

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6113151号
(P6113151)

(45) 発行日 平成29年4月12日 (2017. 4. 12)

(24) 登録日 平成29年3月24日 (2017. 3. 24)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/444 (2006. 01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 20 (全 131 頁)

(21) 出願番号	特願2014-511549 (P2014-511549)	(73) 特許権者	505324881
(86) (22) 出願日	平成24年5月17日 (2012. 5. 17)		プレキシコン インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2014-516035 (P2014-516035A)		P L E X X I K O N I N C .
(43) 公表日	平成26年7月7日 (2014. 7. 7)		アメリカ合衆国 9 4 7 1 0 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/038417		ニア州 バークレイ, ボリバー ドライブ
(87) 国際公開番号	W02012/158957		9 1, スイート エー
(87) 国際公開日	平成24年11月22日 (2012. 11. 22)	(74) 代理人	100100158
審査請求日	平成27年5月15日 (2015. 5. 15)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	61/487, 249	(74) 代理人	100138900
(32) 優先日	平成23年5月17日 (2011. 5. 17)		弁理士 新田 昌宏
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100162684
(31) 優先権主張番号	61/522, 652		弁理士 呉 英燦
(32) 優先日	平成23年8月11日 (2011. 8. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

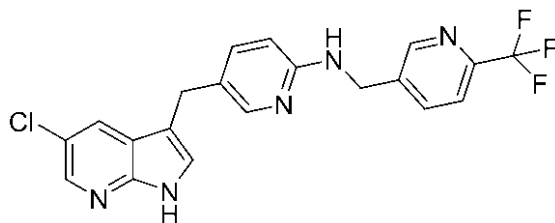
(54) 【発明の名称】 キナーゼ調節およびその適応症

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

で示される化合物、またはその塩もしくは互変異性体を含む、内部タンデム重複 (I T D) 突然変異を有する F M S 様チロシンキナーゼ (F I t 3) 遺伝子によって介在される急性骨髄白血病 (A M L) に罹っている対象を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

F I t 3 遺伝子が、残基 F 6 9 1、D 8 3 5、Y 8 4 2 またはその組み合わせにおける 1 個以上の突然変異をさらに有する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

該突然変異が、F 6 9 1 L、D 8 3 5 V / Y、Y 8 4 2 C / H またはその組み合わせから選択される、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

20

前記突然変異が、F 6 9 1 Lである、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記 A M L が、難治性または薬剤抵抗性である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記対象が、ヒトである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記化合物が、経口投薬形態に製剤化されているものである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、錠剤形態に製剤化されているものである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記化合物が、カプセル形態に製剤化されているものである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

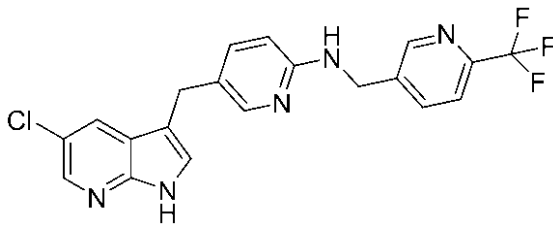
【請求項 10】

前記化合物が、塩酸塩形態である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

内部タンデム重複 (I T D) 突然変異を有する F M S 様チロシンキナーゼ (F l t 3) 遺伝子によって介在される急性骨髄白血病 (A M L) に罹っている対象の治療剤の製造のための医薬組成物の使用であって、前記医薬組成物が、式：

【化 1】



で示される化合物、またはその塩もしくは互変異性体を含むものである、該使用。

【請求項 12】

F l t 3 遺伝子が、残基 F 6 9 1、D 8 3 5、Y 8 4 2 またはその組み合わせにおける 1 個以上の突然変異をさらに有する、請求項 11 に記載の使用。

【請求項 13】

該突然変異が、F 6 9 1 L、D 8 3 5 V / Y、Y 8 4 2 C / H またはその組み合わせから選択される、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 14】

前記突然変異が、F 6 9 1 L である、請求項 12 に記載の使用。

【請求項 15】

前記 A M L が、難治性または薬剤抵抗性である、請求項 11 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 16】

前記対象が、ヒトである、請求項 11 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 17】

前記化合物が、経口投薬形態に製剤化されているものである、請求項 11 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 18】

前記化合物が、錠剤形態に製剤化されているものである、請求項 11 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 19】

前記化合物が、カプセル形態に製剤化されているものである、請求項 11 ～ 14 のい

10

20

30

40

50

れか1項に記載の使用。

【請求項20】

前記化合物が、塩酸塩形態である、請求項11～14のいずれか1項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、FM様チロシンキナーゼ3(Flt3：異常に活性化されたFlt3キナーゼ)用リガンドおよびその使用のための方法に関する。提供された情報は、もっぱら読者の理解を支援するように意図される。提供された情報、および、引用された文献のいずれも、本発明への先行技術であると認められる。引用された文献の各々全体がいずれかの目的のためにも、ここに組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

FLK-2(胎生期肝臓キナーゼ2)およびSTK-I(幹細胞キナーゼ1)としても知られているFLT-3(FMS様チロシンキナーゼ3)は、PDGFRおよびコロニー刺激因子1(CSF1)と構造上関係するクラスIII RTKである。これらのRTKは、細胞外領域の5つの免疫グロブリン様領域、および特定の親水性の挿入によって半分に分割された細胞内のチロシンキナーゼ領域を含んでいる。レセプターチロシンキナーゼFlt3は造血性前駆細胞において発現される。また、Flt3の活性化は、すべての造血性血統のコロニー形成キャパシティーを強める。Flt3遺伝子の様々な突然変異が、異常に活性化されるキナーゼを持ったFlt3タンパク質の生産に帰着する可能性がある。また、そのような状況で、Flt3のこれらの突然変異体形態は、造血細胞の悪性変換を生体外および生体内で引き起こす可能性がある。FLT3遺伝子中の内部タンDEM複製(ITD)、及び／又は挿入および稀には欠失は、すべての急性骨髄白血病(AML)の20-25%に密接に結び付けられる。例えば、Flt3の膜近傍の部位におけるいくつかのアミノ酸の挿入(しばしば、内部タンDEM複製突然変異として言及される)は、骨髄性細胞の悪性変換を引き起こし、およびそのような突然変異は急性骨髄白血病(AML)事例の約25%において存在する。これらの突然変異の存在はAMLにおいて減少した生存に関連している。他の残基(F691(「ゲートキーパー」)およびD835)で突然変異はAMLを持った患者に検知された。点突然変異もAML事例の約7%でFlt3のキナーゼ・ドメインにおいて観察された。他のタイプの白血病(慢性骨髄単球性白血病(CMML))は、同様にFlt3の活性化する突然変異を保護することができ。したがって、活性化する突然変異を持ったFlt3は、いくつかの癌タイプの重要な標的である(Cancer Cell, (2007), 12:367-380; Blood, (2003), 101, 3164-317; Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457)。

20

30

【発明の概要】

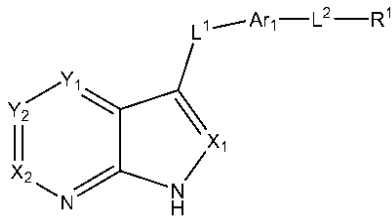
【0003】

本発明は、腫瘍形成性のFlt3キナーゼまたはFlt3突然変異体(異常に活性化されたFlt3キナーゼ)上で活性化化合物を使用する方法に関する。1つの側面において、本発明は、Flt3キナーゼ(腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体)の調節を含んで、治療上および／または予防的に使用することができる、式Iおよびすべてのサブ式の化合物およびここに記述されるような化合物を使用する方法を提供する。1つの実施形態において、発明は、腫瘍形成性のFlt3を媒介とした疾病または症状の危険に、またはその危険で苦しむ対象を治療する方法を提供する。

40

【0004】

ある態様において、患者におけるFlt3キナーゼ媒介疾患または症状を治療する方法がここに提供され、それは、疾患または症状の危険にある、又は侵されている、又は有する患者に治療的有効量の下記構造を有する式I：



式I

の化合物、その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体を投与することを含んでなり、

式中：X₁はNまたはCR²であり、X₂はNまたはCR⁶であり、Y₁はNまたはCR⁴であり、およびY₂はNまたはCR⁵である、但し、X₂、Y₁およびY₂の1つ以上がNではないとの条件であり；

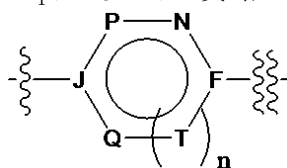
L¹は随意に置換された低級アルキレン、-S-、-O-、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、および-NR⁷-からなる群から選択され；

L²は結合、随意に置換された低級アルキレン、-(alk)_a-S-(alk)_b-、-(alk)_a-O-(alk)_b-、-(alk)_a-OC(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)O-(alk)_b-、-(alk)_a-OC(S)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(S)O-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(S)-(alk)_b-、-(alk)_a-C(O)NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-OC(O)NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-OC(S)NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-C(S)NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)₂-(alk)_b-、-(alk)_a-S(O)₂NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹C(O)-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹C(S)-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹C(O)NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹C(S)NR⁹-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹C(O)O-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹C(S)O-(alk)_b-、-(alk)_a-NR⁹S(O)₂-(alk)_b-、および-(alk)_a-NR⁹S(O)₂NR⁹-(alk)_b-からなる群から選択され、ここでalkは随意に置換されたC₁₋₃アルキレンであり、およびaおよびbは独立に0または1である；

R¹は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、および随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R²、R⁴、R⁵およびR⁶は独立に、水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換された低級アルケニル、随意に置換された低級アルキニル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-NR¹⁰R¹¹、-NHR³、-OR³、-SR³、-C(O)R³、-C(S)R³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-C(O)OR³、-C(S)OR³、-C(O)NHR³、-C(O)NR³R³、-C(S)NHR³、-C(S)NR³R³、-S(O)₂NHR³、-S(O)₂NR³R³、-NHC(O)R³、-NR³C(O)R³、-NHC(S)R³、-NR³C(S)R³、-NHS(O)₂R³、-NR³S(O)₂R³、-NHC(O)OR³、-NR³C(O)OH、-NR³C(O)OR³、-NHC(S)OR³、-NR³C(S)OH、-NR³C(S)OR³、-NHC(O)NHR³、-NHC(O)NR³R³、-NR³C(O)NH₂、-NR³C(O)NHR³、-NR³C(O)NR³R³、-NHC(S)NHR³、-NHC(S)NR³R³、-NR³C(S)NH₂、-NR³C(S)NHR³、-NR³C(S)NR³R³、-NHS(O)₂NHR³、-NHS(O)₂NR³R³、-NR³S(O)₂NH₂、-NR³S(O)₂NHR³、および-NR³S(O)₂NR³R³からなる群から選択され；

Ar₁は5または6員環の随意に置換されたヘテロアリーレン構造：



を有し、式中



はL¹の結合点を示し、および

10

20

30

40

50



は L^2 の結合点を示し、およびここで、示されたNは=N-または-N=のいずれかであり；

nは0または1であり；

FおよびJは共にCであり、または、FおよびJの1つはCであって、FおよびJの他の1つはNであり；

PおよびQは独立にCR、N、NR、OまたはSから選択され；

TはCRまたはNから選択され；

ここで

nが1のとき、FおよびJはCであり、およびP、TおよびQはCRであり、またはP、TおよびQのいずれかはNであり、およびP、TおよびQの他の2つはCRであり、

nが0でFおよびJが共にCのときは、PおよびQの1つはCR、NまたはNRであり、並びにPおよびQの他の1つはC、N、NR、OまたはSであり、但し、PおよびQの双方ともにCRではなく、

nが0のとき、FおよびJの1つはNであり、およびFおよびJの他の1つはCであり、次いでPおよびQの1つはNであり、およびPおよびQの他の1つはCRであり、またはPおよびQ共にCRであり、および

Rは水素または安定な化合物を与える随意に置換されたヘテロアリーレンについてここで定義された随意の置換基であり；

R^3 は存在ごとに、随意に置換された低級アルキル、随意に置換された低級アルケニル〔但し、何らそのアルケン炭素は、いずれの-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-S-にも、またはいずれの-OR³、-SR³、-C(O)R³、-C(S)R³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-C(O)OR³、-C(S)OR³、-C(O)NHR³、-C(O)NR³R³、-C(S)NHR³、-C(S)NR³R³、-S(O)₂NHR³、-S(O)₂NR³R³、-NHR³、-NHC(O)R³、-NR³C(O)R³、-NHC(S)R³、-NR³C(S)R³、-NHS(O)₂R³、-NR³S(O)₂R³、-NHC(O)OR³、-NR³C(O)OH、-NR³C(O)OR³、-NHC(S)OR³、-NR³C(S)OH、-NR³C(S)OR³、-NHC(O)NHR³、-NHC(O)NR³R³、-NR³C(O)NH₂、-NR³C(O)NHR³、-NR³C(O)NR³R³、-NHC(S)NHR³、-NHC(S)NR³R³、-NR³C(S)NH₂、-NR³C(S)NHR³、-NR³C(S)NR³R³、-NHS(O)₂NHR³、-NHS(O)₂NR³R³、-NR³S(O)₂NH₂、-NR³S(O)₂NHR³、または-NR³S(O)₂NR³R³の-N-にも結合していないとの条件で〕、随意に置換された低級アルキニル〔但し、何らそのアルキン炭素はいかなる-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-、-S-にも、またはいずれの-OR³、-SR³、-C(O)R³、-C(S)R³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-C(O)OR³、-C(S)OR³、-C(O)NHR³、-C(O)NR³R³、-C(S)NHR³、-C(S)NR³R³、-S(O)₂NHR³、-S(O)₂NR³R³、-NHR³、-NHC(O)R³、-NR³C(O)R³、-NHC(S)R³、-NR³C(S)R³、-NHS(O)₂R³、-NR³S(O)₂R³、-NHC(O)OR³、-NR³C(O)OH、-NR³C(O)OR³、-NHC(S)OR³、-NR³C(S)OH、-NR³C(S)OR³、-NHC(O)NHR³、-NHC(O)NR³R³、-NR³C(O)NH₂、-NR³C(O)NHR³、-NR³C(O)NR³R³、-NHC(S)NHR³、-NHC(S)NR³R³、-NR³C(S)NH₂、-NR³C(S)NHR³、-NR³C(S)NR³R³、-NHS(O)₂NHR³、-NHS(O)₂NR³R³、-NR³S(O)₂NH₂、-NR³S(O)₂NHR³、または-NR³S(O)₂NR³R³の-N-にも結合していないとの条件で〕、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、および随意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^7 は水素、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、-C(O)R⁸、および-S(O)₂R⁸からなる群から選択され；

R^8 は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R^9 は存在ごとに独立して、水素、低級アルキル、およびフルオロ、-OH、-NH₂、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、フルオロ置換モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、フルオロ置換ジ-アルキルアミノ、および-NR¹²R¹³からなる群から選択された1以上の置換

10

20

30

40

50

基で置換された低級アルキルからなる群から選択されるが、但し、 R^9 が置換低級アルキルのとき、 $-NR^9-$ の-N-に結合したアルキル炭素上のいかなる置換基もフルオロであるとの条件であり；

出現ごとの R^{10} および R^{11} は、独立して、随意に置換された低級アルキル、随意に置換された低級アルケニル（但し、そのいずれのアルケン炭素も $-NR^{10}R^{11}$ の窒素に結合していないとの条件で）、随意に置換された低級アルキニル（但し、そのいかなるアルキン炭素も $-NR^{10}R^{11}$ の窒素に結合していないとの条件で）、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、および随意に置換されたヘテロアリール、からなる群から選択され；または

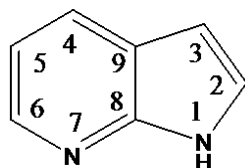
R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、単環式5-7員環の随意に置換されたヘテロシクロアルキルまたは単環式5または7員環の随意に置換された含窒素ヘテロアリールを形成し；および

R^{12} および R^{13} はそれらが結合している窒素と一緒にあって、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、およびフルオロ置換低級アルキルチオからなる群から選択された1以上の置換基で置換された5-7員のヘテロシクロアルキルまたは5-7員のヘテロシクロアルキルを形成する。

Flt3キナーゼは、発癌性Flt3キナーゼまたはここに記載された1以上の突然変異を有するFlt3突然変異体であり得る。ある態様において、発明はFlt3キナーゼを調節する方法を提供し、それは式Iまたはいずれかの副式の化合物およびここに記載されたいずれかの化合物を患者に投与することを含む。ある態様において、発明はFlt3キナーゼを阻害する方法を提供し、それはFlt3キナーゼまたはFlt3キナーゼを含む細胞を式Iまたはいずれかの下位の式の化合物およびここに記載されたいずれかの化合物と接触させることを含む。

【0005】

式Iに関し、 X_1 、 X_2 、 Y_1 および Y_2 がCHであり、並びに $L^1-Ar_1-L^2-R^1$ がHで置換された上記コア構造は“アザインドールコア”と呼ばれる。そのアザインドールコアについて、環原子または環位置は、次の構造：



で示される通りである。

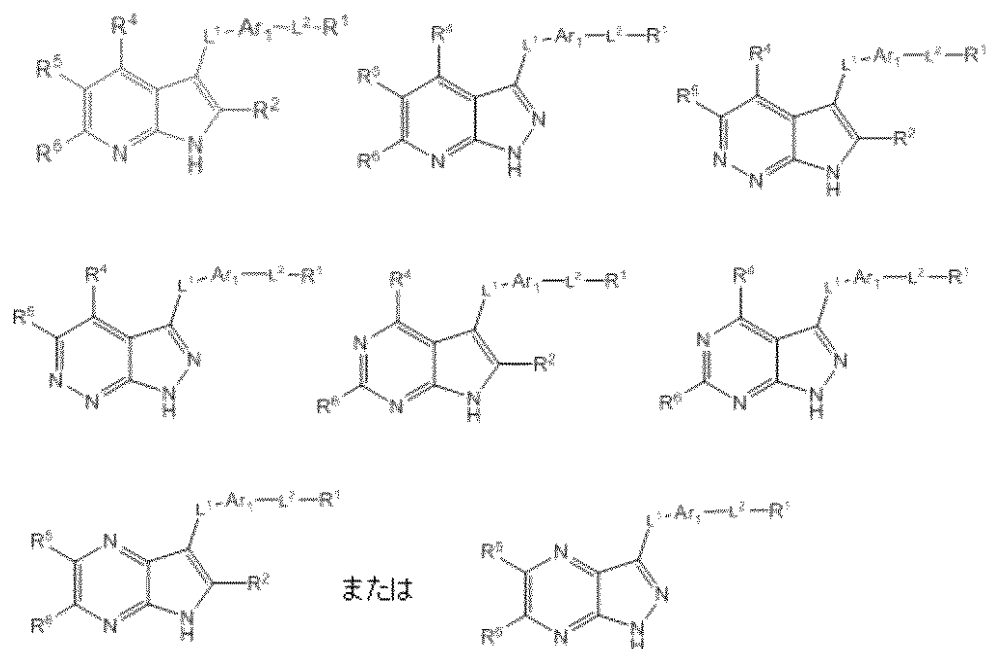
【0006】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物は以下：

10

20

30



10

(式中、 L^1 、 Ar_1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は式Iについて定義された通りである。) から選択された構造を持つ。

20

【0007】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物中の X_1 および X_2 はNまたはCHである。他の態様において、 X_1 、 X_2 および Y_1 はNまたはCHであり、ここで、更なる態様において、 Y_2 は CR^5 であり、および R^5 は水素以外である。他の態様において、 X_1 、 X_2 および Y_2 はNまたはCHであり、ここで更なる態様において、 Y_1 は CR^4 および R^4 は水素以外である。他の態様において、 X_1 、 X_2 および Y_1 はCHであり、ここで更なる態様において、 Y_2 は CR^5 、および R^5 は水素以外である。他の態様において、 X_1 、 X_2 および Y_2 はCHであり、ここで更なる態様において、 Y_1 は CR^4 であり、および R^4 は水素以外である。

【0008】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物中の X_1 、 X_2 、 Y_1 および Y_2 は独立に、それぞれ CR^2 、 CR^6 、 CR^4 および CR^5 であり、 R^4 または R^5 の一つは水素以外であり、好ましくはここで、 R^2 および R^6 は水素である。一つの態様において、ここで X_1 、 X_2 、 Y_1 および Y_2 は独立してそれぞれ CR^2 、 CR^6 、 CR^4 および CR^5 であり、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり、および R^4 は水素以外である。一つの態様において、ここで X_1 、 X_2 、 Y_1 および Y_2 は独立にそれぞれ CR^2 、 CR^6 、 CR^4 および CR^5 であり、 R^2 、 R^4 および R^6 は水素であり、および R^5 は水素以外である。

30

【0009】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物中、 X_1 および X_2 はNまたはCHであり、好ましくはここで、 X_1 および X_2 共にCHである。

【0010】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物中、 L^1 は-S-、-O-、低級アルキレン、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、および-NR⁷-からなる群から選択され、ここで低級アルキレンは随意にフルオロで置換され、およびここにおいて、 L^2 が随意に置換された低級アルキレンであり又は随意に置換されたC₁₋₃ アルキレンを含んでなるときは、アルキレンは随意にフルオロまたは低級アルキルで置換される。1つの態様において、 L^1 は-S-、-O-、-CH₂-、-CF₂-、-C(O)-、-C(S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、および-NH-からなる群から選択される。

40

【0011】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物中、 L^2 は結合、随意に置換された低級アルキレン、-O-(alk)_b-、-OC(O)-(alk)_b-、-C(O)O-(alk)_b-、-OC(S)-(a

50

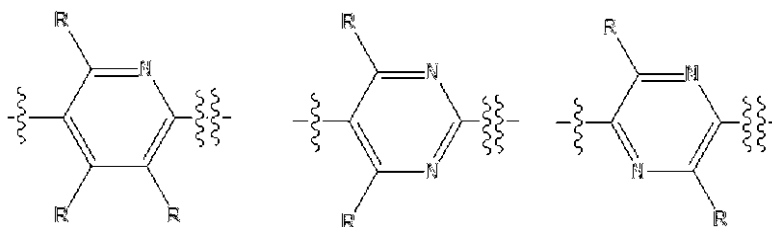
$\text{lk})_b-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{alk})_b-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2-(\text{alk})_b-$ 、および $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^9-(\text{alk})_b-$ からなる群から選択される。

【0012】

ここで提供される方法の上記いずれかの態様に更に加えて、式I中で、 L^1 が置換低級アルキレンであるとき、または L^2 が置換低級アルキレンであり、または置換 C_{1-3} アルキレンを含んでなるとき、アルキレンはフルオロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、および $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ からなる群から選択される1以上で、好ましくは1、2、または3つの置換基で置換され、ここで低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノまたはジ-アルキルアミノのアルキル鎖はフルオロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、またはシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の、好ましくは1、2、または3つの置換基で随意に置換される。

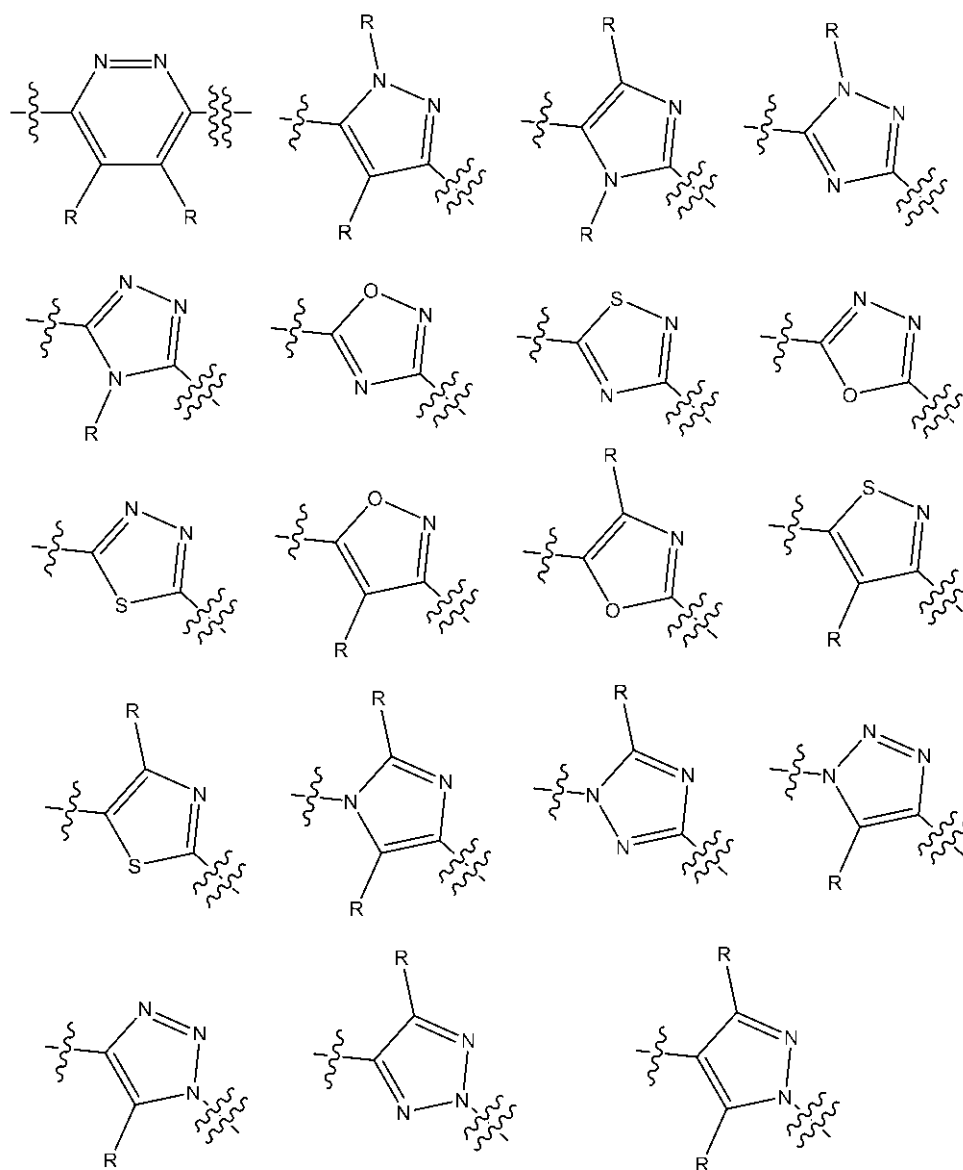
【0013】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物中、変数P、J、Q、T、F、およびnは



10

20

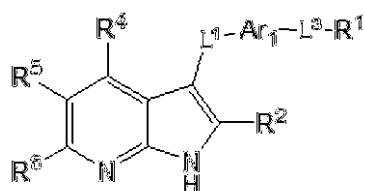


および

からなる群から選択されるAr₁の構造を与える様に選択され、ここで各Rは独立に水素または随意に置換されたヘテロアリールに対してここで定義される随意の置換基である。

【0014】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物は次のサブ一般構造、式Ia：



式Ia

による構造を有し、その全ての、塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体を含み、ここで、L¹、Ar₁、R¹、R²、R⁴、R⁵およびR⁶は式Iと同義である；

L³ は、結合、随意に置換された低級アルキレン、-O-(alk)_b-、-S-(alk)_b-、-NR¹⁴-(alk)_b-、-C(O)-(alk)_b-、-C(S)-(alk)_b-、-S(O)-(alk)_b-、-S(O)₂-(alk)_b-、-NR¹⁴C(O)-(alk)_b-、-C(O)NR¹⁴-(alk)_b-、-S(O)₂NR¹⁴-(alk)_b-、-NR¹⁴S(O)₂-(alk)_b-、-NR¹⁴C(O)NR¹⁴-(alk)_b-、-NR¹⁴C(S)NR¹⁴-(alk)_b-、および-NR¹⁴S(O)₂NR¹⁴-(alk)_b-からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

alkは随意に置換された C_{1-3} アルキレンであり；

bは0または1であり；および

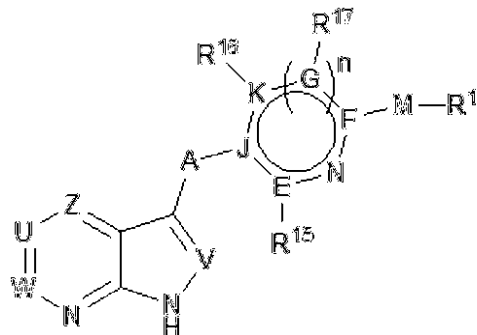
R^{14} は水素または低級アルキルである。

【0015】

ここで提供される方法の他の態様において、式Iaの化合物中、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり、更にここで、 R^4 は水素以外である。他の態様において、 R^2 、 R^4 および R^6 は水素であり、更にここで、 R^5 は水素以外である。

【0016】

ここで提供される方法の特定の態様において、式Iの化合物は次のサブ一般構造式Ib：



式Ib

による構造を有し、その全ての、塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体を含み、式中：

VおよびWは独立にNおよびCHからなる群から選択され；

UおよびZは独立にNおよび CR^{18} からなる群から選択され、但し、W、UおよびZの1つを超えてはNでないとの条件で；

Aは $-CR^{19}R^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{21}-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され；

nは0または1であり；

FおよびJは共にCであり、または、FおよびJの1つはCであり並びにFおよびJの他の1つはNであり；

EおよびKはC、N、OまたはSから選択され；

GはCまたはNから選択され；

ここで、

nが1のとき、FおよびJはCであり、並びにE、GおよびKはCであり、またはE、GおよびKのいずれか1つはNでありおよびE、GおよびKの他の2つはCであり、但し、E、GまたはKがNのとき、 R^{15} 、 R^{17} および R^{16} はそれぞれ欠落するとの条件付きであり、

nが0であり並びにFおよびJが共にCであるとき、その際、EおよびKの1つはCまたはNであり並びにEおよびKの他の1つはC、N、OまたはSであり、但し、EおよびKは共にCではないとの条件付きであり、また但し、EおよびKが共にNであるとき、 R^{15} および R^{16} の1つは欠落するとの条件付きであり、およびEおよびKの1つがNであり、および他がOまたはSであるとき、 R^{15} および R^{16} は欠落するとの条件付きであり、

nは0であり、FおよびJの1つはNであり、並びにFおよびJの他の1つはCであるとき、その際、EおよびKの1つはNであり、並びにEおよびKの他の1つはCであり、またはEおよびK共にCであり、但し、EがNであるとき、 R^{15} は欠落し、およびwKがNであるとき、 R^{16} は欠落するとの条件付きであり；

R^1 は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{15} は、EがCのときは水素、随意に置換された低級アルキル、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ およびハロゲンからなる群から選択され、EがOまたはSのとき又はn=1およびEがNのときは欠落し、並び

に $n=0$ および E が N のときは、欠落するか又は水素および随意に置換された低級アルキルからなる群から選択され；

R^{16} は、 K が C のときは水素、随意に置換された低級アルキル、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ およびハロゲンからなる群から選択され、 K が O または S のとき又は $n=1$ であり及び K が N のときは欠落し、並びに $n=0$ および K が N のときは、欠落するか又は水素および随意に置換された低級アルキルからなる群から選択され；

R^{17} は、 G が C のときは水素、随意に置換された低級アルキル、 $-OR^{22}$ 、 $-SR^{22}$ およびハロゲンからなる群から選択され、または G が N のときは欠落し；

R^{18} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、および $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ からなる群から選択され；

M は結合、 $-(CR^{19}R^{20})_u-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-C(S)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-C(O)O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-C(S)O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-C(O)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-C(S)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-S(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-S(O)_2-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-S(O)_2NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-OC(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-OC(S)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-OC(O)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-OC(S)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-S-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(S)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(S)O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(S)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}S(O)_2-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、および $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}S(O)_2NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ からなる群から選択され；

ここで、 R^{19} および R^{20} は存在毎に水素、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、および $-NR^{27}R^{28}$ からなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、またはジ-アルキルアミノのアルキル鎖は、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で独立して随意に置換され；または

同一または異なる炭素上の R^{19} および R^{20} のいずれか2つは組み合わせられて3-7員の単環式シクロアルキルまたは5-7員の単環式ヘテロシクロアルキルを形成し、並びに、 R^{19} および R^{20} の他のいずれかは、水素、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、および $-NR^{27}R^{28}$ からなる群から選択され、ここで低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、またはジ-アルキルアミノのアルキル鎖はフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で独立して随意に置換され、およびここで、単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； R^{21} および R^{22} は存在ごとに、水素または随意に置換された低級アルキルから独立に選択され；

10

20

30

40

50

R^{23} は存在ごとに、低級アルキル、随意に置換された低級アルケニル（但しそのアルケン炭素は、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、または $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ の $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N-$ のいずれにも結合していないとの条件付きで）、随意に置換された低級アルキニル（但しそのアルキン炭素は $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、または $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ のいずれの $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N-$ にも結合していないとの条件付きで）、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、および随意に置換されたヘテロアリールからなる群から、独立に選択され；

R^{24} および R^{25} は存在毎に、随意に置換された低級アルキル、随意に置換された低級アルケニル（但しそのアルケン炭素は $-NR^{24}R^{25}$ の窒素に結合していないとの条件付きで）、随意に置換された低級アルキニル（但しそのアルキン炭素は $-NR^{24}R^{25}$ の窒素に結合していないとの条件付きで）、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、および随意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立に選択され；または

R^{24} および R^{25} は、それらが結合している窒素と一緒に、単環式の5-7員の随意に置換されたヘテロシクロアルキルまたは単環式の5または7員の随意に置換された含窒素ヘテロアリールを形成し；

R^{26} は存在ごとに、水素、低級アルキル、並びにフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、フルオロ置換モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、フルオロ置換ジ-アルキルアミノ、および $-NR^{27}R^{28}$ からなる群から選択された1以上の置換基で置換された低級アルキルからなる群から独立に選択され、但し、 R^{26} が置換低級アルキルのとき、 $-NR^{26}-$ の $-N-$ に結合した低級アルキル炭素上のいずれかの置換基がフルオロであるとの条件付きであり；

R^{27} および R^{28} は、それらが結合している窒素と一緒に、5-7員のヘテロシクロアルキル、または、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、およびフルオロ置換低級アルキルチオからなる群から選択された1以上の置換基で置換された5-7員のヘテロシクロアルキルを形成し；

uは1-6であり；

tは0-3であり；および

sは0-3であり；

但し、

V、W、UおよびZがCH、 $n=1$ 、E、F、G、J、およびKがC、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} がH、Aが $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-C(O)-$ 、並びにMが $-NHCH_2-$ であるときは、 R^1 はフェニル、4-トリフルオロメチル-フェニル、4-メトキシ-フェニル、4-クロロ-フェニル、4-フルオロ-フェニル、4-メチル-フェニル、3-フルオロ-フェニルまたはチオフエン-2-イルではなく、

V、W、UおよびZがCH、 $n=1$ 、E、F、G、J、およびKがC、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} がH、およびAが $-CH_2-$ であるときは、 $M-R^1$ が $-NHCH_2CH(CH_3)_2$ ではなく、

V、W、およびUがCH、 $n=1$ 、E、F、G、J、およびKがC、 R^{15} 、 R^{16} および R^{17} がH、Aが $-CH_2-$ 、 $M-R^1$ が $-OCH_3$ 、およびZが CR^{18} であるときは、 R^{18} はチオフエン-3-イルではなく、並びにV、W、およびUがCH、 $n=0$ 、F、J、およびKがC、EがN、 R^{15} が CH_3 、 R^{16} がH、Aが $-C(O)-$ 、M-

10

20

30

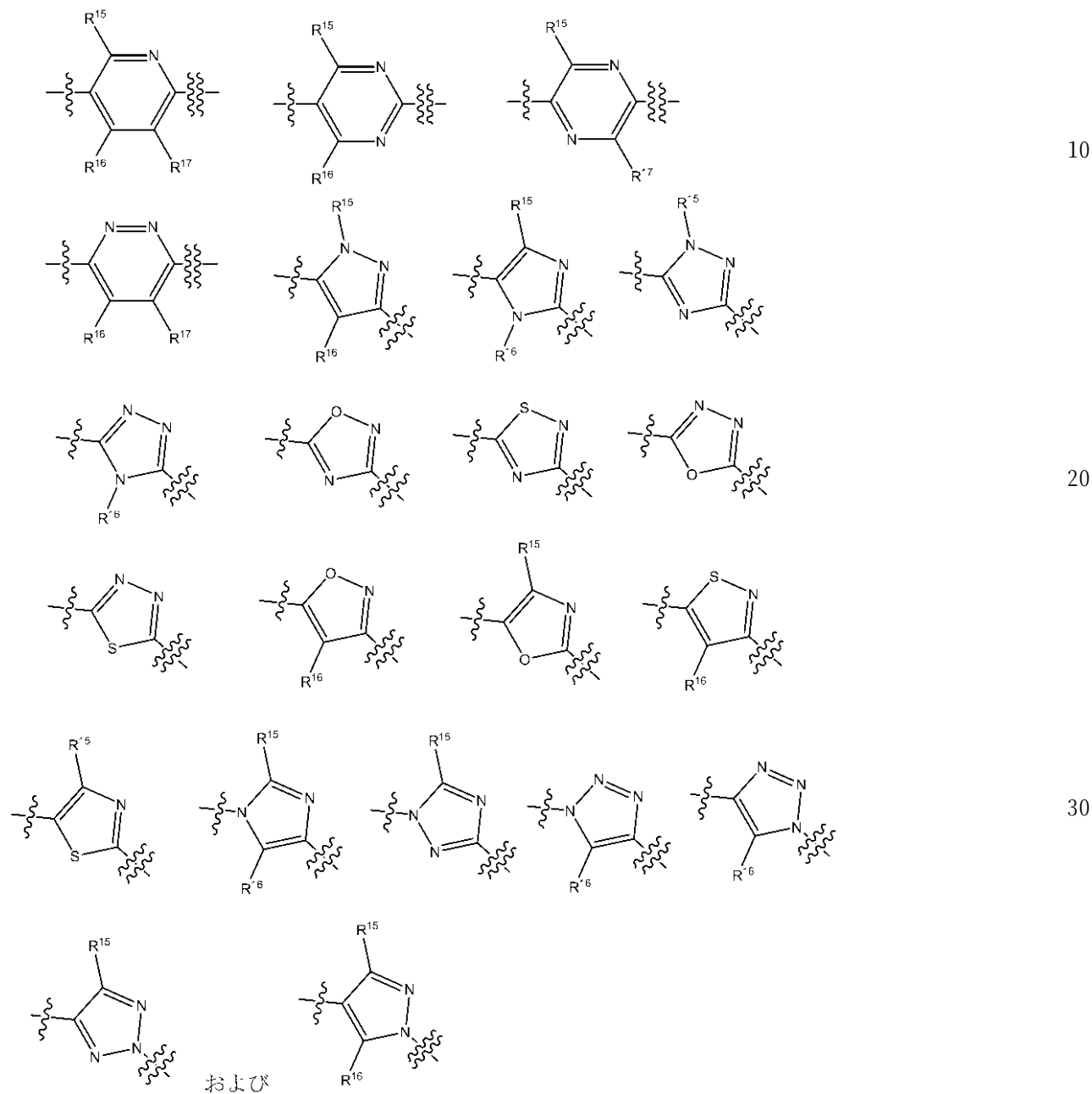
40

50

R^1 が $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、および Z が CR^{18} であるときは、 R^{18} は 3-((E)-2-カルボキシ-ビニル)フェニルではないとの条件付きである。

【0017】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変なE、J、K、G、F、n、 R^1 ⁵、 R^{16} および R^{17} は、以下からなる群：



から選択された構造を与えるべく選択され

ここで R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は式Ibの化合物と同義であり、ここで、



はAの結合点を示し、および



はMの結合点を示す。

【0018】

40

50

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変なMは $-O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-S-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-OC(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-OC(S)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-OC(O)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-OC(S)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-C(O)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-C(S)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-S(O)_2NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}C(S)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}C(O)O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}C(S)O-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}C(O)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}C(S)NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、 $-NR^{26}S(O)_2-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、および $-NR^{26}S(O)_2NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ からなる群から選択される。

【0019】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変な R^{26} は存在ごとに、水素、低級アルキル、およびフルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、アルコキシ、低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1、2、または3つの置換基で置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され、但し $-NR^{26}$ の窒素に結合した炭素上のいずれかの置換基はフルオロであるとの条件付きである。

10

【0020】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変な R^1 は随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

【0021】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変なZはNまたはCH、nは1、 $E-R^{15}$ はNまたはCH、 $K-R^{16}$ はNまたはCH、および $G-R^{17}$ はNまたはCHであり、但し $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ の1つを超えてはNでないとの条件付きである。1つの態様において、ZはNまたはCH、nは1、および $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHである。

20

【0022】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変なV、WおよびZはCHであり、Uは CR^{18} 、nは1であり、 $E-R^{15}$ はNまたはCHであり、 $K-R^{16}$ はNまたはCHであり、および $G-R^{17}$ はNまたはCHであり、但し、 $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ の1つを超えてはNではないとの条件付きである。他の態様において、V、WおよびZはCHであり、Uは CR^{18} 、nは1、および $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHである。

【0023】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変なZはNまたはCHであり、nは1であり、 $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHであり、Aは $-CH_2-$ であり、Mは $-NHCH_2-$ であり、更にここで、 R^1 は随意に置換されたフェニルである。他の態様において、V、Z、UおよびWはCHであり、nは1であり、 $E-R^{15}$ はNまたはCHであり、 $K-R^{16}$ はNまたはCHであり、および $G-R^{17}$ はNまたはCHであり、但し、 $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ の1つを超えてはNでないとの条件付きである。

30

【0024】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変なZはNまたはCHであり、nは1であり、 $E-R^{15}$ はNまたはCHであり、 $K-R^{16}$ はNまたはCHであり、および $G-R^{17}$ はNまたはCHであり、但し、 $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ の1つを超えてはNでないとの条件付きであり、および R^1 はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、随意に置換された低級アルキルおよび $-OR^{29}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換されたフェニルであり、ここで R^{29} は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

40

【0025】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、変数V、Z、UおよびWはCHであり、nは1であり、 $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHである、Aは $-CH_2-$ であり、Mは $-NHCH_2-$ であり、および R^1 は随意に置換されたフェニルであり、更にここで、 R^1 はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、随意に置換された低級アルキルおよび $-OR^{29}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換されたフェニルであり、ここで R^{29} は、随意に置換された低

50

級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

【0026】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、可変なV、WおよびZはCHであり、Uは CR^{18} であり、nは1であり、 $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHであり、Aは $-CH_2-$ であり、Mは $-NHCH_2$ であり、および R^1 は随意に置換されたフェニルであり、更にここで、 R^1 はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、随意に置換された低級アルキルおよび $-OR^{29}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換されたフェニルであり、ここで R^{29} は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

10

【0027】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、nが1、およびE、KおよびGがCであるときは、少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外である。他の態様において、nは1、E、K、およびGの1つはNおよびE、K、およびGの他の2つはCであり、および少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外である。他の態様において、nは1であり、E、KおよびGはCであり、および少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外である。

【0028】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、nは1であり、VおよびWはCHであり、UおよびZは独立に CR^{18} であり、1つのE、K、およびGはNであり、およびE、K、およびGの他の2つはCであり、および少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外である。他の態様において、nは1であり、VおよびWはCHであり、UおよびZは独立に CR^{18} であり、E、KおよびGはCであり、および少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外である。

20

【0029】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、nは1であり、1つのE、K、およびGはNであり、およびE、K、およびGの他の2つはCであり、少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外であり、Aは $-CH_2-$ であり、Mは $-NHCH_2-$ であり、更にここで、 R^1 は随意に置換されたフェニルである。他の態様において、nは1であり、E、K、およびGはCであり、少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外であり、Aは $-CH_2-$ であり、Mは $-NHCH_2-$ であり、更にここで、 R^1 は随意に置換されたフェニルである。

30

【0030】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、nは1であり、V、Z、UおよびWはCHであり、E、K、およびGの1つはNであり、およびE、K、およびGの他の2つはCであり、および少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外である。他の態様において、V、Z、UおよびWはCHであり、E、KおよびGはCであり、および少なくとも1つの R^{15} 、 R^{16} および R^{17} は水素以外である。

【0031】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、Zは CR^{18} であり、ここで R^{18} は水素以外であり、nは1であり、 $E-R^{15}$ はNまたはCHであり、 $K-R^{16}$ はNまたはCHであり、および $G-R^{17}$ はNまたはCHである。他の態様において、Zは CR^{18} であり、ここで R^{18} は水素以外であり、nは1であり、および $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHである。他の態様において、Zは CR^{18} であり、ここで R^{18} は水素以外であり、Uは CR^{18} であり、VおよびWはCHであり、nは1であり、並びに $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHであり、更にここで、UはCHである。

40

【0032】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、Zは CR^{18} であり、ここで R^{18} は水素以外であり、nは1であり、 $E-R^{15}$ 、 $K-R^{16}$ および $G-R^{17}$ はCHであり、Aは $-CH_2-$ であり、Mは $-NHCH_2-$ であり、更にここで、 R^1 は随意に置換されたフェニルである。更なる態様

50

において、ZはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、UはCR¹⁸であり、VおよびWはCHであり、nは1であり、E-R¹⁵、K-R¹⁶およびG-R¹⁷はCHであり、Aは-CH₂-であり、Mは-NHCH₂-であり、更にここで、R¹は随意に置換されたフェニルである。更なる態様において、ZはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、V、UおよびWはCHであり、nは1であり、E-R¹⁵、K-R¹⁶およびG-R¹⁷はCHであり、Aは-CH₂-であり、Mは-NHCH₂-であり、更にここで、R¹は随意に置換されたフェニルである。

【0033】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、UはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、nは1であり、E-R¹⁵はNまたはCHであり、K-R¹⁶はNまたはCHであり、およびG-R¹⁷はNまたはCHである。他の態様において、UはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、nは1であり、およびE-R¹⁵、K-R¹⁶およびG-R¹⁷はCHである。他の態様において、UはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、ZはCR¹⁸であり、VおよびWはCHであり、nは1であり、およびE-R¹⁵、K-R¹⁶およびG-R¹⁷はCHであり、更にここで、ZはCHである。

10

【0034】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、UはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、nは1であり、E-R¹⁵、K-R¹⁶およびG-R¹⁷はCHであり、Aは-CH₂-であり、Mは-NHCH₂-であり、更にここで、R¹は随意に置換されたフェニルである。更なる態様において、UはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、ZはCR¹⁸であり、VおよびWはCHであり、nは1であり、E-R¹⁵、K-R¹⁶およびG-R¹⁷はCHであり、Aは-CH₂-であり、Mは-NHCH₂-であり、更にここで、R¹は随意に置換されたフェニルである。更なる態様において、UはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素以外であり、V、ZおよびWはCHであり、nは1であり、E-R¹⁵、K-R¹⁶およびG-R¹⁷はCHであり、Aは-CH₂-であり、Mは-NHCH₂-であり、更にここで、R¹は随意に置換されたフェニルである。

20

【0035】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、上記態様のいずれかに加えて、R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷はハロゲン、-OH、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立に選択される。これらの態様のいずれかに加えて、R¹はハロゲン、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、随意に置換された低級アルキルおよび-OR²⁹からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換されたフェニルであり、ここでR²⁹は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

30

【0036】

ここで提供される一つの態様において、式Ibの化合物中、上記態様のいずれかに加えて、R¹⁸はハロゲン、-OH、随意に置換された低級アルキルおよび-OR²⁹からなる群から選択され、ここでR²⁹は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。これらの態様のいずれかに加えて、R¹はハロゲン、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、随意に置換された低級アルキルおよび-OR²⁹からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換されたフェニルであり、ここでR²⁹は随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリールおよび随意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択される。

40

【0037】

ここで提供される他の態様において、式Ibの化合物中、Mは結合であり、およびR¹はチオフエニル以外である。

【0038】

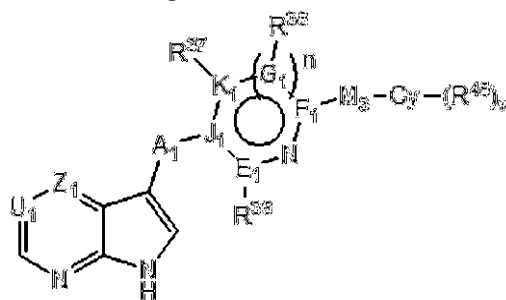
ここで提供される方法の他の態様において、式Ibの化合物中、ZはNまたはCR¹⁸であり、ここでR¹⁸は水素でない。この態様に更に加えて、式Ibの記載で許容されるように、EはNR

50

¹⁵またはCR¹⁵であり、KはNR¹⁶またはCR¹⁶であり、およびGはCR¹⁷またはその組合せであり、ここで少なくとも1つのR¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は水素ではない。

【0039】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物は次のサブ一般構造式による構造を有し、式Ig：



式Ig

その全ての、塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体を含み、
式中：

Z₁はNおよびCR³⁴からなる群から選択され；

U₁はNおよびCR³⁵からなる群から選択され；

A₁は-CH₂-および-C(O)-からなる群から選択され；

M₃は結合、-NR³⁹-, -S-, -O-, -NR³⁹CH₂-, -NR³⁹CH(R⁴⁰)-, -SCH₂-, -OCH₂-,
-C(O)NR³⁹-, -S(O)₂NR³⁹-, -CH₂NR³⁹-, -CH(R⁴⁰)NR³⁹-, -NR³⁹C(O)-, およ
び-NR³⁹S(O)₂-からなる群から選択され；

nは0または1であり；

vは0、1、2または3であり；

F₁およびJ₁は共にCであり、またF₁およびJ₁の1つはCであり及び他のF₁およびJ₁はNであ
り；

E₁およびK₁はC、N、OまたはSから独立に選択され；

G₁はCまたはNから選択され；

ここで、nが1のとき、F₁およびJ₁はCであり、並びにE₁、G₁およびK₁はCであり、またはE₁、
G₁およびK₁のいずれか1つはNであり、およびE₁、G₁およびK₁の他の2つはCであり、但
し、E₁、G₁またはK₁がNのとき、R³⁶、R³⁷およびR³⁸はそれぞれ欠落し；

nが0であり及びF₁およびJ₁が共にCのときは、E₁およびK₁の1つはCまたはNであり及びE₁
およびK₁の他の1つはC、N、OまたはSであり、但し、E₁およびK₁が共にCではないとの条
件付きであり、およびE₁およびK₁が共にNのとき、R³⁶およびR³⁷の1つは欠落している
との条件付きであり、およびE₁およびK₁の1つがNであり及び他がOまたはSであるとき、R³⁶
およびR³⁷が欠落しているとの条件付きであり；

nが0のとき、F₁およびJ₁の1つはNであり、並びにF₁およびJ₁の他の1つがCであるとき、
E₁およびK₁の1つはNであり、並びにE₁およびK₁の他の1つはCであり、またはE₁およびK₁
がCであり、但し、E₁がNのとき、R³⁶が欠落し、およびK₁がNのとき、R³⁷が欠落するとの
条件付きであり；

Cyはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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；

R³⁴およびR³⁵は水素、-OR⁴¹、-SR⁴¹、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、-NR³⁹C(O)R⁴¹、-NR³⁹S(O)
)₂R⁴¹、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールお
よびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで、低級アルキルはフルオロ、
低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級ア
ルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロ
アルキル、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た1以上の置換基で
随意に置換され、ここでR³⁴またはR³⁵としての、または低級アルキルの置換基としてのシ
クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは-OH、-NH₂

10

20

30

40

50

、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；

R^{45} は存在ごとに $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで R^{45} としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；

R^{36} は、 E_1 がCのときは、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択され、 E_1 がOまたはSのとき、または $n=1$ および E_1 がNのときは欠落し、および $n=0$ および E_1 がNのときは、欠落するか、または水素、低級アルキル、およびフルオロ置換低級アルキルからなる群から選択され；

R^{37} は、 K_1 がCのときは、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択され、 K_1 がOまたはSのとき、または $n=1$ および K_1 がNのときは欠落し、および $n=0$ および K_1 がNのときは、欠落するか、または水素、低級アルキル、およびフルオロ置換低級アルキルからなる群から選択され；

R^{38} は、 G_1 がCのときは水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択され、または G_1 がNのときは欠落する；

R^{39} は存在ごとに独立して水素または低級アルキルであり；

R^{40} は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

R^{41} は低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで R^{41} としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および

R^{42} は存在ごとに、低級アルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、ここで、低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールはハロゲン、 $-\text{CN}$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

【0040】

ここに提供される1つの態様において、式Igの化合物中、 n は1であり、 G_1 および K_1 はCであり、および E はNまたはCであり、好ましくはここで、 E はCである。

【0041】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、 M_3 は $-NR^{39}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2NR^{39}-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、および $-NR^{39}S(O)_2-$ からなる群から選択され、好ましくはここで、 M_3 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2NR^{39}-$ である。

【0042】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、 n は1であり、 G_1 および K_1 はCであり、およびEはNまたはCであり、好ましくはここで、EはCであり、および M_3 は $-NR^{39}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2NR^{39}-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、および $-NR^{39}S(O)_2-$ からなる群から選択され、好ましくはここで、 M_3 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2NR^{39}-$ である。

10

【0043】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、それぞれの R^{45} は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級チオアルキル、フルオロ置換低級チオアルキル、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくはここで、 v は0、1、または2であり、また、0または1である。

【0044】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、 n は1であり、 G_1 および K_1 はCであり、およびEはNまたはCであり、好ましくはここでEはCであり、 M_3 は $-NR^{39}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2NR^{39}-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、および $-NR^{39}S(O)_2-$ からなる群から選択され、好ましくはここで M_3 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2NR^{39}-$ であり、および各 R^{45} は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級チオアルキル、フルオロ置換低級チオアルキル、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくはここで v は0、1、または2、また0または1である。

20

【0045】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、 Z_1 は CR^{34} であり、 U_1 は CR^{35} であり、および R^{34} および R^{35} は共に水素である。1つの態様において、 Z_1 は CR^{34} であり、 U_1 は CR^{35} であり、および R^{34} および R^{35} は水素、 $-OR^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。更なる態様において、 R^{34} および R^{35} の1つは水素であり、および R^{34} および R^{35} の他の1つは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、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、ここでアリールおよびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびここで低級アルキルおよび低級アルコキシはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、更にここで、 R^{34} および R^{35} の他の1つはハロゲン、低級アルキル、および低級アルコキシからなる群から選

30

40

50

択され、ここで低級アルキルおよび低級アルコキシはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

【0046】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、各 R^{45} は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級チオアルキル、フルオロ置換低級チオアルキル、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から独立に選択され、好ましくはここで v は0、1、または2、また0または1であり、 Z_1 は CR^{34} であり、 U_1 は CR^{35} であり、および R^{34} および R^{35} は水素、 $-OR^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。更なる態様において、 R^{34} および R^{35} 共に水素である。

【0047】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、各 R^{45} は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級チオアルキル、フルオロ置換低級チオアルキル、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくはここで、 v は0、1、または2であり、あるいは0または1であり、 Z_1 は CR^{34} であり、 U_1 は CR^{35} であり、 R^{34} および R^{35} の1つは水素であり、および R^{34} および R^{35} の他の1つは水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、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、ここでアリールおよびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびここで、低級アルキルおよび低級アルコキシはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、更にここで、 R^{34} および R^{35} の他の1つはハロゲン、低級アルキル、および低級アルコキシからなる群から選択され、ここで、低級アルキルおよび低級アルコキシはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

【0048】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、 n は1であり、 G_1 および K_1 はCであり、および E はNまたはCである、好ましくはここで、 E はCであり、 M_3 は $-NR^{39}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2NR^{39}-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、および $-NR^{39}S(O)_2-$ からなる群から選択され、好ましくはここで、 M_3 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2NR^{39}-$ であり、各 R^{45} は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級チオアルキル、フルオロ置換低級チオアルキル、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択

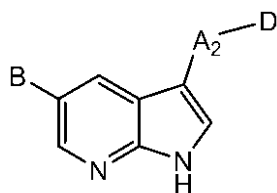
され、好ましくはここで、 v は0、1、または2、あるいは0または1であり、 Z_1 は CR^{34} であり、 U_1 は CR^{35} であり、並びに R^{34} および R^{35} は共に水素である。

【0049】

ここで提供される一つの態様において、式Igの化合物中、 n は1であり、 G_1 および K_1 はCであり、および E はNまたはCであり、好ましくはここで、 E はCであり、 M_3 は $-NR^{39}-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2NR^{39}-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、および $-NR^{39}S(O)_2-$ からなる群から選択され、好ましくはここで、 M_3 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2NR^{39}-$ であり、各 R^{45} は $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級チオアルキル、フルオロ置換低級チオアルキル、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノおよびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくはここで、 v は0、1、または2、或いは0または1であり、 Z_1 は CR^{34} であり、および U_1 は CR^{35} であり、並びに R^{34} および R^{35} は水素、 $-OR^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。更なる態様において、 R^{34} および R^{35} の1つは水素であり、並びに R^{34} および R^{35} の他の1つはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、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、ここでアリールおよびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびここで低級アルキルおよび低級アルコキシは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、更にここで、 R^{34} および R^{35} の他の1つはハロゲン、低級アルキル、および低級アルコキシからなる群から選択され、ここで、低級アルキルおよび低級アルコキシはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、更にここで、 R^{34} は水素である。

【0050】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物は次のサブ一般構造式、式II



式II

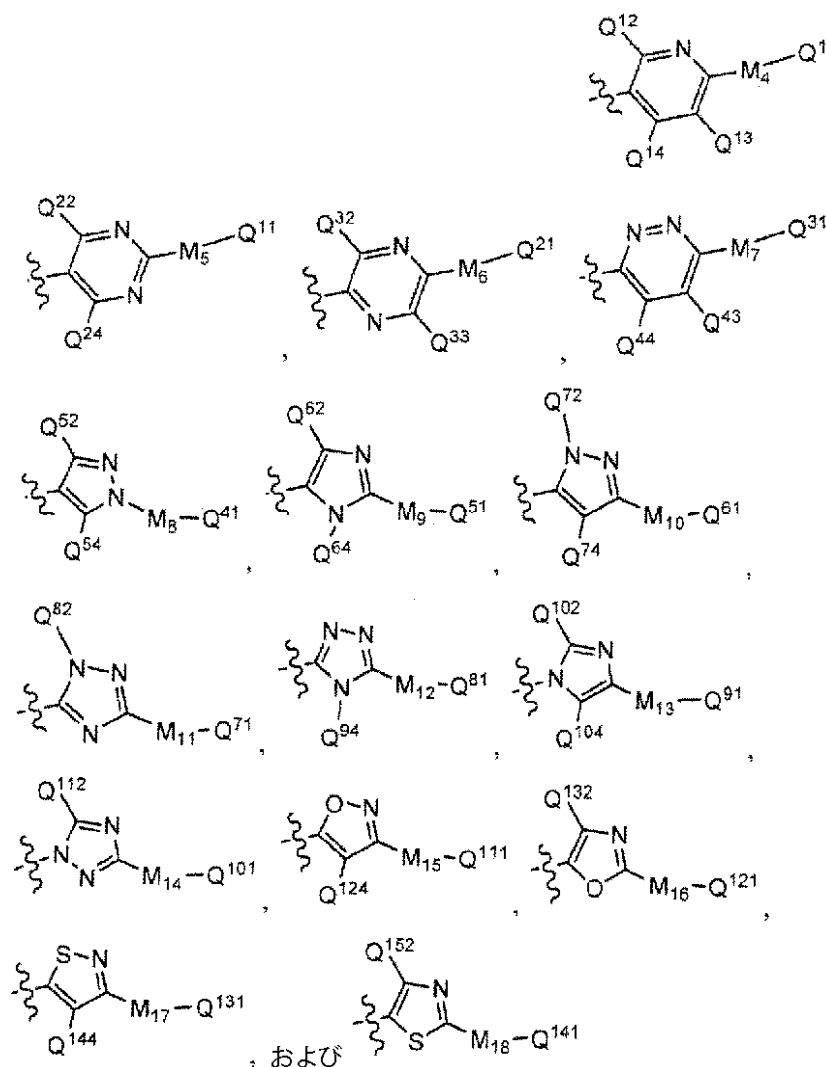
による構造を有し、その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体を含み、式中、 D は、

10

20

30

40



10

20

からなる群から選択された構造を有し、ここで、



は式IIのA₂に対するDの結合点を示し；

A₂は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{21}-$ 、および $-\text{O}-$ からなる群から選択され、但し、A₂がNR²¹のとき、NはDの窒素に結合していないとの条件付きであり；

Bは水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、および $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ からなる群から選択され；

M₄は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ であり；

M₅、M₆、M₇、M₉、M₁₀、M₁₁、M₁₂、M₁₃、M₁₄、M₁₅、M₁₆、M₁₇およびM₁₈は、結合、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{u}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}$

40

50

$^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{OC}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{OC}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、および $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ からなる群から選択され；

M_8 は、結合、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{u}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{S}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、および $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ からなる群から選択され；

Q^1 はアリーールまたはヘテロアリーールであり、ここでアリーールまたはヘテロアリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{43}$ 、 $-\text{NHR}^{43}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OR}^{43}$ 、 SR^{43} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{43}$ 、および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；

Q^{11} 、 Q^{21} 、 Q^{31} 、 Q^{41} 、 Q^{51} 、 Q^{61} 、 Q^{71} 、 Q^{81} 、 Q^{91} 、 Q^{101} 、 Q^{111} 、 Q^{121} 、 Q^{131} 、および Q^{141} は、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリーールおよび随意に置換されたヘテロアリーールからなる群から選択され；

Q^{12} はフルオロ、クロロまたは $-\text{CF}_3$ であり；

Q^{13} および Q^{14} は独立に水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり；

Q^{22} 、 Q^{24} 、 Q^{32} 、 Q^{33} 、 Q^{43} 、 Q^{44} 、 Q^{52} 、 Q^{54} 、 Q^{102} および Q^{104} は、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、および $-\text{SR}^{44}$ からなる群から独立に選択され、但し、少なくとも1つの Q^{22} および Q^{24} 、少なくとも1つの Q^{32} および Q^{33} 、少なくとも1つの Q^{43} および Q^{44} 、少なくとも1つの Q^{52} および Q^{54} 、および少なくとも1つの Q^{102} および Q^{104} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きであり；

Q^{62} 、 Q^{74} 、 Q^{112} 、 Q^{124} 、 Q^{132} 、 Q^{144} 、および Q^{152} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり；

Q^{64} 、 Q^{72} 、 Q^{82} 、および Q^{94} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

R^{43} は存在ごとに独立して、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリーールまたは随意に置換されたヘテロアリーールであり；

R^{39} および R^{40} 式Igに対して定義されたとおりであり；

各 R^{44} は独立して水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

W は1、2、または3であり；および

10

20

30

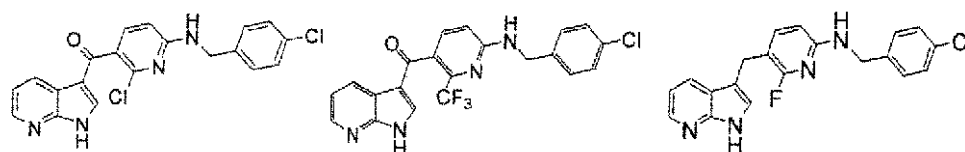
40

50

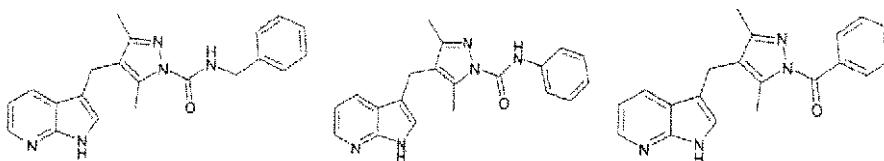
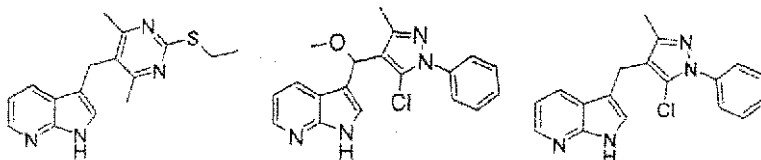
R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、s、tおよびuは式Ibに対して定義されたとおりである。

【0051】

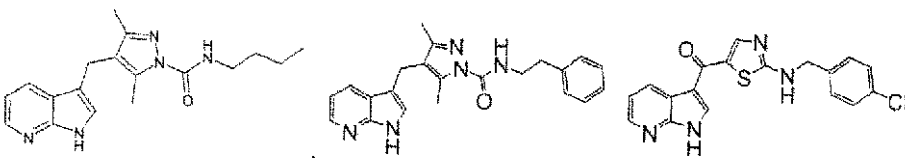
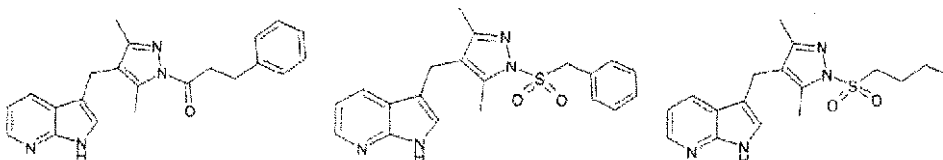
ある態様において、ここで提供される方法の、例えば、化合物は



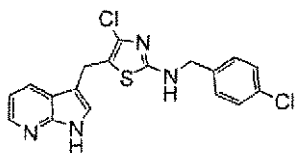
10



20



30

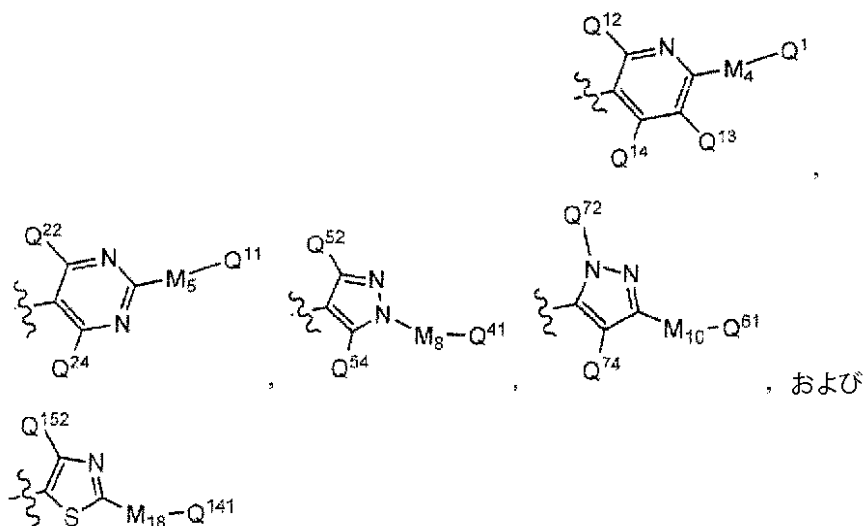


、または

ではない。

【0052】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物中、Dは



10

からなる群から選択された構造を有し、ここで、



は式IIの A_2 に対するDの結合点を示し；

A_2 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{21}-$ 、および $-\text{O}-$ からなる群から選択され、但し、 A_2 が NR^{21} のとき、NはDの窒素には結合せず、好ましくは A_2 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であるとの条件付きであり；

20

Bは水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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、ここで低級アルキルは、フルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここでBとしての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；

30

M_4 は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{NHCH}_2-$ または $-\text{NHC}(\text{O})-$ ；

M_5 、 M_{10} 、および M_{18} は、結合、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_u-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{OC}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{OC}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{S}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、および $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ からなる群から選択され、好ましくは結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、

40

50

、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ から、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ から、更に好ましくは $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{NHC}(\text{O})-$ から選択され；

M_8 は結合、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{u}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{S}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{O}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ 、および $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{w}}-\text{NR}^{26}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}-$ からなる群から選択され、好ましくは結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ から、より好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ から、更に好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ から選択され；

Q^1 、 Q^{11} 、 Q^{41} 、 Q^{61} 、および Q^{141} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、およびここで、 Q^1 、 Q^{11} 、 Q^{41} 、 Q^{61} 、または Q^{141} の置換基として、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、好ましくは Q^1 、 Q^{11} 、 Q^{41} 、 Q^{61} 、および Q^{141} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは1以上のハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ で随意に置換され；

Q^{12} はフルオロ、クロロまたは $-\text{CF}_3$ であり；

Q^{13} および Q^{14} は独立に水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり；

Q^{22} 、 Q^{24} 、 Q^{52} および Q^{54} は水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、および $-\text{SR}^{44}$ からなる群から独立に選択され、但し少なくとも1つの Q^{22} および Q^{24} および少なくとも1つの Q^{52} および Q^{54} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きである；

Q^{74} および Q^{152} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり；

Q^{72} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

R^{39} 、 R^{40} および R^{41} は式Igについて定義されたとおりであり；

各 R^{44} は独立に水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；並びに

10

20

30

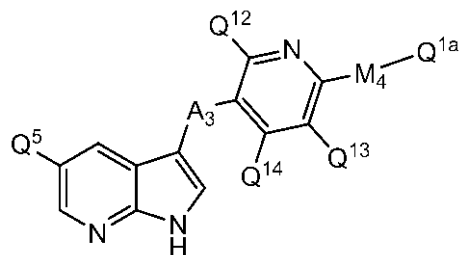
40

50

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{26} 、s、tおよびuは、式Ibについて定義された通りである。

【0053】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIa：



式IIa

10

その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体の構造を有し、

式中：

A_3 は $-CH_2-$ または $-C(=O)-$ であり；

Q^{1a} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、および $-OR^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；

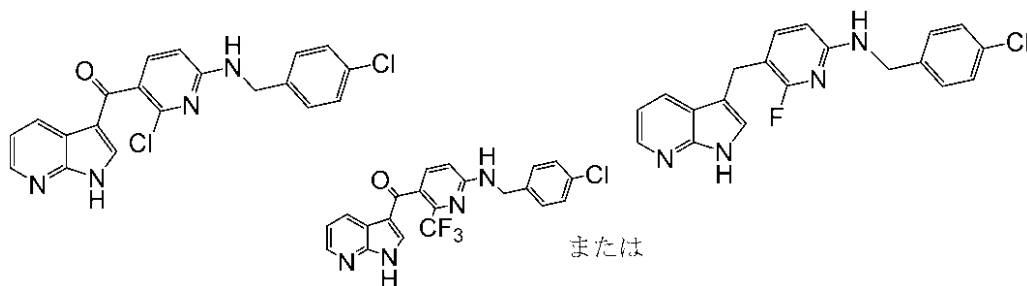
Q^5 は水素、 $-OR^{43}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{43}$ 、 $-NR^{43}R^{43}$ 、 $-OR^{43}$ および $-S(O)_2R^{43}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；並びに

20

M_4 、 Q^{12} 、 Q^{13} 、 Q^{14} 、 R^{41} 、および R^{43} は式IIについて定義されたとおりである。

【0054】

ある態様において、ここで提供される方法の化合物は



30

でない。

【0055】

ここで提供される一つの態様において、式IIaの化合物中、 A_3 は $-CH_2-$ であり、および M_4 は $-NHCH_2-$ である。1つの態様において、 A_3 は $-C(=O)-$ であり、および M_4 は $-NHCH_2-$ である。1つの態様において、 A_3 は $-C(=O)-$ であり、および M_4 は $-NHC(=O)-$ である。1つの態様において、 A_3 は $-CH_2-$ であり、および M_4 は $-NHC(=O)-$ である。

【0056】

40

ここで提供される一つの態様において、式IIaの化合物中、 A_3 は $-CH_2-$ であり、 M_4 は $-NHCH_2-$ であり、 Q^5 は $-OR^{43}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、フルオロ置換 C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{43}$ 、 $-NR^{43}R^{43}$ 、 $-OR^{43}$ および $-S(O)_2R^{43}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、並びに Q^{13} および Q^{14} は水素である。

【0057】

ここで提供される一つの態様において、式IIaの化合物中、 A_3 は $-C(=O)-$ であり、 M_4 は $-NHCH_2-$ であり、 Q^5 は $-OR^{43}$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} アルキル、フルオロ置換 C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロア

50

リールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{43}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OR}^{43}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、並びに Q^{13} および Q^{14} は水素である。

【0058】

ここで提供される一つの態様において、式IIaの化合物中、 A_3 は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、 M_4 は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり、 Q^5 は $-\text{OR}^{43}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} アルキル、フルオロ置換 C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{43}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OR}^{43}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、並びに Q^{13} および Q^{14} は水素である。

10

【0059】

ここで提供される一つの態様において、式IIaの化合物中、 A_3 は $-\text{CH}_2-$ であり、 M_4 は $-\text{NHC}(\text{O})-$ であり、 Q^5 は $-\text{OR}^{43}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} アルキル、フルオロ置換 C_{1-3} アルキル、フルオロ、クロロ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{43}$ 、 $-\text{NR}^{43}\text{R}^{43}$ 、 $-\text{OR}^{43}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{43}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、並びに Q^{13} および Q^{14} は水素である。

【0060】

ここで提供される一つの態様において、式IIaの化合物中、 A_3 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{1a} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^5 は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_4 は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{12} はフルオロ、クロロまたは $-\text{CF}_3$ であり；並びに Q^{13} および Q^{14} は独立に水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{41} は式IIで定義されるとおりである。

20

【0061】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIa中、 R^{43} は式Igに対して定義されているような R^{41} である。1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIa中、 R^{43} は式Igに対して定義されているような R^{42} である。

30

【0062】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIa中、 Q^{1a} はフェニルまたはピリジニルであり、ここでフェニルまたはピリジニルはフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択された1または2の置換基で置換されており； A_3 は $-\text{CH}_2-$ であり； M_4 は $-\text{NHCH}_2-$ であり；並びに Q^5 は $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは1以上のハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシで随意に置換されている。1つの態様において、上記式IIaのいずれかの態様に更に加えて、 Q^{1a} はクロロでモノ置換された、好ましくは4-位で置換されたフェニルであり； A_3 は $-\text{CH}_2-$ であり； M_4 は $-\text{NHCH}_2-$ であり；および Q^5 は $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは1以上のハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシで随意に置換される。1つの態様において、式IIaのいずれかの態様に更に加えて、

40

50

加えて、 Q^{1a} はメトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシで、好ましくは6-位でモノ置換されたピリジン-3-イルメチルであり； A_3 は $-CH_2-$ であり； M_4 は $-NHCH_2-$ であり； Q^5 は $-CN$ 、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは1以上のハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシで随意に置換される。

【0063】

ここで提供される一つの態様において、式IIaの化合物中、 A_3 は $-CH_2-$ であり； M_4 は $-NHCH_2-$ であり； Q^{1a} フェニルまたはピリジニルであり、ここでフェニルまたはピリジニルはフルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択された1または2の置換基で置換されており； Q^5 は水素、フルオロ、クロロ、メチル、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $-CN$ 、または1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルであり； Q^{12} はフルオロまたはクロロであり；並びに Q^{13} および Q^{14} は水素である。1つの態様において、 A_3 は $-CH_2-$ であり； M_4 は $-NHCH_2-$ ； Q^{1a} はクロロで、好ましくは4-位でモノ置換されたフェニルであり、 Q^5 は水素、クロロ、メチル、メトキシ、または $-CN$ であり； Q^{12} はフルオロまたはクロロであり；並びに Q^{13} および Q^{14} は水素である。1つの態様において、 A_3 は $-CH_2-$ であり； M_4 は $-NHCH_2-$ であり； Q^{1a} はメトキシ、トリフルオロメチル、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシで、好ましくは6-位でモノ置換されたピリジン-3-イルメチルであり； Q^5 は水素、クロロ、メチル、メトキシ、 $-CN$ 、または1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルであり； Q^{12} はフルオロまたはクロロであり；並びに Q^{13} および Q^{14} は水素である。

【0064】

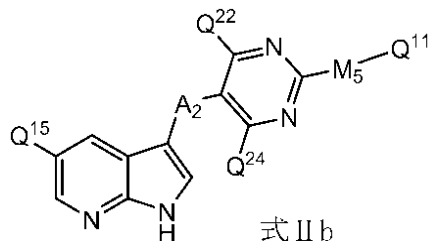
ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物Iaは、以下からなる群から選択された化合物：

- (4-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-6-フルオロ-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0132)、
- (4-クロロ-ベンジル)-[6-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0161)、
- [6-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0174)、
- [6-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0176)、
- {6-クロロ-5-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル]-ピリジン-2-イル}-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0179)、
- [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-6-フルオロ-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0186)、
- [6-フルオロ-5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0187)、
- [6-フルオロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0188)、
- 3-{2-クロロ-6-[(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0232)、
- [6-クロロ-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0233)、
- [6-クロロ-5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0234)、
- [6-フルオロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0378)、

[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-6-フルオロ-ピリジン-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0379)、
 (5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-[6-フルオロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0414)、
 3-{2-フルオロ-6-[(5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0415) および
 3-[6-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-2-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0432) であり、または
 その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体である。

【0065】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIb:

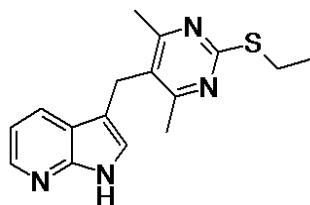


その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体の構造を有し、
 式中:

A_2 は $-CR^{19}R^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{21}-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され；
 Q^{15} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(S)R^{23}$ 、 $-S(O)R^{23}$ 、 $-S(O)_2R^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-C(S)NHR^{23}$ 、 $-C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-S(O)NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、および $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ からなる群から選択され； M_5 、 Q^{11} 、 Q^{22} および Q^{24} は式IIに定義されたとおりであり；並びに
 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0066】

ここで提供される方法のある態様において、化合物は



でない。

【0067】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物中、 M_5 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s$ - または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s$ - であり、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s$ - または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s$ - であり、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{40} は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。1つの態様において、 A_2 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ であり、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つ

10

20

30

40

50

の態様において、 Q^{11} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{15} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{22} および Q^{24} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、または $-CF_3$ であり、好ましくは Q^{22} および Q^{24} は水素である。

10

【0068】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物中、 M_5 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり、および A_2 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つの態様において、 M_5 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ であり、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ であり、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり； A_2 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{11} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{15} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、 M_5 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり； A_2 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{11} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される； Q^{15} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；並びに Q^{22} および Q^{24} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、または $-CF_3$ であり、好ましくは Q^{22} および Q^{24} は水素である。

20

30

40

【0069】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物中、 M_5 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、または $-NR^{39}C(O)-$ であり； A_2 は $-CH_2-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ であり； Q^{11} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)_2R^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換さ

50

れ； Q^{15} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)_2R^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{22} および Q^{24} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素、フルオロ、クロロ、または $-CF_3$ であり、より好ましくは Q^{22} および Q^{24} 共に水素であり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0070】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物中、 A_2 は $-CH_2-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ であり； Q^{11} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは $-OR^{41}$ 、 $-SR^{41}$ 、 $-S(O)R^{41}$ 、 $-S(O)_2R^{41}$ 、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{41}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{11} の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{15} は水素、 $-CN$ 、 $-OR^{41}$ 、 $-SR^{41}$ 、 $-S(O)R^{41}$ 、 $-S(O)_2R^{41}$ 、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{41}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、および $-OR^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_5 は結合、 $-NR^{39}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-C(O)NR^{39}-$ 、 $-S(O)_2NR^{39}-$ 、 $-CH_2NR^{39}-$ 、 $-CH(R^{40})NR^{39}-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、または $-NR^{39}S(O)_2-$ ；および Q^{22} であり、および Q^{24} は独立に、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{44}R^{44}$ 、 $-OR^{44}$ 、または $-SR^{44}$ であり、但し、少なくとも1つの Q^{22} および Q^{24} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、および R^{42} は式Igに対して定義されているとおりであり、および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0071】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物中、 A_2 は $-CH_2-$ であり； Q^{11} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、ジ-アルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{15} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_5 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、または $-NR^{39}CH(R^{40})-$ であり；および Q^{22} および Q^{24} は独立に、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり、但し、少なくとも1つの Q^{22} および Q^{24} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件つきである。

【0072】

1つの態様において、ここで提供される上記式IIbを含む方法のいずれかの態様に更に
加えて、 R^{41} の各発生は式Igに対して定義されていると同様な R^{42} である。

【0073】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物中、 M_5 は $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2-$ 、または $-NHCH(CH_3)-$ 、好ましくは $-NHCH_2-$ であり； A_2 は $-CH_2-$ であり； Q^{11} はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここでフェニルまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、ジ-アルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択された1または2の置換基で随意に置換され； Q^{15} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{22} および Q^{24} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素、フルオロ、クロロ、または $-CF_3$ 、より好ましくは、 Q^{22} および Q^{24} の双方共に水素である。

10

【0074】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物中、 M_5 は $-NHCH_2-$ であり； A_2 は $-CH_2-$ であり； Q^{11} はフルオロ、クロロ、メチル、フルオロ置換メチル、メトキシ、およびフルオロ置換メトキシからなる群から選択された1または2の置換基で置換されたフェニルであり； Q^{15} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、好ましくは水素またはクロロであり；並びに Q^{22} および Q^{24} は水素である。

20

【0075】

ここで提供される一つの態様において、式IIbの化合物は：
(4-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0260)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2,6-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0261)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0262)、
(2-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0263)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0264)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0265)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0266)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2,5-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0267)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0268)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0289)、
(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0291)、
(2,5-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0292)、

30

40

50

(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0293)、
(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0294)、
(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0295)、
(2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0300)、
(2-クロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0301)、
[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0302)、
[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0303)、
(5-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0304)、
(2,4-ジクロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0305)、
(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0306)、
(4-クロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0307)、
[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0308)、
(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0309)、
(2,5-ジクロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0310)、
(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0311)、
(2-ジフルオロメトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0312)、
(2,3-ジクロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0313)、
(4-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0314)、
(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0315)、
(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0316)、
(5-クロロ-2-メチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0317)、
(5-フルオロ-2-メチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0318)、
(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0319)、
(4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0320)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-ジフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0390)、

10

20

30

40

50

[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0391)、
(3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0392)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0393)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0394)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2,3-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0395)、
(2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0396)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0402)、
(2-クロロ-5-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0407)、
(2-クロロ-5-フルオロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0408)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-4-イルメチル-アミン (P-0416)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン (P-0417)、
ベンジル-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0418)、
ベンジル-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-メチル-アミン (P-0419)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0420)、
(3-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0421)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-3-イルメチル-アミン (P-0422)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0423)、
(3-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-メチル-アミン (P-0424)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(3,5-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0425)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-[1-(2-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミン (P-0426)、
[1-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0427)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-[(S)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミン (P-0428)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0429)、
(2-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-メチル-アミン (P-0430)、
[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-メチル-ベンジル)-アミン (P-0431)、

10

20

30

40

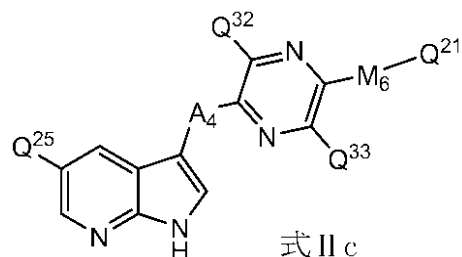
50

[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-メトキシ-ベンジル)-アミン (P-0433)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン (P-0434)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-シクロヘキシルメチル-アミン (P-0435)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イルメチル-アミン (P-0436)、
 [2-(4-クロロ-フェニル)-エチル]-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0437)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-ジフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0438)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メトキシ-ベンジル)-アミン (P-0439)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-メチル-ベンジル)-アミン (P-0440)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-メトキシ-エチル)-アミン (P-0441)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(3-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0442)、
 (3-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0443)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-エトキシ-ベンジル)-アミン (P-0444)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(4-モルホリン-4-イル-ベンジル)-アミン (P-0445)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(3-ジフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0446)、
 (4-クロロ-3-フルオロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-アミン (P-0447)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-[1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミン (P-0448)、および
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリミジン-2-イル]-(2-ジメチルアミノ-ベンジル)-アミン (P-0449)

からなる群から選択された化合物、又は、
 その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体である。

【0076】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式による構造、式 IIc：



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体の構造を有し、
 式中：

A₄ は -CR¹⁹R²⁰-, -C(O)-, -C(S)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -NR²¹-, および -O- からなる群から選択され；

Q^{25} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(S)R^{23}$ 、 $-S(O)R^{23}$ 、 $-S(O)_2R^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-C(S)NHR^{23}$ 、 $-C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、および $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ からなる群から選択され；

M_6 、 Q^{21} 、 Q^{32} および Q^{33} は式IIに定義されたとおりであり；および

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0077】

ここで提供される一つの態様において、式IIcの化合物中、 M_6 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{40} は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。1つの態様において、 A_4 は $-CR^{19}R^{20}$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つの態様において、 Q^{21} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、並びに Q^{25} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{32} および Q^{33} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、または $-CF_3$ である。

【0078】

ここで提供される一つの態様において、式IIcの化合物中、 M_6 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり、および A_4 は $-CR^{19}R^{20}$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つの態様において、 M_5 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり； A_4 は $-CR^{19}R^{20}$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{21} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{25} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、 M_6 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり； A_4 は $-CR^{19}R^{20}$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{21} はアリールまたはヘテロアリールであり、こ

10

20

30

40

50

ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{25} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{32} および Q^{33} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、または $-\text{CF}_3$ である。

【0079】

ここで提供される一つの態様において、式IIcの化合物中、 M_6 は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{NHCH}_2-$ であり； A_4 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{21} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{25} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{32} および Q^{33} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは Q^{32} および Q^{33} は独立に水素、フルオロ、クロロ、または $-\text{CF}_3$ であり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0080】

ここで提供される一つの態様において、式IIcの化合物中、 A_4 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{21} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールらなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{21} の置換基として、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{25} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_6 は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり；並びに Q^{32} および Q^{33} は独立に、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり、但し、少なくとも1つの Q^{32} および Q^{33} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0081】

ここで提供される一つの態様において、式IIcの化合物中、 A_4 は $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{21} は

10

20

30

40

50

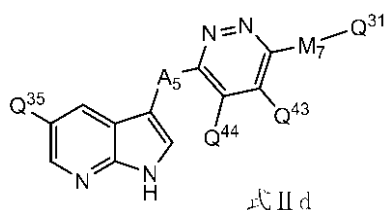
アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{25} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_6 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、または $-NR^{39}CH(R^{40})-$ であり；並びに Q^{32} および Q^{33} は独立に、水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり、但し、少なくとも1つの Q^{32} および Q^{33} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きである。

【0082】

1つの態様において、ここで提供される上記式IIcを含む方法のいずれかの態様に更に加えて、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0083】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIId、



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、式中：

A_5 は $-CR^{19}R^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{21}-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され；

Q^{35} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(S)R^{23}$ 、 $-S(O)R^{23}$ 、 $-S(O)_2R^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-C(S)NHR^{23}$ 、 $-C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、および $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ からなる群から選択され；

M_7 、 Q^{31} 、 Q^{43} および Q^{44} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0084】

ここで提供される一つの態様において、式IIIdの化合物中、 M_7 は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ または $-NR^{39}C(O)-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{40} は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。1つの態様において、 A_5 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つの態様において、 Q^{31} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{35} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アル

10

20

30

40

50

キル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{43} および Q^{44} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、または $-\text{CF}_3$ である。

【0085】

ここで提供される一つの態様において、式IIIdの化合物中、 M_7 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}-$ ($\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ であり、および A_5 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_7 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ であり； A_5 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{31} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{35} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、 M_7 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{t}}-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_{\text{s}}$ —、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ であり； A_5 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{31} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{35} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；並びに Q^{43} および Q^{44} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、または $-\text{CF}_3$ である。

【0086】

ここで提供される一つの態様において、式IIIdの化合物中、 M_7 は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ または $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{NHCH}_2-$ であり； A_5 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{31} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される； Q^{35} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{43} および Q^{44} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは Q^{43} および Q^{44} は独立に水素、フルオロ、クロロ、または $-\text{CF}_3$ であり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0087】

ここで提供される一つの態様において、式IIIdの化合物中、 A_5 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{31} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリー

ルまたはヘテロアリールは $-OR^{41}$ 、 $-SR^{41}$ 、 $-S(O)R^{41}$ 、 $-S(O)_2R^{41}$ 、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{41}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{31} の置換基として、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{35} は水素、 $-CN$ 、 $-OR^{41}$ 、 $-SR^{41}$ 、 $-S(O)R^{41}$ 、 $-S(O)_2R^{41}$ 、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{41}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、および $-OR^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_7 は結合、 $-NR^{39}-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH(R^{40})-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-C(O)NR^{39}-$ 、 $-S(O)_2NR^{39}-$ 、 $-CH_2NR^{39}-$ 、 $-CH(R^{40})NR^{39}-$ 、 $-NR^{39}C(O)-$ 、または $-NR^{39}S(O)_2-$ であり；並びに Q^{43} および Q^{44} は独立に水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{44}R^{44}$ 、 $-OR^{44}$ 、または $-SR^{44}$ であり、但し、少なくとも1つの Q^{43} および Q^{44} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件つきであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0088】

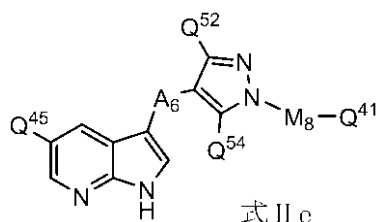
ここで提供される一つの態様において、式IIIdの化合物中、 A_5 は $-CH_2-$ であり； Q^{31} はアリールまたはヘテロアリールである、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{35} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_7 は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、または $-NR^{39}CH(R^{40})-$ であり；並びに Q^{43} および Q^{44} は独立に水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり、但し、少なくとも1つの Q^{43} および Q^{44} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きである。

【0089】

1つの態様において、ここで提供される上記式IIIdを含む方法のいずれかの態様に更に加えて、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0090】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIe；



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体による構造を有し、式中：

A_6 は $-CR^{19}R^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{21}-$ および $-O-$ からなる群から選択され；

Q^{45} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキ

10

20

30

40

50

ロロ、メチル、または $-\text{CF}_3$ である。

【0093】

ここで提供される一つの態様において、式IIeの化合物中、 M_8 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり、および A_6 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_8 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_6 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{41} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{45} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、 M_8 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_6 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{41} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{45} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ であり；および Q^{52} および Q^{54} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチル、または $-\text{CF}_3$ である。

【0094】

ここで提供される一つの態様において、式IIeの化合物中、 M_8 は $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_2-$ であり； A_6 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{41} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{45} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{52} および Q^{54} は独立して水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、好ましくは Q^{52} および Q^{54} は独立してフルオロ、クロロ、メチル、または $-\text{CF}_3$ であり、ここで R^{41} は式Ig中で定義されたとおりである。

【0095】

ここで提供される一つの態様において、式IIeの化合物中、 A_6 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{41} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低

10

20

30

40

50

級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{41} の置換基として、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OR^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-NHR^{42}$ 、 $-NR^{42}R^{42}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{42}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{45} は水素、 $-CN$ 、 $-OR^{41}$ 、 $-SR^{41}$ 、 $-S(O)R^{41}$ 、 $-S(O)_2R^{41}$ 、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-NR^{39}C(O)R^{41}$ 、 $-NR^{39}S(O)_2R^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、および $-OR^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_8 は $-C(O)NR^{39}CH_2-$ 、 $-C(O)NR^{39}CH(R^{40})-$ 、または $-C(O)NR^{39}CH_2CH_2-$ であり；並びに Q^{52} および Q^{54} は独立に水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{44}R^{44}$ 、 $-OR^{44}$ 、または $-SR^{44}$ であり、但し、少なくとも1つの Q^{52} および Q^{54} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

10

【0096】

ここで提供される一つの態様において、式IIeの化合物中、 A_6 は $-CH_2-$ であり； Q^{41} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{45} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_8 は $-C(O)NR^{39}CH_2-$ 、 $-C(O)NR^{39}CH(R^{40})-$ 、または $-C(O)NR^{39}CH_2CH_2-$ であり；並びに Q^{52} および Q^{54} は独立して水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり、但し、少なくとも1つの Q^{52} および Q^{54} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きである。

20

【0097】

1つの態様において、ここで提供される方法で、前記の式IIeを含む、いずれかの態様に更に加えて、 R^{41} はその存在ごとに式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

30

【0098】

ここで提供される一つの態様において、式IIeの化合物中、 M_8 は $-C(O)NHCH_2-$ 、 $-C(O)NH-CH(CH_3)-$ または $-C(O)NH-(CH_2)_2-$ であり； A_6 は $-CH_2-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ であり； Q^{41} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、メチル、フルオロ置換メチル、メトキシ、およびフルオロ置換メトキシからなる群から選択された1または2の置換基で随意に置換され； Q^{45} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシ、好ましくは水素またはクロロであり；並びに Q^{52} および Q^{54} は独立に水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、好ましくは Q^{52} および Q^{54} はメチルである。

40

【0099】

ここで提供される一つの態様において、式IIeの化合物は、
 3-(1-ベンジル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0133)、
 2-[3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-イル]-1-フェニル-エタノン (P-0134)、
 3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 4-メトキシ-ベンジルアミド (P-0135)、

50

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 2-クロロ-ベンジルアミド (P-0136)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 2-フルオロ-ベンジルアミド (P-0137)、

3-[3,5-ジメチル-1-(5-トリフルオロメチル-フラン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0138)、

3-[3,5-ジメチル-1-(5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0139)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド (P-0140)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 [2-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド (P-0141)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミド (P-0142)、

3-{3,5-ジメチル-1-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメチル]-1H-ピラゾール-4-イルメチル}-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0143)、

3-[3,5-ジメチル-1-(4-メチル-2-フェニル-チアゾール-5-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0144)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 2-メトキシ-ベンジルアミド (P-0145)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 [2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-エチル]-アミド (P-0146)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド (P-0147)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 [2-(2-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド (P-0148)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 ((S)-1-フェニル-エチル)-アミド (P-0149)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 3-フルオロ-ベンジルアミド (P-0150)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド (P-0151)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 4-メチル-ベンジルアミド (P-0152)、

3,5-ジメチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピラゾール-1-カルボン酸 2-メチル-ベンジルアミド (P-0153)、

4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-カルボン酸 [2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド (P-0157)、

4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド (P-0158)、

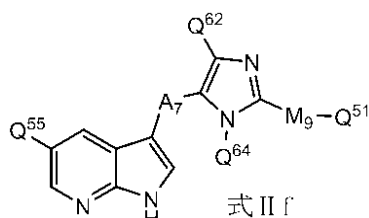
4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-カルボン酸 4-クロロ-ベンジルアミド (P-0159) および

4-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-カルボン酸 [(S)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド (P-0160)からなる群から選択される化合物、または

その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体である。

【0100】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式による構造、式IIIf:



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体を含み、

式中：

A_7 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{21}-$ 、および $-0-$ からなる群から選択され；

Q^{55} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、および $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ からなる群から選

択され；
 M_9 、 Q^{51} 、 Q^{62} 、および Q^{64} は式 II に定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式 Ib について定義されたとおりである。

【0101】

ここで提供される一つの態様において、式 II f の化合物中、 M_9 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様において、 A_7 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 Q^{51} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{55} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{62} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

【0102】

ここで提供される一つの態様において、式 II f の化合物中、 M_9 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり、および A_7 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_9 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_7 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{51} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたは

ヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}$
 $^3\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；
 および Q^{55} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換
 低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール
 であり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール
 はハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$
 および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態
 様において、 M_9 は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{C}$
 $\text{R}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好
 ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ 、または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_7 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、
 好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{51} は随意に置換された低級アルキル、
 アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲ
 ン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$
 からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{55} は水素、 $-\text{CN}$ 、
 フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオ
 ロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ
 アリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フル
 オロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選
 択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{62} は水素、フルオロ、クロロ、低級
 アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

10

20

【0103】

ここで提供される一つの態様において、式IIfの化合物中、 M_9 は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ または $-\text{NR}^{39}-$
 $(\text{CH}_2)_2-$ であり； A_7 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{51} はア
 リールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、
 低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$
 41 からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{55} は水素、 $-\text{CN}$ 、フル
 オロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置
 換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリ
 ールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ
 置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択さ
 れた1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{62} は水素、フルオロ、クロロ、低級アル
 キルまたはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{41} は式Ig中で定義されたとおりで
 ある。

30

40

【0104】

ここで提供される一つの態様において、式IIfの化合物中、 A_7 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$
 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{51} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリー
 ルまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$
 41 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロ
 シクロアルキル、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た1以上の置換
 基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低
 級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミ
 ノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{51} の
 置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロア
 ルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、
 ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルア
 ミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{55} は水素、 $-\text{CN}$ 、
 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、
 フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたは

50

ヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_9 は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり； Q^{62} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり；および Q^{64} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0105】

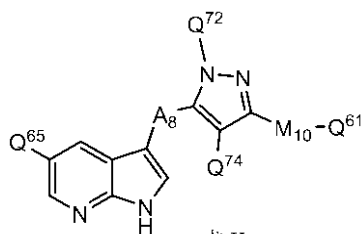
ここで提供される一つの態様において、式IIfの化合物中、 A_7 は $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{51} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{55} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_9 は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ であり； Q^{62} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり；および Q^{64} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

【0106】

1つの態様において、ここで提供される方法の上記式IIfを含むいずれかの態様に加えて更に、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義された様に R^{42} である。

【0107】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIg：



式IIg

その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、式中：

A_8 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{21}-$ 、および $-\text{O}-$ からなる群から選択され；

Q^{65} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、および $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ からなる群から選択され；

M_{10} 、 Q^{61} 、 Q^{72} 、 Q^{74} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0108】

式IIgの化合物の1つの態様において、 M_{10} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}$

10

20

30

40

50

$C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様において、 A_8 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つの態様において、 Q^{61} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{65} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{74} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

【0109】

ここで提供される一つの態様において、式IIgの化合物中、 M_{10} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり、および A_8 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つの態様において、 M_{10} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり； A_8 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である； Q^{61} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{65} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、 M_{10} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり； A_8 は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{61} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{65} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{74} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

【0110】

ここで提供される一つの態様において、式IIgの化合物中、 M_{10} は $-NR^{39}CH_2-$ または $-NR^{39}-(CH_2)_2-$ であり； A_8 は $-CH_2-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ であり； Q^{61} はアリールまたはヘテロアリールである、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)_2R^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{65} は水素、 $-CN$ 、フル

オロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{74} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0111】

ここで提供される一つの態様において、式IIgの化合物中、 A_8 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{61} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{61} の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{65} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_{10} は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり； Q^{74} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり；および Q^{72} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0112】

ここで提供される一つの態様において、式IIgの化合物中、 A_8 は $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{61} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{65} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_{10} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ であり； Q^{74} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり；および Q^{72} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

【0113】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIg中、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているような R^{42} である。

【0114】

ここで提供される一つの態様において、式IIgの化合物中、 M_{10} は $-\text{NHCH}_2-$ であり、 A_8 は $-\text{CH}_2-$ であり、 Q^{61} はフルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシからなる群から選択された1または2の置換基で随意に置換されたフェニルであり、 Q^{65} は水素、フルオロ、 $-\text{CN}$ 、または1-メチル-ピ

ラゾール-4-イルであり、 Q^{72} は低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、および Q^7 ⁴は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。
1つの態様において、 M_{10} は $-NHCH_2-$ であり、 A_8 は $-CH_2-$ であり、 Q^{61} は4-フルオロ-フェニル、 Q^{65} は水素、クロロ、 $-CN$ 、または1-メチル-ピラゾール-4-イル、 Q^{72} はメチルまたはエチルであり、および Q^{74} は水素またはクロロである。

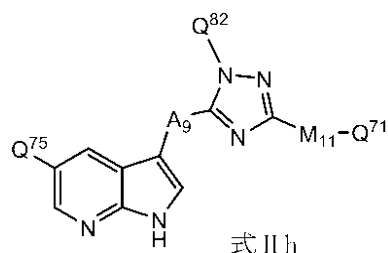
【0115】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物Igは以下の群:

[1-エチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-(4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0165)、
 (4-フルオロ-ベンジル)-[1-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミン (P-0169)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-(4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0170)、
 (4-フルオロ-ベンジル)-{1-メチル-5-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピラゾール-3-イル}-アミン (P-0180)、
 (5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-[2-エチル-5-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノン (P-0184)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル]-(4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0185)、
 3-[5-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0191)、
 (3-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-アミン (P-0410)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-(2,5-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0411)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]-(2-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0413)、から選択され、または
 その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体である。

【0116】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIh:



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、
 式中:

A_9 は $-CR^{19}R^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{21}-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され;
 Q^{75} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(S)R^{23}$ 、 $-S(O)R^{23}$ 、 $-S(O)_2R^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-C(S)NHR^{23}$ 、 $-C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NH$

$_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、および $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ からなる群から選択され；

M_{11} 、 Q^{71} 、および Q^{82} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0117】

ここで提供される一つの態様において、式IIhの化合物中、 M_{11} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$
 であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低
 級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様におい
 て、 A_9 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの
 態様において、 Q^{71} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールで
 あり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低
 級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1
 以上の置換基で随意に置換され、および Q^{75} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、
 低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア
 リールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア
 リールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、
 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で
 随意に置換される。

【0118】

ここで提供される一つの態様において、式IIhの化合物中、 M_{11} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$
 であり、および A_9 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または
 $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_{11} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}$
 $\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり
 ； A_9 は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{71} は随
 意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールま
 たはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、
 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に
 置換され；および Q^{75} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオ
 ロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロア
 リールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロア
 リールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、
 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

【0119】

ここで提供される一つの態様において、式IIhの化合物中、 M_{11} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ または $-\text{N}$
 $\text{R}^{39}-(\text{CH}_2)_2-$ であり； A_9 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{71} はア
 リールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、
 低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$
 R^{41} からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{75} は水素、 $-\text{CN}$ 、フル
 オロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置
 換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロア
 リールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロア
 リールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$
 R^{41} および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、ここで
 R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0120】

ここで提供される一つの態様において、式IIhの化合物中、 A_9 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{71} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{71} の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{75} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_{11} は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり；および Q^{82} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0121】

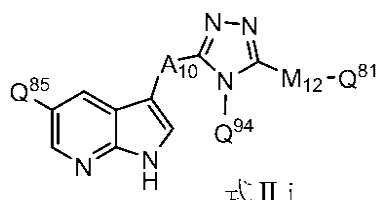
ここで提供される一つの態様において、式IIhの化合物中、 A_9 は $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{71} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{75} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_{11} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ であり；および Q^{82} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

【0122】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIh中、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0123】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIi、



による構造を有し、その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体を含み、式中：

A_{10} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{21}-$ 、および $-\text{O}-$ からなる群から選択され；

Q^{85} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$

、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(S)R^{23}$ 、 $-S(O)R^{23}$ 、 $-S(O)_2R^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-C(S)NHR^{23}$ 、 $-C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、および $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ からなる群から選択され；

M_{12} 、 Q^{81} 、および Q^{94} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

10

【0124】

ここで提供される一つの態様において、式IIiの化合物中、 M_{12} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-$
 $(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$
 または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}($
 $CR^{80}R^{80})_2-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低
 級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様におい
 て、 A_{10} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つ
 の態様において、 Q^{81} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリール
 であり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換
 低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された
 1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{85} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ
 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、
 アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、
 アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、
 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基
 で随意に置換される。

20

【0125】

ここで提供される一つの態様において、式IIiの化合物中、 M_{12} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-$
 $(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$
 または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}($
 $CR^{80}R^{80})_2-$ であり、および A_{10} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または
 $-C(O)-$ である。1つの態様において、 M_{12} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または
 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}$
 $C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり
 ； A_{10} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{81} は
 随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリール
 またはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$
 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意
 に置換され；および Q^{85} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フル
 オロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ
 アリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ
 アリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、
 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

30

40

【0126】

ここで提供される一つの態様において、式IIiの化合物中、 M_{12} は $-NR^{39}CH_2-$ または $-N$
 $R^{39}-(CH_2)_2-$ であり； A_{10} は $-CH_2-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ であり； Q^{81} は
 アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン
 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)$
 $_2R^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{85} は水素、 $-CN$ 、フ
 ルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ

50

置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0127】

ここで提供される一つの態様において、式IIiの化合物中、 A_{10} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{81} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{81} の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{85} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_{12} は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり；および Q^{94} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0128】

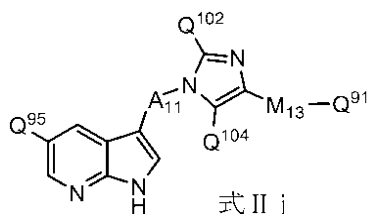
ここで提供される一つの態様において、式IIiの化合物中、 A_{10} は $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{81} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{85} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_{12} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ であり；および Q^{94} は水素、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

【0129】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIi中、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0130】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIj、



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、

式中：

A_{11} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、および $-\text{S}(\text{O})_2-$ からなる群から選択され；

Q^{95} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、および $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ からなる群から選択され；

M_{13} 、 Q^{91} 、 Q^{102} および Q^{104} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0131】

ここで提供される一つの態様において、式IIjの化合物中、 M_{13} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルおよび R^{80} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様において、 A_{11} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 Q^{91} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

Q^{95} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

上記態様のいずれかに加えて、 Q^{102} および Q^{104} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチル、または $-\text{CF}_3$ である。

【0132】

ここで提供される一つの態様において、式IIjの化合物中、 M_{13} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり、および A_{11} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_{13} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_{11} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{91} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{95} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

OR²³および-S(O)₂R²³からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、M₁₃は-(CR¹⁹R²⁰)_t-NR²⁶-(CR¹⁹R²⁰)_s-または-(CR¹⁹R²⁰)_t-NR²⁶C(O)-(CR¹⁹R²⁰)_s-、好ましくは-NR²⁶-(CR¹⁹R²⁰)_s-または-NR²⁶C(O)-(CR¹⁹R²⁰)_s-、より好ましくは-NR³⁹CR⁸⁰R⁸⁰-または-NR³⁹(CR⁸⁰R⁸⁰)₂-であり；A₁₁は-CR¹⁹R²⁰-または-C(O)-、好ましくは-CH₂-または-C(O)-であり；Q⁹¹は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NHR²³、-NR²³R²³、-OR²³および-S(O)₂R²³からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；Q⁹⁵は水素、-OR²³、-CN、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NHR²³、-NR²³R²³、-OR²³および-S(O)₂R²³からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；並びにQ¹⁰²およびQ¹⁰⁴は独立に水素、フルオロ、クロロ、メチル、または-CF₃である。

【0133】

ここで提供される一つの態様において、式IIjの化合物中、M₁₃は-NR³⁹CH₂-または-NR³⁹-(CH₂)₂-であり；A₁₁は-CH₂-または-C(O)-、好ましくは-CH₂-であり；Q⁹¹はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、-OR⁴¹および-S(O)₂R⁴¹からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；Q⁹⁵は水素、-CN、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、-OR⁴¹および-S(O)₂R⁴¹からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；並びにQ¹⁰²およびQ¹⁰⁴は独立に水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキル、好ましくはQ¹⁰²およびQ¹⁰⁴は独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチル、または-CF₃であり、ここでR⁴¹は式Igに対して定義されているとおりである。

【0134】

ここで提供される一つの態様において、式IIjの化合物中、A₁₁は-CH₂-または-C(O)-、好ましくは-CH₂-であり；Q⁹¹はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは-OR⁴¹、-SR⁴¹、-S(O)R⁴¹、-S(O)₂R⁴¹、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、-NR³⁹C(O)R⁴¹、-NR³⁹S(O)₂R⁴¹、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここでQ⁹¹の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁴²、-SR⁴²、-NHR⁴²、-NR⁴²R⁴²、-NR³⁹C(O)R⁴²、-NR³⁹S(O)₂R⁴²、-S(O)₂R⁴²、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；Q⁹⁵は水素、-CN、-OR⁴¹、-SR⁴¹、-S(O)R⁴¹、-S(O)₂R⁴¹、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、-NR³⁹C(O)R⁴¹、-NR³⁹S(O)₂R⁴¹、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、および-OR⁴¹からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；M₁₃は結合、-NR³⁹-、-S-、-O-、-NR³⁹CH₂-、-NR³⁹CH₂CH₂-、-NR³⁹CH(R⁴⁰)-、-SCH₂-、-OCH₂-、-C(O)NR³⁹-、-S(O)₂NR³⁹-、-CH₂NR³⁹-、-CH(R⁴⁰)NR³⁹-、-NR³⁹C(O)-、または-NR³⁹S(O)₂-であり；並びに

Q^{102} および Q^{104} は独立に水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NR^{44}R^{44}$ 、 $-OR^{44}$ 、または $-SR^{44}$ であり、但し、少なくとも1つの Q^{102} および Q^{104} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであるとの条件付きであり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0135】

ここで提供される一つの態様において、式IIjの化合物中、 A_{11} は $-CH_2-$ であり； Q^{91} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{95} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシまたはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_{13} は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、または $-NR^{39}CH(R^{40})-$ であり；並びに Q^{102} および Q^{104} は独立に水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシまたはフルオロ置換低級アルコキシであり、但し、少なくとも1つの Q^{102} および Q^{104} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

10

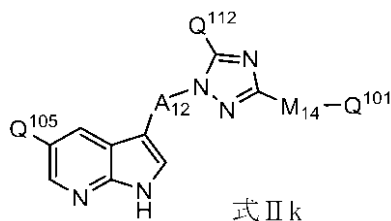
【0136】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIj中、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0137】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIk、

20



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、

式中：

A_{12} は $-CR^{19}R^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、および $-S(O)_2-$ からなる群から選択され；

30

Q^{105} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(S)R^{23}$ 、 $-S(O)R^{23}$ 、 $-S(O)_2R^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-C(S)NHR^{23}$ 、 $-C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、および $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ からなる群から選択され；

40

M_{14} 、 Q^{101} 、および Q^{112} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0138】

ここで提供される一つの態様において、式IIkの化合物中、 M_{14} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様において、 A_{12} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つ

50

の態様において、 Q^{101} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{105} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{112} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

10

【0139】

ここで提供される一つの態様において、式IIkの化合物中、 M_{14} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-$
 $(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$
 $-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}($
 $CR^{80}R^{80})_2-$ であり、および A_{12} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または
 $-C(O)-$ である。1つの態様において、 M_{14} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または
 $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$
 $-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であ
 $り$ ； A_{12} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{101}
 $は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリール$
 $またはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{105} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、 M_{14} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり； A_{12} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ であり； Q^{101} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{105} は水素、 $-OR^{23}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}R^{23}$ 、 $-OR^{23}$ および $-S(O)_2R^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{112} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。$

20

30

40

【0140】

ここで提供される一つの態様において、式IIkの化合物中、 M_{14} は $-NR^{39}CH_2-$ または $-N$
 $R^{39}-(CH_2)_2-$ であり； A_{12} は $-CH_2-$ または $-C(O)-$ 、好ましくは $-CH_2-$ であり； Q^{101} は
 $アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン$
 $、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)$
 $_2R^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{105} は水素、 $-CN$ 、フ
 $ルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ$
 $置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロア$
 $リールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロア$
 $リールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-$$$

50

OR⁴¹および-S(O)₂R⁴¹からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；およびQ¹¹²は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり、ここでR⁴¹は式Igに対して定義されているとおりである。

【0141】

ここで提供される一つの態様において、式IIkの化合物中、A₁₂は-CH₂-または-C(O)-、好ましくは-CH₂-であり；Q¹⁰¹はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは-OR⁴¹、-SR⁴¹、-S(O)R⁴¹、-S(O)₂R⁴¹、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、-NR³⁹C(O)R⁴¹、-NR³⁹S(O)₂R⁴¹、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここでQ¹⁰¹の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-S(O)₂NH₂、-C(O)NH₂、-OR⁴²、-SR⁴²、-NHR⁴²、-NR⁴²R⁴²、-NR³⁹C(O)R⁴²、-NR³⁹S(O)₂R⁴²、-S(O)₂R⁴²、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；Q¹⁰⁵は水素、-CN、-OR⁴¹、-SR⁴¹、-S(O)R⁴¹、-S(O)₂R⁴¹、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、-NR³⁹C(O)R⁴¹、-NR³⁹S(O)₂R⁴¹、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NHR⁴¹、-NR⁴¹R⁴¹、および-OR⁴¹からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；M₁₄は結合、-NR³⁹-、-S-、-O-、-NR³⁹CH₂-、-NR³⁹CH₂CH₂-、-NR³⁹CH(R⁴⁰)-、-SCH₂-、-OCH₂-、-C(O)NR³⁹-、-S(O)₂NR³⁹-、-CH₂NR³⁹-、-CH(R⁴⁰)NR³⁹-、-NR³⁹C(O)-または-NR³⁹S(O)₂-であり；およびQ¹¹²は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-NR⁴⁴R⁴⁴、-OR⁴⁴、または-SR⁴⁴であり、ここでR³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²およびR⁴⁴は式IIで定義されるとおりである。

【0142】

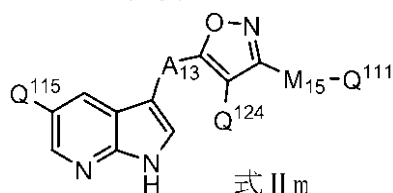
ここで提供される一つの態様において、式IIkの化合物中、A₁₂は-CH₂-であり；Q¹⁰¹はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；Q¹⁰⁵は水素、-CN、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシまたはフルオロ置換低級アルコキシであり；M₁₄は-NR³⁹CH₂-、-NR³⁹CH₂CH₂-、または-NR³⁹CH(R⁴⁰)-であり；およびQ¹¹²は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシまたはフルオロ置換低級アルコキシである。

【0143】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIk中、R⁴¹の各存在は式Igに対して定義されているとおりのR⁴²である。

【0144】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIm、



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、
式中：

10

20

30

40

50

A_{13} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{21}-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され；

Q^{115} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、および $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ からなる群から選択され；

M_{15} 、 Q^{111} 、および Q^{124} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0145】

ここで提供される一つの態様において、式IIImの化合物中、 M_{15} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$
 であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低
 級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様におい
 て、 A_{13} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つ
 の態様において、 Q^{111} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリール
 であり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換
 低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された
 1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{115} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ
 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、
 アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、
 アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、
 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基
 で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{124} は水素、フルオロ、クロロ、低
 級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

【0146】

ここで提供される一つの態様において、式IIImの化合物中、 M_{15} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$
 であり、および A_{13} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または
 $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_{15} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}$
 $\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり
 ； A_{13} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{111} は
 随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリール
 またはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$
 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意
 に置換され；および Q^{115} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フル
 オロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ
 アリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ
 アリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、
 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。
 1つの態様において、 M_{15} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}$

${}^6\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_{13} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{111} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{115} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{124} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

10

【0147】

ここで提供される一つの態様において、式IIImの化合物中、 M_{15} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ または $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_2-$ であり； A_1 は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{111} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{115} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{OR}^{42}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{124} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

20

【0148】

ここで提供される一つの態様において、式IIImの化合物中、 A_{13} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{111} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{111} の置換基として、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{115} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_{15} は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり；および Q^{124} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ または $-\text{SR}^{44}$ であり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されたとおりである。

30

40

50

【0149】

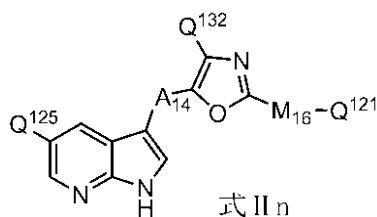
ここで提供される一つの態様において、式II_mの化合物中、A₁₃は—CH₂—であり；Q¹¹¹はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；Q¹¹⁵は水素、—CN、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシまたはフルオロ置換低級アルコキシであり；M₁₅は—NR³⁹CH₂—、—NR³⁹CH₂CH₂—、または—NR³⁹CH(R⁴⁰)—であり；およびQ¹²⁴は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシまたはフルオロ置換低級アルコキシである。

【0150】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式II_m中、R⁴¹の各存在は式Igに対して定義されているとおりのR⁴²である。

【0151】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式II_n：



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体および異性体による構造を有し、
式中：

A₁₄は—CR¹⁹R²⁰—、—C(O)—、—C(S)—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—NR²¹—および—O—からなる群から選択され；

Q¹²⁵は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、—OH、—NH₂、—NO₂、—CN、—NHC(O)NH₂、—NHC(S)NH₂、—NHS(O)₂NH₂、—C(O)NH₂、—C(S)NH₂、—S(O)₂NH₂、—NR²⁴R²⁵、—NHR²³、—OR²³、—SR²³、—C(O)R²³、—C(S)R²³、—S(O)R²³、—S(O)₂R²³、—C(O)NHR²³、—C(O)NR²³R²³、—C(S)NHR²³、—C(S)NR²³R²³、—S(O)₂NHR²³、—S(O)₂NR²³R²³、—NHC(O)R²³、—NR²³C(O)R²³、—NHC(S)R²³、—NR²³C(S)R²³、—NHS(O)₂R²³、—NR²³S(O)₂R²³、—NHC(O)NHR²³、—NR²³C(O)NH₂、—NR²³C(O)NHR²³、—NHC(O)NR²³R²³、—NR²³C(O)NR²³R²³、—NHC(S)NHR²³、—NR²³C(S)NH₂、—NR²³C(S)NHR²³、—NHC(S)NR²³R²³、—NR²³C(S)NR²³R²³、—NHS(O)₂NHR²³、—NR²³S(O)₂NH₂、—NR²³S(O)₂NHR²³、—NHS(O)₂NR²³R²³、および—NR²³S(O)₂NR²³R²³からなる群から選択され；

M₁₆、Q¹²¹、およびQ¹³²は式IIに定義されるとおりであり；並びに

R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²³、R²⁴、およびR²⁵は式Ibについて定義されたとおりである。

【0152】

ここで提供される一つの態様において、式II_nの化合物中、M₁₆は—(CR¹⁹R²⁰)_t—NR²⁶—(CR¹⁹R²⁰)_s—または—(CR¹⁹R²⁰)_t—NR²⁶C(O)—(CR¹⁹R²⁰)_s—、好ましくは—NR²⁶—(CR¹⁹R²⁰)_s—または—NR²⁶C(O)—(CR¹⁹R²⁰)_s—、より好ましくは—NR³⁹CR⁸⁰R⁸⁰—または—NR³⁹(CR⁸⁰R⁸⁰)₂—であり、ここでR³⁹は水素または低級アルキルであり、およびR⁸⁰は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様において、A₁₄は—CR¹⁹R²⁰—または—C(O)—、好ましくは—CH₂—または—C(O)—である。1つの態様において、Q¹²¹は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、—NHR²³、—NR²³R²³、—OR²³および—S(O)₂R²³からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、およびQ¹²⁵は水素、—OR²³、—CN、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、

10

20

30

40

50

アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{132} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

【0153】

ここで提供される一つの態様において、式IInの化合物中、 M_{16} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり、および A_{14} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または
 $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_{16} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり
 $;\text{A}_{14}$ は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり; Q^{121} は
 随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリール
 またはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$
 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意
 に置換され;および Q^{125} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フル
 オロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ
 アリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロ
 アリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、
 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。
 1つの態様において、 M_{16} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり; A_{14} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$
 $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり; Q^{121} は随意に置換された
 低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリ
 ールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$
 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され; Q^{125} は
 水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シ
 クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシ
 クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級
 アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ か
 らなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され;および Q^{132} は水素、フルオロ
 、クロロ、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルである。

【0154】

ここで提供される一つの態様において、式IInの化合物中、 M_{16} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ または $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_2-$ であり; A_{14} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり; Q^{121} は
 随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリール
 またはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{42}$
 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{OR}^{42}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意
 に置換され; Q^{125} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級ア
 ルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロ
 アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロ
 アルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級
 アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以
 上の置換基で随意に置換され;および Q^{132} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキルまた
 はフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりで
 ある。

【0155】

ここで提供される一つの態様において、式IInの化合物中、 A_{14} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})$

10

20

30

40

50

一、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{121} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{121} の置換基として、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{125} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_{16} は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり；および Q^{132} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0156】

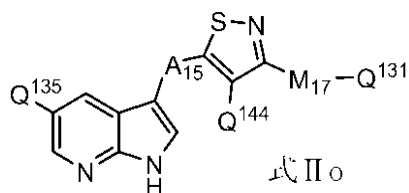
ここで提供される一つの態様において、式IIInの化合物中、 A_{14} は $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{121} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{125} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_{16} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ であり；および Q^{132} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシである。

【0157】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIIn中、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0158】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIo、



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、
式中：

A_{15} はか $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{21}-$ 、および $-\text{O}-$ らなる群から選択され；

Q^{135} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換さ

10

20

30

40

50

れたヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{SR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、および $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ からなる群から選択され；

M_{17} 、 Q^{131} 、および Q^{144} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

10

【0159】

ここで提供される一つの態様において、式IIoの化合物中、 M_{17} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$
 であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様において、 A_{15} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 Q^{131} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{135} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{144} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

20

【0160】

ここで提供される一つの態様において、式IIoの化合物中、 M_{17} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ 、 $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$
 であり、および A_{15} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_{17} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ 、 $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_{15} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{131} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{135} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。1つの態様において、 M_{17} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ 、 $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり； A_{15} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； Q^{131} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲ

30

40

50

ン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、 Q^{135} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{144} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

【0161】

ここで提供される一つの態様において、式IIoの化合物中、 M_{17} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ または $-\text{NR}^{39}-(\text{CH}_2)_2-$ であり； A_{15} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{131} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{OR}^{42}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{135} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；および Q^{144} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0162】

ここで提供される一つの態様において、式IIoの化合物中、 A_{15} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{131} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{131} の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{135} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； M_{15} は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり；および Q^{144} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0163】

ここで提供される一つの態様において、式IIoの化合物中、 A_{15} は $-\text{CH}_2-$ であり； Q^{131} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオ

10

20

30

40

50

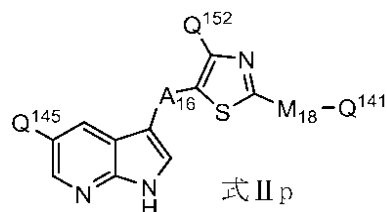
ロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され； Q^{135} は水素、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり； M_{15} は $-NR^{39}CH_2-$ 、 $-NR^{39}CH_2CH_2-$ 、または $-NR^{39}CH(R^{40})-$ であり；および Q^{144} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシである。

【0164】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIo中、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0165】

ここで提供される一つの態様において、式IIの化合物は次のサブ一般構造式、式IIp、



その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、および異性体による構造を有し、
式中：

A_{16} は $-CR^{19}R^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{21}-$ 、および $-O-$ からなる群から選択され；

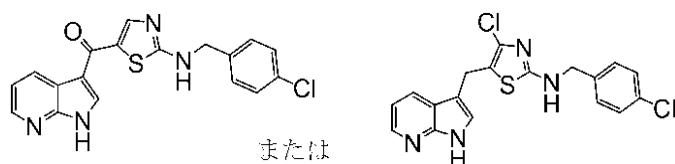
Q^{145} は水素、ハロゲン、随意に置換された低級アルキル、随意に置換されたシクロアルキル、随意に置換されたヘテロシクロアルキル、随意に置換されたアリール、随意に置換されたヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NR^{24}R^{25}$ 、 $-NHR^{23}$ 、 $-OR^{23}$ 、 $-SR^{23}$ 、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(S)R^{23}$ 、 $-S(O)R^{23}$ 、 $-S(O)_2R^{23}$ 、 $-C(O)NHR^{23}$ 、 $-C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-C(S)NHR^{23}$ 、 $-C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(O)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)R^{23}$ 、 $-NHC(S)R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2R^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2R^{23}$ 、 $-NHC(O)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(O)NHR^{23}$ 、 $-NHC(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHC(S)NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NH_2$ 、 $-NR^{23}C(S)NHR^{23}$ 、 $-NHC(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NR^{23}C(S)NR^{23}R^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NR^{23}S(O)_2NHR^{23}$ 、 $-NHS(O)_2NR^{23}R^{23}$ 、および $-NR^{23}S(O)_2NR^{23}R^{23}$ からなる群から選択され；

M_{18} 、 Q^{141} 、および Q^{152} は式IIに定義されたとおりであり；並びに

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、および R^{25} は式Ibについて定義されたとおりである。

【0166】

ここで提供される方法のある態様において、化合物は



ではない。

【0167】

ここで提供される一つの態様において、式IIpの化合物中、 M_{18} は $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}-$ 、 $-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-(CR^{19}R^{20})_t-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、好ましくは $-NR^{26}-(CR^{19}R^{20})_s-$ または $-NR^{26}C(O)-(CR^{19}R^{20})_s-$ 、より好ましくは $-NR^{39}CR^{80}R^{80}-$ または $-NR^{39}(CR^{80}R^{80})_2-$ であり、ここで R^{39} は水素または低級アルキルであり、および R^{80} は水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素である。1つの態様において、 A_{16} は $-CR^{19}R^{20}-$ または $-C(O)-$ であり、好ましくは $-CH_2-$ または $-C(O)-$ である。1つの態様において、 Q^{141} は随意に置換された低級アルキル、アリールまたはヘテロア

10

20

30

40

50

リールであり、ここでアリーールまたはヘテロアリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され、および Q^{145} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。上記態様のいずれかに加えて、 Q^{152} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

【0168】

ここで提供される一つの態様において、式IIpの化合物中、 M_{18} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-$
 $(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり、および A_{16} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または
 $-\text{C}(\text{O})-$ である。1つの態様において、 M_{18} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または
 $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、より好ましくは $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり
 $;\text{A}_{16}$ は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり; Q^{141} は
 随意に置換された低級アルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここでアリーール
 またはヘテロアリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$
 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意
 に置換され;および Q^{145} は水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フル
 オロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロ
 アリーールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロ
 アリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、
 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。
 1つの態様において、 M_{18} は $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_t-\text{NR}^{26}$
 $\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ 、好ましくは $-\text{NR}^{26}-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$ または $-\text{NR}^{26}\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{19}\text{R}^{20})_s-$
 $-\text{NR}^{39}\text{CR}^{80}\text{R}^{80}-$ または $-\text{NR}^{39}(\text{CR}^{80}\text{R}^{80})_2-$ であり; A_{16} は $-\text{CR}^{19}\text{R}^{20}-$
 $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり; Q^{141} は随意に置換された
 低級アルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここでアリーールまたはヘテロア
 リールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$
 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され; Q^{145} は
 水素、 $-\text{OR}^{23}$ 、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シ
 クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここでシ
 クロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールはハロゲン、低級
 アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{23}$ 、 $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$ 、 $-\text{OR}^{23}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{23}$ か
 らなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され;および Q^{152} は水素、フルオロ
 、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルである。

【0169】

ここで提供される一つの態様において、式IIpの化合物中、 M_{18} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ または $-\text{N}$
 $\text{R}^{39}-(\text{CH}_2)_2-$ であり; A_{16} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ である。
 Q^{141} はアリーールまたはヘテロアリーールであり、ここでアリーールまたはヘテロアリーールはハ
 ロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され; Q^{145} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され

10

20

30

40

50

; Q^{152} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキルであり、ここで R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0170】

ここで提供される一つの態様において、式IIpの化合物中、 A_{16} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり; Q^{141} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールは $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで低級アルキルはフルオロ、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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た1以上の置換基で随意に置換され、ここで Q^{141} の置換基としての、または低級アルキルの置換基としてのシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^{42}$ 、 $-\text{SR}^{42}$ 、 $-\text{NHR}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{42}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{42}$ 、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され; Q^{145} は水素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ 、 $-\text{SR}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、および $-\text{OR}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され; M_{18} は結合、 $-\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{40})\text{NR}^{39}-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{S}(\text{O})_2-$ であり; および Q^{152} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-\text{NR}^{44}\text{R}^{44}$ 、 $-\text{OR}^{44}$ 、または $-\text{SR}^{44}$ であり、ここで R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} および R^{44} は式IIで定義されるとおりである。

【0171】

ここで提供される一つの態様において、式IIpの化合物中、 A_{16} は $-\text{CH}_2-$ であり; Q^{141} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され; Q^{145} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり; M_{18} は $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^{39}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{NR}^{39}\text{CH}(\text{R}^{40})-$ であり; および Q^{152} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシである。

【0172】

1つの態様において、ここで提供される方法のいずれかの態様に更に加えて、上記式IIp中、 R^{41} の各存在は式Igに対して定義されているとおりの R^{42} である。

【0173】

ここで提供される一つの態様において、式IIpの化合物中、 M_{18} は $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ または $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、好ましくは $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ であり; A_{16} は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ であり; Q^{141} はアリールまたはヘテロアリールであり、ここでアリールまたはヘテロアリールはフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択された1または2の置換基で随意に置換され; Q^{145} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシ、好ましくは水素、 $-\text{CN}$ 、またはクロロであり; および Q^{152} は水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、またはフルオロ置換低級アルキル、好ましくは水素またはクロロ、よ

り好ましくはクロロである。

【0174】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物hは

- [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0156)、
 [4-エチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0162)、
 (4-フルオロ-ベンジル)-[4-メチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-アミン (P-0163)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-ピリジン-3-イルメチル-アミン (P-0164)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-ピリジン-2-イルメチル-アミン (P-0167)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-ピリジン-4-イルメチル-アミン (P-0168)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0171)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミン (P-0172)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0173)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミン (P-0175)、
 [2-(4-フルオロ-ベンジルアミノ)-チアゾール-5-イル]-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン (P-0177)、
 {2-[(4-クロロ-ベンジル)-メチル-アミノ]-チアゾール-5-イル}-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン (P-0178)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-チアゾール-2-イルメチル-アミン (P-0189)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0190)、
 ベンジル-[4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-アミン (P-0192)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(3-メトキシ-ベンジル)-アミン (P-0193)、
 (4-クロロ-ベンジル)-[4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-アミン (P-0194)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0195)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(2,4-ジメチル-チアゾール-5-イルメチル)-アミン (P-0196)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(2-エチル-5-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミン (P-0197)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イルメチル)-アミン (P-0198)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0199)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(3-フルオロ-ピリジン-4-イルメチル)-アミン (P-0200)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-

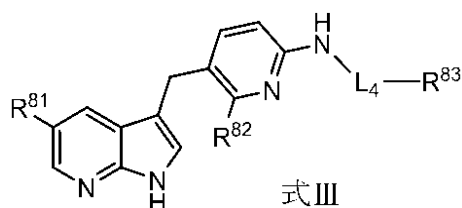
- (2-メチル-チアゾ1-4-イルメチル)-アミン (P-0201)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (4-メチル-チアゾ1-5-イルメチル)-アミン (P-0202)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (5-クロロ-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0203)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(2,4-ジメ
 チル-チアゾ1-5-イルメチル)-アミン (P-0204)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(2-エチル
 -5-メチル-3H-イミダゾール-4-イルメチル)-アミン (P-0205)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(5-フルオ
 ロ-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0206)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(5-メトキ
 シ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0207)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(4,5-ジメ
 チル-チオフェン-2-イルメチル)-アミン (P-0208)、
 [4-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾ1-2-イル]-(2,5-ジメチ
 ル-チオフェン-3-イルメチル)-アミン (P-0209)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0231)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 ピリジン-3-イルメチル-アミン (P-0236)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 ピリジン-4-イルメチル-アミン (P-0237)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (3-クロロ-ピリジン-4-イルメチル)-アミン (P-0238)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミン (P-0239)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0240)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (5-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0241)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0242)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (2-クロロ-6-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0243)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 フェネチル-アミン (P-0244)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (2,4-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0245)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (2-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0246)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0247)、
 (2-クロロ-ベンジル)-[4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-
 チアゾール-2-イル]-アミン (P-0248)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (2-メチル-ベンジル)-アミン (P-0249)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-アミン (P-0250)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-

(3-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0251)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0252)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (3,5-ジクロロ-ピリジン-4-イルメチル)-アミン (P-0253)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0254)、
 [4-クロロ-5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-
 (6-メチル-ピリジン-2-イルメチル)-アミン (P-0255)および
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-チアゾール-2-イル]-(4-フルオ
 ロ-ベンジル)-アミン (P-0290)からなる群から選択され、またはその全ての塩、プロド
 ラッグ、互変異性体、または異性体である。

10

【0175】

ここで提供される一つの態様において、式Iの化合物は次のサブ一般構造式、式III、



20

その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体による構造を有し、
 式中：

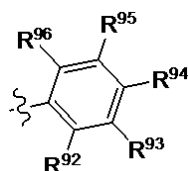
L_4 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(R^{40})-$ 、 $-C(O)-$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

R^{81} は水素、 $-OR^{41}$ 、 $-CN$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)_2R^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；

R^{82} は水素、 C_{1-3} アルキル、フルオロ置換 C_{2-3} アルキル、OH、 C_{1-3} アルコキシ、およびフルオロ置換 C_{1-3} アルコキシからなる群から選択され；

30

R^{83} はヘテロシクロアルキル、ヘテロアリーール、または、



であって、そこで



40

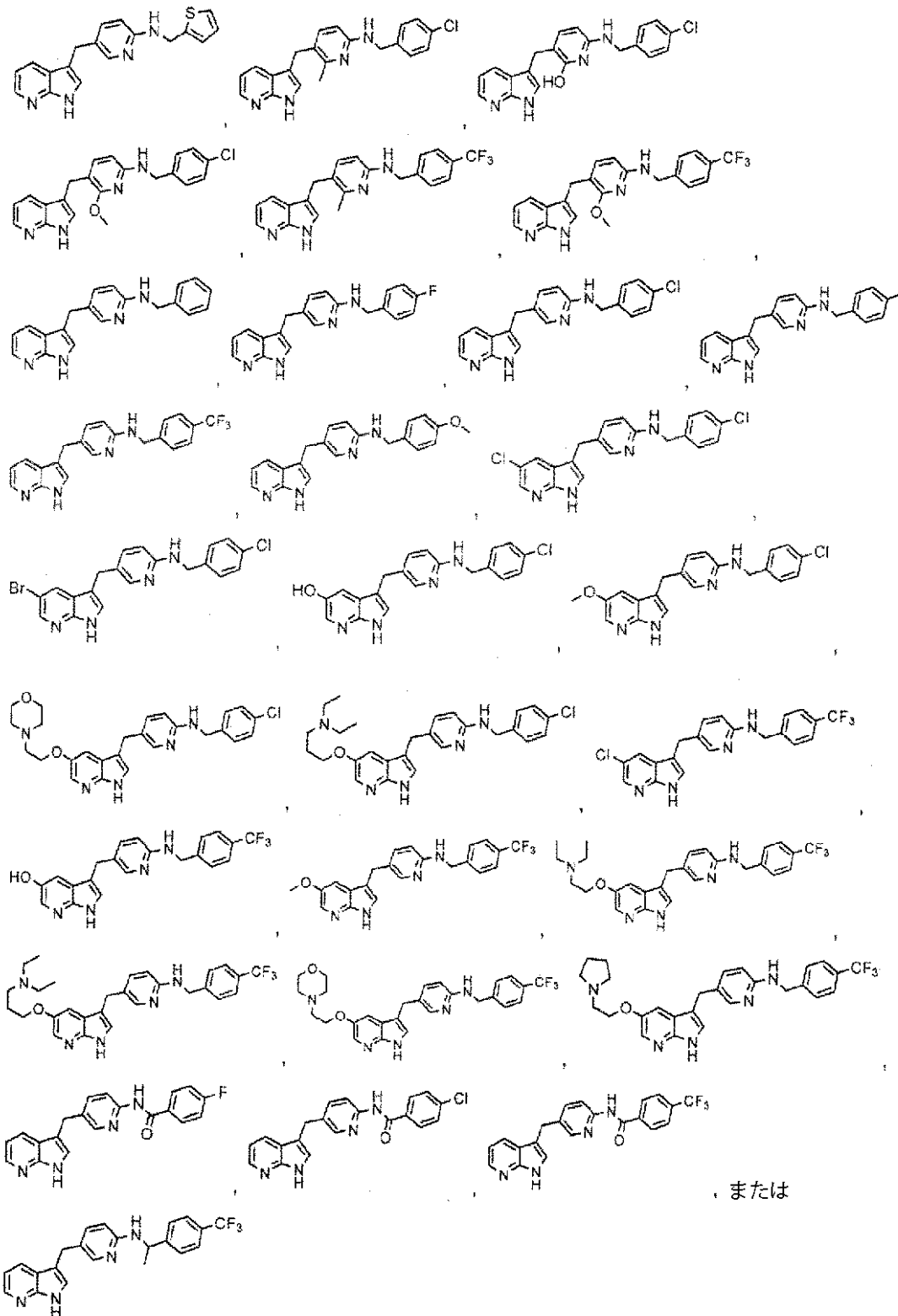
は R^{83} の式IIIの L_4 への結合点を示し、ここでヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリーールはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)_2R^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換され；

R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 、および R^{96} は水素、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-NHS(O)_2R^{41}$ 、 $-NHC(O)R^{41}$ 、 $-NHR^{41}$ 、 $-NR^{41}R^{41}$ 、 $-OR^{41}$ および $-S(O)_2R^{41}$ からなる群から独立に選択され；並びに
 R^{40} および R^{41} は式Igに対して定義されているとおりである。

【0176】

ここで提供される方法のある態様において、化合物は

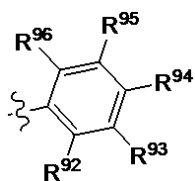
50



ではない。

【0177】

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、L4は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ であり、 R^{81} は水素、フルオロ、クロロ、 $-\text{CN}$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり、 R^{82} は水素であり、 R^{83} は

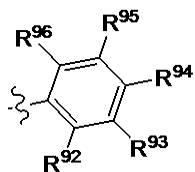


であり、ここで R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 、および R^{96} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであり、但し、 R^{94} がフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシのとき、少なくとも1つの R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 、および R^{96} はフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシであるとの条件つきである。

10

【0178】

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、 L_4 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^{81} は水素、フルオロ、クロロ、 $-\text{CN}$ 、メチル、またはメトキシ、好ましくは水素、クロロ、 $-\text{CN}$ 、またはメチルであり、 R^{82} は水素であり、 R^{83} は



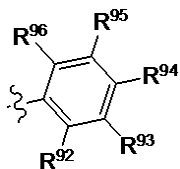
20

であり、ここで R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 、および R^{96} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシであり、好ましくは水素、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、またはトリフルオロメトキシであり、但し、 R^{94} がフルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシのとき、少なくとも1つの R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 、および R^{96} はフルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシであるとの条件付きである。

【0179】

30

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、 L_4 は $-\text{CH}_2-$ であり、 R^{81} はフルオロ、クロロ、 $-\text{CN}$ 、メチル、またはメトキシであり、好ましくはクロロ、 $-\text{CN}$ 、またはメチルであり、 R^{82} は水素であり、 R^{83} は

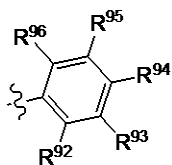


であり、ここで R^{94} は水素であり、並びに R^{92} 、 R^{93} 、 R^{95} 、および R^{96} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシまたはトリフルオロメトキシである。

40

【0180】

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、 L_4 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^{81} は水素、フルオロであり、 R^{82} は水素であり、 R^{83} は



50

であり、ここで R^{92} はフルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくはフルオロ、クロロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり、並びに R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 、および R^{96} は独立に、水素、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくは水素またはフルオロである。1つの態様において、 L_4 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ であり、 R^{81} は水素であり、 R^{82} は水素であり、 R^{92} はフルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくはフルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり、並びに R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 、および R^{96} は水素である。1つの態様において、 L_4 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ であり、 R^{81} は水素であり、 R^{82} は水素であり、 R^{92} はフルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくはフルオロ、メチル、またはトリフルオロメチルであり、 R^{94} 、 R^{95} 、および R^{96} は水素であり、および R^{93} はフルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシ、より好ましくはフルオロである。1つの態様において、 L_4 は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^{81} は水素であり、 R^{82} は水素であり、 R^{92} 、 R^{95} 、および R^{96} は水素であり、 R^{93} は水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくは水素、フルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、またはトリフルオロメトキシ、より好ましくはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシであり、および R^{94} は水素、フルオロ、またはクロロであり、但し、 L_4 が $-\text{C}(\text{O})-$ および R^{94} がフルオロまたはクロロのとき、 R^{93} は水素ではないとの条件付きである。1つの態様において、 L_4 は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、 R^{81} は水素であり、 R^{82} は水素であり、 R^{92} 、 R^{94} 、 R^{95} 、および R^{96} は水素であり、および R^{93} は水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくは水素またはフルオロである。1つの態様において、 L_4 は $-\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^{81} は水素であり、 R^{82} は水素であり、 R^{92} 、 R^{95} 、および R^{96} は水素であり、 R^{93} はフルオロ、クロロ、メチル、エチル、トリフルオロメチル、メトキシ、エトキシ、ジフルオロメトキシ、またはトリフルオロメトキシ、好ましくはフルオロ、クロロ、トリフルオロメチルまたはメトキシであり、および R^{94} は水素、フルオロ、またはクロロである。

【0181】

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、 R^{83} はピロリジン、モルホリン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、またはベンゾイミダゾールであり、ここで R^{83} は随意に、ハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1以上の置換基で独立に置換され、好ましくはここで、 R^{83} はフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、またはシクロアルキルアミノ、より好ましくはフルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはモルホリンから独立に選択された1または2の置換基で随意に置換される。

【0182】

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、 L_4 は $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ 、好ましくは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{C}(\text{O})-$ であり、 R^{81} は水素、フルオロ、クロロ、 $-\text{CN}$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、またはフルオロ置換低級アルコキシ、好ましくは水素、クロロ、メチルまたは $-\text{CN}$ である。 R^{82} は水素であり、 R^{83} はピロリジン、モルホリン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、またはベンゾイミダゾールであって、ここで R^{83} はフルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、またはシクロアルキルアミノ、好ましくはフルオロ、クロロ、メチル、トリフルオロメチル、メトキシまたはモルホリンから独立に選択された1または2の置換基で随意に置換される。

10

【0183】

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、 L_4 は $-\text{CH}_2$ または $-\text{C}(\text{O})-$ である。ここで提供される方法の他の態様において、式 I I I の化合物中、 R^{81} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。ここで提供される方法のさらに他の態様において、式 I I I の化合物中、 R^{82} は水素である。ここで提供される方法のさらに他の態様において、式 I I I の化合物中、 R^{83} は含窒素ヘテロアリアルであり、ここで含窒素ヘテロアリアルはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1個または2個の置換基で随意に置換される。ここで提供される方法の他の態様において、式 I I I の化合物中、 R^{41} は存在ごとに低級アルキルまたはシクロアルキルであり、ここで低級アルキルは1以上のフルオロで随意に置換される。

20

【0184】

ここで提供される方法のある態様において、式 I I I の化合物中、 L_4 は $-\text{CH}_2$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり； R^{81} は水素、 $-\text{CN}$ 、フルオロ、クロロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択され； R^{82} は水素であり； R^{83} は含窒素ヘテロアリアルであり、ここで含窒素ヘテロアリアルはハロゲン、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキルアミノ、 $-\text{NHR}^{41}$ 、 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ 、 $-\text{OR}^{41}$ および $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$ からなる群から選択された1個または2個の置換基で随意に置換され；および R^{41} は存在ごとに低級アルキルまたはシクロアルキルであり、ここで低級アルキルは1以上のフルオロで随意に置換される。

30

【0185】

ここで提供される一つの態様において、式 I I I の化合物中、化合物は：
 ピリジン-3-イルメチル-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0094)、
 (5-メチル-イソキサゾール-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0095)、
 (2-ピロールidin-1-イル-エチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0096)、
 [1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-エチル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0097)、
 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0099)、
 3,4-ジクロロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0100)、
 2-クロロ-4-フルオロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0101)、
 2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミド (P-0102)、
 チオフェン-2-カルボン酸 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イ

40

50

- ル]-アミド (P-0103)、
 2-メトキシ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド (P-0104)、
 N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド (P-0105)、
 ピラジン-2-カルボン酸 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミド (P-0106)、
 ピリジン-2-カルボン酸 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミド (P-0107)、
 6-メチル-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ニコチンアミド (P-0108)、
 4-フルオロ-3-メチル-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0109)、
 5-メチル-ピラジン-2-カルボン酸 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミド (P-0110)、
 3-クロロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0111)、
 4-フルオロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (P-0112)、
 N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-3-トリフルオロメトキシ-ベンズアミド (P-0113)、
 N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-3-トリフルオロメチル-ベンズアミド (P-0114)、
 3-クロロ-4-フルオロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0115)、
 3,4-ジフルオロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0116)、
 2-クロロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0117)、
 5-フルオロ-2-メチル-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0118)、
 2-フルオロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0119)、
 3-メトキシ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0120)、
 3-フルオロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0121)、
 3-メチル-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド (P-0122)、
 2-クロロ-N-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド (P-0123)、
 ((R)-1-フェニル-エチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0125)、
 (3-モルホリン-4-イル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0126)、
 [1-(2-フルオロ-フェニル)-エチル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0127)、
 [2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0128)、
 (3-クロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-

- アミン (P-0129)、
 (1-メチル-1H-イミダゾール-4-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0130)、
 (1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0131)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0181)、
 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0182)、
 (3-クロロ-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0183)、
 (2-クロロ-6-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0210)、
 フェネチル-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0211)、
 (2,4-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0212)、
 (2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0213)、
 (3-ブromo-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0214)、
 (2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0215)、
 (2-クロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0216)、
 (2-メチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0217)、
 (1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0218)、
 (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0219)、
 (1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0220)、
 (2-クロロ-4-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0221)、
 (5-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0222)、
 (3-フルオロ-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0223)、
 (6-メトキシ-ピリジン-2-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0224)、
 (4-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0225)、
 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0226)、
 (3,5-ジクロロ-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0227)、
 (6-モルホリン-4-イル-ピリジン-2-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0228)、
 (3-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピ

- リジン-2-イル]-アミン (P-0229)、
 (5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピ
 リジン-2-イル]-アミン (P-0230)、
 (3-クロロ-ピリジン-4-イルメチル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメ
 チル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0235)、
 3-{6-[(3-クロロ-ピリジン-4-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピロロ[
 2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0256)、
 3-[6-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5
 -カルボニトリル (P-0257)、
 プロパン-1-スルホン酸 (2,4-ジフルオロ-3-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-
 ピリジン-2-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-アミド (P-0258)、
 プロパン-1-スルホン酸 (3-{[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピ
 リジン-2-イルアミノ]-メチル}-2,4-ジフルオロ-フェニル)-アミド (P-0259)、
 3-[6-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-
 b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0269)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ
 -ベンジル)-アミン (P-0270)、
 3-[6-(2-フルオロ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
 -5-カルボニトリル (P-0271)、
 (2-フルオロ-ベンジル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジ
 ン-2-イル]-アミン (P-0272)、
 3-{6-[(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル
 }-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0273)、
 3-[6-(2-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-
 b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0274)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-トリフル
 オロメチル-ベンジル)-アミン (P-0275)、
 [5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-トリフル
 オロメチル-ベンジル)-アミン (P-0276)、
 3-[6-(2,6-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ
 ジン-5-カルボニトリル (P-0277)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジフル
 オロ-ベンジル)-アミン (P-0278)、
 (2-クロロ-ベンジル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン
 -2-イル]-アミン (P-0279)、
 (2-クロロ-ベンジル)-[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン
 -2-イル]-アミン (P-0280)、
 3-[6-(2-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5
 -カルボニトリル (P-0281)、
 (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル
 メチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0282)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-メトキシ
 -ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0283)、
 3-{6-[(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピロ
 ロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0284)、
 (2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル
 メチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0285)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-メトキシ
 -ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0286)、
 3-{6-[(2-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-3-イルメチル}-1H-ピロ

- ロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0287)、
 (2-エトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0288)、
 (2,5-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0296)、
 (2,5-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0297)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2,5-ジフルオロ-ベンジル)-アミン (P-0298)、
 3-[6-(2,5-ジフルオロ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0299)、 10
 3-[6-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0321)、
 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-トリフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0322)、
 3-[6-(2-エトキシ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0323)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(5-フルオロ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0324)、
 [5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0325)、 20
 [5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0326)、
 (2-クロロ-ベンジル)-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0327)、
 (2-クロロ-ベンジル)-[5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0328)、
 (2,5-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0329)、
 (2,5-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0330)、 30
 [5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-アミン (P-0331)、
 (6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0332)、
 (2,6-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0333)、
 (2,6-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0334)、
 (2-メトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0336)、 40
 3-[6-(2-メトキシ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0337)、
 [5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-(2-ジフルオロメトキシ-ベンジル)-アミン (P-0338)、
 3-[6-(2-ジフルオロメトキシ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イルメチル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル (P-0339)、
 (2,6-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0340)、
 (2,6-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピ 50

- リジン-2-イル]-アミン (P-0341)、
 (2,4-ジクロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0342)、
 (3-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0343)、
 (2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0344)、
 (4-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0345)、
 (3-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0346)、
 (2-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0347)、
 (4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0348)、
 (2-クロロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0349)、
 (2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0350)、
 (2,3-ジクロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0351)、
 (2-フルオロ-3-メトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0352)、
 ジメチル-(5-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-メチル}-ピリミジン-2-イル)-アミン (P-0353)、
 (3-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0354)、
 (5-フルオロ-ピリジン-2-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0355)、
 (3,5-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0356)、
 (2-プロボキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0357)、
 (2-モルホリン-4-イル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0358)、
 (2-クロロ-3-メトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0359)、
 (2-フルオロ-6-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0360)、
 [2-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンジル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0361)、
 (2,3-ジフルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0362)、
 (2-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0363)、
 (2-クロロ-5-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0364)、
 (2-フルオロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0365)、
 (5-フルオロ-2-メトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリ

ジン-2-イル]-アミン (P-0366)、
 (2-ジフルオロメトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0367)、
 (2-フルオロ-4-メチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0368)、
 [2-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)-ベンジル]-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0369)、
 (2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0370)、
 (2-フルオロ-5-メトキシ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0371)、
 (4-フルオロ-2-メチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0372)、
 (3-クロロ-5-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0373)、
 (6-シクロペンチルオキシ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0374)、
 (5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0375)、
 [5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミン (P-0376)、
 プロパン-1-スルホン酸 (2-フルオロ-3-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-メチル}-フェニル)-アミド (P-0377)、
 (2,5-ジクロロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0380)、
 ピリミジン-5-イルメチル-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0381)、
 (5-クロロ-2-フルオロ-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0382)、
 (2-エチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0383)、
 2,2-ジメチル-N-(3-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-プロピオンアミド (P-0384)、
 メチル-(3-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミン (P-0385)、
 メチル-(5-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-メチル}-ピリミジン-2-イル)-アミン (P-0386)、
 (2-クロロ-4-メタンスルホニル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0387)、
 {5-[1-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-エチル]-ピリジン-2-イル}-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン (P-0388)、
 (5-フルオロ-2-メチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0397)、
 ジメチル-(3-{[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イルアミノ]-メチル}-ピリジン-2-イル)-アミン (P-0399)、
 (5-クロロ-ピリジン-3-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0400)、
 (2-メトキシ-ピリミジン-5-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0401)、

[5-(5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-[6-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ピリジン-3-イルメチル]-アミン (P-0409)、および
1-(3-フルオロ-フェニル)-3-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-ウレア (P-0412) からなる群から選択され、または
その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体である。

【0186】

ここで提供される一つの態様において、化合物は:

(4-クロロ-ベンジル)-[6-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリダジン-3-イル]-アミン (P-0092)、

(4-モルホリン-4-イルメチル-ベンジル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0093)、

(2-メトキシ-エチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0098)、

[4-クロロ-1-エチル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[1-(4-フルオロ-フェニル)-メト-(E)-イリデン]-アミン (P-0166) または

(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキソ1-4-イルメチル)-[5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イルメチル)-ピリジン-2-イル]-アミン (P-0398)であり; または

その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体である。

【0187】

ここで提供される一つの態様において、化合物は:

3-(6-tert-ブトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0020)、

3-(6-メトキシ-ピリジン-3-イルメチル)-4-チオフェン-3-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0022)、

(6-イソブチルアミノ-ピリジン-3-イル)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール (P-0029)、

[6-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリジン-3-イル)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール (P-0034)、

[6-(シクロヘキシルメチル-アミノ)-ピリジン-3-イル)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール (P-0035)、

(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-[6-(4-トリフルオロメチル-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イル]-メタノール (P-0036)、

[6-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イル)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール (P-0037)、

(4-クロロ-ベンジル)-{5-[メトキシ-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メチル]-ピリジン-2-イル}-アミン (P-0039)、

(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-ベンジル)-{5-[メトキシ-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メチル]-ピリジン-2-イル}-アミン (P-0040)、

(4-クロロ-ベンジル)-{5-[メトキシ-(5-ピリジン-3-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メチル]-ピリジン-2-イル}-アミン (P-0041)、

[6-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-2-メチル-ピリジン-3-イル)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノール (P-0046)、

[2,6-Bis-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-ピリジン-3-イル)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン (P-0049)、および

3-(2-エチルスルファニル-4,6-ジメチル-ピリミジン-5-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (P-0052)から選択され、または

その全ての塩、プロドラッグ、互変異性体、または異性体である。

【0188】

ここで提供される方法のある態様において、上記化合物中、化合物は、N (Nがヘテロアリアル環状原子である場合を除き)、O、またはSがN (Nがヘテロアリアル環状原子である場合を除き)、O、またはSに結合している炭素に結合した場合は除かれ、但し炭素がヘテ

10

20

30

40

50

ロ原子の1つと二重結合を形成している場合（例えばアミド、カルボン酸、等の場合）は除く；またはN（Nがヘテロアリール環原子の場合を除き）、O、C(S)、C(O)、またはS(O)_n（nは0-2）がアルケニル基のアルケン炭素に結合している場合またはアルキニル基のアルキン炭素に結合している場合は除かれ；従って、ある態様において、以下のような結合を含む化合物は本発明から除かれる：
 $\text{—NR—CH}_2\text{—NR—}$ 、 $\text{—O—CH}_2\text{—NR—}$ 、 $\text{—S—CH}_2\text{—NR—}$ 、 $\text{—NR—CH}_2\text{—O—}$ 、 $\text{—O—CH}_2\text{—O—}$ 、 $\text{—S—CH}_2\text{—O—}$ 、 $\text{—NR—CH}_2\text{—S—}$ 、 $\text{—O—CH}_2\text{—S—}$ 、 $\text{—S—CH}_2\text{—S—}$ 、 —NR—CH=CH— 、 —CH=CH—NR— 、 $\text{—NR—C}\equiv\text{C—}$ 、 $\text{—C}\equiv\text{C—NR—}$ 、 —O—CH=CH— 、 —CH=CH—O— 、 $\text{—O—C}\equiv\text{C—}$ 、 $\text{—C}\equiv\text{C—O—}$ 、 $\text{—S(O)}_{0-2}\text{—CH=CH—}$ 、 $\text{—CH=CH—S(O)}_{0-2}\text{—}$ 、 $\text{—S(O)}_{0-2}\text{—C}\equiv\text{C—}$ 、 $\text{—C}\equiv\text{C—S(O)}_{0-2}\text{—}$ 、 —C(O)—CH=CH— 、 —CH=CH—C(O)— 、 $\text{—C}\equiv\text{C—C(O)—}$ 、または $\text{—C(O)—C}\equiv\text{C—}$ 、 —C(S)—CH=CH— 、 —CH=CH—C(S)— 、 $\text{—C}\equiv\text{C—C(S)—}$ 、または $\text{—C(S)—C}\equiv\text{C—}$ 。

10

【0189】

ここに提供される方法の化合物に関して、もしそれと反対に明白に示されなかったならば、化合物または化合物の群のスペックはそのような化合物、プロドラッグおよびすべての立体異性体の薬学的に許容できる塩を含む。式IIの化合物に関して、もしそれと反対に明白に示されなかったならば、それについてそのような文献が式IIa、IIb、IIc、IIId、IIe、IIIf、IIg、IIh、IIi、IIj、IIk、IIl、IIm、IInおよびIIpの化合物およびすべてのサブ実施形態を含むことは理解される。

【0190】

別の側面において、発明は、動物対象（例えば哺乳動物、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、経済的利害の動物（牛）、家畜（馬）またはペット（犬および猫））における突然変異体のFlt3を媒介とした、又は、Flt3を媒介とした疾病または症状、例えば異常なFlt3活性（例えばキナーゼ活性）を特徴とした疾病または症状を治療する方法を提供する。発明方法はFlt3を媒介とした疾病または症状の危険に、またはその危険で苦しむ対象に、式IIまたは式IIIおよびそのすべてのサブ実施形態の有効な量の化合物を投与することを含んでいる。1つの実施形態において、Flt3を媒介とした疾病は、急性の骨髄球性の白血病（AML）；混合血統白血病（MLL）；急性前骨髄球性白血病；急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫；急性T細胞白血病（T-ALL）；急性B細胞白血病（B-ALL）；慢性骨髄単球性白血病（CMML）；骨髄異形成症候群；骨髄増殖症候群；癌を含み、しかしそれに限定的でない他の増殖の疾患、；自己免疫疾患；および皮膚病（乾癬およびアトピー性皮膚炎）から成る群から選択される。別の実施形態において、Flt3を媒介とした疾病は、軸索変性、急性横断性脊髄炎、筋萎縮性側索硬化症、乳児脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、クロイツフェルト-ヤコブ病、亜急性硬化性汎脳炎、器官拒絶、骨髄移植拒絶反応、非骨髄破壊性の骨髄移植拒絶反応、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、ベーチェット病、移植片対宿主疾患、グレーブス病、自己免疫溶血性貧血、ヴェーゲナー肉芽腫症、高IgE症候群、特発性の血小板減少紫斑病または重症筋無力症から選択される。

20

30

【0191】

関連する側面では、および式IIまたは式IIIおよびそのすべてのサブ実施形態の化合物は、悪性腫瘍より成るグループから選択された、Flt3媒介され、または、突然変異Flt3媒介された疾病または症状の治療用薬物の調製に使用することができ、これら疾病または症状は、これらに限定されないが、急性の骨髄球性の白血病（AML）、混合血統白血病（MLL）；急性前骨髄球性白血病；急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫；急性T細胞白血病（T-ALL）；急性B細胞白血病（B-ALL）；慢性骨髄単球性白血病（CMML）；骨髄異形成症候群；骨髄増殖症候群；癌を含み、さらに他の増殖性疾患（限定的でないが自己免疫疾患）；および皮膚病（乾癬およびアトピー性皮膚炎）を含む。

40

【0192】

更なる側面において、発明は、動物被検者においてFlt3を媒介としたか突然変異体Flt3を媒介とした疾患又は症状を治療する方法を提供する（例えば哺乳動物、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、経済的利害の動物（牛）家畜（ウマ）、又はペット（犬及び猫））、例えば異常なFlt3活性（例えばキナーゼ活性）によって特徴付けられた疾患又は症状などである。

50

。 発明方法はFlt3を媒介とした疾患又は症状の危険性から、又はその危険性で苦しむ被検者に式II又は式III、およびそのすべての下位実施形態の有効量の化合物を投与することを含んでいる。1つの実施態様において、Flt3を媒介とした、または、突然変異体Flt3を媒介とした疾患は、急性の骨髄球性の白血病(AML);混合血統白血病(MLL);急性前骨髄球性白血病;急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫;急性T細胞白血病(T-ALL);急性B細胞白血病(B-ALL);慢性骨髄単球性白血病(CMML);骨髄異形成症候群;骨髄増殖性障害;癌を含み、これらに限定されない増殖性異常;自己免疫障害;および皮膚病(乾癬およびアトピー性皮膚炎)、から成るグループから選択される。

【0193】

関連する側面において、式II又は式IIIおよびそのすべての下位実施形態の化合物は、急性の骨髄球性の白血病(AML);混合血統白血病(MLL);急性前骨髄球性白血病;急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫;急性T細胞白血病(T-ALL);急性B細胞白血病(B-ALL);慢性骨髄単球性白血病(CMML);骨髄異形成症候群;骨髄増殖性障害;癌を含み、これらに限定されない増殖性異常;自己免疫障害;および皮膚病(乾癬およびアトピー性皮膚炎)から成るグループから選択された、Flt3を媒介としたか突然変異体Flt3を媒介とした疾病又は症状の治療の薬物の調製に用いることができる。

【0194】

更なる側面において、発明は、動物被検者においてFlt3を媒介としたか突然変異体Flt3を媒介とした疾患又は症状を治療する方法を提供する(例えば哺乳動物、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、経済的利害の動物(牛)、家畜(ウマ)、又はペット(犬及び猫))、例えば異常なFlt3活性(例えばキナーゼ活性)によって特徴付けられた疾患又は症状などである。発明方法はFlt3を媒介としたか突然変異体Flt3を媒介とした疾病又は症状の危険性から、又はその危険性で苦しむ被検者に式I、式Ia、式Ibまたは式Ig、およびそのすべての下位実施形態の有効量の化合物を投与することを含んでいる。1つの実施態様において、Flt3を媒介とした疾患は、急性の骨髄球性の白血病(AML);混合血統白血病(MLL);急性前骨髄球性白血病;急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫;急性T細胞白血病(T-ALL);急性B細胞白血病(B-ALL);慢性骨髄単球性白血病(CMML);骨髄異形成症候群;骨髄増殖性障害;癌を含み、これらに限定されない増殖性異常;自己免疫障害;および皮膚病(乾癬およびアトピー性皮膚炎)から成るグループから選択される。

【0195】

関連する側面において、式I、式Ia、式Ib又は式Ig、およびそのすべての下位実施形態の化合物は、急性の骨髄球性の白血病(AML);混合血統白血病(MLL);急性前骨髄球性白血病;急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫;急性T細胞白血病(T-ALL);急性B細胞白血病(B-ALL);慢性骨髄単球性白血病(CMML);骨髄異形成症候群;骨髄増殖性障害;癌を含み、これらに限定されない増殖性異常;自己免疫障害;および皮膚病(乾癬およびアトピー性皮膚炎)から成るグループから選択された、Flt3を媒介としたか突然変異体Flt3を媒介とした疾病又は症状の治療の薬物の調製に用いることができる。

【0196】

更なる側面において、発明は、動物被検者において発がん性のFlt3で媒介された疾患又は症状を治療する方法を提供する(例えば哺乳動物、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、経済的利害の動物(牛)、家畜(ウマ)、又はペット(犬及び猫))、例えば異常なFlt3活性(例えばキナーゼ活性)によって特徴付けられた疾患症状などである。発明方法はFlt3によって媒介した疾病又は症状の危険性から、又はその危険性で苦しむ被検者に、式II又は式III、およびそのすべての下位実施形態の有効量の化合物を投与することを含んでいる。1つの実施態様において、Flt3を媒介とした症状は、急性の骨髄球性の白血病(AML);混合血統白血病(MLL);急性前骨髄球性白血病;急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫;急性T細胞白血病(T-ALL);急性B細胞白血病(B-ALL);慢性骨髄単球性白血病(CMML);骨髄異形成症候群;骨髄増殖性障害;癌を含み、これらに限定されない増殖性異常;自己免疫障害;および皮膚病(乾癬およびアトピー性皮膚炎)から成るグループから選択される。

。

10

20

30

40

50

【0197】

関連する側面において、式II又は式IIIおよびそのすべての下位実施形態の化合物は、急性の骨髄球性の白血病(AML);混合血統白血病(MLL);急性前骨髄球性白血病;急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫;急性T細胞白血病(T-ALL);急性B細胞白血病(B-ALL);慢性骨髄単球性白血病(CMML);骨髄異形成症候群;骨髄増殖性障害;癌を含み、これらに限定されない増殖性異常;自己免疫障害;および皮膚病(乾癬およびアトピー性皮膚炎)から成るグループから選択された、Flt3を媒介としたか突然変異体Flt3を媒介とした疾病又は症状の治療の薬物の調製に用いることができる。

【0198】

特別の実施形態において、一般に容認されたキナーゼ活性アッセイにおいて決定されるように、化合物は100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満又は5nM未満のIC₅₀を有する。ある実施形態において、化合物の選択性は、発癌性又は突然変異体Flt3について、化合物が野生型Flt3より少なくとも2倍、5倍、10倍又は100倍、より活性であるような状態である。ある実施形態において、化合物の選択性は、化合物が野生型Flt3より少なくとも2倍、5倍、10倍又は100倍より活性な発癌性Flt3であるような状態である。ある実施形態において、化合物の選択性は、発癌性Flt3について、化合物が野生型Flt3より少なくとも2倍、5倍、10倍又は100倍、より活性であるような状態である。ある実施形態において、化合物は、このパラグラフにおいて特定されるような活性(例えばIC₅₀)および/または選択性の各ペアを組み合わせて有する。

【0199】

特別の実施形態において、一般に容認されたFlt3キナーゼ活性についてのキナーゼ活性アッセイにおいて決定されるように、化合物は100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満又は5nM未満のIC₅₀を有する。ある実施形態において、化合物の選択性は、化合物が発癌性Flt3について野生型Flt3より少なくとも2倍、5倍、10倍又は100倍、より活性であるような状態である。

【0200】

特別の実施形態において、一般に容認された Flt3キナーゼ活性についてのキナーゼ活性アッセイにおいて決定されるように、化合物は100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満又は5nM未満のIC₅₀を有し、及び、さらに、一般に容認されたキナーゼ活性において決定されるように100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満又は5nM未満のIC₅₀を有している。

【0201】

本発明の追加の態様は、治療上有効量の式II又は式III、およびそのすべての下位実施形態の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容できる担体、賦形剤、および/または希釈剤を含む組成物に関連し、式II又は式IIIの2つ以上のいかなる化合物の組み合わせも含む。組成物はさらに1つ以上の異なる薬理的に活性な化合物を含むことができ、それは、式I(式Ia、IbおよびIg、並びに、そのすべての下位実施形態を含む)、式II又は式IIIの一以上の化合物を含むことができる。

【0202】

1つの側面において、発明は、式II又は式IIIの化合物を含む組成物の有効量を、一以上の、癌を治療するのに有効な他の療法又は医療処置と組み合わせて被検者に投与することにより癌を治療する方法を提供する。他の療法又は医療処置は、適切な抗癌療法(例えば薬物治療、ワクチン療法、遺伝子治療、光線力学療法)又は医療処置(例えば手術、放射線処理、高熱加熱、骨髄又は幹細胞移植)を含む。一つの側面において、一以上の適切な抗癌療法又は医療処置は、化学療法剤(例えば化学療法薬)、放射線処理(例えば、X線、 γ 線、または電子、プロトン、中性子又は α 粒子線)、高熱加熱(例えばマイクロ波、超音波、ラジオ波焼灼療法)、ワクチン療法(例えばAFP遺伝子肝細胞癌ワクチン、AFPのアデノウイルスのベクターワクチン、AG-858)、同種異型のGM-CSF分泌乳癌ワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン、遺伝子治療(例えばAd5CMV-p53ベクター、アデノベクターコード化MDA7、アデノウイルス5-腫瘍壊死因子アルファ)、光線力学療法(例えばアミノレブリン酸、モ

テクサフィニルテチウム)、手術および骨髄および幹細胞移植による治療から選択される。

【0203】

1つの側面において、発明は、式II又は式IIIの化合物を含む組成物の有効量を、一以上の適切な化学療法剤と組み合わせて被検者に投与することにより癌を治療する方法を提供する。1つの側面において、一以上の適切な化学療法剤は以下から選択される：アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、ホテムスチン、ヘプスルファミン、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、ピボスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパおよびトレオスルファンを含み、これらに限定されないアルキル化剤；ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネオカルチノスタチン、ペントスタチンおよびプリカマイシンを含み、これらに限定されない抗生物質；アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フトラフル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニンおよびトリメトレキサートを含み、これらに限定されない代謝拮抗剤；アテムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツマブおよび90 Yイブリツモマブチウキセタンを含み、これらに限定されない免疫療法；アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イオドキシフェン、レトロゾール、リユープロライド、マゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェンおよびトレミフェンを含み、これらに限定されないホルモン又は抗ホルモン；DJ-927、ドセタキセル、TPI 287、パクリタキセルおよびDHAパクリタキセルを含み、これらに限定されないタキサン；アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノインおよびトレチノインを含み、これらに限定されないレチノイド；エトポシド、ホモハリングトニン、テニポシド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンを含み、これらに限定されないアルカロイド；AE-941(GW786034、ネオバスタット)、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドミドおよびサリドマイドを含み、これらに限定されない抗血管新生剤；アムサクリン、エドテカリン、エクサテカン、イリノテカン(さらに活性な代謝物質SN-38：7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン)、ルビテカン、トポテカンおよび9つのアミノカンプトテシンを含み、これらに限定されないトポイソメラーゼ阻害剤；エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、イマニチヴメシラート、ラパチニブ、ソラフェニブ、スニチニブリンゴ酸エステル、AEE-788、AG-013736、AMG 706、AMN107、BMS-354825、BMS-599626、UCN-01(7つのヒドロキシスタウロスポリン)、フェムラフェニブ、ダブラフェニブおよびバタラニブを含み、これらに限定されないキナーゼ阻害剤；ボルテゾミブ、ゲルダナマイシンおよびラパマイシンを含み、これらに限定されない標的とされた信号伝達阻害剤；イミキモドを含み、これらに限定されない生体応答調節剤、インターフェロン- α 及びインターロイキン2；チオセミカルバゾン及び3-AP、アミノグルテチミド、アスパラギナーゼ、ブリオスタチン1、シレンギチド、E7389、イクサベピロン、プロカルバジン、スリンダク、テミシロリムス、ティピファルニブを含み、これらに限定されない他の化学療法剤((3-アミノ-2-カルボキシアルデヒド)。好ましくは、癌を治療する方法は式II、式IIIまたは式IVIの組成物の有効量を、5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、SN38、テモゾロミド、ビンブラスチン、ベバシズマブ、セツキシマブ、またはエルロチニブ)から選択された化学療法剤と組み合わせて、被検者に投与することを含んでいる。別の実施態様において、化学療法剤はMek阻害剤である。典型的なMek阻害剤は非限定的に、AS703026、AZD6244(Selumetinib)、AZD8330、BIX 02188、CI-1040(PD

10

20

30

40

50

184352)、GSK1120212(JTP-74057)、PD0325901、PD318088、PD98059、RDEA119(BAY 869766)、TAK-733及びU0126-EtOHを含む。

【0204】

別の側面において、本発明は、哺乳動物に式II又は式IIIの化合物、そのような化合物のプロドラッグ、又はそのような化合物又はプロドラッグの薬学的に許容される塩の治療上の有効量を投与することにより、その哺乳動物における疾病又は症状を予防する方法を提供する。その化合物は単独であってもよいし、又は組成物の一部であってもよい。

【0205】

別の側面において、本発明は、Flt3又は突然変異体Flt3を式I、式Ia、式Ib、式Ig、式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、式IIf、式IIg、式IIh、式IIi、式IIj、式IIk、式IIl、式IIm、式IIn、式IIo、式IIp又は式IIIの化合物、及びそのすべての下位実施形態、およびここに記述されたすべての化合物の有効量の投与と接触させることによって、さらにFlt3活性を調節する方法を提供する。化合物は、少なくとも10%まで、より好ましくは少なくとも20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又は90%以上まで、Flt3の活性を調節するのに十分なレベルで好ましくは提供される。多くの実施形態において、化合物は約1 μ M、100 μ M、又は1mM、又は1-100nM、100-500nM、500-1000nM、1-100 μ M、100-500 μ M、又は500-1000 μ Mの範囲の濃度にあるであろう。ある実施形態において、接触は生体外で行なわれる。他の実施形態において、接触は生体内で行なわれる。

【0206】

追加の側面および実施形態は以下の詳細な説明(Detailed Description)、および請求項から明白になるであろう。

【発明を実施するための態様】

【0207】

本明細書で使用されるように、以下の定義が適用される：

【0208】

「ハロ」および「ハロゲン」は全てのハロゲン(すなわちクロロ (Cl)、フルオロ (F)、ブロモ (Br)、又はヨード (I))を指す。

【0209】

「ヒドロキシル」および「ヒドロキシ」はグループ-OHを指す。

【0210】

「チオール」はグループ-SHを指す。

【0211】

“低級アルキル”は単独または一緒に、アルカンから誘導された1~6の炭原子を含有する(特別に定義されなければ)直鎖アルキルまたは分岐アルキルを含む基を意味する。直鎖または分岐アルキル基は、いずれかの可能な点に結合して安定な化合物を生成する。多くの態様において、低級アルキルは直鎖または分岐アルキル基であり、1-6、1-4、または1-2の炭素原子を含み、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、および同様なものである。“随意に置換された低級アルキル”は特記しない限り、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5、或いは1、2、または3の置換基で独立に置換された低級アルキルを指し、いずれかの可能な原子に結合して安定な化合物を生成し、ここで置換基は-F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NHR^a、-C(S)NHR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NHR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NHR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NHC(O)R^a、-NHC(S)R^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NHS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(S)NHR^a、-NR^aC(O)NH₂、-NR^aC(S)NH₂、-NR^aC(O)NHR^a、-NR^aC(S)NHR^a、-NHC(O)NR^aR^a、-NHC(S)NR^aR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NHS(O)₂NHR^a、-NR^aS(O)₂NH₂、-NR^aS(O)₂NHR^a、-NHS(O)₂NR^aR^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-R^e、-R^f、および-R^gからなる群から選択される。更に、可能な置換はこれらの置換のサブセット、ここに示されるような、例えば、式I(式Ia、Ib、Igおよびその全てのサブ態

様を含む)の化合物の記述中に示されるようなサブセットを含み、いずれかの可能な原子に結合して安定な化合物を形成する。例えば“フルオロ置換低級アルキル”は1以上のフルオロ原子、例えばパーフルオロアルキルで置換された低級アルキル基を指し、ここで好ましくは、低級アルキルは1、2、3、4または5のフルオロ原子で、或いは1、2、または3のフルオロ原子で置換される。置換は安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子で結合すると云う事が理解される一方、随意に置換されたアルキルがOR、-NHR、-C(O)NHR等のような部分のR基であるとき、アルキルR基の置換は、部分の-O-、-S-、または-N-のいずれかに結合しているアルキル炭素の置換は(-N-がヘテロアリール環原子の場合を除き)、部分のいずれかの-O-、-S-、または-N-に結合しているアルキル炭素に結合している置換基(-N-がヘテロアリール環原子の場合を除き)のいずれかの-O-、-S-、または-N-になる置換基を除くと云う具合である。

10

【0212】

“低級アルキレン”は2価のアルカンから誘導された1-6個の炭素原子を含む直鎖または分岐の基を指し、そこから2つの水素原子が同一の炭素原子からまたは異なる炭素原子から除去された基である。低級アルキレンの例は、限定的でなく、メチレン -CH₂-、エチレン -CH₂CH₂-、プロピレン -CH₂CH₂CH₂-、イソプロピレン -CH(CH₃)CH₂-、等を含む。“随意に置換された低級アルキレン”は、特記しない限り、安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合した1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3個の置換基で独立に置換された低級アルキレンを指し、ここで置換基は-F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NHR^a、-C(S)NHR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NHR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NHR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NHC(O)R^a、-NHC(S)R^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NHS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(S)NHR^a、-NR^aC(O)NHR^a、-NR^aC(O)NH₂、-NR^aC(S)NH₂、-NR^aC(S)NHR^a、-NHC(O)NR^aR^a、-NHC(S)NR^aR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NHS(O)₂NHR^a、-NR^aS(O)₂NH₂、-NR^aS(O)₂NHR^a、-NHS(O)₂NR^aR^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-R^e、-R^f、および-R^gからなる群から選択され、またはいずれか1つの炭素上の2つの置換基、またはいずれか2つのアルキレン鎖中の各炭素上の置換基は結合して3-7員単環式シクロアルキルまたは5-7員単環式ヘテロシクロアルキルを形成してよく、ここで単環式シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクロアルキルはハロゲン、-OH、-NH₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択された1以上の置換基で随意に置換される。

20

30

【0213】

“低級アルケニル”は、単独または組合せにおいて、2-6個(特別に定義されない限り)の炭素原子および少なくとも1つ、好ましくは1-3、より好ましくは1-2、最も好ましくは1つの、炭素・炭素二重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素を意味する。炭素・炭素二重結合は直鎖または分岐の部分内に含有されてもよい。低級アルケニル基の例はエテニル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル等を含む。“置換された低級アルケニル”は、特記しない限り、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、或いは1、2、または3個の、安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合している置換基で独立に置換されている低級アルケニルを指し、ここで置換基は-F、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NHR^a、-C(S)NHR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NHR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NHR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NHC(O)R^a、-NHC(S)R^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NHS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(S)NHR^a、-NR^aC(O)NH₂、-NR^aC(S)NH₂、-NR^aC(O)NHR^a、-NR^aC(S)NHR^a、-NHC(O)NR^aR^a、-NHC(S)NR^aR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NHS(O)₂NHR^a、-NR^aS(O)₂NH₂、-NR^aS(O)₂NHR^a、-NHS(

40

50

$O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-R^d$ 、 $-R^f$ 、および $-R^g$ からなる群から選択される。更に、可能な置換はこれらの置換のサブセットを含み、ここで示されるような、例えば、安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合した式I(式Ia、Ib、Igおよびそれらの全てのサブ態様を含む)の化合物の記述中に含まれる。例えば“フルオロ置換低級アルケニル”は1以上のフルオロ原子で置換された低級アルケニル基を指し、ここで好ましくは、低級アルケニルは1、2、3、4または5のフルオロ原子、或いは1、2、または3のフルオロ原子で置換される。置換は安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子で結合すると云うことは理解される一方、アルケニル基の置換は-F、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または-N-(-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き)が、それらのアルケン炭素には結合していないというものである。更に、アルケニルが他の部分の置換基または-OR、-NHR、 $-C(O)R$ などのような部分のR基である場合、部分の置換は、それらのいずれかの $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または-N-(-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き)がアルケニル置換基またはR基のアルケン炭素に結合していないという具合である。更に、アルケニルが他の部分の置換基または-OR、-NHR、 $-C(O)NHR$ 等の部分のR基である場合、アルケニル、R基の置換はアルケニル炭素部分のいずれかの $-O-$ 、 $-S-$ 、または-N-に結合している(-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き)置換は、結果的にアルケニル炭素部分のいずれかの $-O-$ 、 $-S-$ 、または-N-に結合している置換基(-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き)のいずれかの $-O-$ 、 $-S-$ 、または-N-となる置換基を排除する。“アルケニル炭素”はアルケニル基内のいずれかの炭素を指し、飽和または炭素・炭素二重結合の部分である。“アルケン炭素”は炭素・炭素二重結合の部分であるアルケニル基内の炭素を指す。

【0214】

“低級アルキニル”は、単独または組合せで、少なくとも1つ、好ましくは1つの、炭素・炭素 三重結合を含有する2-6個(特別に定義されない限り)の炭素原子を含有する直鎖または分岐の炭化水素を意味する。アルキニル基の例はエチニル、プロピニル、ブチニル等を含む。“置換された低級アルキニル”は、特記しない限り、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5、或いは1、2、または3の置換基で独立に置換された低級アルキニルを指し、その置換基は安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合し、ここで置換基は-F、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(S)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(S)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、 $-C(NH)NH_2$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NHR^a$ 、 $-C(S)NHR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^a$ 、 $-C(S)NR^aR^a$ 、 $-S(O)_2NHR^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^a$ 、 $-C(NH)NHR^a$ 、 $-C(NH)NR^bR^c$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NHC(S)R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(S)R^a$ 、 $-NHS(O)_2R^a$ 、 $-NR^aS(O)_2R^a$ 、 $-NHC(O)NHR^a$ 、 $-NHC(S)NHR^a$ 、 $-NR^aC(O)NH_2$ 、 $-NR^aC(S)NH_2$ 、 $-NR^aC(O)NHR^a$ 、 $-NR^aC(S)NHR^a$ 、 $-NHC(O)NR^aR^a$ 、 $-NHC(S)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $-NR^aC(S)NR^aR^a$ 、 $-NHS(O)_2NHR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^aS(O)_2NHR^a$ 、 $-NHS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-NR^aR^a$ 、 $-R^d$ 、 $-R^e$ 、および $-R^g$ からなる群から選択される。更に、可能な置換は、ここで示されるような、例えば式I(式Ia、Ib、Igおよびそれらの全てのサブ態様を含む)の化合物の記述中の、これらの置換のサブセットを含み、安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合している。例えば、“フルオロ置換低級アルキニル”は1以上のフルオロ原子で置換された低級アルキニル基を指し、ここで好ましくは、低級アルキニルは1、2、3、4または5つのフルオロ原子、或いは1、2、または3つのフルオロ原子で置換される。置換は安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子で結合すると云うことを理解する一方、アルキニル基の置換は-F、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NH)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または-N-(-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き)がそれらの炭素に結合していないと云う具合である。更に、アルキニルが他の部分の置換基または-OR、-NHR、 $-C(O)R$ 等のような部分のR基である場合、部分の置換は、その $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または-N-のいずれかが(-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き)アルキニル置換基のいずれかのアルキン炭素またはR基に結合していないという具合で

ある。更に、アルキニルが他の部分の置換基または-OR、-NHR、-C(O)NHR等のような部分のR基である場合、アルキニルR基の置換は、部分のいずれかの-O-、-S-、または-N-（-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き）に結合しているアルキニル炭素の置換は置換基（-N-がヘテロアリール環原子である場合を除き）の-O-、-S-、または-N-が部分のいずれかの-O-、-S-、または-N-に結合しているアルキニル炭素に結合するという結果になるであろう置換基を除く、と云う具合である。“アルキニル炭素”はアルキニル基内のいずれかの炭素を表し、飽和または炭素・炭素三重結合の部分である。“アルキン炭素”は炭素・炭素三重結合の部分であるアルキニル基内の炭素を表す。

【0215】

“シクロアルキル”は、環あたり3-10、或いは3-8、より好ましくは3-6の環員数の飽和または不飽和の、非芳香族性単環式、二環式または三環式の炭素環状システムを表し、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチル等である。“シクロアルキレン”は2価シクロアルキルである。“置換シクロアルキル”は、特記しない限り、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5、或いは1、2、または3の安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合した置換基で独立に置換されたシクロアルキルであり、ここで置換基はハロゲン、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NHR^a、-C(S)NHR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NHR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NHR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NHC(O)R^a、-NHC(S)R^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NHS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(S)NHR^a、-NR^aC(O)NH₂、-NR^aC(S)NH₂、-NR^aC(O)NHR^a、-NR^aC(S)NHR^a、-NHC(O)NR^aR^a、-NHC(S)NR^aR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NHS(O)₂NHR^a、-NR^aS(O)₂NH₂、-NR^aS(O)₂NHR^a、-NHS(O)₂NR^aR^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-R^d、-R^e、-R^f、および-R^gからなる群から選択される。“置換されたシクロアルキレン”は2価の置換されたシクロアルキルである。

【0216】

“ヘテロシクロアルキル”は、5~10原子を有する飽和または不飽和非芳香族性シクロアルキル基を表し、ここで環中の1~3の炭素原子がO、SまたはNのヘテロ原子で置換され、およびベンゾまたは5-6員環のヘテロアリールと随意に縮合している。ヘテロシクロアルキルは又酸化されたSまたはNを含むことが意図され、例えばスルフィニル、スルホニルおよび3級環状窒素のN-オキシドである。ヘテロシクロアルキルは、1つの環炭素がオキソ置換されている化合物を含むことも意図している、すなわち環炭素がカルボニル基、例えばラクトンおよびラクタムである。ヘテロシクロアルキル環の結合点は安定な環が保持されるような炭素または窒素原子である。ヘテロシクロアルキル基の例は、限定的でなく、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペラジニル、ジヒドロベンズフリル、およびジヒドロインドリルを含む。“ヘテロシクロアルキレン”は2価のヘテロシクロアルキルである。“置換されたヘテロシクロアルキル”は特記しない限り、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、あるいは1、2、または3の置換基で独立に置換されたヘテロシクロアルキルであり、その置換基は安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合しており、ここでその置換基は、ハロゲン、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^a、-SR^a、-OC(O)R^a、-OC(S)R^a、-C(O)R^a、-C(S)R^a、-C(O)OR^a、-C(S)OR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)NHR^a、-C(S)NHR^a、-C(O)NR^aR^a、-C(S)NR^aR^a、-S(O)₂NHR^a、-S(O)₂NR^aR^a、-C(NH)NHR^a、-C(NH)NR^bR^c、-NHC(O)R^a、-NHC(S)R^a、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(S)R^a、-NHS(O)₂R^a、-NR^aS(O)₂R^a、-NHC(O)NHR^a、-NHC(S)NHR^a、-NR^aC(O)NH₂、-NR^aC(S)NH₂、-NR^aC(O)NHR^a、-NR^aC(S)NHR^a、-NHC(O)NR^aR^a、-NHC(S)NR^aR^a、-NR^aC(O)NR^aR^a、-NR^aC(S)NR^aR^a、-NHS(O)₂NHR^a、-NR^aS(O)₂NH₂、-NR^aS(O)₂NHR^a、-NHS(O)₂NR^aR^a、-NR^aS(O)₂NR^aR^a、-NHR^a、-NR^aR^a、-R^d、-R^e、-R^f、および-R^gからなる群から選択される。“置換されたヘテロシクロアルキレン”は2価の置換されたヘテロシクロアルキルである。

【0217】

“アリール”は、単独または組合せで、芳香族性炭化水素、例えばフェニルまたはナフチルを含有する単環式または二環式環系を表し、それは好ましくは5-7の、より好ましくは5-6の環員のシクロアルキルと随意に縮合する。“アリーレン”は2価のアリールである。“置換されたアリール”は、特記しない限り、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で独立に置換されたアリールであり、その置換基は安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合しており、ここでその置換基はハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^e$ 、 $-\text{R}^f$ 、および $-\text{R}^g$ からなる群から選択される。“置換されたアリーレン”は2価の置換されたアリールである。

10

【0218】

“ヘテロアリール”は、単独または組合せで、5または6の環原子を含有する単環式芳香環構造、または8から10の原子を有する二環式芳香族性基を表し、それらは1以上の、好ましくは1-4の、より好ましくは1-3の、更により好ましくは1-2のヘテロ原子を含んでおり、そのヘテロ原子はO、S、およびNからなる群から独立に選択される。ヘテロアリールは酸化されたSまたはNを含むことも意図しており、それは例えばスルフィニル、スルホニルおよび3級環窒素のN-オキシドである。炭素または窒素原子は、安定な化合物が生成するようなヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例は、限定的ではなく、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キナオキサリル、インドリジニル、ベンゾ[b]チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアジニル、フラニル、ベンゾフリル、およびインドリルを含む。“含窒素ヘテロアリール”は、いずれかのヘテロ原子がNであるヘテロアリールを表す。“ヘテロアリーレン”は2価のヘテロアリールである。“置換されたヘテロアリール”は、特記しない限り、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で独立に置換されたヘテロアリールであり、その置換基は安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合しており、ここでその置換基はハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^e$ 、 $-\text{R}^f$ 、および $-\text{R}^g$ からなる群から選択される。“置換されたヘテロアリーレン”は2価の置換されたヘテロアリールである。

20

30

40

【0219】

アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールについての随意的置換基の記述に使用された変数 R^a 、 R^b 、 R^c 、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^e$ 、 $-\text{R}^f$ および $-\text{R}^g$ は、以下に定義されたとおりである：各 R^a 、 R^b 、および R^c は、 $-\text{R}^d$ 、 $-\text{R}^e$ 、 $-\text{R}^f$ 、および $-\text{R}^g$ からなる群から独立に選択され、または R^b および R^c はそれらが結合している窒素と一緒に5-7員ヘテロシクロアルキル

50

10

20

30

40

ここで各-R^hは独立に、1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換された低級アルキルであり、その置換基は、フルオロ、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NH₂C(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^r、-SR^r、-OC(O)R^r、-OC(S)R^r、-C(O)R^r、-C(S)R^r、-C(O)OR^r、-C(S)OR^r、-S(O)R^r、-S(O)₂R^r、-C(O)NHR^r、-C(S)NHR^r、-C(O)NR^rR^r、-C(S)NR^rR^r、-S(O)₂NHR^r、-S(O)₂NR^rR^r、-C(NH)NHR^r、-C(NH)NR^sR^t、-NHC(O)R^r、-NHC(S)R^r、-NR^rC(O)R^r、-NR^rC(S)R^r、-NHS(O)₂R^r、-NR^rS(O)₂R^r、-NHC(O)NHR^r、-NHC(S)NHR^r、-NR^rC(O)NH₂、-NR^rC(S)NH₂、-NR^rC(O)NHR^r、-NR^rC(S)NHR^r、-NHC(O)NR^rR^r、-NHC(S)NR^rR^r、-NR^rC(O)NR^rR^r、-NR^rC(S)NR^rR^r、-NHS(O)₂NHR^r、-NR^rS(O)₂NH₂、-NR^rS(O)₂NHR^r、-NHS(O)₂NR^rR^r、-NR^rS(O)₂NR^rR^r、-NHR^r、-NR^rR^r、-Rⁱ、および-R^jからなる群から選択されており；

ここで各-R^jは独立にシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2または3の置換基で随意に置換され、その置換基はハロゲン、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(S)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-S(O)₂NH₂、-NHC(O)NH₂、-NHC(S)NH₂、-NHS(O)₂NH₂、-C(NH)NH₂、-OR^r、-SR^r、-OC(O)R^r、-OC(S)R^r、-C(O)R^r、-C(S)R^r、-C(O)OR^r、-C(S)OR^r、-S(O)R^r、-S(O)₂R^r、-C(O)NHR^r、-C(S)NHR^r、-C(O)NR^rR^r、-C(S)NR^rR^r、-S(O)₂NHR^r、-S(O)₂NR^rR^r、-C(NH)NHR^r、-C(NH)NR^sR^t、-NHC(O)R^r、-NHC(S)R^r、-NR^rC(O)R^r、-NR^rC(S)R^r、-NHS(O)₂R^r、-NR^rS(O)₂R^r、-NHC(O)NHR^r、-NHC(S)NHR^r、-NR^rC(O)NH₂、-NR^rC(S)NH₂、-NR^rC(O)NHR^r、-NR^rC(S)NHR^r、-NHC(O)NR^rR^r、-NHC(S)NR^rR^r、-NR^rC(O)NR^rR^r、-NR^rC(S)NR^rR^r、-NHS(O)₂NHR^r、-NR^rS(O)₂NH₂、-NR^rS(O)₂NHR^r、-NHS(O)₂NR^rR^r、-NR^rS(O)₂NR^rR^r、-NHR^r、-NR^rR^r、シクロアルキルアミノ、および-R^xからなる群から選択され；

ここで各R^r、R^s、およびR^tは存在毎に、低級アルキル、C₃₋₆ アルケニル、C₃₋₆ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで低級アルキルは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基は-R^y、フルオロ、-OH、-NH₂、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、但し、-OR^r、-SR^r、-C(O)OR^r、-C(S)OR^r、-C(O)NHR^r、-

$C(S)NHR^r$ 、 $-C(O)NR^rR^r$ 、 $-C(S)NR^rR^r$ 、 $-S(O)_2NHR^r$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r$ 、 $-C(NH)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)R^r$ 、 $-NR^rC(S)R^r$ 、 $-NR^rS(O)_2R^r$ 、 $-NHC(O)NHR^r$ 、 $-NHC(S)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)NH_2$ 、 $-NR^rC(S)NH_2$ 、 $-NR^rC(O)NHR^r$ 、 $-NR^rC(S)NHR^r$ 、 $-NHC(O)NR^rR^r$ 、 $-NHC(S)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(O)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(S)NR^rR^r$ 、 $-NHS(O)_2NHR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^rS(O)_2NHR^r$ 、 $-NHS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NHR^r$ 、または $-NR^rR^r$ のいずれかの $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N-$ に結合した低級アルキル炭素のいずれかの置換は、フルオロおよび $-R^y$ からなる群から選択されると云う条件付きであり、およびここで、 C_{3-6} アルケニルまたは C_{3-6} アルキニルは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、あるいは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基は $-R^y$ 、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、但し、 $-OR^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-C(O)OR^r$ 、 $-C(S)OR^r$ 、 $-C(O)NHR^r$ 、 $-C(S)NHR^r$ 、 $-C(O)NR^rR^r$ 、 $-C(S)NR^rR^r$ 、 $-S(O)_2NHR^r$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r$ 、 $-C(NH)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)R^r$ 、 $-NR^rC(S)R^r$ 、 $-NR^rS(O)_2R^r$ 、 $-NHC(O)NHR^r$ 、 $-NHC(S)NHR^r$ 、 $-NR^rC(O)NH_2$ 、 $-NR^rC(S)NH_2$ 、 $-NR^rC(O)NHR^r$ 、 $-NR^rC(S)NHR^r$ 、 $-NHC(O)NR^rR^r$ 、 $-NHC(S)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(O)NR^rR^r$ 、 $-NR^rC(S)NR^rR^r$ 、 $-NHS(O)_2NHR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NH_2$ 、 $-NR^rS(O)_2NHR^r$ 、 $-NHS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^rR^r$ 、 $-NHR^r$ 、または $-NR^rR^r$ のいずれかの $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N-$ に結合した C_{3-6} アルケニルまたは C_{3-6} アルキニル炭素のいずれかの置換は、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、または $-R^y$ からなる群から選択されると云う条件付きであり、およびここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、または R^s および R^t はそれらが結合している窒素と一緒になって5-7員ヘテロシクロアルキル又は5または7員含窒素ヘテロアリールを形成し、ここで5-7員ヘテロシクロアルキル又は5または7員含窒素ヘテロアリールは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基はハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 OR^u 、 $-SR^u$ 、 $-NHR^u$ 、 $-NR^uR^u$ 、 $-R^x$ 、および $-R^y$ からなる群から選択される；

ここで各 R^u は低級アルキル、 C_{3-6} アルケニル、 C_{3-6} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立に選択され、ここで低級アルキルは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基は $-R^y$ 、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、但し $-OR^u$ の $-O-$ 、 $-SR^u$ の $-S-$ 、または $-NHR^u$ の $-N-$ に結合している低級アルキル炭素のいずれの置換もフルオロまたは $-R^y$ であるとの条件付きであり、およびここで C_{3-6} アルケニルまたは C_{3-6} アルキニルは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基は $-R^y$ 、フルオロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、ただし $-OR^u$ の $-O-$ 、 $-SR^u$ の $-S-$ 、または $-NHR^u$ の $-N-$ に結合している C_{3-6} アルケニルまたは C_{3-6} アルキニル炭素のいずれの置換もフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、または $-R^y$ であるとの条件付きであり、およびここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、

およびシクロアルキルアミノからなる群から選択されるとの条件付きであり；

ここで各-R^xは低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキニルからなる群から選択され、ここで低級アルキルは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基は-R^y、フルオロ、-OH、-NH₂、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキル アミノ、ジ-アルキル アミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択され、およびここで低級アルケニルまたは低級アルキニルは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、この置換基は-R^y、フルオロ、-OH、-NH₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキル アミノ、ジ-アルキル アミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択され；

ここで各-R^yはシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、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、ここでシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは1以上の、好ましくは1、2、3、4または5の、或いは1、2、または3の置換基で随意に置換され、その置換基はハロゲン、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、低級アルキルチオ、フルオロ置換低級アルキルチオ、モノ-アルキル アミノ、ジ-アルキル アミノ、およびシクロアルキルアミノからなる群から選択される。

【0220】

“低級アルコキシ”は基-OR^zを指し、ここでR^zは低級アルキルである。“置換された低級アルコキシ”は低級アルコキシを指し、そこでR^zは低級アルキル1以上の置換基で置換され、その置換基はここ、例えば、式Iの化合物の記述中（式Ia、Ib、Igおよびその全てのサブ態様を含む）で示されたようなものであり、置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの記述を含む、それらは安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合している。好ましくは、低級アルコキシの置換は1、2、3、4、または5の置換基、或いは1、2、または3の置換基での置換である。例えば“フルオロ置換低級アルコキシ”は、低級アルキルが1以上のフルオロ原子で置換されている低級アルコキシを指し、ここで好ましくは、低級アルコキシは1、2、3、4または5のフルオロ原子で、或いは1、2、または3のフルオロ原子で置換される。アルコキシ上の置換が安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合していることが理解される一方、アルコキシの置換は、-O-、-S-、または-N-（Nがヘテロアリール環原子の場合を除き）がアルコキシ-O-に結合しているアルキル炭素に結合していないと云う具合である。更に、アルコキシが他の部分の置換基として記述される場合は、アルコキシ酸素は、他の部分の（Nがヘテロアリール環原子である場合を除き）-O-、-S-、または-N-に、または他の部分のアルケンまたはアルキン炭素に結合している炭素原子に結合していない。

【0221】

“低級アルキルチオ”は基-SR^{aa}を指し、ここでR^{aa}は低級アルキルである。“置換された低級アルキルチオ”は低級アルキルチオを指し、ここでR^{aa}は低級アルキルであり、その低級アルキルはここに記述されるように、例えば、式Iの化合物の記述中の様に（式Ia、Ib、Igおよびその全てのサブ態様を含む）1以上の置換基で置換され、安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合した置換されたシクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールの記述を含む。好ましくは、低級アルキルチオの置換は1、2、3、4、または5の置換基、或いは1、2、または3の置換基での置換である。例えば“フルオロ置換低級アルキルチオ”は低級アルキルチオを指し、その中で、低級アルキルは1以上のフルオロ原子で置換されており、そこで好ましくは低級アルキルチオは1、2、3、4または5のフルオロ原子で、或いは1、2、または3のフルオロ原子で置換される。アルキルチオ上の置換は、安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子に結合していると云うことが理解される一方、アルキルチオの置換は、-O-、-S-、または-N-（Nがヘテロアリール環原子の場合を除き）がアルキルチオ-S-に結合しているアルキル炭素

に結合していないという具合である。更に、アルキルチオが他の部分の置換基として記述される場合、アルキルチオ硫黄は、部分の-O-、-S-、または-N-（Nがヘテロアリアル環原子の場合を除き）に結合している炭素原子に、または部分のアルケンまたはアルキン炭素に結合している炭素原子に結合していない。

【0222】

“アミノ”または“アミン”は基-NH₂を指す。“モノ-アルキルアミノ”は基-NHR^{bb}を指し、ここでR^{bb}は低級アルキルである。“ジ-アルキルアミノ”は基-NR^{bb}R^{cc}を指し、ここでR^{bb}およびR^{cc}は独立に低級アルキルである。“シクロアルキルアミノ”は基-NR^{dd}R^{ee}を指し、ここでR^{dd}およびR^{ee}は窒素と一緒にあって5-7員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここでヘテロシクロアルキルは例えば-O-、-N-、または-S-のような追加のヘテロ原子を環内に含んでよく、および低級アルキルで更に置換されてもよい。5-7員ヘテロシクロアルキルの例は、限定的でなく、ピペリジン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、モルホリン、およびチオモルホリンを含む。モノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、またはシクロアルキルアミノは、安定な化合物を生成する利用可能ないずれかの原子で結合している他の部分上の置換基であると理解される一方、置換基としてのモノ-アルキルアミノ、ジ-アルキルアミノ、またはシクロアルキルアミノの窒素は他の部分の-O-、-S-、または-N- に結合している炭素原子には結合していない。

10

【0223】

ここに使用される用語Flt3を媒介とした疾病または症状とは、Flt3の生体機能が、疾病または症状の発現および／または経過に影響する、および／またはFlt3の調節が発生、経過および／または徴候を変更するような疾病または症状を指す。これらの突然変異は、異なる程度にレセプターの内因性チロシンキナーゼ活性を減じて、Flt3活性調節の効果のためのモデルである。Flt3を媒介とした疾病または症状は、Flt3抑制が治療上の利点を備えている疾病または症状を含む、例えば、そこにおいてはここに記述された化合物を含むFlt3阻害剤での治療は、疾病または症状の危険にある、またはその危険で苦しむ対象に治療上の利点を提供する。

20

【0224】

ここに使用されるように、用語flt3を媒介とした疾病または症状はflt3の生体機能が疾病または症状の発現および／または経過に影響する疾病または症状を指す。また、あるいは、それにおいてflt3の調節は発現、経過および／または徴候を変更する。

30

【0225】

ここに使用されるように、用語「組成物」は少なくとも1つの薬学的に活性な化合物、少なくとも1つの薬学的に許容できるキャリアーまたは賦形剤を含んでいる、治療目的のための意図した動物対象への投与に適している製剤を指す。

【0226】

用語「薬学的に許容できる」は、疾患又は治療される症状およびそれぞれの投与経路を考慮に入れて、示された物質が合理的に思慮深い医師に患者への物質の投与を回避させる特性を有していないことを示す。例えば、そのような材料が例えば注射剤について、本質的に無菌であることは一般に必要とされる。

【0227】

現在の文脈の中で、用語「治療上有効な」、および「有効量」は、物質または物質の量が疾病または症状の1つ以上の徴候を予防するか、緩和するか、改善し、かつ、または治療されている対象の存続を長引かすのに有効であることを示す。

40

【0228】

ヒトFlt3ポリペプチドにおける特別のアミノ酸残基への言及は、GenBank NP_004110.2 (配列番号:1)中のFlt3シーケンスに対応する番号付によって定義される。Flt3のすべて又は部分をエンコードするヌクレオチド配列における特別のヌクレオチド位置への言及は、GenBank NM_44119 (配列番号:2)において提供されるシーケンスに対応する番号付によって定義される。

【0229】

50

用語「Flt3」は、全長Flt3（例えばヒトFlt3(例えばシーケンスNP_004110.2，配列番号:1)）のATP結合部位を含むアミノ酸残基に対する90%を超えるアミノ酸シーケンス相同性（等長セグメントを超えて最大の配列について）を持った部分を含有している；又は、それは、在来のFlt3の少なくとも200の隣接するアミノ酸に対する90%を超えるアミノ酸シーケンス相同性を持った部分を含有し、キナーゼ活性を保持している、酵素的に活性なキナーゼを意味する。好ましくは、シーケンス相同性は、少なくとも95、97、98、99、又は100%でさえある。好ましくは、シーケンス相同性の特定されたレベルは、配列に関して長さにおいて少なくとも100-500、200-400(少なくとも)の又は少なくとも300の隣接するアミノ酸残基である。もしそれと反対に表示されなかったならば、用語は野生型のc- Flt3、対立形質の変種および突然変異された形態(例えば、突然変異を活性化することを有する)への言及を含む。

10

【0230】

「Flt3の媒介した疾患、障害」という用語は、Flt3活性と関係するか包含する疾患、例えば、Flt3の過活動、およびこれらの疾患に伴う症状を含むものとする。用語「Flt3の過活動」は、次のいずれかに関連がある。1) 通常Flt3を発現しない細胞におけるFlt3発現；2) 通常vを発現しない細胞によるFlt3発現；3) 望まれない細胞増殖に導く、増加したFlt3発現；又は4) Flt3の構成性の活性化に導く突然変異。「Flt3を媒介とした疾患又は障害」の例は、異常に高い量のFlt3又はFlt3における突然変異による、Flt3の過剰刺激から又は異常に高い量のFlt3活性から結果として生じる障害を含む。本明細書に記載されるように、炎症性および自己免疫性疾患、細胞増殖性障害、新生物障害および癌を含む多数の疾患の病因にFlt3の過活動が密接に結び付けられたことが知られている。

20

【0231】

用語「Flt3-ITDの対立遺伝子の比率」は、患者のサンプルにおけるパーセント芽球細胞へ標準化されたFlt3-ITD突然変異を保護する腫瘍DNA対立遺伝子のパーセンテージを指す。1つの実施態様において、低いFlt3-ITD対立遺伝子の比率は、標準化された腫瘍DNA対立遺伝子の25%未満がFlt3-ITD対立遺伝子である。ある実施態様において、中程度のFlt3-ITD対立遺伝子の比率は、標準化された腫瘍DNA対立遺伝子の25%および50%の間がFlt3-ITD対立遺伝子である。ある実施態様において、高いFlt3-ITD対立遺伝子の比率は、標準化された腫瘍DNA対立遺伝子の50%超がFlt3-ITD対立遺伝子である。

【0232】

30

「Flt3/ITDの突然変異含有細胞」は、Flt3の膜近傍部位におけるエキソン14~15の部位における健康なヒトにおいて不在のタンデム複製突然変異を有する細胞のうちのいずれかを含む、すなわち突然変異から誘導されたmRNAを高度に発現する細胞、突然変異によって引き起こされた、増加したFlt3を誘導した成長シグナルを有する細胞、高度に突然変異体Flt3タンパク質を発現する細胞、等である。「Flt3/ITDの突然変異含有癌性細胞」は、Flt3の膜近傍部位におけるエキソン14~15の部位における健康なヒトにおいて不在のタンデム複製突然変異を有する癌性細胞のうちのいずれかを含む、すなわち突然変異から誘導されたmRNAを高度に発現する癌性細胞、突然変異によって引き起こされた、増加したFlt3を誘導した成長シグナルを有する癌性細胞、高度に突然変異体Flt3タンパク質を発現する癌性細胞、等である。「Flt3/ITDの突然変異含有白血病細胞」は、Flt3の膜近傍部位におけるエキソン14~15の部位における健康なヒトにおいて不在のタンデム複製突然変異を有する白血病細胞のうちのいずれかを含む、すなわち突然変異から誘導されたmRNAを高度に発現する白血病細胞、突然変異によって引き起こされた、増加したFlt3を誘導した成長シグナルを有する白血病細胞、高度に突然変異体Flt3タンパク質を発現する白血病細胞、等である。

40

【0233】

本明細書で使用されるように、「配位子」、「モジュレータ」という用語は標的生体分子(例えば酵素(キナーゼ又はキナーゼ))の活性を変化させる(つまり増加または減少させる)化合物を指すために等しく用いられる。一般に、配位子又はモジュレータは小分子になるだろう、ここで、「小分子」は、1500ダルトン以下の、又は好ましくは1000ダルトン

50

以下の、800ダルトン以下の、又は600ダルトン以下の分子量を持った化合物を指す。

【0234】

用語「調節する」「変調」などは、化合物がFlt3の機能および(または)発現を増加するか減少させる能力を指す、ここで、そのような機能は転写調節活性および(または)タンパク結合を含んでもよい。調節は生体外で、又は生体内で生じてもよい。調節は、本明細書に記載されるように、直接又は間接的に、Flt3に関連した機能又は特性の阻害、拮抗、部分的な拮抗、活性化、作動性又は部分的な作動性を含み、及び/または、直接又は間接的に、Flt3の発現のアップレギュレーション又はダウンレギュレーションを含む。好ましい実施態様において、調節は直接的である。阻害剤またはアンタゴニストは、例えば、部分的に結合するか、完全に刺激をブロックするか、活性化を減少させるか、予防するか、阻害するか、遅延するか、信号伝達を不活性化するか、感度を減じるか、ダウンレギュレートする化合物である。活性化体またはアゴニストは、例えば、結合する、刺激する、増加する、開く、活性化する、促進する、活性化を強める、活性化する、敏感にする、又は信号伝達をアップレギュレートする化合物である。化合物がFlt3の機能を阻害する性能は、生化学的な分析、例えば、結合、分析、または、セルに基づいた分析において実証することができる。

10

【0235】

ターゲットに結合する化合物の文脈において、用語「より大きなアフィニティー」は、化合物が標準化合物より強くまたは標準状態における同じ化合物より強く(すなわちより低い解離定数で)結合することを示す。具体的な実施形態において、より大きな親和性は、少なくとも2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000又は10,000倍の、より大きな親和性である。

20

【0236】

同様に、バイオ分子標的に結合する化合物の文脈において、用語「より大きな特異性」は、別の生体分子、または適切な束縛条件下で存在してもよい生体分子より大きな程度まで規定された標的に化合物が結合することを示し、ここで他のそのような生体分子と結合することは規定された標的に結合するのとは異なっている生物活性を生成する。典型的には、特異性は、他の生体分子(例えばFlt3の場合には、他のチロシンキナーゼまたは他のタイプの酵素)の制限のあるセットに関してである。具体的な実施形態において、より大きな特異性は、少なくとも2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、又は1,000倍の、より大きな特異性である。

30

【0237】

結合性のある化合物またはリガンドに関してここに使用されたように、用語「Flt3キナーゼに特異的な」、「Flt3に特異的な」、および、類似の意味の用語は、特別のサンプルにおいて存在してもよい他のキナーゼより統計的に大きな程度までFlt3に特別の化合物が結合することを意味する。同様に、結合以外の生物活性が示される場合、用語「Flt3に特異的な」は、特別の化合物がFlt3の結合に関して、他のチロシンキナーゼ(例えばキナーゼ活性阻害)に対してよりも、より大きな生物学的作用を有することを示す。好ましくは、特異性は、同様に特別のサンプルにおいて存在してもよい他の生体分子(チロシンキナーゼに限定的でなく)に関してもある。用語「Flt3キナーゼに特異的な」、「Flt3に特異的な」、および、類似の意味の用語は、特別のサンプルにおいて存在してもよい他のキナーゼより統計的に大きな程度までFlt3に特別の化合物が結合することを意味する。同様に、結合以外の生物活性が示される場合、用語「Flt3に特異的な」は、特別の化合物がFlt3の結合に関して、他のチロシンキナーゼ(例えばキナーゼ活性阻害)に対してよりも、大きな生物学的作用を有することを示す。好ましくは、特異性は、同様に特別のサンプルにおいて存在してもよい他の生体分子(チロシンキナーゼに限定的でなく)に関してもある。

40

【0238】

試験化合物、結合する化合物およびモジュレータ(リガンド)に関してここに使用されたように、用語「合成すること」および同類用語は、1つ以上の前駆物質からの化学合成を意味する。

50

【0239】

「分析すること」によって、実験条件の生成、および具体的な実験条件への曝露の特別の結果に関するデータの収集が意味される。例えば、酵素は検知できるサブストレートに作用するそれらの性能に基づいて分析することができる。化合物またはリガンドは、特別の標的分子または分子に結合するその性能に基づいて分析することができる。

【0240】

用語「第一選択療法」は、癌細胞の数を減らすために最初のレジメンとして対象に施された療法を指す。第一選択療法も導入療法、主要な療法および一次治療と言及される。AMLのための一般に施される第一選択療法は、ダウノルビシン、イダルビシン、アドリアマイシン、ミトキサントロン、チピファルニブ、チオグアニンまたはジェムツツマブオゾガミシンから選択された1つ以上の作用薬とししばしば組合せてシタラビンが投与される、シタラビンに基づいた療法である。シタラビンに基づいた療法において使用される共通のレジメンは、アントラサイクリン(ダウノルビシンまたはイダルビシン)と一緒にシタラビンの投与を含んでなる「7 + 3」または「5 + 2」の療法を含む。別の第一選択療法は多くの場合アントラサイクリン(ダウノルビシン、イダルビシンまたはアドリアマイシン)と組合せてクロフェラビンが投与されるクロフェラビンに基づいた療法である。AMLのための他の第一選択療法は、ミトキサントロンと共に、および随意にシタラビンと共にエトポシドが投与されるエトポシドに基づいた療法である。AML(サブタイプM3、急性前骨髄球性白血病とも呼ばれる)のための別の第一選択療法は、オールトランス型レチノイン酸(ATRA)である。新しい抗ガン剤がクリニックで開発されておりテストされるように、当業者によって「第一選択療法」と考えられるものが発展し続けるであろうことが認識される。第一選択療法への目下容認されたアプローチの要約は、急性骨髄白血病用腫瘍学におけるNCCN標準的治療法ガイドラインおよび急性骨髄白血病治療上のNCIガイドライン(参照、例えば<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/HealthProfessional/page7>)に記述されている。

【0241】

用語「第二選択癌療法」は、第一選択療法に応答しないか、すなわち、しばしば、第一選択療法が施され、または小康状態にあった後に癌の再発を有している対象に投与される癌治療を指す。ある実施形態において、施されてもよい第二選択療法は、最初の成功した癌治療の繰り返しを含む。それは、「第一選択療法」下で記述された治療のいずれかかもしれない。ある実施形態において、第二選択療法はジェムツツマブオゾガミシンの投与である。ある実施形態において、治療薬も臨床試験環境における第二選択療法として投与されてもよい。第二選択療法への目下容認されたアプローチの要約は、急性骨髄白血病用腫瘍学におけるNCCN標準的治療法ガイドラインおよび急性骨髄白血病治療上のNCIガイドライン(参照、例えば<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/HealthProfessional/page5>)に記述されている。

【0242】

用語「難治性」は、対象が癌療法または治療に応答しないか、またはそうでなければ抵抗することを指す。癌療法は第一選択の、第二選択の、または続いて施行されたいずれかの治療であるかも知れない。ある実施形態において、難治性は、対象が2つの感応の試みの後に完全寛解を達成しない症状を指す。対象は、癌細胞の特別の療法に対する内因性の抵抗により難治性かもしれない。または、対象は、特別の療法の間に進行する獲得抵抗性により難治性かもしれない。

【0243】

ここで使用されるように、用語「調節すること」又は「調節する」は、生物学的活性を変更する効果、とりわけ、特別の生体分子(Flt3)に関連した生物学的活性を指す。例えば、特別の生体分子のアゴニストまたはアンタゴニストは、その生体分子(例えば酵素)の活性を調節する。

【0244】

モジュレータであるか、またはかもしれない化合物の用途、試験または検査の文脈にお

10

20

30

40

50

いて、用語「接触」は、化合物が潜在的に結合する相互作用および(または)化合物および他の規定された材料の間の化学反応が生じる場合がある程度に、特別の分子、複合体、細胞、組織、生物体または他の規定された材料への十分な近接にあることを意味する。

【0245】

アミノ酸または核酸の配列に関してここに使用されるように、用語「単離する」は、少なくともアミノ酸および(または)それが通常関連しているだろう核酸配列の一部から配列が分離されることを示す。

【0246】

アミノ酸またはヌクレイン酸配列に関して、用語「精製された」は、特別の分子が、先の組成物において(例えば細胞培養において)よりも組成物における生体分子の著しくより大きな割合を構成することを示す。より大きな割合はより2倍、5倍または10以上倍である。

10

I. 総論

【0247】

1つの側面において、本発明は、式I、式Ia、式Ib、式Ig、式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、式IIf、式IIg、式IIh、式IIi、式IIj、式IIk、式IIl、式IIm、式IIn、式IIo、式IIpまたは式IIIの化合物、そのすべてのサブ実施形態、化合物P-0001~P-0449、およびここに記述されたようないずれかの化合物(それは腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体の阻害剤として有用である)、および突然変異Flt3キナーゼによって媒介された疾病に苦しむ対象の治療における化合物の使用に関する。

20

【0248】

FLT3キナーゼは、細胞増殖の調整および刺激に含まれるチロシンキナーゼレセプターである。例えばGilliland et al., Blood 100: 1532-42 (2002)を参照せよ。FLT3キナーゼはクラスIIIレセプター、チロシンキナーゼ(RTKIII)レセプターファミリーのメンバーであり、およびチロシンキナーゼのc-キット、c-fms、および血小板由来増殖因子 α および β 受容体と同じサブファミリーに属する。例えばLyman et al., FLT3 Ligand in THE CYTOKINE HANDBOOK 989 (Thomson et al., eds. 4th Ed.) (2003)を参照せよ。FLT3キナーゼは、その細胞質の領域の真中にある75-100のアミノ酸の挿入物部位においてもその細胞外領域においても5つの免疫グロブリンのような領域を有している。FLT3キナーゼはFLT3リガンドの結合で活性化される。それはレセプター二量体化を引き起こす。FLT3リガンドによるFLT3キナーゼの二量体化はStat5, Ras, ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ(PI3K), PLC.ガンマ., Erk2, Akt, MAPK, SHC, SHP2, 及びSHIPを含む下流のサブストレートのカスケードと同様に細胞内のキナーゼ活性も活性化する。例えばRosnet et al., Acta Haematol. 95: 218 (1996); Hayakawa et al., Oncogene 19: 624 (2000); Mizuki et al., Blood 96: 3907 (2000); および Gilliland et al., Curr. Opin. Hematol. 9: 274-81 (2002)を参照せよ。膜結合型および可溶性FLT3リガンドは共にFLT3キナーゼを結合し、二量化させ、続いて活性化する。

30

【0249】

正常細胞において、未熟な造血細胞、典型的に、CD34+細胞、胎盤、生殖腺および脳はFLT3キナーゼを発現する。例えばRosnet, et al., Blood 82: 1110-19 (1993); Small et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91: 459-63 (1994); および Rosnet et al., Leukemia 10: 238-48 (1996)を参照せよ。しかしながら、FLT3キナーゼを介しての増殖の効率的な刺激は典型的には他の造血性の発育因子またはインターロイキンを必要とする。FLT3キナーゼは、同様に樹状細胞増殖および差別化のその調整を通じて免疫機能に重大な役割を果たす。例えばMcKenna et al., Blood 95: 3489-97 (2000)を参照せよ。

40

【0250】

多数の血液系悪性腫瘍はFLT3キナーゼを発現し、その中で最も顕著なものがAMLである。例えばYokota et al., Leukemia 11: 1605-09 (1997)を参照せよ。悪性腫瘍を発現する他のFLT3は、B-前駆細胞急性リンパ芽球性白血病、骨髄異形成性白血病、T細胞急性リンパ芽球性白血病および慢性骨髄性白血病を含む。例えばRasko et al., Leukemia 9: 2058

50

-66 (1995)を参照せよ。

【0251】

血液系悪性腫瘍に関連したFLT3キナーゼ突然変異は突然変異を活性化している。言い換えれば、FLT3キナーゼは、FLT3リガンドによって結合および二量体化のニーズなしで本質的に活性化され、したがって、連続的に成長するために細胞を刺激する。

【0252】

いくつかの研究は、関連するレセプターのキナーゼ（例えば、VEGFレセプター(VEGFR)、PDGFレセプター(PDGFR)およびキット受容体キナーゼ）活性を同様に抑制するFLT3キナーゼ活性の阻害剤を同定した。例えばMendel et al., Clin. Cancer Res. 9: 327-37 (2003); O'Farrell et al., Blood 101: 3597-605 (2003); および Sun et al., J. Med. Chem. 46: 1116-19 (2003)を参照せよ。そのような化合物は、FLT3のキナーゼを媒介とした磷酸化、サイトカイン生産、細胞増殖を有効に阻害してアポトーシスの感応に帰着する。例えばSpiekermann et al., Blood 101: 1494-1504 (2003)を参照せよ。さらに、そのような化合物は高性能な抗腫瘍活性を生体外および生体内で有する。

【0253】

いくつかの実施形態において、米国特許6,846,630号に記述されているように、腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体は、膜近傍中の内部タンデム複製(ITD)突然変異と一緒にFlt3遺伝子によってエンコードされる。それは参照によってここに組込まれる。ある実施形態において、ITD突然変異と一緒にflt3によってエンコードされた腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体は、残基F691、D835、Y842またはその組合せにおける1つ以上の突然変異を有している。いくつかの実施形態において、腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体にはF691L、D835v/Y、Y842c/Hまたはその組合せから選択される1つ以上の突然変異がある。

【0254】

いくつかの実施形態において、対象には残基F691、D835、Y842またはその組合せにおけるアミノ酸置換を有しているFlt3突然変異体をエンコードするFlt3遺伝子突然変異がある。ある事例において、アミノ酸置換は、F691L、D835v/Y、Y842c/Hまたはその組合せから選択される。

【0255】

いくつかの実施形態において、発明は、腫瘍形成性のFlt3または突然変異体Flt3を阻害する方法を提供する。方法はここに記述されるような化合物とFlt3キナーゼを接触させることを含む。いくつかの実施形態において、腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体はITD突然変異があるFlt3遺伝子によってエンコードされる。いくつかの実施形態において、ITD突然変異を持ったflt3遺伝子によってエンコードされた腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体は、残基F691、D835、Y842またはその組合せにおける1つ以上の突然変異を有している。いくつかの実施形態において、腫瘍形成性のFlt3またはFlt3突然変異体にはF691L、D835v/Y、Y842c/Hまたはその組合せから選択される1つ以上の突然変異がある。

【0256】

血液又は造血性の悪性腫瘍として知られている血液の癌は血液または骨髄の癌であり；白血病およびリンパ腫を含む。急性骨髄性白血病(AML)は、100,000当たり3.9の発生率を持った成人においてすべての急性白血病の約90%に相当するクローンの造血幹細胞白血病である。(例えばLowenberg et al., N. Eng. J. Med. 341: 1051-62 (1999) および Lopes de Menezes, et al, Clin. Cancer Res. (2005), 11(14):5281-5291)を参照せよ。)化学療法は完全寛解に帰着している場合があるが、AMLの長期無病生存割合は、合衆国において毎年、AMLからの約7,400の死を含めた約14%である。AML突風のおよそ70%は野生型FLT3を発現する。また、約25%～約35%までは、本質的に活性なFLT3に帰着するFLT3キナーゼレセプター突然変異を発現する。2つのタイプの活性化する突然変異が、AML患者において同定された：キナーゼ・ドメインの活性化するループにおける、内部タンデム複製(ITD)および点突然変異である。AML患者中のFLT3-ITD突然変異、生存のための予後不良を示す、および、小康状態にある患者において、FLT3-ITD突然変異は、5年以内に再発する突然変異

がある患者の64%で再発割合に悪影響を及ぼす最も重要な因子である。(Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457を参照せよ。)臨床研究におけるFLT3突然変異の予後の重要性は、FLT3がAMLに駆動の役割を果たしその病気の発現およびメンテナンスに必要かもしれないことを示唆する。

混合血統白血病(MLL)は染色体転座11バンドq23(11q23)を含んでおり、幼児血液悪性腫瘍のおよそ80%および成人の急性白血病の10%で生じる。11q23転置が造血性の先祖の不死化にとって生体外で必要であることが示されているが、二次的な遺伝毒性の事象が白血病を発症させる為に要求される。FLT3およびMLL融合遺伝子発現の間に強い一致がある。また、MLL中の最も一貫して過剰発現した遺伝子はFLT3である。さらに、MLL融合遺伝子発現と一緒に活性化されたFLT3が短い潜在期を含めた急性白血病を誘発することが示された。(ono, et al., J. of Clinical Investigation (2005), 115:919-929を参照)。したがって、FLT3はMLLの発生およびメンテナンスに著しく関係すると信じられている。(Armstrong, et al., Cancer Cell (2003), 3:173-183を参照)。

【0257】

同様に、FLT3-ITD突然変異は、成人の骨髄異形成症候群の事例および急性リンパ性白血病(ALL)のいくつかの事例の約3%においてある(Current Pharmaceutical Design (2005), 11:3449-3457)。

【0258】

FLT3は、Hsp90のクライアントタンパク質であることが示された。また、示された17AAG(Hsp90活性を抑制するベンゾキノンアンサマイシン抗生物質)は、Hsp90でFlt3の連合を分裂させる。白血病細胞の成長、それは一方の野生型FLT3またはFLT3-ITD突然変異を発現する、が17AAGを含めた治療によって阻害されると分かった。(Yao, et al., Clinical Cancer Research (2003), 9:4483-4493)。

【0259】

ここに記述されるような化合物は血液学的な悪性腫瘍の治療または防止に有用であり、その腫瘍は、以下のものを制限されることなく含む：、急性の骨髄球性の白血病(AML);混合血統白血病(MLL);急性前骨髄球性白血病;急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、骨髄性肉腫;急性T細胞白血病(T-ALL);急性B細胞白血病(B-ALL);慢性骨髄単球性白血病(CMML);骨髄異形成症候群;骨髄増殖症候群;癌を含み、しかしそれに限定的でない他の増殖の疾患、;自己免疫疾患;および皮膚病(乾癬およびアトピー性皮膚炎)。

II. 結合アッセイ

【0260】

本発明の方法は、標的分子への化合物の結合を検知することができるアッセイを含むことができる。そのような結合は、好ましくはアッセイシグナルが標的分子と結合して相当する少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95、97、98、99%またはより大きな信頼度の信頼度と共に、統計的に有意水準にある、すなわち、背景と識別される。好ましくは、対照は非特異性の結合から結合する標的を識別するために使用される。結合を示す種々様々のアッセイは異なる標的タイプで知られており、本発明に使用することができる。

【0261】

結合する化合物は、標的分子の活性に対するそれらの効果が特徴になりえる。したがって、「低い活性」化合物は、標準状態で1 μ Mより大きな抑制性濃度(IC₅₀)または有効濃度(EC₅₀)を持っている。「非常に低い活性」によって、標準状態で100 μ M以上のIC₅₀またはEC₅₀が意味される。「極端に低い活性」によって、標準状態で1mM以上のIC₅₀またはEC₅₀が意味される。「穏やかな活性」によって、標準状態で200nM~1 μ MのIC₅₀またはEC₅₀が意味される。「穏やかに高い活性」によって、標準状態で1nM~200nMのIC₅₀またはEC₅₀が意味される。「高い活性」によって、標準状態で1nM以下のIC₅₀またはEC₅₀が意味される。IC₅₀またはEC₅₀は、測定されている標的分子(例えば酵素または他のタンパク質)活性の活性の50%が、化合物が存在しない時観察された活性の範囲に関連して、失われるか獲得される化合物の濃度として定義される。活性は、当業者に既知の方法(例えば酵素反応の発生によって生成されたいずれかの検知できる生成物またはシグナルの測定

、または測定されているタンパク質による他の活性によって)を使用して測定することができる。

【0262】

結合するアッセイに関する「バックグラウンド信号」によって、試験化合物、分子の足場、または標的分子と結合するリガンドがない状態での特別のアッセイ用標準状態で記録されるシグナルが意味される。当業者は、容認された方法が存在しバックグラウンド信号の決定に広く利用可能であることを理解するだろう。

【0263】

「標準偏差」によって、分散の平方根が意味される。分散は、どのように、分布を広げるかの単位である。それはその平均値から各数の平均2乗偏差として計算される。例えば、数1、2および3については、平均は2である。また、分散は:

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667$$

である。

表面プラズモン共鳴

【0264】

結合するパラメーターは表面プラズモン共鳴を使用して、例えば固定された結合成分でコーティングされたBIAcore[®] chip (Biacore, Japan)で測定することができる。表面プラズモン共鳴は標的分子に向けられたsFvまたは他のリガンドの間の反応の微視的な会合および解離定数を特徴付けるために使用される。そのような方法は次の参考文献に一般に記述されており、その内容は参照によってここに組み込まれる: Vely F. et al., (2000) ホスホペプチドSH2領域相互作用をテストするBIAcore(登録商標)分析、Methods in Molecular Biology. 121:313-21; Liparoto et al., (1999) インターロイキン2レセプター複合体、分子識別のジャーナルのバイオセンサー分析、12:316-21; Lipschultz et al., (2000) 表面プラズモン共鳴を使用する複雑な動力学の分析用実験計画法、Methods. 20(3):310-8; Malmqvist., (1999) BIACORE: バイオ分子相互作用の特性記述のための親和性バイオセンサシステム、Biochemical Society Transactions 27:335-40; Alftan, (1998) 抗体工学におけるツールとしての表面プラズモン共鳴バイオセンサー、Biosensors & Bioelectronics. 13:653-63; Fivash et al., (1998) 巨大分子の相互作用のためのBIAcore、Current Opinion in Biotechnology. 9:97-101; Price et al.; (1998) ISOBM TD-4ワークショップ上の概略報告: MUC1ムチンに対する56のモノクローナル抗体の分析、Tumour Biology 19 Suppl 1:1-20; Malmqvist et al, (1997) バイオ分子相互作用分析: タンパク質の機能分析のための親和性バイオセンサー技術、Current Opinion in Chemical Biology. 1:378-83; O'Shannessy et al., (1996) バイオセンサー技術によって結合するリガンドの特性記述における偽最初のオーダーの速動性の行動からの偏差の解釈、Analytical Biochemistry. 236:275-83; Malmborg et al., (1995) 抗体工学におけるツールとしてのBIAcore、Journal of Immunological Methods. 183:7-13; Van Regenmortel, (1994) 組換え型タンパク質を特徴付けるバイオセンサーの使用、Developments in Biological Standardization. 83:143-51; 及びO'Shannessy, (1994) 巨大分子の相互作用の速動性の割合および平衡結合定数の決定: 表面プラズモン共鳴文学の批評、Current Opinions in Biotechnology. 5:65-71を参照。

【0265】

BIAcore(登録商標)は、金/ガラスセンサチップインターフェース、デキストランバイオセンサーマトリックスの表面の上にあるデキストランマトリックスへのタンパク濃度境界における変化を検知するために表面プラズモン共鳴(SPR)の光学的性質を使用する。タンパク質は、要するに既知濃度におけるデキストランマトリックスに共有結合で結合される。また、タンパク質のためのリガンドはデキストランマトリックスによって注入される。

センサチップ表面の対向面上に指図された近赤外線は反射され、金フィルムにおける即時消退性の波を同様に誘発し、金フィルムは次に、反響角度として知られている特別の角度で反射光における強度沈下を引き起こす。もし、センサチップ表面の屈折率が変更されるならば(例えば境界タンパク質に結合するリガンドによって)、変化が反響角度に生じる。この角度変化は測定することができ、反響ユニット(RU)として1000のRUが1ナノグラム/mm²の表面のタンパク濃度における変化と等価な様に発現される。これらの変更は、センサーグラムのY軸に沿った時間に関して表示される。それは、いずれかの生体反応の会合および解離を描く。

ハイスループットスクリーニング(HTS)アッセイ

【0266】

10

HTSは、所要の活性を目的として多くの化合物を捜すために典型的には自動アッセイを使用する。典型的に、HTSアッセイは特別の酵素または分子に作用する化学薬品を目的としてふるいにかけることにより、新医薬品を見つけるために使用される。例えば、もし化学薬品が酵素を不活性化するなら、それは、疾病を引き起こす細胞における工程を予防するのに有効であると判明するかもしれない。研究者は、結果のロボットの取り扱いシステムおよび自動分析法を非常に速く使用して、高生産性方法によって各標的分子に対する何千もの異なる化学薬品を分析することができる。

【0267】

ここに使用されるように、「ハイスループットスクリーニング」または「HTS」は多くの化合物(ライブラリー)の迅速な生体外の検査を指す;一般に、何十、何十万もの化合物に、ロボットのスクリーニング検査の使用。極めて高いスループットの検査(uHTS)は、一般に1日当たりの100,000を超えるテストに加速されたハイスループットスクリーニングを指す。

20

【0268】

ハイスループットスクリーニングを達成するために、マルチ容器キャリアまたはプラットフォーム上でサンプルを収容することは有利である。マルチ容器キャリアは複数の候補化合物の反応を同時に測定することを促進する。マルチウエルマイクロプレートはキャリアとして使用されてもよい。そのようなマルチウエルマイクロプレートおよびそれらの多数のアッセイで使用される方法は両方とも技術において知られており、および商業的に入手できる。

30

【0269】

スクリーニング検査は、キャリブレーションの目的、およびアッセイの成分の適切な手技の確認のための対照を含んでもよい。反応物をすべて含んでいるが、化学のライブラリーのメンバーを含まないブランクのウエルが、通常含まれている。別の例として、それに対してモジュレータが求められている酵素の既知の阻害剤(または活性化体)は、アッセイの1つのサンプルと一緒に培養することができ、および酵素活性に生じる減少(または増加)は比較または対照として使用することができる。モジュレータを発見するために、既知の酵素モジュレータの存在によってそうでなければ引き起こされる酵素活性化または抑制を阻害するモジュレータも酵素活性化剤または阻害剤と結合することができることが、認識されるだろう。

40

スクリーニングアッセイの間に酵素的で結合の反応を測定すること

【0270】

酵素的で結合する反応の(例えばマルチ容器キャリアにおいて)進展を測定するための技術は当分野で知られている、および下記を含むがこれらに制限されない。

【0271】

分光測光法および分光蛍光測定アッセイは当分野でよく知られている。そのようなアッセイの例は、過酸化物の検知のための比色測定法の使用を含む(Gordon, A. J. and Ford, R. A., (1972) 化学者の友: プラクティカルデータ、方法、および参考文献のハンドブック, John Wiley and Sons, N.Y., Page 437に記述されている)。

【0272】

50

蛍光分光分析法は反応生成物の生成をモニターするために使用されてもよい。蛍光法は吸収法より一般に感受性である。蛍光プローブの使用は当業者によく知られている。レビューのために、Bashford et al., (1987) Spectrophotometry and Spectrofluorometry: A Practical Approach, pp. 91-114, IRL Press Ltd.; および Bell, (1981) Spectroscopy In Biochemistry, Vol. I, pp. 155-194, CRC Press を参照すること。

【0273】

分光蛍光測定の方法において、酵素は、標的酵素によって処理された時それらの内在蛍光を変える基質に露出される。典型的には、基質は非蛍光性で、1つ以上の反応を通じて蛍光団に変換される。非限定的な例として、SMase 活性は Amplex (登録商標) レッド試薬 (分子のプローブ、Eugene, OR) を使用して検知することができる。Amplex (登録商標) レッドを使用してスフィンゴミエリナーゼ活性を測定するために、次の反応が生じる。最初に、SMase は、セラミドおよびフォスホリルコリンを与えるためにスフィンゴミエリンを加水分解する。第二に、アルカリフォスファターゼは、コリンを与えるためにフォスホリルコリンを加水分解する。第三に、コリンはベタインヘコリン・オキシダーゼによって酸化される。最後に、 H_2O_2 は、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼが存在する状態で、Amplex (登録商標) レッドと反応して蛍光性の生成物レゾルフィンを生じ、および、そこからのシグナルが蛍光分光測定法を使用して検知される。

【0274】

蛍光偏光法 (FP) は、より大きな分子 (受容体蛋白質) と結合することで生じる蛍光団の分子旋光度の速度の減少に基づいており、結合リガンドによって偏光された蛍光性放射を可能にする。FP は、平面偏光を含めた活性化に続く蛍光団放射の垂直および水平成分の測定により経験的に決定される。蛍光団の分子旋光度が縮小されるとき、偏向放射が増加される。蛍光団がより大きな分子 (すなわちレセプター) に結合されると、蛍光団の分子旋光度を下げ、蛍光団はより大きな偏向したシグナルを生成する。偏向したシグナルの大きさは、蛍光性のリガンド結合の範囲に定量的に関係する。従って、「結合」シグナルの偏向は、高親和性結合の維持に依存する。

【0275】

FP は等質の技術である。また、反応は非常に迅速で、平衡に達するのに秒から分を要する。試薬は安定している。また、大きなバッチが調製されていてもよく、高い再現性に帰着する。これらの特性のために、FP は高度に自動化できると判明し、単一のプレミックスされたトレーサーレセプター試薬で単一の培養でしばしば実施された。レビューについては、Owicki et al., (1997)、ハイスループットスクリーニングにおける蛍光偏光法アッセイの適用、Genetic Engineering News, 17:27 を参照すること。

【0276】

その読み出しが放射強度に依存しないので、FP は特に望ましく (Checovich, W. J., et al., (1995) Nature 375:254-256; Dandliker, W. B., et al., (1981) 酵素学の方法 74:3-28)、従って、蛍光放射をクエンチする有色の化合物の存在に非感受性である。FP および FRET (以下を参照) は、スフィンゴ脂質レセプターおよびそれらのリガンドの間の相互作用を遮断する化合物の同定には良く適する。例えば、Parker et al., (2000)、蛍光偏光法を使用した、ハイスループットスクリーニングアッセイの発展: 核レセプターリガンド結合およびキナーゼ/ホスファターゼアッセイ、J Biomol Screen 5:77-88、を参照すること。

【0277】

FP アッセイにおいて使用されてもよいスフィンゴ脂質に由来した蛍光団は市販で入手可能である。例えば、分子プローブ (Eugene, OR) は現在スフィンゴミエリンおよび1つのセラミド蛍光団を販売している。これらはそれぞれ N-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s-インダセン-3-ペンタノイル) スフィンゴシルフォスフォコリン; (BODIPY FL C5-スフィンゴミエリン); N-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s-インダセン-3-ドデカノイル) スフィンゴシルフォスフォコリン; (BODIPY FL C12-スフィンゴミエリン); および、N-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s

-インダセン-3-ペンタノイル)スフィンゴシン;(BODIPYR FL C5-セラミド))である。米国特許4,150,949号(ゲンタマイシン用イムノアッセイ)は、フルオレセインチオカルバニルゲンタマイシンを含む、フルオレセイン標識付けされたゲンタマイシンを開示する。追加の蛍光団は熟練した職人によく知られた方法を用いて調製されていてもよい。

【0278】

典型的な正常および偏向蛍光読取り装置はPOLARION(登録商標)蛍光偏光法システム(Tecan AG, Hombrechtikon, Switzerland)を含む。他のアッセイのための一般的なマルチウエルプレート読取り機は、VERSAMAX(登録商標)読取り機およびSPECTRAMAX(登録商標)マルチウエルプレート分光測光器(両方ともMolecular Devicesからの)のように利用可能である。

10

【0279】

蛍光共鳴エネルギー転移(FRET)は、相互作用を検知するための別の有用なアッセイであり、および、記述されてきた。例えばHeim et al., (1996) Curr. Biol. 6:178-182; Mitra et al., (1996) Gene 173:13-17;およびSelvin et al., (1995) Meth. Enzymol. 246:300-345を参照せよ。FRETは、励起および放射の波長を知って、隣接の2つの蛍光物質間のエネルギー伝達を発見する。実施例として、タンパク質は、緑色蛍光タンパク質(GFP)を含めた融合蛋白質として発現することができる。2つの蛍光蛋白質が接近にタンパク質がいつ特に標的分子と相互に作用するかのようなものであるとき、共鳴エネルギーは、1つの励起分子から別の励起分子まで移すことができる。その結果サンプルの発光スペクトルがシフトし、それは蛍光測定器、例えばfMAXマルチウエル蛍光測定器(Molecular Devices, Sunnyvale Calif.)で測定することができる。

20

【0280】

シンチレーション接近アッセイ(SPA)は、標的分子で相互作用を検知するための特に有用なアッセイである。SPAは、医薬品工業において広く使用され、記述された(Hanselman et al., (1997) J. Lipid Res. 38:2365-2373; Kahl et al., (1996) Anal. Biochem. 243:282-283; Undenfriend et al., (1987) Anal. Biochem. 161:494-500)。同様にU.S. Patent Nos. 4,626,513 and 4,568,649, and European Patent No. 0,154,734を参照すること。1つの商業的に入手できるシステムはFLASHPLATE^Rの光る上塗りを施したプレート(NEN Life Science Products, Boston, MA)を使用する。

【0281】

標的分子は様々なよく知られている手段によってシンチレータープレートに結合することができる。融合蛋白質(GST、His6またはフラグ融合蛋白質)に結合するために誘導される、光るプレートは利用可能である。標的分子がタンパク質複合体またはマルチマーである場合、1つのタンパク質またはサブユニットは、プレートに最初に結合しているかもしれない。次に、結合に帰着して、その後束縛条件下で追加された複合体の他の成分は複合体を形成する。

30

【0282】

典型的なSPAアッセイにおいて、発現プールにおける遺伝子産物は放射性同位体で識別されウエルに追加され、固相と対話させるだろう。それはウエルにおける固定された標的分子および光るコーティングである。アッセイは直ちに測定するか、または平衡に達させることができる。一方の方法、放射標識が光るコーティングに十分に近くなるとき、それは装置(TOPCOUNT NXT^Rマイクロプレートシンチレーション計数器(Packard BioScience Co., Meriden Conn.))によって検知できるシグナルを生成する。もし放射性同位体で識別された発現産物が標的分子と結合するならば、放射標識は検知可能なシグナルを生成するために十分に長いシンチラント(発光)の近傍に残る。

40

【0283】

対照的に、標的分子と結合しないか、単に僅かにしか結合しないラベルが付けられたタンパク質は、背景以上のシグナルを生成するほどは発光の近くで長く残らない。任意のブラウン運動によって引き起こされたシンチラントの近くで費やされたいずれの時間も又かなりの量のシグナルの結果にはならないだろう。同様に、発現ステップの間に用いられる残

50

余の取り込まれていない放射標識は存在してもよいが、それが標的分子と相互に作用するのではなく溶液にあるので、重要なシグナルを発生しないだろう。したがって、これらの非結合性の相互作用は、数学的に除去することができるあるレベルのバックグラウンド信号を引き起こすだろう。あまりにも多くのシグナルが得られる場合、所望の特異性が得られるまで、塩又は他の改質剤を、アッセイプレートに直接添加することができる(Nichols et al., (1998) Anal. Biochem. 257:112-119)。

III. キナーゼ活性アッセイ

【0284】

活性なモジュレータに対するアッセイおよび(または)特別のキナーゼ又はキナーゼ群に対するモジュレータの特異性の決定に対し、キナーゼ活性に対する多数の異なるアッセイを利用することができる。以下の実施例で言及されたアッセイに加えて、当業者は、利用可能な他のアッセイのことを知り、特定用途のためのアッセイに変形することができるであろう。例えばキナーゼに関する多数の文献が、利用可能なアッセイについて記述している。

10

【0285】

追加的な選択肢アッセイは結合に関する決定を採用することができる。例えばこの種のアッセイは蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)フォーマットにおいて形式化するか、又はAlphaScreen(増幅された発光接近均質アッセイ)フォーマットを用い、ストレプトアビジン又はホスホ特異抗体に結合しているドナー及び受容体の試薬を変えることで形式化できる。

IV. 代替化合物形態又は誘導体

20

(a) 異性体、プロドラッグおよび活性代謝物

【0286】

ここに思考された化合物は、一般的な式および特別の化合物の両方に関して記述される。更に、発明化合物は、多数の異なる形態又は誘導体で存在してもよい(全ては本発明の範囲内である)。これらは、例えば、互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物、位置異性体、塩、プロドラッグ(例えばカルボン酸エステル)、溶媒和された形態、異なる結晶形又は多形体、及び活性代謝物を含む。

(b) 互変異性体、立体異性体、位置異性体および溶媒和された形態

【0287】

ある化合物が互変異性を示してもよいことが理解される。そのような場合、ここに提供される式は、可能な互変異性型のうちの単に1つを明示的に示す。したがって、ここに提供される式は、表現された化合物のいかなる互変異性型も表わすように意図され、単に式の図面によって表現された特定の互変異性型に限定的なことではないことが理解されるはずである。

30

【0288】

同様に、本発明による化合物のうちのいくつかは立体異性体として存在してもよい、即ち、共有結合した原子の同一の原子の連結性を有するが、原子の空間の定位において異なることがある。例えば、化合物は光学的な立体異性体(それらは一以上のキラル中心を含んでいる)であってもよく、二つ以上の立体異性の形態(例えばエナンチオマーまたはジアステレオマー)で存在してもよい。したがって、そのような化合物は、単一の立体異性体(つまり本質的に他の立体異性体がない)、ラセミ体、および/またはエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物として存在してもよい。別の例として、立体異性体は、二重結合の隣接した炭素上の置換基のシス-又はトランス配向のような幾何異性体を含む。そのような単一の立体異性体、ラセミ体およびその混合物はすべて、本発明の範囲内になるように意図される。もしそれと反対に特定されなかったならば、そのような立体異性的な形態はすべてここに提供される式の中に含まれている。

40

【0289】

ある実施形態において、本発明のキラル化合物は、単一の異性体の少なくとも80%(60%の鏡像体過剰率(e. e.)又はジアステレオマー過剰率(d. e.)を含む形態、又は少なくとも85%(70% e. e.又はd. e.)、90%(80% e. e.又はd

50

．e．）、95%（90% e．e．又はd．e．）、97.5%（95% e．e．又はd．e．）、又は99%（98% e．e．又はd．e．）を含む形態である。当業者によって一般に理解されるように、1つのキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、2つの可能なエナンチオマーのうちの本質的に1つから成る（即ち、エナンチオマー的に純粋である）化合物であり、及び1つを超えるキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマー的に純粋でエナンチオマー的にも純粋である化合物である。ある実施形態において、化合物は光学的に純粋な形態である。

【0290】

合成が二重結合、特に炭素炭素二重結合、に対する単一のグループの付加を含んでいる化合物については、その付加は二重結合を構成する原子のいずれで生じてよい。そのような化合物については、本発明は両方のそのような位置異性体を含む。

10

【0291】

さらに、その式には、特定された構造について非溶媒和体と同様に溶媒体を含むことが意図される。例えば、表示された構造には水和物および非水和物が含まれる。溶媒和物の他の例は、適切な溶媒（イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸又はエタノールアミン）と組み合わせた構造を含む。

(c) プロドラッグおよび代謝物質

【0292】

ここに記述された式および化合物に加えて、本発明はさらにプロドラッグ（一般に、薬学的に許容できるプロドラッグ）、活性な代謝誘導体（活性代謝物）およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

20

【0293】

プロドラッグは、生理学的条件の下で代謝されたときに、又は加溶媒分解によって変換されたときに、所望される活性体を与える化合物又はその薬学的に許容される塩である。

プロドラッグは、非限定的に、活性体のエステル、アミド、カルバメート、カーボネート、ウレイド、溶媒和物又は水和物を含む。典型的には、プロドラッグは不活性であるか、又は活性体より弱い活性であるが、一以上の有利な取扱、投与および／または代謝特性を提供することができる。例えば、あるプロドラッグは活性体のエステルであって、代謝中に、エステル基は開裂されて活性体を与える。さらに、あるプロドラッグは酵素で活性化されて活性化合物を与え、またある化合物はさらなる化学反応で活性化合物を与える。

30

【0294】

この文脈において、通常のプロドラッグの例はカルボン酸のアルキルエステルである。

式I、式Ia、式Ib、式Ig、式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、式IIf、式IIg、式IIh、式IIi、式IIj、式IIk、式IIm、式IIn、式IIo、式IIp又は式IIIの化合物に関して、さらに、非限定的な例として、アザインドールコアのピロール窒素（即ち、N1）のアミドまたはカルバメートの誘導体を含む。

【0295】

The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001)に記載されているように、プロドラッグは、概念的に2つの非排他的なカテゴリー、即ち、バイオ前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグに分類することができる。一般的に、バイオ前駆体プロドラッグは、対応する活性薬化合物と比較すると、不活性か低い活性を有する化合物であり、一以上の保護基を含んでいて、代謝または加溶媒分解によって活性型に変換される。活性薬形態および放出された代謝産物の両方共に、容認し得る程度にの低毒性であるべきである。典型的には、活性薬化合物の生成は、以下の型のうちの1つである代謝プロセス又は反応を含んでいる。

40

【0296】

酸化反応：酸化反応は、他の酸化反応の他、アルコール、カルボニルおよび酸官能価の酸化、脂肪族炭素のヒドロキシル化、脂環式炭素原子のヒドロキシル化、芳香族炭素原子の酸化、炭素・炭素二重結合の酸化のように、窒素含有官能基の酸化、シリコン、リン、ヒ素および硫黄の酸化、酸化的N-脱アルキル、酸化的O-及びS-脱アルキル、酸化的脱アミ

50

ノのような反応によって非限定的に例証される。

【0297】

還元的反応：還元的反応は、カルボニル官能価の減少、アルコール官能価および炭素・炭素二重結合の減少、窒素含有官能基の減少および他の還元反応のような反応によって非限定的に例証される。

【0298】

酸化状態の変化しない反応：酸化状態の変化がない反応は、エステル及びエーテルの加水分解、炭素-窒素単結合の加水分解、非芳香族ヘテロ環の加水分解、多重結合での水和および脱水、脱水反応に起因する新しい原子結合、加水分解的脱ハロゲン、ハロゲン化水素分子の除去、及び他の同様な反応によって非限定的に例証される。

10

【0299】

担体プロドラッグとは、輸送部分を有する薬物化合物であって、例えば、それは摂取および／または作用部位に対する局所的な送達を改善する。そのような担体プロドラッグについて望ましくは、薬部分及び輸送部分の間の連結は共有結合であり、プロドラッグは不活性または活性化化合物よりも低活性であって、プロドラッグおよびいかなる放出輸送部分も、許容できる程度に無毒である。輸送部分が摂取を促進するように意図される場合、プロドラッグについては、典型的には、輸送部分の放出は迅速であるべきである。他の場合において、遅い放出を提供する部分、例えば、あるポリマー又は他の部分(シクロデキストリンなど)を利用することが望ましい。(参照、例えばCheng et al., U.S. Patent Publ. No. 20040077595, App. No. 10/656,838。参照によってここに組み込まれる。)。そのような担体プロドラッグは多くの場合経口的に投与される医薬品にとって有利である。担体プロドラッグは、例えば、以下の特性の一以上を改善するために用いられる:増加した親油性、薬理学的効果の増加した持続、増加した部位特異性および減少した毒性及び副作用および(または)製剤における改良(例えば安定性、水溶解度、不適当な感覚受容性か生理化学的な特性の抑制)。例えば親油性は、親油性カルボン酸による水酸基のエステル化、又はアルコール(例えば脂肪族アルコール)でカルボン酸基のエステル化によって増加する場合がある。前述のWermuth参照。

20

【0300】

プロドラッグは単一工程でプロドラッグ形態から活性型に進んでもよいし、又はそれら自身活性を有していてもよいし不活性でもよい一以上の中間形態があってもよい。

30

【0301】

代謝物、例えば、活性代謝物は、上述したプロドラッグ、例えばバイオ前駆体プロドラッグと重複する。したがって、そのような代謝産物は、薬理学的な活性化化合物または薬理学的な活性化化合物にさらに代謝される化合物であって、この薬理学的な活性化化合物は被検者の身体で代謝プロセスによって生じる誘導体である。これらのうち、活性代謝物はそのような薬理学的に活性化化合物である。プロドラッグについては、プロドラッグ化合物は、代謝産物より一般に不活性か、又はより低活性である。活性代謝物については、親化合物は活性化化合物かもしれないし、又は不活性なプロドラッグかもしれない。

【0302】

プロドラッグ及び活性代謝物は当分野において知られている慣用手技を用いて特定され得る。例えばBertolini et al., 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016;Shan et al., 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230; 前述のWermuth参照。

40

(d) 薬学的に許容される塩

【0303】

化合物は薬学的に許容される塩の形態で処方することができるし、そのような塩の形態であってもよい。考えられる薬学的に許容される塩形態は非限定的に、モノ、ビス、トリ、テトラキスなどを含む。薬学的に許容される塩は、それらが投与される量および濃度において無毒である。そのような塩の調製は、それがその生理的な効果を及ぼすのを阻むことなく、化合物の物理的特性を変更することにより、薬学の使用を促進することができる

50

。物性における有用な変質は、融点を低下させて口腔粘膜投与を促進すること、および可溶性を増加して薬物のより高い濃度による投与を促進することを含む。

【0304】

薬学的に許容される塩は酸付加塩(硫酸塩、クロライド、塩酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ホスフェート、スルファミン酸塩、アセテート、シトレート、ラクテート、タルトレート、メタンスルフォナート、エタンスルフォナート、ベンゼンスルフォナート、p-トルエンスルフォナート、シクロヘキシルスルファメートおよびキナ酸塩を含有しているもの)を含む。薬学的に許容される塩は酸(塩酸、マレイン酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、マロン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、フマル酸およびキナ酸等)から得ることができる。

10

【0305】

酸性官能基(カルボン酸またはフェノール)が存在する場合、薬学的に許容される塩はさらに塩基性の添加塩(ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、t-ブチルアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、アンモニウム、アルキルアミンおよび亜鉛を含有しているもの)を含む。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed, Mackパブリッシング社、Easton, PA, Vol. 2, p. 1457 (1995) 参照。そのような塩は適切な対応する塩基を用いて調製することができる。

20

【0306】

薬学的に許容される塩は標準技術によって調製することができる。化合物の遊離塩基形態を、適切な酸を含有する水性または水性アルコールのような適切な溶媒に溶解し、溶媒の除去により単離することができる。別の例において、塩は有機溶媒中で遊離の塩基および酸を反応させることにより調製することができる。

【0307】

したがって、特別の化合物が塩基である場合、例えば、所望の薬学的に許容される塩は、当分野において利用可能ないかなる適切な方法によって調製されていてもよい。例えば当該塩基を例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸(例えばグルクロン酸またはガラクトロン酸)、アルファヒドロキシ酸(例えばクエン酸または酒石酸)、アミノ酸(例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸)、芳香族酸(例えば、安息香酸または桂皮酸)、スルホン酸(p-トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸など)等の有機酸で、処理することで得られる。

30

【0308】

同様に、特別の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容される塩は、当該遊離酸を無機又は有機塩基、例えばアミン(1級、2級又は第3級)、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物等で処理することで調製され得る。適切な塩の実例としては、アミノ酸(L-グリシン、L-リシンおよびL-アルギニン等)、アンモニア、1級・2級および3級アミン、環状アミン(ヒドロキシエチルピロリジン、ピペリジン、モルホリン又は、ピペラジン等)から誘導された有機塩、およびナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウムおよびリチウムから誘導された無機塩類)を含む。

40

【0309】

異なる化合物の薬学的に許容される塩は錯体として存在してもよい。錯体の例は8-クロロテオフィリン錯体(類似例は例えばジメンヒドリナート:ジフェンヒドラミン8-クロロテオフィリン(1:1)錯体; ドラマミン)および様々なシクロデキストリン包接複合体を含む。

【0310】

反対に特定されなかったならば、化合物の明細書はここにそのような化合物の薬学的に許容される塩を含む。

(e) 多形相

50

【0311】

固体薬物の場合、化合物及び塩は異なる結晶又は多形相に存在してもよく、それは当業者によって理解される。それらはすべて本発明および特定された式の範囲内になるものと意図される。

V. 投与

【0312】

本発明の方法及び化合物は、治療においてヒト被験者に典型的には用いられるだろう。

しかしながら、さらに、それらは他の動物被検者における同様な指示を処理するために用いられてもよい。この文脈において、用語「被検者」、「動物被検者」などは、ヒトおよび人類以外の脊椎動物、例えば哺乳動物(人類以外の霊長類、スポーツおよび市販の動物(例えばウマ科動物、ウシ、ブタ、羊、げっ歯動物)およびペット(例えばイヌ科動物、ネコ科の動物)を指す。

10

【0313】

適切な投与形態は部分的に、例えば、経口、経皮、経粘膜、吸入、又は注入(非経口)のような使用または投与ルートに依存する。そのような投与形態は、化合物が標的細胞に到着することを可能にしなければならない。他の因子は当分野において周知で、その化合物又は組成物が効果を及ぼすことを遅らせる投与形態および毒性のような考察を含む。技術及び製剤は、一般にThe Science and Practice of Pharmacy, 21st版、Lippincott, WilliamsおよびWilkins, PA, 2005年(参照によってここに組み込まれた)において見出される。

20

【0314】

本発明の化合物、即ち、式I、式Ia、式Ib、式Ig、式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、式II_f、式IIg、式IIh、式IIi、式IIj、式IIk、式II_m、式II_n、式II_o、式II_p、式III、およびここに開示したすべての下位実施形態は、薬学的に許容される塩として処方することができる。

【0315】

担体または賦形剤は組成物を製造するために用いることができる。担体または賦形剤は化合物の投与を促進するために選択することができる。担体の例は炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖(乳糖、グルコース又はスクロース)又は澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ポリエチレングリコールおよび生理学上互換性のある溶媒の型を含む。生理学上互換性のある溶媒の例は、注射用蒸留水(WFI)の無菌液、食塩水およびブドウ糖を含む。

30

【0316】

化合物は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経口、経粘膜、経直腸、経皮、又は吸入を含む異なるルートによって投与することができる。ある実施形態において、経口投与は好ましい。経口投与については、従来の経口投薬形態、例えば、カプセル、錠剤および液状製剤(シロップ、エリキシルおよび濃縮点滴剤)を化合物へ適用することができる。

【0317】

吸入剤については、本発明の化合物は乾燥粉末又は適切な溶液、懸濁液、またはエアロゾルとして製剤化されてもよい。粉末及び溶液は当分野において知られている適切な添加剤で製剤化されてもよい。例えば粉末は適切な粉末基剤(乳糖または澱粉)を含んでもよい。そして、溶液はプロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウムおよび他の添加剤(酸、アルカリおよび緩衝塩)を含んでもよい。そのような溶液又は懸濁液はスプレー、ポンプ、噴霧又は噴霧器を介して吸入することにより投与することができる。本発明の化合物も、他の吸入療法、例えばコルチコステロイド(プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニドおよびフランカルボン酸モメタゾン)、ベータアゴニスト(アルブテロール、サルメテロールおよびフォルモテロール);抗コリン作用薬(臭化イプラトロピウムまたはチオトロピウム);血管拡張剤(トレプロスチナル及びイロprost);酵素(デオキシリボヌクレアーゼ);治療用タンパク質;免疫グロブリン抗体;オリゴヌクレオチド(単一又は二本鎖DNA、又はRNA、s

40

50

iRNA);抗生物質(トブラマイシン);ムスカリン受容体拮抗薬;ロイコトリエンアンタゴニスト;サイトカインアンタゴニスト;プロテアーゼ阻害剤;クロモリンナトリウム;ネドクリルナトリウム;及びクロモグリク酸ナトリウム等と組み合わせて用いられてもよい。

【0318】

経口の使用としての医薬品製剤は、得ることができる、固体賦形剤と活性化合物を組み合わせ、任意に得られた混合物を粉碎し、錠剤またはドラジェのコアを得るために必要であれば適切な助剤を混合した後に顆粒の混合物を処理して得られる。適切な賦形剤は、特に充填剤(乳糖、スクロース、マンニトール又はソルビトールを含む糖)である;セルロース調製物(例えば、トウモロコシデンプン、小麦澱粉、米澱粉、ジャガイモ澱粉)、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(CMC)および(または)ポリビニルピロリドン(PVP:ポビドン)等である。所望なら、例えば、架橋されたポリビニルピロリドン、寒天培地、又はアルギン酸若しくはその塩(例えばアルギン酸ナトリウム)などの崩壊剤、が加えられてもよい。

10

【0319】

ドラジェコアは適切なコーティングで提供される。この目的のために、濃縮砂糖水を用いることができ、それは任意で例えば、アラビアゴム、タルク、ポリ-ビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール(PEG)、または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒又は、溶媒混合物を含んでいてもよい。薬物の同定のため又は、活性化合物の異なる組み合わせを特徴付けるために、色素または顔料を錠剤またはドラジェのコーティングに添加してもよい。

20

【0320】

経口的に用いることができる医薬品には、ゼラチンからなる柔軟な密閉カプセルの他、ゼラチンからなるプッシュフィットカプセル、およびグリセロールまたはソルビトールのような可塑剤が含まれる。プッシュフィットカプセルは乳糖のような充填剤、澱粉のような結合剤および/またはタルク若しくはステアリン酸マグネシウムのような滑剤および任意で安定化剤を含む混合物に活性成分を含有することができる。軟カプセル剤において、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン又は液体ポリエチレングリコール(PEG)のような適切な液体中で溶解されるか懸濁されてもよい。更に、安定化剤を添加してもよい。

【0321】

代わりに、筋肉内、静脈内、腹腔内および/または皮下投与の注入(非経口投与)を用いることができる。注入用には、本発明の化合物は無菌の液溶体中、好ましくは生理学上互換性のある緩衝液又は溶液(例えば生理食塩水、ハנקの溶液又はリンゲル液)中で製剤化される。更に、化合物は固体形態中で製剤化し、使用の直前に再溶解されるか、懸濁されてもよい。凍結乾燥された形態も製造することができる。

30

【0322】

投与はさらに経粘膜か、局所的か、経皮、又は吸入用の手段によることができる。経粘膜か、局所的か、経皮的な投与については、浸透する障壁に適切な浸透剤を製剤において用いることができる。そのような浸透剤は一般に当分野において知られており、経粘膜投与については、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体を含む。更に、浸透を促進するために界面活性剤を用いてもよい。経粘膜投与は、例えば、鼻内噴霧又は坐薬(直腸か腔の)を通してあってもよい。

40

【0323】

本発明の局所製剤は、当分野において知られている適切な担体の選択によって好ましくは油、クリーム、ローション、軟膏などとして処方される。適切な担体は植物又は鉱油、白色ワセリン(白色液性パラフィン)、枝分かれ鎖脂肪又は油(動物脂および高分子量アルコール(C_{12} より大きな))を含む。好ましい担体は活性成分が可溶のものである。もし必要であれば、乳化剤、安定化剤、湿潤剤および抗酸化剤も着色剤または芳香剤と同様に含まれていてもよい。局所適用のためのクリームは、鉱油、自己乳化蜜蝋および水の混合物から好ましくは製剤化され、少量の溶媒(例えば油)中に溶解された活性成分がその混合物に

50

混合される。さらに、経皮手段による投与は経皮貼布又はドレッシング(当分野において知られている活性成分、任意に一以上の担体又は希釈剤をしみ込ませられた包帯)を含んでもよい。経皮送達システムの形で投与されるために、投与計画の全体にわたり、用法用量は当然間欠的ではなく連続的になる。

【0324】

様々な化合物の投与量は、化合物の IC_{50} 、被検者の化合物、年齢、寸法および重量の生物学的な半減期および処理されている指示等を考慮し、標準手順によって決定することができる。これらおよび他の因子の重要性は当業者に周知である。一般的に、服用量は、対象の被検者に約0.01~50mg/kg、好ましくは0.1および20mg/kgであろう。複数回投与が用いられてもよい。

10

【0325】

本発明の化合物も同一の疾患を治療するための他の療法と組み合わせて用いられてもよい。そのような組み合わせ使用には、本化合物と一以上の他の治療薬の異なる時間における投与、又は本化合物及び一以上の他の治療薬との同時投与が含まれる。ある実施形態において、投与量は、当業者に周知の方法によって、組み合わせにおいて用いられる本発明の化合物又は一以上の他の治療薬について変更されてもよく、例えば単独で用いられる化合物又は治療薬に比べて投薬量が減少してもよい。

【0326】

組み合わせにおける使用が他の療法、薬物および医療処置などを含むことが理解される。ここでは、別の療法又は手順は、本発明の化合物とは異なる時に、本化合物に比べて短時間、例えば数時間(例えば1、2、3、4-24時間)、又はより長時間(例えば1-2日、2-4日、4-7日、1-4週)に、又は本発明化合物と同時に施こされてもよい。組み合わせにおける使用にはさらに、手術のような一度又は希に行われる療法または医療処置との組み合わせ使用が含まれ、別の療法又は処置の前後に短時間、または長時間、投与される。ある実施形態において、本発明化合物と他の一以上の治療薬は異なる投与ルートで、又は同一の投与ルートによって送達される。いずれの投与経路においても組み合わせ使用の中には、剤形によらず同じ投与経路で一緒に送達される本発明化合物と一以上の他の治療薬が包含され、投与された時の治療活性を維持するように二つの化合物が化学的に結合した製剤も包含される。一つの態様では、他の治療薬は一つ以上の本発明化合物と同時投与してもよい。同時投与による組み合わせ使用は、合剤または化学的に結合した化合物の製剤の投与、二つ以上の化合物の個別の製剤の互いに短時間内(例えば1時間、2時間、3時間、24時間以内に)における同一か異なるルートによる投与、等が包含される。個別の製剤の同時投与は、1つのデバイス(例えば同一の吸入用のデバイス、同一の注射器等)、又は別個のデバイスを介し、互いに短時間内に同時に投与することを含む。同一経路による、本発明化合物と一以上の他の治療薬の同時投与には、1つのデバイスにより投与できるような物質と一緒に調製物が含まれ、同一製剤中の個別化合物や、化学結合しているが生物活性を維持しているように変形された化合物が含まれる。

20

そのような化学的に結合した化合物には、in vivoで実質上結合が維持されるものや、in vivoで結合が切断され二つの活性成分が放出されるものが含まれる。

30

【0327】

ある実施形態において、患者は60歳以上であり、一次治療の後に癌が再発する。ある実施形態において、患者は18歳以上であり、二次治療の後に癌が再発するか、難治性となる。ある実施形態において、患者は60歳以上で、癌の一次治療に対して原発性で難治性である。ある実施形態において、患者は70歳以上で、以前に未治療である。ある実施形態において、患者は70歳以上で、癌治療が無効および／または効果がありそうもない。

40

【0328】

ある実施形態において、ここで提供される方法での治療的有効量は1日当たり少なくとも10mgである。ある実施形態においては、治療的有効量は一投与量あたり、10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200または2500mgである。他の実

50

施形態において、治療的有効量は1日当たり、10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500、5000mgまたはそれ以上である。ある実施形態において、化合物は連続的に投与される。

【0329】

ある実施形態では、Flt3または発癌性Flt3により媒介される疾患又は症状を治療する方法が提供され、ここでは、式I、Ia、Ib、Ig、IIa~IIk、IIm~IIp及びIIIのいずれかの化合物若しくはここで記載されたいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩又は溶媒和物が一日当たり少なくとも10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500または5000mg、疾病又は症状を有する哺乳動物に投与され、そしてその化合物は空腹の胃に投与される。

10

【0330】

ある実施形態では、ここで提示される方法中の疾病又は症状は癌である。ある実施形態では、ここで提示される方法中の疾病又は症状は固形癌である。さらに別の態様においては、その疾病又は症状は血液移行性の癌である。さらに別の態様においては、その疾病又は症状は白血病である。ある実施態様ではその白血病は急性骨髄性白血病である。ある実施態様ではその白血病は急性リンパ性白血病である。さらに別の態様においては、その白血病は難治性または薬剤抵抗性の白血病である。

【0331】

20

ある実施形態において、薬物抵抗性の白血病は薬物抵抗性の急性骨髄白血病である。ある実施形態において、薬物抵抗性の急性骨髄白血病がある哺乳動物には活性化するFLT3突然変異がある。さらに別の実施態様において、薬物抵抗性の急性骨髄白血病にはFLT3の内部タンデム複製(ITD)突然変異がある。

【0332】

ここで提示される方法は第二の治療薬の投与をさらに含んでもよい。ある実施形態において、第二の治療薬は制癌剤である。ある実施形態において、第二の治療薬はプロテインキナーゼ阻害薬であり；ある実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤中であり；及びさらに別の実施態様中では第二のFLT3キナーゼ阻害剤である。これには、スニチニブ、Cediranib、XL-184は塩基(Cabozantinib、Ponatinib(AP24534)、PHA-665752、Dovitinib(TKI258、CHIR-258)、AC220(Quizartinib)、TG101209、kW-2449、AEE788(NVP-AEE788)、MP-470(Amuvatinib)、TSU-68(SU6668、Orantinib、ENMD-2076、バタラニブジハイドロクロライド(PTK787)およびTandutinib(MLN518)等が非制限的に含まれる。

30

【0333】

VII. Flt3の操作

例えば、サブクローニング、プローブラベリング(クレノーポリメラーゼ、ニックトランスレーション法、増幅を用いるランダムプライマーラベリング)、シーケンシング、ハイブリダイゼーションなどの核酸の操作のためのテクニックは、科学および特許文献に開示されている。例えば、Sambrook, ed., Molecular Cloning: a Laboratory Manual (2nd ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, (1989); Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, ed. John Wiley & Sons, Inc., New York (1997); Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology: Hybridization With Nucleic Acid Probes, Part I. Theory and Nucleic Acid Preparation, Tijssen, ed. Elsevier, N.Y. (1993)を参照。

40

【0334】

核酸配列は、当業者に周知のPCR、等温の方法、ローリングサークル法などの増幅方法を用いて必要に応じて増幅することができる。例えば、Saiki, "Amplification of Genomic DNA" in PCR Protocols, Innis et al., Eds., Academic Press, San Diego, CA 1990, pp 13-20; Wharam et al., Nucleic Acids Res. 2001 Jun 1; 29(11):E54-E54; Hafner et al., Biotechniques 2001 Apr; 30(4):852-6, 858, 860 等; Zhong et al., Biotechniq

50

ues 2001 Apr;30(4):852-6, 858, 860 等を参照。

【0335】

核酸、ベクター、カプシッド、ポリペプチドなどは、当業者に周知の多数の一般的な手段のうちのいずれかによって解析し定量することができる。これらとして、例えば、NMR、分光測光法、X線撮影、電気泳動、キャピラリー電気泳動法、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、薄層クロマトグラフィー(TLC)および超拡散クロマトグラフィーなどの分析生化学的方法、例えば、液体もしくはゲル沈降反応、免疫拡散、免疫電気泳動、放射免疫定量法、酵素結合抗体免疫吸着アッセイ(ELISA)(RIA)、免疫蛍光はアッセイ、サザン解析、ノーザン解析、ドットプロット解析、ゲル電気泳動法(例えばSDS-PAGE)、核酸又は標的又は信号増幅方法、放射能標識、シンチレーション計数およびアフィニティークロマトグラフィーなどの様々な免疫学的方法が挙げられる。

10

【0336】

本発明方法を実施するために用いる核酸を得、操作することは、ゲノムのサンプルからのクローニングによって行うことができ、必要に応じて、ゲノムクローンまたはcDNAクローンなどから単離または増幅されたインサートをスクリーニングおよび再クローニングすることによって行うことができる。本発明の方法において用いる核酸の源として、哺乳類の人工染色体(MAC)などに含まれるゲノム又はcDNAライブラリー(例えば、U.S. Patent Nos. 5,721,118; 6,025,155を参照)、ヒト人工染色体(例えばRosenfeld (1997) Nat. Genet. 15:333-335を参照)、酵母人工染色体(YAC)、バクテリア人工染色体(BAC)、P1人工染色体(例えばWoon (1998) Genomics 50:306-316を参照)、P1を誘導したベクター(PAC)(例えばKern (1997) Biotechniques 23:120-124を参照)、コスミド、組み替えウイルス、ファージ又はプラスミドが挙げられる。

20

【0337】

本発明方法を実施するために用いる核酸は、プロモーターに機能的に連結することができる。プロモーターは、核酸の転写を指示する核酸コントロール配列の1つのモチーフまたはアレイでありうる。プロモーターは、ポリメラーゼII型プロモーターの場合にはTA要素などの転写の開始部位の近くの必要な核酸配列を含むことができる。プロモーターは、必要に応じて、転写の開始部位から数千の塩基対に位置することができる遠位のエンハンサーまたはリプレッサー要素を含む。構成的プロモーターは、ほとんどの環境および発展的な条件下で活性なプロモーターである。誘導性プロモーターは、環境又は発展的な制御の下にあるプロモーターである。組織特異的プロモーターは、生物体の特定の組織型において活性であり、同じ生物体からの他の組織型において活性ではないプロモーターである。「機能的に連結した」は、核酸発現調節配列(プロモーター、又は転写因子結合部位のアレイなど)と第2の核酸配列との間の機能性連結を意味し、ここで、該発現調節配列は、第2の配列に対応する核酸の転写を指示する。

30

【0338】

本発明方法を実行するために用いる核酸は、本発明方法を実施するために用いるポリペプチドをエンコードする配列などの発現ベクター及びクローニングビヒクルにおいて提供することもできる。本発明方法を実施するために用いる発現ベクター及びクローニングビヒクルは、ウイルス粒子、バキュロウイルス、ファージ、プラスミド、ファージミド、コスミド、フォスミド、バクテリア人工染色体、ウイルスDNA(例えば、ワクシニア、アデノウイルス、フォウルポックスウイルス、仮性狂犬病およびSV40の誘導體)、P1系人工染色体、酵母プラスミド、酵母人工染色体、および興味のある特定の宿主(かん菌、アスペルギルスおよび酵母のような)に特異的な他のベクターを含むことができる。本発明方法を実施するために用いるベクターとして、染色体、非染色体および合成DNA配列が挙げられる。多くの適切なベクターは当業者に知られており、市販されている。

40

【0339】

本発明方法を実施するために用いる核酸は、必要に応じて、ルーチンの分子生物学的方法を用いて、様々なベクターのうちのいずれかにクローニングすることができる; インビトロ増幅核酸をクローニングする方法は、例えば、U.S. Pat. No. 5,426,039に開示され

50

る。増幅された配列のクローニングを促進するために、PCRプライマーペアに、制限酵素部位を構築することができる。ベクターは、細胞のゲノム、細胞質又は核へ導入することができ、科学および特許文献に多く記載される様々な従来の技術によって発現されうる。例えば、Roberts (1987) Nature 328:731;Schneider (1995) Protein Expr. Purif. 6435:10; Sambrook, Tijssen or Ausubelを参照。ベクターは自然源から単離するか、あるいはATCCまたはGenBankのライブラリーのような源から得られるか、合成又は組換え法によって調製することができる。例えば、本発明方法を実施するために用いる核酸は、細胞において安定して、あるいは一時的に発現される発現カセット、ベクター又はウイルス(エピソーム発現系など)において発現されうる。選択マーカーは、発現カセット及びベクターへ組み込まれて、形質転換細胞における選択可能な表現型および配列を付与することができる。例えば、選択マーカーは、宿主ゲノムへのインテグレーションが必要とならないように、エピソーム維持および複製をコードすることができる。

10

【0340】

1つの態様において、本発明方法を実施するために用いる核酸は、本発明方法を実施するために用いるペプチドまたはポリペプチドのインサイチュ発現のためにインビボで投与される。核酸は「裸のDNA」(例えば米国特許5,580,859参照)として、又は発現ベクターの形態(例えば組み替えウイルス)において投与することができる。核酸は、下記に述べるように、腫瘍周辺または腫瘍内などのいかなるルートによっても投与することができる。インビボ投与されたベクターは、好ましくはバキュロウイルス科、バルボウイルス科、ピコルナウイルス科、ヘルペスウイルス科、ポックスウイルス科、アデノウイルス科又はピコルナウイルス科から選ばれる組換え修飾エンベロープもしくは非エンベロープDNAおよびRNAウイルスなどのウイルスゲノムからから誘導されうる。親ベクター特性の各々の有利な長所を有効に用いるキメラベクターを用いることもできる(例えばFeng(1997)、Nature Biotechnology 15:866-870を参照)。そのようなウイルスゲノムは、本発明方法を実施するために用いる核酸を含むために組換えDNA技術によって修飾されてもよく；条件付で複製可能な複製欠損性であるようにさらに操作されてもよい。もう1つの態様において、ベクターは、アデノウイルス(ヒトアデノウイルスゲノムから誘導される複製不能ベクターなど；米国特許番号6,096,718;6,110,458;6,113,913;5,631,236を参照)；アンタゴニストでの関連ウイルスおよびレトロウイルスゲノムから誘導される。レトロウイルスベクターとして、マウス白血病ウイルス(MuLV)、テナガザル類人猿白血病ウイルス(GaLV)、サル免疫不全ウイルス(SIV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)系ベクターおよび組み合わせが挙げられる；例えば、米国特許番号6,117,681;6,107,478;5,658,775;5,449,614;Buchscher (1992) J. Virol. 66:2731-2739;Johann (1992) J. Virol. 66:1635-1640)を参照。例えば、核酸およびペプチドのインビボ産生において、ならびにインビボおよびエクスピボ遺伝子療法手順において、アデノ随伴ウイルス(AAV)系ベクターを用いて、標的核酸で細胞を形質導入することができる；例えば、米国特許番号6,110,456;5,474,935;Okada (1996) Gene Ther. 3:957-964参照。

20

30

【0341】

本発明はまた、融合タンパク質およびそれらをコードする核酸の使用に関する。本発明方法を実施するために用いるポリペプチドは、増加した安定性又は単純化された精製などの所望の特性を与えるN末端同定ペプチドなどの異種ペプチド又はポリペプチドに融合することができる。本発明方法を実施するために用いるペプチド及びポリペプチドは、より免疫原性のあるペプチドを産生するため、組換え合成されたペプチドをより容易に単離するため、抗体および抗体発現B細胞を同定し、単離するために、それらに連結する1つ以上のさらなるドメインを有する融合タンパク質として合成され、発現されてもよい。検出及び精製を促進するドメインとして、例えば、固定された金属上での精製を可能にするポリヒスチジントラクトおよびヒスチジンートリプトファンモジュールなどの金属キレート形成ペプチド、固定された免疫グロブリン上での精製を可能にするプロテインAドメイン、およびFLAHS伸長/アフィニティー精製システムにおいて利用されるドメイン(Immunex社、シアトル WA)が挙げられる。精製を促進するための精製ドメインとモチーフ含有ペプチド

40

50

もしくはポリペプチドの間の第Xa因子又はエンテロキナーゼ(Invitrogen、サンディエゴCA)などの切断可能なリンカー配列の封入。例えば、発現ベクターは、6つのヒスチジン残基、次いで、チオレドキシンおよびエンテロキナーゼ切断部位に連結するエピトープコーディング核酸配列を含むことができる(例えば、Williams (1995) *Biochemistry* 34:1787-1797; Dobeli (1998) *Protein Expr. Purif.* 12:404-414を参照)。ヒスチジン残基は、検出及び精製を促進するが、エンテロキナーゼ切断部位は、融合タンパク質の残りの部分からエピトープを精製する手段を提供する。1つの態様において、本発明方法を実施するために用いるポリペプチドをコードする核酸は、翻訳されたポリペプチド又はその断片の分泌を指示することができるリーダー配列をもつ適当な相において組み立てられる。融合タンパク質をコードするベクターおよび融合タンパク質の適用に関係する技術は、科学および特許文献において十分に開示されている(例えば、Kroll (1993) *DNA Cell. Biol.* 12:441-53を参照)。

【0342】

本発明方法を実施するために用いる核酸及びポリペプチドは、例えば、スクリーニング及び診断法において使用するために固相担体に結合することができる。固相担体として、例えば、膜(ニトロセルロースまたはナイロンなど)、マイクロタイタープレート(PVC、ポリプロピレン又はポリスチレンなど)、試験管(ガラスまたはプラスチックなど)、ディップスティック(ガラス、PVC、ポリプロピレン、ポリスチレン、ラテックスなど)、マイクロ遠心管、またはガラス、シリカ、プラスチック、金属もしくはポリマービーズ、あるいは紙などのその他の物質が挙げられる。1つの固相担体は、ペプチド上に操作されたヒスチジンタグに特異的に結合する金属(例えば、コバルトまたはニッケル)含有カラムを用いる。

【0343】

固相担体に対する分子の接着は、直接的(すなわち、分子が固相担体に接触する)または間接的(リンカーが担体に結合し、対象の分子がこのリンカーに結合する)でありうる。分子は、ポリヒスチジン融合の結合のために、共有的に(システイン残基の単一反応性チオール基を利用(Colliuod (1993) *Bioconjugate Chem.* 4:528-536などを参照))、または非共有的であるが特異的に(固定された抗体を介して(Schuhmann (1991) *Adv. Mater.* 3:388-391; Lu (1995) *Anal. Chem.* 67:83-87などを参照))；ビオチン/ストレプトアビジン系(Iwane (1997) *Biophys. Biochem. Res. Comm.* 230:76-80などを参照))；ラングミュア-ブロッジエット膜などの金属キレート形成(Ng (1995) *Langmuir* 11:4048-55などを参照))；金属キレート形成自己集合単分子層 { (Sigal (1996) *Anal. Chem.* 68:490-497などを参照))、のいずれかで固定されうる。

【0344】

間接的結合は、市販の様々なリンカーを用いて達成することができる。反応性末端は、N-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)活性エステル、イミドエステル、アルデヒド、エポキシド、スルホニルハライド、イソシアネート、イソチオシアン酸塩およびニトロアリアルハライドなどのアミノ反応性末端；およびピリジルジスルフィド、マレイミド、チオフタルイミドおよび活性ハロゲンなどのチオール反応性末端；などの様々な官能価のいずれかでありうるが、これらに限定されるものではない。ヘテロ二官能性架橋試薬は、アミノ反応性末端およびチオール反応性末端などの2つの異なる反応性末端を有するが、ホモ二官能性試薬は、スルフヒドリル含有化合物の架橋を可能にするビスマレイミドヘキサシ(BMH)などの二つの同様の反応性末端を有する。スペーサーは、様々な長さでありえ、脂肪族または芳香族になりえる。市販のホモ二官能性架橋試薬の例として、イミドエステル(アジピイミド酸ジメチル二塩酸塩(DMA))；ピメルイミド酸ジメチル二塩酸塩(DMP)；及びスベリイミド酸ジメチル二塩酸塩(DMS)が挙げられるが、これらに限定されるものではない。ヘテロ二官能性試薬として、プロモ酢酸N-スクシンイミジルおよび(4-ヨードアセチル)アミノ安息香酸N-スクシンイミジル(SIAB)および(4-ヨードアセチル)アミノ安息香酸スルホスクシンイミジル(スルホ-SIAB)(Pierce)などのスルホスクシンイミジル誘導体などの市販の活性ハロゲン-NHS活性エステルカップリング剤が挙げられる。カップリング剤のもう

1つのグループは、3-(2-ピリジルジチオ)プロピオン酸N-スクシンイミジル(SPDP)などのヘテロ二官能性チオール切断剤(Pierce Chemicals、ロックフォード、IL)である。

【0345】

抗体もまた、本発明方法を実施するために用いるポリペプチドおよびペプチドを固相担体に結合するために用いることができる。これは、ペプチド特異抗体をカラムに結合させることによって直接行うことができ、または既知のエピトープ(例えば、タグ(FLAG、mycなど)又は適当な免疫グロブリン定常ドメイン配列(「イムノアドヘシン」、例えば、Capo n (1989) Nature 377:525-531 (1989))を参照)などに結合したモチーフ含有ペプチドを含む融合タンパク質キメラを創生することによって行うことができる。

【0346】

本発明方法を実施するために用いる核酸またはポリペプチドは、固定するか、またはアレイに適用することができる。アレイは、本発明方法を実行するために用いる核酸またはポリペプチドに結合するか、または調節する能力について、組成(例えば、小分子、抗体、核酸など)のライブラリをスクリーニングするか、またはモニターするために用いることができる。本発明の1つの態様において、モニターされたパラメーターは、本発明方法を実施するために用いる核酸を含む遺伝子の転写産物発現である。細胞の1つ以上の、又はすべての転写産物は、細胞の転写産物もしくは細胞の転写産物を代表するかまたは相補的な核酸を含むサンプルのハイブリダイゼーションによって、あるいはアレイ上に固定された核酸もしくは「バイオチップ」へのハイブリダイゼーションによって、測定することができる。マイクロチップ上の核酸の「アレイ」を用いることによって、細胞のいくつかまたはすべての転写産物を同様に定量することができる。別法として、ゲノム核酸を含むアレイはまた、本発明方法によって作成された、新たに操作された株の遺伝子型を決定するのに用いることができる。「ポリペプチドアレイ」は、また、複数のタンパク質を同時に定量するために用いることができる。

【0347】

本明細書で用いる「アレイ」または「マイクロアレイ」または「バイオチップ」または「チップ」という用語は、複数の標的要素であり、各標的要素は、基質表面の一定の領域に固定された1つ以上のポリペプチド(抗体など)または核酸の一定量を含む。本発明方法を実施する際に、既知のアレイおよび／またはアレイを作成して使用方法のいずれもが、全体的または一部として、あるいはその変形として、本発明に組み込まれる。例えば、米国特許番号6,277,489;6,261,776;6,258,606;6,054,270;6,048,695;6,045,996;6,022,963;6,013,440;5,965,452;5,959,098;5,856,174;5,830,645;5,770,456;5,632,957;5,556,752;5,143,854;5,807,522;5,800,992;5,744,305;5,700,637;5,556,752;5,434,049を参照。さらに、例えば、WO 99/51773;WO 99/09217;WO 97/46313;WO 96/17958を参照。さら、例えば、Johnston (1998) Curr. Biol. 8:R171-R174;Schummer (1997) Biotechniques 23:1087-1092;Kern (1997) Biotechniques 23:120-124;Solinas-Toldo (1997) Genes, Chromosomes & Cancer 20:399-407;Bowtell (1999) Nature Genetics Supp. 21:25-32を参照。公開された米国特許出願番号20010018642;20010019827;20010016322;20010014449;20010014448;20010012537;20010008765を参照。

【0348】

宿主細胞及び形質転換細胞

本発明はまた、本発明方法を実施するために用いるポリペプチドをコードする配列などの、本発明方法を実施するために用いる核酸配列を含む形質転換細胞、あるいは本発明方法を実施するために用いるベクターを提供する。宿主細胞は、細菌細胞、真菌細胞、酵母細胞、哺乳動物細胞、昆虫細胞又は植物細胞などの原核細胞、真核細胞を含む当業者に公知の宿主細胞のいずれであってもよい。典型的な細菌細胞として、大腸菌、ストレプトミセス、枯草菌、ネズミチフス菌およびシュードモナス属に属する様々な種が挙げられる。典型的な昆虫細胞として、ショウジョウバエS2およびスポドプテラSf9が挙げられる。典型的な動物細胞として、CHO、COS、またはBowesメラノーマもしくはいずれかのマウスもしくはヒト細胞株が挙げられる。適切な宿主の選択は、当業者の能力内にある。

【0349】

ベクターは、形質転換、トランスフェクション、形質導入、ウイルス感染、遺伝子銃又はTi仲介遺伝子移入などの様々な技術のうちのいずれかを用いて宿主細胞に導入されうる。特別な方法として、リン酸カルシウムトランスフェクション、DEAEデキストラン仲介トランスフェクション、リポフェクション又は電気穿孔が挙げられる。

【0350】

操作された宿主細胞は、プロモーターを活性化するか、形質転換体を選択するか、本発明方法を実施するために用いる遺伝子を増幅するのに適切のように変更された従来の培地中で培養することができる。適当な宿主株の形質転換および適切な細胞密度への該宿主株の成長に続いて、選択されたプロモーターは、適切な手段(例えば、温度シフト又は化学的誘導)によって誘発されてもよく、細胞は、所望のポリペプチド又はその断片を製造することができる期間培養されてもよい。

10

【0351】

細胞は、遠心分離によって採取し、物理的または化学的な手段によって破壊することができ、得られる粗抽出物は、さらなる精製のために保持される。タンパク質の発現のために用いられた微生物細胞は、凍結融解サイクリング、超音波処理、機械的な破壊または細胞溶解剤の使用などの従来方法によって破壊することができる。このような方法は当業者に周知である。発現されたポリペプチド又は断片は、硫酸アンモニウムまたはエタノール沈澱、酸抽出、陰イオン又は陽イオン交換クロマトグラフィー、ホスホセルロースクロマトグラフィー、疎水性相互作用クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィーおよびレクチンクロマトグラフィーなどの方法によって組換え細胞培養物から回収し精製することができる。必要に応じて、ポリペプチドのコンフィギュレーションを完成させる際に、タンパク質リフォールディングステップを用いることができる。

20

【0352】

様々な哺乳動物細胞培養系もまた、組換えタンパク質を発現するために採用することができる。哺乳動物発現系の例として、サル腎臓線維芽細胞であるCOS-7株およびC127、3T3、CHO、ヒーラおよびBHK細胞株などの、互換性のあるベクターからタンパク質を発現することができるその他の細胞株が挙げられる。

【0353】

宿主細胞における構成物は、組換え配列によってコードされる遺伝子産物を製造するために、従来様式において用いることができる。組換え体製造手順で用いた宿主に応じて、ベクターを含む宿主細胞によって製造されたポリペプチドは、グリコシル化されてもよく、グリコシル化されなくてもよい。本発明方法を実施するために用いるポリペプチドは、最初のメチオニンアミノ酸残基を含むか、または含まなくてもよい。

30

【0354】

無細胞翻訳系もまた、本発明方法を実施するために用いるポリペプチドを製造するために採用することができる。無細胞翻訳系は、ポリペプチド又はその断片をコードする核酸に機能的に連結されたプロモーターを含むDNA構築物から転写されたmRNAを用いることができる。いくつかの態様において、DNA構築物は、インビトロ転写反応を行なう前に線形化されてもよい。次に、転写されたmRNAは、所望のポリペプチド又は断片を製造するために、ウサギ網状赤血球抽出液などの適切な無細胞抽出液とともにインキュベートされる。

40

【0355】

発現ベクターは、真核細胞培養のためのジヒドロ葉酸還元酵素又はネオマイシン耐性など、または大腸菌におけるテトラサイクリン又はアンピシリン耐性などの形質転換された宿主細胞の選択のための表現型の形質を提供するために、1つ以上の選択可能なマーカー遺伝子を含有することができる。

【0356】

哺乳動物細胞における一時的発現のために、対象のポリペプチドをコードするcDNAを、pcDNA1(Invitrogen Corporation (サンディエゴ, Calif., U.S.A.; catalogue number V4

50

90-20)から市販されている)などの哺乳類発現ベクターに組み込んでもよい。これは、真核系におけるcDNA発現、および原核細胞におけるcDNA解析のために設計された多官能性4.2kbのプラスミドベクターであり、CMVプロモーターおよびエンハンサー、スプライスセグメントおよびポリアデニル化シグナル、SV40及びポリオーマウイルスの複製起点、ならびに配列決定および突然変異誘発のために一本鎖DNAをレスキューするためのM13起点、センスおよびアンチセンスRNA転写産物の製造のためのSp6およびT7 RNAプロモーター、およびCol E1様ハイコピープラスミド起点がベクター上に組み込まれている。CMVプロモーター(及びT7プロモーターの3')の下流にはポリリンカーが的確に配置されている。

【0357】

pcDNA1ポリリンカー内の適当な制限部位に組み込まれた上記ファージミドから、まずcDNA挿入体を放出させる。結合部(junction)を通して配列決定を行い、pcDNA1中の適切な挿入方向を確認した。次に、得られるプラスミドを、一時的発現のために例えば、サル由来のCOS-1系統の繊維芽様細胞(メリーランド州ロックビルのAmerican Type Culture Collectionから、ATCC CRL 1650として入手可能)などの選択された哺乳動物細胞宿主に導入した。

【0358】

タンパク質をコード化するDNAの一時的発現のために、DEAE仲介DNAトランスフェクションによってCOS-1細胞を 10^6 COS細胞当たり約8 μ gのDNA(pcDNA1/humGluR2B)でトランスフェクションし、Sambrookら、Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor N.Y., pp. 16.30-16.37に記載の方法に従ってクロロキンで処理した。典型的な方法は以下のとおりである。要約すれば、COS-1細胞を 5×10^6 細胞/皿の密度でプレーティングし、次いでFBS添加DMEM/F12培地で24時間増殖させた。培地を除去し、細胞をPBS及び培地で順次洗浄した。その後、DEAEデキストラン(0.4mg/ml)と100 μ Mクロロキンと10%NuSerumとDMEM/F12培地中のDNA(0.4mg/ml)とを含むトランスフェクション溶液を細胞に10ml適用した。37°Cで3時間インキュベートした後、細胞を前述のようにPBS及び培地で順次洗浄し、次いでDMEM/F12培地中10%DMSOで1分間ショックにかけた。細胞を10%FBS添加培地で2~3日間増殖させ、インキュベーションの終わりに皿を氷上に配置し、氷冷PBSで洗浄し、掻取り(scraping)によって除去した。次いで、1000rpmで10分間の遠心分離により細胞を回収し、細胞ペレットを、後でリガンド結合アッセイで使用するために液体窒素中で凍結した。凍結細胞の融解アリコートのノーザンブロット分析で、貯蔵下の細胞の受容体コーディングcDNAの発現を確認した。

【0359】

同様の方法で、2つの異なる細胞タイプCHO K1及びCHO Pro5を宿主として使用して、安定にトランスフェクションした細胞株を調製することもできる。これらの細胞株を構築するためには、ヒトGluR4BをコードするcDNAを、安定な発現を可能にする哺乳動物発現ベクターpRC/CMV(Invitrogen)に導入する。cDNAは前記部位への挿入により、サイトメガロウイルスプロモーターの発現制御下で、ポリアデニル化部位及びウシ成長ホルモン遺伝子のターミネーターの上流で、ネオマイシン耐性遺伝子(SV40初期プロモーターによって制御される)を選択可能なマーカーとして含むベクターバックグラウンド中に配置された。

【0360】

前述のように構築したプラスミドを導入するための例示のプロトコルを以下に示す。宿主CHO細胞をまず10%FBS添加MEM培地中に密度 5×10^5 で接種する。24時間増殖させた後、皿に新鮮な培地を添加し、3時間後に、リン酸カルシウム-DNA同時沈降法(前出のSambrookら)を用いて細胞をトランスフェクションする。要約すれば、3 μ gのDNAを混入し、緩衝カルシウム溶液と共に室温で10分間インキュベートする。等量の緩衝リン酸塩溶液を添加し、得られた懸濁液を室温で15分間インキュベートする。次いで、インキュベートした懸濁液を細胞に4時間適用し、除去し、15%グリセロール含有培地で細胞にショックを与える。3分後、細胞を培地で洗浄し、通常の増殖条件で24時間インキュベートする。ネオマイシン耐性を有する細胞を、G418(1mg/ml)含有10%FBS添加 α -MEM培地中で選択する。約2~3週間後にG418耐性細胞の個々のコロニーを単離し、クローン発生的に(clonally)選択し、

アッセイの目的で増殖させる。

【実施例】

【0361】

本発明に関連する例が下記に記載する。ほとんどの場合、代替技術を用いることができる。実施例は、説明を意図するものであり、本発明の範囲に限定または制限を加えるものではない。

【実施例1】

【0362】

合成

本明細書に記載された化合物の合成はPCT特許公開番号:WO 2008/064255;WO 2008/064265;及び米国特許出願公開番号:US 2009/0076046に記載された。当業者は、本明細書に記載された化合物および上記の特許出願に記載の手順を用いる、一般式I、Ia、Ib、Ig、IIk~IIa、IIp~IImおよびIIIに包含される化合物のすべてを容易に調製することができる。

【実施例2】

【0363】

結合アッセイ

結合アッセイは、当分野において知られている様々な方法などの様々な方法において実行することができる。例えば、上述したように、結合アッセイは、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)フォーマットを用いて、あるいはAlphaScreenを用いて実行することができる。

【0364】

別法として、TP結合部位に対する配位子の結合を測定することができるいかなる方法でも用いることができる。例えば、蛍光配位子を用いることができる。Flt3を結合した場合、放射された蛍光は偏光される。一旦阻害剤結合によって置き換えられたならば、偏光は減少する。

【0365】

競合結合アッセイによる化合物に対してIC₅₀の決定。(K_Iが阻害剤結合に対する解離定数であること;K_Dが基質結合に対する解離定数であることに留意)。このシステムについては、IC₅₀、阻害剤結合定数および基質結合定数は、下記式によって相互関係を有しうる:

$$K_I = \frac{IC_{50}}{1 + [L^*]/K_D}$$

。

放射標識された基質を用いる場合、少量の標識された基質がある場合のIC₅₀~K_Iである。

【実施例3】

【0366】

Flt3-ITDキナーゼ活性の細胞アッセイ

FLT3阻害剤は、ヒト急性骨髄性白血病において頻繁に観察される、内部タンDEM複製(ITD)を持った活性化されたFLT3対立遺伝子を内包する、ヒト混合型B骨髄単球性白血病由来細胞株であるMV-4-11細胞を用いて評価してもよい。MV-4-11細胞(ATCCカタログ# CRL-9591)。この細胞株増殖はFLT3-ITD活性に依存する。FLT3キナーゼ活性の阻害剤は、FLT3-ITD発癌性シグナル伝達を減少させるか、または除去して、細胞増殖の減少をもたらす。この阻害は、IC₅₀値を評価するための化合物濃度の関数として測定される。MV-4-11細胞を、10%のFBS(シグマカタログ#12306C)を補足されたIMDM(インビトロゲンカタログ#12440)の細胞培養培地の50 μl中、96ウェル細胞培養プレートのウェル当たり1x10⁴個の細胞で播種した。化合物を1 mMの濃度でDMSOに溶解し、合計8ポイントについて連続的に1:3希釈し、100 μlの細胞培養培地(最終濃度0.2% DMSO)中、10、3.3、1.1、0.37、0.12、0.041、0.014および0.0046 μMの最終濃度で細胞に加えた。陽性対照として、細胞をスタウロsporinでも処理した。細胞を37°C、5%CO₂にて3日間インキュベートした。CellTiter-Glo緩衝

液(プロメガ細胞生存率アッセイカタログ#G7573)および基質を室温に平衡化し、酵素/基質である組換えホタルルシフェラーゼ/ビートルルシフェリンを再構成した。細胞プレートを30分間室温に平衡化し、次いで、等量のCelltiter-Glo試薬を加えて溶解した。プレート振盪機上でプレートを2分間混合して、細胞を溶解し、次いで、室温で10分間インキュベートした。ウェル当たり0.1sを読むために変更された蛍光プロトコルを用いるVictor Wallac IIでプレートを読んだ。蛍光読み取り値は、化合物濃度の関数としての読み取り値が C_{50} 値を決定するために用いられるように細胞数と直接相関するATP含量を評価する。

【0367】

この細胞アッセイを用いて、MV-4-11細胞におけるFLT3-ITDリン酸化の阻害も評価した。増殖阻害アッセイのために記載した化合物を用いてサンプルを製造し、96ウェルのフラットクリアボトムブラックポリスチレン・ポリDリシンコーティングマイクロプレート(Corning #3667)において、ウェル当たり 2×10^6 細胞にてMV-4-11細胞のみを播種した。上述の化合物とともに細胞を37°Cにて1時間インキュベートし、次いで、培養培地を吸引によって除去し、30 μ lの溶解緩衝液(25 mMのトリスHCl、pH 7.5、150 mMのNaCl、5 mMのEDTA、1%のトリトンX100、5 mMのNaF、1 mMのバナジン酸ナトリウム、10 mMのベータグリセロリン酸塩、EDTAなし(Boehringer-Roche カタログ#1873580))を添加して細胞を溶解し、氷上に30分間置いた。細胞溶解液15 μ lのアリコートを取り、細胞シグナル伝達テクノロジーELISAプロトコル(カタログ#7206)PathScanRホスホFLT3(Tyr591)サンドイッチELISAキットにしたがって、85 μ lの希釈緩衝液でアリコートを希釈し、室温にて2時間インキュベートし、洗浄緩衝液で4回洗浄することによってアッセイした。検出抗体(100 μ l)をプレートに加え、サンプルを室温にて1時間インキュベートし、次いで、洗浄緩衝液で4回洗浄した。HRP抗ウサギ抗体(100 μ l)を加え、サンプルを室温にて30分間インキュベートし、次いで、洗浄緩衝液で4回洗浄した。安定化色原体(100 μ l)を加え、サンプルを室温にて15-20分間インキュベートし、次いで、洗浄緩衝液で4回洗浄した。停止液(100 μ l)を加え、サンプルをWallac Victorリーダーで450 nmにて読み取った。吸光度を化合物濃度に対してプロットし、 IC_{50} 濃度を決定した。

【実施例4】

【0368】

典型的なFlt3の生化学的アッセイプロトコル

FLT3触媒活性における化合物の効果を決定するために、組換え酵素およびAlphaScreen(商標)技術を用いるキナーゼアッセイが確立されている。キナーゼが触媒的に活性である場合、それらは、チロシン残基上のビオチニル化ペプチド基質をリン酸化する。AlphaScreen(商標)技術を用い、化合物がキナーゼの触媒活性に影響を及ぼす能力を定量的に測定することができる。AlphaScreen(商標)ストレプトアビジンドナービーズによってペプチド基質を固定し、チロシンキナーゼによるリン酸化を行って、抗ホスホチロシン(PY20)アクセプタービーズに結合することができる。680nmにてレーザー光線でこれらのビーズを励起し、一重項酸素を製造する。AlphaScreen(商標)抗ホスホチロシン(PY20)アクセプタービーズが極めて接近していない限り、この一重項酸素は急速にクエンチされ、その場合、近接シグナルを580nmにて測定することができる。触媒活性の存在下、非常に強い近接シグナルがある。選択的キナーゼ阻害剤は、ペプチド基質のチロシンリン酸化における減少を介して、この近接シグナルにおける減少に影響を及ぼす。

アッセイ	アッセイ緩衝液	停止/検出緩衝液
FLT3	25mMのHepes pH 7.5 5mMのMnCl ₂ 5mMのMgCl ₂ 0.01%のTween-20 1 mMのDTT	25mMのHepes pH 7.5、 5mMのMnCl ₂ 5mMのMgCl ₂ 0.01%のTween-20 0.3%のBSA 1 mMのDTT 100mMのEDTA

10

組換え酵素

酵素	商業的供給源
FLT3	Invitrogen #PV3182

基質

ポリ(Glu4-Tyr)ペプチド、ビオチン複合体[ビオチン-GG(EEEEY)₁₀EE]

UBI/ミリポア #12-440

最終濃度=30 nM

20

アデノシン三リン酸(ATP)

シグマ#A-3377

IC50決定=100 μMのための最終濃度

検出試薬

AlphaScreen(商標)ホスホチロシン(PY20)アッセイキット

パーキン-エルマー#6760601M

最終濃度=10 μg/ml

プロトコル

IC50

化合物をDMSOで20X最終濃度に希釈する。

30

384ウェル白色反応プレート(Corning #3705)の各ウェルに1 μlの化合物を添加する。

アッセイ緩衝液中、1.33X最終濃度にて、酵素およびポリ(Glu4-Tyr)ペプチド基質を混合する。

アッセイ緩衝液中、5X最終濃度にて、ATPを混合する。

反応プレートに、15 μLの酵素/基質混合物を添加する。

4 μLのATPを反応プレートに添加する。1分間遠心分離し、振とうして混合し、次いで、以下のとおりインキュベートする:

アッセイ	反応温度	反応時間
FLT3	室温	60分間

40

停止/検出緩衝液中、6X最終濃度にてストレプトアビジンドナービーズを混合する。

5 μLのストレプトアビジンドナービーズを反応プレートに添加する。1分間遠心分離し、振とうして混合し、次いで、室温にて20分間インキュベートする。

停止/検出緩衝液中、6X最終濃度にて抗ホスホチロシン(PY20)アクセプタービーズを混合する。

5 μLの抗ホスホチロシン(PY20)ビーズを反応プレートに添加する。

1分間遠心分離し、振とうして混合し、次いで、室温にて60分間インキュベートする。

Wallac EnVision-2103 Multilabel Readerでプレートを読み取る。

以下の表は、Flt3にある化合物の生化学アッセイデータを提供する。

50

化合物番号	FLT3 IC50 (μ M)
P-0233	< 0.01
P-0187	< 0.01
P-0234	< 0.01
P-0449	< 0.01
P-0181	< 0.1
P-0195	< 0.1
P-0429	< 0.1
P-0432	< 0.1
P-0232	< 0.1
P-0332	< 0.1
P-0282	< 0.1
P-0283	< 0.1
P-0370	< 0.1
P-0372	< 0.1
P-0442	< 0.1
P-0399	< 0.1
P-0326	< 0.1
P-0383	< 1
P-0433	< 1
P-0428	< 1
P-0284	< 1
P-0324	< 1
P-0427	< 1
P-0408	< 1
P-0380	< 1
P-0385	< 1
P-0415	< 1
P-0330	< 1
P-0391	< 10
P-0333	< 10

10

20

30

40

【0369】

化合物P-0001, P-0002, P-0003, P-0004, P-0005, P-0006, P-0007, P-0008, P-0009, P-0010, P-0011, P-0012, P-0013, P-0014, P-0015, P-0016, P-0017, P-0018, P-0020, P-0022, P-0024, P-0025, P-0026, P-0027, P-0028, P-0029, P-0030, P-0031, P-0032, P-0033, P-0035, P-0036, P-0037, P-0038, P-0039, P-0040, P-0041, P-0046, P-0049, P-0052, P-0053, P-0054, P-0055, P-0056, P-0057, P-0058, P-0059, P-0060, P-0061,

50

P-0062, P-0063, P-0064, P-0065, P-0066, P-0069, P-0071, P-0072, P-0073, P-0074, P-0075, P-0078, P-0082, P-0092, P-0093, P-0094, P-0095, P-0096, P-0097, P-0098, P-0099, P-0100, P-0101, P-0102, P-0103, P-0104, P-0105, P-0107, P-0108, P-0109, P-0111, P-0112, P-0113, P-0114, P-0115, P-0116, P-0118, P-0120, P-0121, P-0122, P-0123, P-0125, P-0126, P-0127, P-0128, P-0129, P-0131, P-0132, P-0138, P-0143, P-0144, P-0145, P-0148, P-0154, P-0156, P-0157, P-0159, P-0161, P-0163, P-0170, P-0171, P-0173, P-0174, P-0176, P-0177, P-0179, P-0180, P-0181, P-0182, P-0186, P-0187, P-0188, P-0190, P-0192, P-0193, P-0194, P-0195, P-0197, P-0199, P-0201, P-0203, P-0205, P-0206, P-0208, P-0211, P-0212, P-0213, P-0214, P-0215, P-0216, P-0217, P-0218, P-0219, P-0221, P-0222, P-0224, P-0225, P-0226, P-0228, P-0234, P-0237, P-0239, P-0240, P-0242, P-0243, P-0244, P-0245, P-0246, P-0252, P-0253, P-0255, P-0257, P-0258, P-0259, P-0260, P-0262, P-0263, P-0264, P-0265, P-0266, P-0267, P-0268, P-0269, P-0270, P-0271, P-0272, P-0273, P-0274, P-0275, P-0276, P-0277, P-0278, P-0279, P-0280, P-0281, P-0282, P-0283, P-0284, P-0285, P-0286, P-0287, P-0288, P-0289, P-0290, P-0291, P-0294, P-0297, P-0298, P-0301, P-0302, P-0303, P-0305, P-0306, P-0307, P-0308, P-0309, P-0311, P-0312, P-0313, P-0314, P-0316, P-0319, P-0320, P-0321, P-0322, P-0323, P-0324, P-0325, P-0326, P-0327, P-0328, P-0329, P-0330, P-0331, P-0332, P-0334, P-0336, P-0337, P-0338, P-0339, P-0340, P-0341, P-0342, P-0343, P-0344, P-0345, P-0346, P-0347, P-0348, P-0350, P-0351, P-0352, P-0354, P-0355, P-0356, P-0357, P-0358, P-0359, P-0361, P-0362, P-0363, P-0365, P-0366, P-0367, P-0368, P-0369, P-0370, P-0371, P-0372, P-0373, P-0375, P-0376, P-0377, P-0378, P-0379, P-0382, P-0383, P-0385, P-0387, P-0390, P-0392, P-0393, P-0394, P-0395, P-0396, P-0402, P-0404, P-0406, P-0407, P-0408, P-0409およびP-0412は、上記実施例 3 に記載したFlt3アッセイにおいて、1 μ M未満のIC₅₀を有する。

10

20

【0370】

インビボモデル系試験

インビボ試験のために、適当な動物モデル系を選んで使用することができる。例えば、多発性硬化症のためには、げっ歯動物実験的アレルギー性脳脊髄炎(EAE)が通例用いられる。このシステムは周知であり、例えば、Steinman, 1996, Cell 85:299-302およびSecora, 2000, J Exp. Med 5:813-821に記載され、この文献はその全体において参照することによって本明細書に援用される。

30

【0371】

同様に、他のモデル系を選択し、本発明において用いることができる。

【実施例 5】**【0372】**

ヒトFLT3-ITD+AML細胞株の増殖の阻害

式I、式Ia、式Ib、式Ig、式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、式IIf、式IIg、式IIh、式IIi、式IIj、式IIk、式IIl、式IIm、式IIIn、式IIo、式IIp、又は式IIIの化合物、そのすべての下位実施態様、化合物P-0001~P-0449および本明細書に記載のいずれかの化合物は、マイクロモル以下の値域の50%阻害濃度(IC₅₀)(~0.1-0.25 μ M)にて、ヒトFLT3-ITD+AML細胞株MV4;11およびMolm14の増殖を阻害することが見出された。本明細書に記載の化合物は、増殖阻害範囲と同様の用量反応にて、FLT3-ITDのリン酸化を阻害した。

40

【実施例 6】**【0373】**

FLT3-ITD突然変異体アイソフォームの阻害

式I、式Ia、式Ib、式Ig、式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、式IIf、式IIg、式IIh、式IIi、式IIj、式IIk、式IIl、式IIm、式IIIn、式IIo、式IIp、又は式IIIの化合物、そのすべての下位実施態様、化合物P-0001~P-0449および本明細書に記載のいずれかの化合物は、FLT3-ITDおよびAC220耐性FLT3-ITD突然変異体アイソフォームF691L、D835V/YおよびY

50

842C/Hで形質転換されたBaF3細胞の増殖を阻害することが見出された。本明細書に記載の化合物は、マイクロモル以下の濃度でBa/F3/FLT3-ITD細胞の増殖を阻害した。有望なことに、本明細書に記載の化合物は、同様の濃度にて、臨床的に関連するF691Lゲートキーパー突然変異を発現する細胞に対する活性を保持したが、評価した他のすべてのAC220耐性突然変異は、本明細書に記載の化合物に対する実質的な交差耐性を付与された。

【実施例7】

【0374】

AML療法のためのFLT3阻害剤

正常ドナー血漿、または濃度を増加させて式、式Ia、式Ib、式Ig、式II、式IIa、式IIb、式IIc、式IId、式IIe、式IIf、式IIg、式IIh、式IIi、式IIj、式IIk、式IIl、式IIm、式IIn、式IIo、式IIp、又は式IIIの化合物、そのすべての下位実施態様、化合物P-0001~P-0449および本明細書に記載のいずれかの化合物を加えたAML患者血漿、ならびに固形腫瘍からの操作していない定常状態血漿サンプルのいずれかにおいてMolm14細胞をインキュベートすることによって、変法血漿阻害アッセイを行った。下流タンパク質リボソームのS6を通してシグナル伝達するFLT3を評価するためのホスホ-特異的フローサイトメトリーを用いて、我々は、正常血漿および $\geq 10 \mu\text{M}$ の本明細書に記載の化合物ならびに固形腫瘍試験から得た血漿サンプルを含有するAML患者血漿の両方において、ほぼ最大のホスホ-S6の減少を観察した。

【0375】

本明細書に引用された特許および他の引用文献はすべて、本発明が関係する当業者のレベルを示し、あたかも引用文献がそれぞれその全体を参照することによって個々に組み込まれたのと同程度まで、それらは、表および図面を含めて、その全体において参照することによって本明細書に援用される。

【0376】

当業者は、本発明が、言及された目的および利点、ならびに内在する目的および利点を得られるように十分適合していることを容易に理解するであろう。好ましい実施態様の現在の代表として本明細書に記載された方法、変異体、及び組成物は、例示であって、本発明の範囲を制限することを意図するものではない。当業者は、発明の精神内に包含され、請求項の範囲によって規定される変更および他の用途を思いつくことができるであろう。

【0377】

置換および変更を変化させることが、本発明の範囲および精神から逸脱することなく本明細書に開示する本発明のためになされうことは、当業者には容易に明らかであろう。例えば、変化は、さらなる式I、II又はIIIの化合物およびそのすべての下位実施形態を提供するようになされることができ、および／または様々な投与方法を用いることができる。したがって、そのような追加的な実施態様は、本発明の範囲および後記請求の範囲に包含される。

【0378】

本明細書に説明的に記載された本発明は、本明細書に特別に開示されていない要素または限定がない場合でも実施されてよい。採用されている用語および表現は、記述の用語として使用され、限定の用語ではない。そして、このような用語および表現の使用において、示されかつ記載される特徴もしくはその部分の等価物を排除する意図はなく、様々な変更が、請求される本発明の範囲内で可能であることが認識される。このように、本発明は、好ましい実施態様および任意の特徴によって特に開示されているが、本明細書に開示する概念の変更および変化が、当業者によって再分類されてもよいこと、およびこのような変更および変化が、添付の請求の範囲によって定義される発明の範囲にあるとみなされることを理解すべきである。

【0379】

さらに、本発明の特徴または態様が、マーカッシュ群またはその他の代替物の群形成に関して、記載される場合、当業者は、本発明がマーカッシュ群またはその他の群の個々のメンバーまたはメンバーの亜群に関して記載されることを理解するであろう。

【0380】

また、他に特記しない限り、実施形態のための様々な数値が提供される場合、追加的な実施態様は、範囲の終点として、いずれかの2つの異なる値をとることによって記載される。このような範囲もまた、記載された本発明の範囲に包含される。

【0381】

したがって、追加の実施態様は発明の範囲および後記請求の範囲に包含される。

【0382】

配列表

配列番号:1 配列 NP_004110.2

MPALARDGGQLPLLVVFSAMIFGTITNQDLPVICKVLINHKND

10

SSVGKSSSYPMVSESPEDLGCALRPQSSGTVYEEAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNIS

CLWVFKHSSLNCQPHFDLQNRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTVSI

RNTLLYLRRPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKKEE

KVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPLFLKVGEPWLWIRCKAVH

VNHGFLTWELNKALEEGNYFEMSTYSTNRTMIRILFAFVSSVARNDTGYTCSSSK

HPSQSALVTIVEKGFINATNSSEIDYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTFSRKSFPC

EQKGLDNGYSISKFCNHKHQGEYIFHAENDDAQFTKMFTLNIRRKQPVLAEASASQA

SCFSDGYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVFGQWSSSTLNMSEAIK

GFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGFPFIQDNISFYATIGVCLLFIVVLTLLICHKY

KKQFRYESQLQMVQVTGSSDNEYFYVDFR眼YDLKWEFPRENLEFGKVLGSGAFGKV

20

MNATAYGISKTGVSIQVAVKMLKEKADSSEREALMSELKMMTQLGSHENIVNLLGACT

LSGPYILIFEYCCYGDLLNLYLRSKREKFHRTWTEIFKEHNFSFYPTFQSHPNSSMPGS

REVQIHPDSQISGLHGNSFHSEDEI眼NQKRLEEEEDLNVLTFEDLLCFAYQVAKG

MEFLEFKSCVHRDLAARNVLVTHGKVVKICDFGLARDIMSDSNVVRGNARLPVKWMA

PESLFEGIYTIKSDVWSYGILLWEIFSLGVNPYPGIPVDANFYKLIQNGFKMDQPFYA

TEEIYIIMQSCWAFDSRKRPSFPNLTSLGCLADAEEMYQNVDGRVSECPHTYQNR

RPFSREMDLGLLSPQAQVEDS

配列番号:2 配列 NM_44119

1 acctgcagcg cgaggcgcg cgctccaggc ggcatcgcg ggctgggccc gcgcggcctg

61 gggaccccg gctccggagg ccatgccggc gtggcgcgcg gacggcgggc agctgccgct

30

121 gctcgttggt ttttctgcaa tgatatgttg gactattaca aatcaagatc tgcctgtgat

181 caagtgtgtt ttaatcaatc ataagaacaa tgattcatca gtggggaagt catcatcata

241 tcccatggta tcagaatccc cggaagacct cgggtgtgcg ttgagacccc agagctcagg

301 gacagtgtac gaagctgccg ctgttggaagt ggatgtatct gcttccatca cactgcaagt

361 gctggctgac gccccaggga acatttctct tctctgggtc ttaagcaca gctccctgaa

421 ttgccagcca cattttgatt taaaaacag aggagtgtgt tccatggta ttttgaaaat

481 gacagaaacc caagctggag aatacctact ttttattcag agtgaagcta ccaattacac

541 aatattgttt acagttagta taagaaatac cctgctttac acattaagaa gaccttactt

601 tagaaaaatg gaaaaccagg acgccctggt ctgcataatc gagagcggtc cagagccgat

661 cgtggaatgg gtgctttgcg attcacaggg ggaaagctgt aaagaagaaa gtccagctgt

40

721 tgttaaaaag gaggaaaaag tgcttcatga attatttggg acggacataa ggtgctgtgc

781 cagaaatgaa ctgggcaggg aatgcaccag gctgttcaca atagatctaa atcaaaactc

841 tcagaccaca ttgccacaat tatttcttaa agtaggggaa cccttatgga taaggtgcaa

901 agctgttcat gtgaaccatg gattcgggct cacctgggaa ttagaaaaca aagcactcga

961 ggagggaac tactttgaga tgagtaccta ttcaacaaac agaactatga tacggattct

1021 gtttgccttt gtatcatcag tggcaagaaa cgacaccgga tactacactt gttcctcttc

1081 aaagcatccc agtcaatcag ctttggttac catcgtagaa aagggtatta taaatgctac

1141 caattcaagt gaagattatg aaattgacca atatgaagag ttttgttttt ctgtcaggtt

1201 taaagcctac ccacaaatca gatgtacgtg gaccttctct cgaaaatcat ttccttgtga

1261 gcaaaagggt cttgataacg gatacagcat atccaagttt tgcaatcata agcaccagcc

50

1321 aggagaatat atattccatg cagaaaatga tgatgcccaa tttaccaaaa tgttcacgct
 1381 gaatataaga aggaaacctc aagtgtctgc agaagcatcg gcaagtcagg cgtcctgttt
 1441 ctcggaatgga tacccattac catcttggac ctggaagaag tgttcagaca agtctcccaa
 1501 ctgcacagaa gagatcacag aaggagtctg gaatagaaag gctaacagaa aagtgtttgg
 1561 acagtgggtg tcgagcagta ctctaaacat gagtgaagcc ataaaagggt tcctgtgtcaa
 1621 gtgtgtgtgca tacaattccc ttggcacatc ttgtgagacg atccttttaa actctccagg
 1681 ccccttccct ttcattcaag acaacatctc attctatgca acaattggtg tttgtctcct
 1741 cttcattgtc gttttaaccc tgctaatttg tcacaagtac aaaaagcaat ttaggtatga
 1801 aagccagcta cagatggtac aggtgaccgg ctctcagat aatgagtact tctacgttga
 1861 tttcagagaa tatgaatatg atctcaaag ggagtttcca agagaaaatt tagagtttgg
 1921 gaaggtacta ggatcaggtg cttttggaaa agtgatgaac gcaacagctt atggaattag
 1981 caaaacagga gtctcaatcc aggttgccgt caaaatgctg aaagaaaaag cagacagctc
 2041 tgaaagagag gcactcatgt cagaactcaa gatgatgacc cagctgggaa gccacagagaa
 2101 tattgtgaac ctgctggggg cgtgcacact gtcaggacca atttacttga tttttgaata
 2161 ctgttgctat ggtgatcttc tcaactatct aagaagtaaa agagaaaaat ttcacaggac
 2221 ttggacagag attttcaagg aacacaatth cagtttttac cccactttcc aatcacatcc
 2281 aaattccagc atgcctggtt caagagaagt tcagatacac cggactcgg atcaaatctc
 2341 agggcttcat gggaattcat ttactctga agatgaaatt gaatatgaaa accaaaaaag
 2401 gctggaagaa gaggaggact tgaatgtgct tacatttgaa gatcttcttt gctttgcata
 2461 tcaagttgcc aaaggaatgg aatttctgga atttaagtcg tgtgttcaca gagacctggc
 2521 cgccaggaac gtgcttgtca cccacgggaa agtggatgaag atatgtgact ttggattggc
 2581 tcgagatata atgagtgatt ccaactatgt tgcaggggc aatgcccgtc tgcctgtaaa
 2641 atggatggcc cccgaaagcc tgtttgaagg catctacacc attaagagtg atgtctggtc
 2701 atatggaata ttactgtggg aaatcttctc acttgggtgtg aatccttacc ctggcattcc
 2761 ggttgatgct aacttctaca aactgattca aaatggattt aaaatggatc agccatttta
 2821 tgctacagaa gaaatataca ttataatgca atcctgctgg gcttttgact caaggaaacg
 2881 gccatccttc cctaatttga ctctgttttt aggatgtcag ctggcagatg cagaagaagc
 2941 gatgtatcag aatgtggatg gccgtgtttc ggaatgtcct cacacctacc aaaacaggcg
 3001 acctttcagc agagagatgg atttggggct actctctccg caggctcagg tcgaagattc
 3061 gtagaggaac aatttagttt taaggacttc atccctccac ctatccctaa caggctgtag
 3121 attaccaaaa caagattaat ttcatcacta aaagaaaatc tattatcaac tgcgtcttca
 3181 ccagactttt ctctagaagc tgtctgcgtt tactcttgtt ttcaaaggga cttttgtaaa
 3241 atcaaatcat cctgtcacaa ggcaggagga gctgataatg aactttattg gagcattgat
 3301 ctgcatccaa ggcttctca ggctggcttg agtgaattgt gtacctgaag tacagtatat
 3361 tcttgtaaat acataaaaca aaagcatttt gctaaggaga agctaatatg attttttaag
 3421 tctatgtttt aaaataatat gtaaattttt cagctattta gtgatatatt ttatgggtgg
 3481 gaataaaatt tctactacag aattgcccct tattgaatta tttacatggt ataattaggg
 3541 caagtcttaa ctggagtca cgaacccct gaaattgtgc acctatagcc acctacacat
 3601 tccttccaga gcacgtgtgc ttttacccea agatacaagg aatgtgtagg cagctatggt
 3661 tgtcacagcc taagatttct gcaacaacag gggttgtatt gggggaagt t tataatgaat
 3721 aggtgttcta ccataaagag taatacatca cctagacact ttggcggcct tcccagactc
 3781 agggccagtc agaagtaaca tggaggatta gtattttcaa taaagttact cttgtcccca
 3841 caaaaaaa

10

20

30

40

【配列表】

0006113151000001.app

フロントページの続き

- (72)発明者 チャオ・ジャン
アメリカ合衆国94556カリフォルニア州モラガ、スプリングフィールド・プラザ397番
- (72)発明者 ギデオ・ボラグ
アメリカ合衆国94563カリフォルニア州オリンダ、アリス・レイン168番
- (72)発明者 ガストン・ハベッツ
アメリカ合衆国94523カリフォルニア州プレザント・ヒル、ベアトリス・ロード410番
- (72)発明者 ジャン・ジアジョン
アメリカ合衆国94404カリフォルニア州フォスター・シティ、フォスター・シティ・ブルバード888番、アパートメント・キュー4
- (72)発明者 プラバ・エヌ・イブラヒム
アメリカ合衆国94040カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ルービッチ・ドライブ3380番
- (72)発明者 グオシエン・ウ
アメリカ合衆国94404カリフォルニア州フォスター・シティ、チェサピーク・アベニュー489番

審査官 近藤 政克

- (56)参考文献 国際公開第2011/057022 (WO, A1)
特表2010-510321 (JP, A)
治療学, 2010年, 44(12), p.1405-1408

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 31/444
A61P 35/02
A61P 43/00
CAplus/MEDLINE (STN)