFM基本増殖培地及び1%ウシ血清アルブミン)200 mL中の本発明の化合物(25 mM)又はHGF(100 ng/mL、陽性コントロールとして)を添加した。本発明の化合物又はHGFを4日目に補給し; 5日目に、輪を撮影し、過剰増殖について試験した。本発明の化合物及びHGFは、単離された動脈輪からの内皮細胞過剰増殖を等価に刺激した。何ら特定の理論に束縛されることを望まないが、本発明の化合物が血管形成に必要とされる細胞の増殖を活性化可能であることを提案する。

10

【0253】

7. 腎臓細胞分散。本発明の化合物を、HGFに特異的な標準的な分散アッセイにおいてHGF活性についてさらに試験する。これらの試験において、化合物はHGFと同じ様式でMDCK細胞を分散させた。この試験は、非ペプチド化合物によってMDCK細胞を分散させる能力を示す最初の例である。多くのホルモン及び増殖因子及び付着因子(インスリン、トランスフェリン、PDGF、bFGF、VEGF、マクロファージコロニー刺激因子、表皮増殖因子及びフィブロネクチンを含む)はこの活性を示さないため、培養したMDCK細胞を分散させる能力は、HGFに特異的なものである。何ら特定の理論に束縛されることを望まないが、この結果は、本発明の化合物の作用がc-metレセプターの刺激を介して媒介されるという仮説を支持する。

20

【0254】

8. HGF及び本発明の化合物は、培養された細胞株における抗アポトーシス活性を顕著に有する。MTT細胞生存度アッセイを用いて、本発明の化合物がアドリマイシン誘発性アポトーシスから細胞を保護する能力を試験した。HGFと同様に、本化合物は、MDCK細胞においてアドリマイシン誘発性アポトーシスを顕著にブロックした。アドリマイシン単独では、治療されていない細胞の56%まで細胞生存度を減少させた。HGF又は本化合物のいずれかで前処理すると、試験された両方の細胞株の細胞生存度が顕著に向上した(それぞれ94%及び90%)。化合物又はHGF単独では細胞生存度に影響を与えなかった。

30

【0255】

9. 化合物で媒介される治療的血管形成。本発明の化合物は、インビボで血管形成を誘発し、このことは、本化合物がc-metホスホリル化を誘発し、特定の細胞内信号伝達カスケードを活性化することによってHGF-様生体活性を媒介し得るという明確な証拠を与える。この活性が治療的に有益に使用可能であるか否かを試験するために、本化合物が欠陥を誘発する能力をインビボで試験した。このアッセイにおいて、化合物又はビヒクル(コントロール、RPMI培地+1%BSA)をMatrigel、再構築されたベース膜のマトリックスと混合した。サンプルをマウスに皮下注射した。10日後、マウスを殺して、Matrigel片を組織学的及び形態学的に試験した。化合物を含有する片は、大きい細胞密度を示す。これらの結果は、HGF用量がこのインビボアッセイにおける血管の面積に依存して増加することを示す上述の試験と同様の結果である。

40

【0256】

10. マウス後肢虚血モデルにおける化合物による治療的血管形成。正常C57BL/6マウスの左後肢を大腿部動脈を切除することによって、抹消の虚血を誘発させた。ケタミン(100 mg/kg)/キシラジン(5 mg/kg)を用いて麻酔した後、切開して、伏在静脈が出てくるまで左後肢及び大腿部動脈のほぼ半分を解剖した。近位及び遠位の部位を結さし、動脈及びその部分の全てを切除した。手術の前後にレーザーDopplerスキニングを行って、罹患した後肢に流れる血流量が減少していることを示した。

50

本発明の化合物（１％ＢＳＡを有するＲＰＭＩ培地０．５ｍＬの容積に２５ｍｇ）を毎日腹腔内注射する。コントロールマウスにビヒクル溶液を注射した。マウスを麻酔し、レーザーＤｏｐｐｌｅｒイメージングシステムで動物を殺す前の７日目に、血管形成を定量化するために後肢筋肉の組織学的分析についてスキャンした。

【０２５７】

レーザーＤｏｐｐｌｅｒイメージングシステム（Ｍｏｏｒ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ，Ｉｎｃ．）を用いて虚血後の血流量の回復を測定した。２次元画像を構築するために、ラスタパターンで低電力レーザー光を組織表面に当てる。動く血液細胞は、Ｄｏｐｐｌｅｒ原理に従って入射光の波長をシフトさせる。検出器での後方散乱光は、移動する血液からのシフトした光及び動かない組織からのシフトしていない光をプラス及びマイナスに混合する。強度の増減は、組織の血流に比例して流れのパラメーターを与えるように加工される。次いで、後肢における目的の領域の流量値を、左側の虚血性後肢と右側の非虚血性後肢とで比較し、１が正常な流量を表す率（虚血性／非虚血性）として表した。Ｄｏｐｐｌｅｒイメージは、ビヒクル注射と比較して、化合物を注射して１週間後に、マウスにおいて流量が増加していることを示した。化合物で治療されたマウスは、ビヒクルを注射されたマウスよりも顕著に回復していることを示した。このレベルの回復は、ＨＧＦ遺伝子を含む裸のＤＮＡプラスミド（ＡＳＦ）を注射した後に観察されるレベルと同じであった。この改良された流量は、虚血性肢における後肢筋肉の毛細血管の数が増加したと関連していた。これらのデータは、化合物が、治療されたマウスの虚血性後肢において、血流量を顕著に向上させ、毛細血管の数を増やすことを示す。

【０２５８】

１１．本発明の化合物は腎臓虚血によってクレアチニンが増加するのを防ぐ。雄Ｃ５７ＢＬ／６マウスをケタミン／キシラジンで麻酔し、左腎臓血管をクランプで３０分間閉塞させる。閉塞を解除した後、右腎臓を除去し、マウスを縫合し、閉じた。マウスに本発明の化合物（２５ｍｇ）又はビヒクル（ＲＰＭＩ １６４０＋１％ＢＳＡ）のいずれかを毎日注射し、血液クレアチニンレベルを１週間にわたって分析し、虚血に対する応答における腎臓障害の程度を評価した。本発明の化合物を用いた治療により、ビヒクル治療されたマウスでは１日目に観察された血清クレアチニン（Ｓｃｒ）の初期の大きな増加を防いだ。

【０２５９】

１２．尿管障害に対する保護。雄Ｃ５７ＢＬ／６マウス（２０～３０ｇ）をケタミン（１００ｍｇ／ｋｇ、腹腔内）及びキシラジン（５ｍｇ／ｋｇ、腹腔内）で麻酔し、恒温テーブルに置き、体温を維持した。腹部を中心線で切除して開き、左尿管を４－０シルクを用いて二重に結さつて完全に尿管障害を起こさせた。ビヒクル及び化合物で治療した（１ｍｇ／ｋｇ、腹腔内）動物を３つのグループに分けた。第１のグループは、手術時及び殺すまで（全てのグループにおいて１４日目）毎日治療を受けた；第２のグループは閉塞の４日後に治療し、その後１４日目まで毎日治療した；第３のグループは閉塞の７日後に治療し、その後１４日目まで毎日治療した。１４日目に測定した血清クレアチニン、ＢＵＮ及び尿タンパク質レベルを用いて、本化合物が損傷した腎臓の機能を回復させる能力を決定した。

【０２６０】

１３．本発明の化合物による腎臓障害の保護。

【０２６１】

本発明の化合物は、腎不全モデルにおける塩化水銀における管状壊死の発生を減らす。少量のパイロット試験において、マウスに高用量のＨｇＣｌ<sub>2</sub>（７ｍｇ／ｋｇ、皮下）を０日目に注射し、本発明の化合物又はビヒクルのいずれかを上に記載されるように毎日注射した。マウスを４日目に殺し、クレアチニンについて血液を分析し、腎臓障害についてわからない様式で腎臓を試験した。血清クレアチニンは、化合物で治療されたマウスよりもビヒクルで治療されたマウスにおいて高かった。

【０２６２】

14. 気管支上皮細胞のプレオマイシン誘発性アポトーシスに対する本発明の化合物の効果。本発明の化合物は、気管支上皮細胞のプレオマイシン誘発性アポトーシス（十分に確率された肺障害のマウスモデル）を阻害することが示された。雄C57BL/6マウス（20～30g、n=10/グループ）を気管内投与を介して、プレオマイシン（0.06U/20グラム体重）又は食塩水で治療した。プレオマイシン治療されたマウスを2つのグループに分けた。本発明の化合物（1mg/kg、腹腔内）又はビヒクルを12日目に殺すまで毎日投与した。マウス由来の右肺サンプルを分析のために取り出した。組織を切断し、改変されたMassonの三色で染色し、間隙性繊維症について分析した。Ashcroftスケールを使用して、各標本について2人の組織学者によって独立して数値化し、それぞれのスコアの平均を繊維化スコアとし、数値化した繊維化スコアを得た。

10

【0263】

15. HGF/SF-アンタゴニスト活性の評価：HGF/SF活性のインヒビターを評価するために、抗増殖活性（例えば、細胞増殖の阻害、腫瘍増殖の阻害、分散の阻害、及び遺伝子発現の阻害）について適切な上述のアッセイのいずれかで、化合物を直接評価してもよい。例えば、細胞増殖アッセイにおいて、2%ウシ胎児血清、FGF、VEGF、IGF、アスコルビン酸、EGF、GA、ヘパリン及びヒドロコルチゾンを含む正常増殖培地（EGM-2-Clonetics）中、10,000～20,000細胞の密度で内皮細胞（HUEC）を48ウェルプレートに接種した。細胞を増殖培地中で37℃、5%のCO<sub>2</sub>中で24時間正常に増殖させた。次いで、細胞をRPMI-1%BSAですすぎ、1～2時間餓死させた。本化合物の全てのストック溶液をDMSO中10mg/mLの濃度で作成し、RPMI-1%BSAで最終濃度が1～12μg/mLになるまで希釈した。次いで、細胞を洗浄し、本化合物で治療し、37℃でさらに24時間インキュベートした。次いで、<sup>3</sup>Hチミジン（RPMI-BSA中0.5μg/mL）を細胞に添加し、37℃で4～5時間インキュベートした。細胞をPBSで4回洗浄することによって、組み込まれていないチミジンを除去した。次いで、細胞を0.5M NaOHで30分溶解し、放射能活性をベータカウンターで計測した。

20

【0264】

他の実験では、ヒト腸骨動脈の内皮細胞を上に記載されるような類似の状態下で使用した。

【0265】

30

16. 腫瘍細胞の増殖に対する効果。本明細書中の化合物が腫瘍細胞の増殖を促進又は阻害する活性を、子宮内膜の癌細胞を用いて評価した。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

<b>C 0 7 D 403/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 D 403/06</b>
<b>A 6 1 P 1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 1/16</b>
<b>A 6 1 P 9/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/00</b>
<b>A 6 1 P 9/02</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/02</b>
<b>A 6 1 P 13/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 13/12</b>
<b>A 6 1 P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 11/00</b>
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 35/00</b>
<b>A 6 1 P 25/32</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 25/32</b>
<b>A 6 1 P 37/06</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 37/06</b>
<b>A 6 1 P 9/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/10</b>
<b>A 6 1 P 3/10</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 3/10</b>
<b>A 6 1 P 9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>A 6 1 P 9/12</b>

(72)発明者 ゼンパウアー, デービッド イー.

アメリカ合衆国 イリノイ 6 0 5 2 5, ラ グランジェ, サウス アッシュランド アベニ  
ュー 5 3 1

(72)発明者 エイズンハマー, デービッド

アメリカ合衆国 イリノイ 6 0 1 0 8, ブルーミンデール, エヌ. プリストル ドライブ  
1 1 2

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 0 2 5 9 3 (WO, A 1)

西独国特許出願公開第 0 0 1 3 8 7 7 0 (DE, A)

特公昭 4 8 - 0 0 0 7 1 3 (JP, B 1)

Eur.J.Med.Chem., 1 9 9 9 年, 34(10), pp.837-842

Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1 9 7 2 年, 45(9), pp.2822-2828

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07D 231/12-409/06

A61K31/415-31/4155

CA/REGISTRY(STN)