

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4895811号
(P4895811)

(45) 発行日 平成24年3月14日 (2012. 3. 14)

(24) 登録日 平成24年1月6日 (2012. 1. 6)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 207/40 (2006. 01)

C O 7 D 207/40

C O 7 D 231/38 (2006. 01)

C O 7 D 231/38

A

C O 7 D 239/47 (2006. 01)

C O 7 D 231/38

Z

C O 7 D 249/12 (2006. 01)

C O 7 D 239/47

Z

C O 7 D 253/06 (2006. 01)

C O 7 D 249/12

5 O 8

請求項の数 7 (全 231 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-526272 (P2006-526272)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月10日 (2004. 9. 10)
 (65) 公表番号 特表2007-505127 (P2007-505127A)
 (43) 公表日 平成19年3月8日 (2007. 3. 8)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/029372
 (87) 国際公開番号 W02005/023761
 (87) 国際公開日 平成17年3月17日 (2005. 3. 17)
 審査請求日 平成19年9月6日 (2007. 9. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/502, 569
 (32) 優先日 平成15年9月11日 (2003. 9. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/531, 234
 (32) 優先日 平成15年12月18日 (2003. 12. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 506083372
 ケミア, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
 ニア州 サン ディエゴ, オバーリン ド
 ライブ 5 8 7 1, スウィート 1 0 0
 (74) 代理人 230104019
 弁護士 大野 聖二
 (74) 代理人 100106840
 弁理士 森田 耕司
 (74) 代理人 100105991
 弁理士 田中 玲子
 (74) 代理人 100114465
 弁理士 北野 健

最終頁に続く

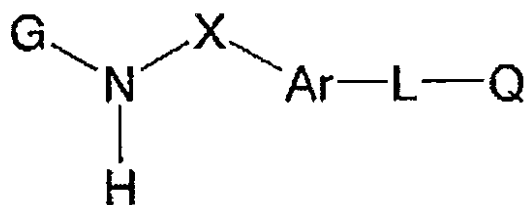
(54) 【発明の名称】 サイトカイン阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I A :

【化 1】



IA

〔式中、

X は、C (O) であり；

G は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、またはピリジニルであり；ここで、G は、1 またはそれ以上の R¹、R² または R³ で置換されており；

A r は、- (Y) - (C₀ - ₃ アルキル) - (二環アリール) であり、ここで、二環アリ

ールは、ナフチルまたはテトラヒドロナフチルであり、および A_r は、1 またはそれ以上の R^4 または R^5 で任意に置換されていてもよく；ただし、二環アリールは 1, 1, 4, 4-テトラメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチルではなく；

Y は、 $-C(O)-$ であり；

L は、共有結合、 C_1-C_9 アルコキシ、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ であり；

各 m は、独立して、0, 1 または 2 であり；

Q は、モルホリノ、ピペラジニル、ピリミジニルまたはピリジニルであり、これらはそれぞれ 1 またはそれ以上の R^{2-7} で任意に置換されていてもよく；

各 R' は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の $(C_{0-4}$ アルキル) $-(C_{6-10}$ アリール) または置換または未置換の $(C_{0-4}$ アルキル) $-(5-10$ 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^1 は、独立して、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキルであり；

各 R^2 , R^4 および R^5 は、独立して、 F , Cl , Br , I , シアノ、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の $5-10$ 員のヘテロアリール、 $-OR'$, $-OR^6$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'_2$, $-NR'_2$, $-NO_2$, $-S(O)_mR''$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)NR'R'$, $-NR'C(S)NR'R'$, $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ であり；

各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールまたは置換または未置換の $(C_{0-4}$ アルキル) $-(5-10$ 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^3 は、独立して、 $R^{2-3}R^{2-4}N-C(O)-$, $R^{2-0}-C(O)-NR^{2-1}$ または OR^{2-2} であり；

各 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく R^{2-6} で任意に置換されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各 R^{2-6} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- $(C_{0-4}$ アルキル) アミノであり；

R^{2-0} は、置換または未置換の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリル、 OR' または NR'_2 であり；

R^{2-1} は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；および

各 R^{2-2} , R^{2-3} および R^{2-4} は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-10} アルキル（ここで、 C_{1-10} アルキルには、1 またはそれ以上の O , N または S が任意に割り込んでいてもよい）、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリルであり；または、 R^{2-3} および R^{2-4} は、一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく；

各 R^{2-7} は、独立して、 F , Cl , Br , I , シアノ、 $-C(O)R'$, $-C(O)NR'_2$, $-C(O)OR'$, $-OR'$, $-NR'R'$, $-SiR'_3$, $-S(O)_mR'$, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、 N , O , $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の $3-11$ 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

ただし、 A_r が $-(Y)-($ 二環アリール) であり、 G が $N-($ 置換または未置換のフェニル) $-$ ピラゾリルであるとき、ピラゾリルは、さらに 1 またはそれ以上の R^1 , R^2 または R^3 で置換されており；および

10

20

30

40

50

I AはN-(4-クロロ-3-メチル-イソチアゾール-5-イル)-2-[2-(2,2-ジメチルプロピル)-ベンゾオキサゾール-5-イル]-2-オキソアセトアミドではない]

を有する化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

各R¹は、独立して、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく1-3個のC₃₋₁₀シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル（このそれぞれは、1-5個のハロゲンで任意に置換されていてもよい）で任意に置換されていてもよいC₃₋₁₀の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₅₋₈シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₃アルコキシおよびNH₂C(O)またはモノ-またはジ-（C₁₋₃アルキル）アミノカルボニルである、請求項1記載の化合物。

10

【請求項3】

各R²は、独立して、-NR'SO₂R", -Cl, -Br, -F, -C(O)-NR'₂, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₆アルキル、-NR'₂, または-O R'である、請求項1記載の化合物。

20

【請求項4】

各R³は、独立して、1, 2, または3個の-F, -Clで任意に置換されていてもよい、置換または未置換のC₁₋₆分枝鎖または非分枝鎖のアルキルまたは置換または未置換のC₁₋₄アルコキシフェニルまたはピリジニルである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

N-(5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシーフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

30

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシーフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

40

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-クロロ-2-メトキシーフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[

50

7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-安息香酸;

N-(2-ベンゼンスルホニル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-ベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(4-スルファモイル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-{4-[2-(2R,6R)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル]-エトキシ}-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド;

10

20

30

40

50

N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [7-クロロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (2-アセチル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (3, 4-ジメチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-シクロヘキシル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-オキソ-2- (4-ピリジン-3-イル-ナフタレン-1-イル) -アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-2- {4- [2- (3-オキソ- [1, 4] ジアゼピン-1-イル) -エチル] -ナフタレン-1-イル} -アセトアミド;

N- (2, 5-ジメチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

ピロリジン-1-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -フェニル) -アミド;

N- (3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-オキソ-2- {4- [2- ((S) -1-フェニル-エチルアミノ) -ピリミジン-4-イルアミノ] -ナフタレン-1-イル} -アセトアミド;

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ベンズアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -フェニル) -ベンズアミド;

5-tert-ブチル-N-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ベンズアミド;

N- [5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- (2-メトキシ-アセチルアミノ) -フェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-イソプロポキシ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- [5-tert-ブチル-2- (3, 4-ジメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

10

20

30

40

50

1- (2-アミノ-4-tert-ブチル-6- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -フェニル) -ピリジニウム;

N- (5-tert-ブチル-2-イソプロポキシーフェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;
5-tert-ブチル-2-メトキシ-N- (2-メトキシ-エチル) -3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ベンズアミド;

N- (5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

10

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -フェニル) -カルバミン酸メチルエステル;

3-tert-ブチル-5- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ピラゾール-1-カルボン酸アダマンタン-1-イルアミド;

5-tert-ブチル-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -チオフエン-2-カルボン酸アミド;

20

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- {4- [2- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -エチル] -ナフタレン-1-イル} -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

3-tert-ブチル-5- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルアミド;

3-tert-ブチル-5- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ピラゾール-1-カルボン酸アミド;

30

N-アリル-5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ベンズアミド;

N- (3-アセチルアミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- [3- (4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル) -5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

40

2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-N- (2-フェニル-シクロプロピル) -アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル) -2- [4- (6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- {4- [2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -ナフタレン-1-イル} -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセ

50

トアミド；

N- (4-tert-ブチル-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル) -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-2-(3, 5-ジクロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-{4-[2-(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル]-エトキシ}-ナフタレン-1-イル} -2-オキソ-アセトアミド；

10

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-フェニルメタンスルホニルアミノ-フェニル) -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-2-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -アセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-2-(3-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-2-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

20

N- (5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；

[(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル) -メタンスルホニルアミノ] -酢酸エチルエステル；

30

N- [5-tert-ブチル-2-(2, 5-ジクロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

N- (2-プロモ-5-トリフルオロメチル-フェニル) -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-N-シクロペンチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；

N- [5-tert-ブチル-2-(モルホリン-4-カルボニル)-チオフエン-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

40

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-3-(3, 3-ジエチル-ウレイド)-2-メトキシ-フェニル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]

50

] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (2 - ベンジル - 5 - t e r t - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2 - [4 - (2 - ピペラジン - 1 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - アセトアミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

(5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - { 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセチルアミノ } - フェニル) - カルバミン酸イソプロピルエステル ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - [3 - (3 - アリル - ウレイド) - 5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

5 - t e r t - ブチル - N , N - ジエチル - 2 - メトキシ - 3 - { 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセチルアミノ } - ベンズアミド ;

N - (3 - t e r t - ブチル - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - [5 - t e r t - ブチル - 2 - (6 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - [5 - t e r t - ブチル - 2 - (4 - ウレイド - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - ピリジン - 4 - イルオキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - アセトアミド ;

N - [5 - t e r t - ブチル - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - [3 , 5 - ビス - (1 , 1 - ジメチル - プロピル) - 2 - メトキシ - フェニル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (3 - アミノ - 5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - [5 - t e r t - ブチル - 3 - (2 - ジメチルアミノ - アセチルアミノ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - エトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

10

20

30

40

50

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸2-メトキシ-エチルエステル;

N-(4-プロモ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[8-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸ジメチルアミド;

N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-ベンゼンスルホニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-ジエチルアミノ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-{4-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-{4-[2-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ナフタレン-1-イル}-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-ニトロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]

10

20

30

40

50

－2－オキソ－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－[3－クロロ－4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－フェニル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－（3－ベンゼンスルホニルアミノ－5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル）－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

3－tert－ブチル－5－{2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセチルアミノ}－ピラゾール－1－カルボン酸シクロヘキシルアミド；

N－[5－tert－ブチル－2－メトキシ－3－（2，2，2－トリフルオロ－エタンスルホニルアミノ）－フェニル]－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

（5－tert－ブチル－2－メトキシ－3－{2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセチルアミノ}－フェニル）－カルバミン酸2－ジメチルアミノ－エチルエステル；

N－（5－tert－ブチル－3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシ－フェニル）－2－[7－フルオロ－4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－イソオキサゾール－3－イル）－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－ピリジン－4－イルアミノ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－[5－tert－ブチル－2－（3－メトキシ－フェニル）－2H－ピラゾール－3－イル]－2－[4－（2－ジメチルアミノ－ピリミジン－4－イルアミノ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－（2－クロロ－5－トリフルオロメチル－フェニル）－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－（3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシ－5－メチル－フェニル）－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－（3，5－ジ－tert－ブチル－2－ヒドロキシ－フェニル）－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－ナフタレン－1－イル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル）－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－ピリミジン－4－イルアミノ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

5－tert－ブチル－2－メトキシ－3－{2－[4－（2－モルホリン－4－イル－ピリミジン－4－イルアミノ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセチルアミノ}－ベンズアミド；

N－[2－（4－アセチル－フェニル）－5－tert－ブチル－2H－ピラゾール－3－イル]－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－[5－tert－ブチル－3－（カルバモイルメチル－メタンスルホニルアミノ）－2－メトキシ－フェニル]－2－ナフタレン－1－イル－2－オキソ－アセトアミド；

N－[2－（4－アミノ－フェニル）－5－tert－ブチル－2H－ピラゾール－3－イル]－2－[4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

10

20

30

40

50

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル;

N-(5-tert-ブチル-2-イソブトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(4-tert-ブチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-メチルベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

10

N-[5-tert-ブチル-2-(2,3-ジメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(4-ニトロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

20

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-N-ピリジン-2-イルベンズアミド;

N-[5-tert-ブチル-3-(3,3-ジメチルウレイド)-2-メトキシフェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

5-tert-ブチル-3-{2-[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-2-メトキシベンズアミド;

30

N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-3-(3-イソプロピルウレイド)-2-メトキシフェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(3-アミノ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

40

2-{4-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3,4-ジクロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-

50

- イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - [5 - tert - ブチル - 2 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ; 10
- N - [5 - (1, 1 - ジメチル - ブチル) - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - (5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - {4 - [2 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イル} - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [8 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ; 20
- 5 - tert - ブチル - N - フラン - 2 - イルメチル - 2 - メトキシ - 3 - {2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセチルアミノ} - ベンズアミド ;
- N - [5 - tert - ブチル - 2 - (3 - トリフルオロメチル - ベンゾイル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - [5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ; 30
- N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2 - {4 - [2 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イル} - アセトアミド ;
- 2 - {4 - [2 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - エチル] - ナフタレン - 1 - イル} - N - (5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - (5 - tert - ブチル - 2 - フェニルアセチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ; 40
- N - (5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - オキソ - 2 - {4 - [2 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - イル) - エトキシ] - ナフタレン - 1 - イル} - アセトアミド ;
- N - [5 - tert - ブチル - 2 - (3 - ウレイド - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- N - [5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (3 - オキソ - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
- 3 - tert - ブチル - 5 - {2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナ

フタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸プロピルアミド;

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-{4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド;

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-N-プロピル-ベンズアミド;

N-(5-イソプロピル-2-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸ピリジン-3-イルメチルエステル;

N-(3,5-ジ-tert-ブチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(2,3-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[3,5-ビス-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-ヒドロキシー-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-N-イソプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-ジエチルアミノメチル-2-ヒドロキシー-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(4-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトア

10

20

30

40

50

ミド；

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸メチルアミド；

N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(2, 5-ジ-tert-ブチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-(1S, 2R)-2-フェニル-シクロプロピル)-アセトアミド；

N-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-[2-(4-ブロモ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-メチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(2, 5-ジ-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-N-エチル-2-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-エトキシ-3-メタンシルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

2-{4-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-N-エチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-安息香酸；

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸アミド；

2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オ

10

20

30

40

50

キソ-N-m-トリル-アセトアミド；

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル；

N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(5-イソプロピル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

10

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(2-ベンゾイル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-チオフェン-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

20

N-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-[5-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-3-{2-[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-N-シクロプロピル-2-メトキシ-ベンズアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-{4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド；

30

N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(4-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-[2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸アミド；

40

5-tert-ブチル-N-イソブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；

N-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；

50

N- [5-tert-ブチル-3- (イミダゾール-1-カルボニル)-2-メトキシ-フェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- [5-tert-ブチル-2- (2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

3-tert-ブチル-5- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ピラゾール-1-カルボン酸イソプロピルアミド;

N- [2- (3-アミノ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

3-tert-ブチル-5- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ピラゾール-1-カルボン酸フェニルアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-オトリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -チオフェン-2-カルボン酸アミド;

N- [5-tert-ブチル-2- (2, 4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル) -2- [4- (3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- [5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- (プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- [5-tert-ブチル-2- (3-シアノ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-フェニルアセチルアミノ-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

5-tert-ブチル-3- {2- [4- (2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -チオフェン-2-カルボン酸アミド;

N- (3-メタンスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-オキソ-2- {4- [2- ((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ] -ナフタレン-1-イル} -アセトアミド;

10

20

30

40

50

N-〔5-tert-ブチル-2-(4-シアノフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセチルアミノ}-フェニル)-イソブチルアミド；

N-〔5-tert-ブチル-2-(4-メチルベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミド；

N-〔5-tert-ブチル-2-(2-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミド；

N-〔5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル〕-2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミド；

N-〔5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル〕-2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2-{4-[6-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル}-アセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-〔4-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-〔4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-3-イル-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド；および

N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-3-イル-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド

から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

化合物は、N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミドである、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

化合物は、N-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-〔4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル〕-2-オキソアセトアミドである、請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連する出願の相互参照

本出願は、米国特許仮出願60/502,569(2003年9月11日出願)、米国特許仮出願60/531,234(12月18日出願2003年)、米国特許仮出願No.60/575,704(5月28日出願2004年)、および米国特許仮出願60/585,012(6月2日出願2004年)に基づく優先権を主張する。これらの全内容を本明細書の一部としてここに引用する。

10

20

30

40

50

【0002】

発明の分野

本発明は、サイトカイン阻害剤として有用な低分子量化合物およびその組成物、およびその製造に関する。本発明はさらに、サイトカイン媒介性疾病を予防および治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

腫瘍壊死因子- α (TNF- α) およびインターロイキン-1 (IL-1) は、感染因子および他の細胞ストレスに伴う炎症性応答を媒介するプロ炎症性サイトカインである。IL-1およびTNF- α などのサイトカインの過剰な産生は、多くの炎症性疾病、例えば、慢性関節リウマチ (RA)、クローン病、炎症性大腸疾患、多発性硬化症、エンドトキシンショック、骨粗鬆症、アルツハイマー病、うっ血性心不全、および乾癬等の進行の基礎であると考えられている (Dinarello, C. A. et al., Rev. Infect. Diseases 1984, 6:51; Salituro et al., Curr. Med. Chem. 1999, 6:807-823; Henry et al., Drugs Fut. 1999, 24:1345-1354)。これらの状態において、薬剤による介在の可能性のために許容されている治療方法は、プロ炎症性サイトカイン、例えば、TNF- α (TNFaとも称される) およびインターロイキン-1 β (IL-1b) の低減である。

【0004】

臨床試験からの最近のデータは、慢性関節リウマチ、クローン病、若年性慢性関節炎および乾癬性関節炎の治療用に、サイトカインの蛋白質アンタゴニスト、例えば、可溶性TNFaレセプター融合蛋白質 (エタネルセプト) (Morel and et al., Ann. Intern. Med. 1999, 130:478-486) またはモノクローナルTNFa抗体 (Enbrel) を使用することを支持している (Rankin et al., Br. J. Rheumatol. 1995, 34:334-342; Galadari et al. Int J Dermatol. 2003, 42:231-7; Reimold, Am J Med Sci. 2003 325 (2):75-92)。すなわち、サイトカイン、例えば、TNFaおよびIL-1bの効果を阻害するかまたはアンタゴナイズする小分子は、慢性関節リウマチ、クローン病、若年性慢性関節炎および乾癬性関節炎の治療に有益であると予測される。

【0005】

IL-1は、変形性関節症を有する患者の滑液および軟骨マトリクス関節において検出される。IL-1アンタゴニストは、関節炎の種々の実験モデルにおいて、軟骨マトリクス成分の分解を軽減することが示されている (Chevalier, Biomed Pharmacother. 1997, 51:58)。

【0006】

IL-1レセプターアンタゴニストはヒトで評価されている (Bresnihan et al., Arthritis Rheum. 1998, 41:2196-2204)。慢性関節リウマチ (Antril, Amgen) の治療について効力が示されている。IL-1レセプターアンタゴニストはまた、敗血症性ショック症候群を有する患者のあるグループで死亡率を低下させることが示された (Dinarello, Nutrition 1995, 11:492)。

【0007】

IL-1およびTNFa等のサイトカインは、一酸化窒素 (NO) 産生の強力な刺激剤である。NOは心血管ホメオスタシス、神経伝達、免疫機能のメディエータであり、骨のリモデリングの調節剤であって、骨芽細胞および破骨細胞に影響を及ぼす (van't Hof, Immunology 2001, 103 (3):255-61 Evans, et al., J. Bone Miner. Res. 1996, 11:300)。

【0008】

IL-1はまた、インスリン依存性糖尿病の顕著な特徴の1つであるベータ細胞の破壊と関連づけられている。他の因子もベータ細胞の傷害を媒介しうるが、IL-1は、シクロオキシゲナーゼII (COX-2) および誘導可能NOシンターゼに及ぼす影響を介してこのプロセスに関与する (McDaniel et al., Proc Soc Exp Biol Med. 1996, 211:24)。

【0009】

IL-1は、ラットにおいてブドウ膜炎を誘導することが示されており、これはIL-1ブロッカーにより阻害することができた (Xuan et al., J. Ocular Pharmacol. and Ther. 1998, 14:31)。IL-1, TNFα およびGM-CSF等のサイトカインは、急性骨髄性白血球病芽球の増殖を刺激することが示されている (Bruserud, Leukemia Res. 1996, 20:65)。IL-1は、刺激性接触皮膚炎およびアレルギー性接触皮膚炎の両方の発達に必須であることが示されている。経皮的感作は、アレルゲンが皮膚に接触する前に抗IL-1モノクローナル抗体を投与することにより予防することができる (Muller, et al., Am J Contact Dermat. 1996, 7:177)。IL-1ノックアウトマウスから得られたデータは、発熱におけるこのサイトカインの重要な関与を示す (Kluger et al., Clin Exp Pharmacol Physiol. 1998, 25:141)。種々のサイトカイン、例えば、TNFα, IL-1, IL-6およびIL-8は、発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、細胞代謝亢進および多数の内分泌および酵素反応などのありふれた急性期反応を開始させる (Beisel, Am J Clin Nutr. 1995, 62:813)。これらの炎症性サイトカインは、外傷または病原性生物の侵入の後、すみやかに産生される。

【0010】

ライノウイルスは種々のプロ炎症性サイトカイン、主としてIL-8の産生を誘発し、このことにより、急性鼻炎等の症候性の病気が生ずる (Winther et al., Am J Rhinol. 1998, 12:17)。

【0011】

サイトカイン阻害剤はまた、誘導性COX-2 (炎症に関与する酵素) をブロックすると予測されている (M. K. O'Banion et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89:4888)。サイトカイン阻害剤、例えば、IL-1レセプターアンタゴニスト (IL-1ra) は、COX-2阻害剤 (NSAIDs等) が用いられる疾病に対して効力を示すと予測される。これらの疾病としては、限定されないが、炎症性疾病、慢性の痛みおよび心血管疾病が挙げられる。

【0012】

いくつかのサイトカインは、炎症性大腸疾患 (IBD) 状態において上昇することが知られている。IBDを有する患者において、IL-1とIL-1raのアンバランスが記載されている。IL-1raの不十分な産生は、少なくとも部分的には、IBDの病因に寄与している (Cominelli, et al. Aliment Pharmacol. Ther. 1996, 10:49)。

【0013】

アルツハイマー病患者においては、海馬領域全体にわたるベータアミロイド蛋白質沈着、神経細線維もつれおよびコリン作用不全が観察される。サイトカイン、例えばIL-1および/またはTNFαのレベルの維持は、少なくとも部分的には、アルツハイマー病患者の脳障害の原因である (Grammas, Neurobiol. Aging 2001, 22(6):837-42; Rempel, J. Neurochem. 2001, 78(3):640-645)。

【0014】

サイトカイン、例えばTNFαおよびIL-1はまた、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染および急性炎症性事象の病因における関与が示唆されている (Kreuzer, C

10

20

30

40

50

lin. Exp. Immunol. 1997, 109 (1) : 54-58; Baqui, Immunopharmacol Immunotoxicol 2000, 22 (3) : 401-421) 造血異常を有するHIV感染患者の骨髄上清において、サイトカインおよびレセプターの濃度が上昇しており、これらの濃度は、これらの患者の臨床パラメータと相関することが示されている (Dallalio, J. Investig. Med. 1999, 47 (9) : 477-483)。

【0015】

プロ炎症性サイトカイン、例えば、TNFaおよびIL-1bおよびインターロイキン-6 (IL-6) は、敗血症性ショック、心臓肺機能不全、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) および多臓器不全の重要なメディエータである。推定敗血症で入院した患者は、敗血症を有し退院した患者および推定非感染性全身炎症応答症候群 (SIRS) の患者と比較して、上昇したサイトカインレベルを有し、このことは、サイトカインと続くこれらの患者における敗血症合併症との相関を示唆する (Terregino, Ann. Emerg. Med. 2000, 35 (1) : 26-34)。

10

【0016】

サイトカインのアンバランスはまた、HIV感染に伴う悪液質および筋肉分解における関与が示唆されている。10名のAIDS悪液質患者において炎症性 (IL-1b, TNFa, IL-6) および調節サイトカイン (インターロイキン12) の血清濃度を調べ、対照群と比較した。患者群においてはサイトカインのアンバランスおよび有意なプロ炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNFa) の上昇が認められた (Baronzi, In Vivo 1999, 13 (6) : 499-502)。

20

【0017】

肥満症は、感染、糖尿病および心血管疾病の発症率の上昇と関連づけられている。上述の状態のそれぞれにおいて、TNFa発現の異常が認められている (Loffreda, et al., FASEBJ. 1998, 12 : 57)。TNFaのレベルの上昇が他の食事関連疾患、例えば、食欲不振および神経性大食症に関与することが提唱されている。神経性食欲不振と悪液質との間に病理生理学的平行性が示されている (Holden, et al., Med Hypotheses 1996, 47 : 423)。TNFa産生の阻害剤であるHU-211は、実験モデルにおいて閉鎖性脳傷害の帰結を改良することが示された (Shohami, et al., J Neuroimmunol. 1997, 72 : 169)。

30

【0018】

炎症が冠状動脈心臓疾病 (CHD) および冠状動脈疾病 (CAD) の発達において役割を果たすという証拠が増加している。急性冠状動脈症候群を有する患者において急性期反応物、例えば、C反応性蛋白質 (CRP) の濃度の増加が見られ、見かけ上健康な被験者の将来のリスクが予期される。TNFa, IL-1およびIL-6等のサイトカインはアテローム性動脈硬化症および心臓疾病を促進することが示唆されている。冠状動脈疾病患者は、TNFaの血清濃度が上昇していることを特徴とする。冠状動脈患者における免疫の活性化 (TNFa, 可溶性TNフレセプター1および2 (sTNFR1, sTNFR2), およびインターロイキン-10 (IL-10)) は血清脂質レベルと相関しているようである (Mizias-Stec, Acta Cardiol. 2003, 58 (1) : 9-15)。

40

【0019】

急性冠状動脈症候群の大部分は、不安定なプラーク破壊および続く血栓の形成の結果として生ずる。これらの不安定なプラークの特徴は、炎症性細胞 (マクロファージおよびTリンパ球) における増加である。CRP (C反応性蛋白質) の血清濃度は、アテローム硬化性プラーク中の炎症の量を反映しているのかもしれない。したがって、プラークの不安定性の尺度を与えるかもしれない。したがって、CRPは、プラーク破裂の発生について予測的価値を有すると考えられる。さらに、CRPそれ自体が炎症性プロセスにおいて活性であることが示されている。研究により、いわゆる高感受性CRP (hsCRP) の測定

50

値を急性冠状動脈症候群のリスクを判定する道具として用いることができることが示されている。hsCRPのレベルを低下させることができる抗炎症剤は、プラーク破裂のリスクを低下させることに寄与するかもしれない (Abjil, Ned Tijdschr Geneesk 2003, 147 (1): 15-20; Branger, J. Immunol. 2002, 168 (8): 4070-7)。

【0020】

TNF α レベルの上昇はまた、うっ血性心不全にも伴うことが見いだされており、サイトカインのレベルは疾病の重篤度と相関づけられている。TNF α の血清レベルは、心不全を有する患者において上昇しており、心臓の細胞および心筋の浸潤性細胞の両方がこのプロ炎症性サイトカインを産生することができる。動物モデルおよび臨床調査の両方における研究は、抗TNF α 療法がうっ血性心不全の病態生理学的結果を制限するかもしれないことを示唆する (McTiernan, Curr. Cardiol. Rep. 2000, 2 (3): 189-97)。さらに、エタネルセプト (可溶性TNFレセプター) による治療は、左心室駆出率およびリモデリングを有意に用量依存的に改善し、臨床集成値により判定して患者の機能状態は改善傾向が見られた (Bozkurt, Circulation 2001 Feb 27; 103 (8): 1044-7)。

【0021】

TNF α レベルは、慢性閉塞性肺疾病を有する患者の気道で上昇しており、これはこの疾病の病因として寄与しているのかもしれない (M. A. Higham et al., Eur. Respiratory J. 2000, 15: 281)。循環TNF α はまた、この疾病に伴う体重減少に寄与するかもしれない (N. Takabatake et al., Amer. J. Resp. & Crit. Care Med. 2000, 161 (4 Pt 1): 1179)。TNF α レベルの上昇は、うっ血性心不全に伴うことが見いだされており、このレベルは疾病の重篤度と相関づけられている (A. M. Feldman et al., J. Amer. College of Cardiology 2000, 35: 537)。さらに、TNF α は、肺の再灌流傷害 (Borjesson et al., Amer. J. Physiol. 2000, 278: L3-L12)、腎臓 (Lemay et al., Transplantation 2000, 69: 959)、および神経系 (Mitsui et al., Brain Res. 1999, 844: 192) における関与が示唆されている。プロ炎症性サイトカインはまた、心臓、腎臓、小腸、皮膚、および肝臓の虚血-再灌流傷害において役割を果たすことが知られている。例えば、TNF α およびIL-1ベータは、肺虚血-再灌流傷害の発達の制御を助けることが示されている。これらは、プロ炎症性および抗炎症性サイトカインの発現を変化させることにより傷害を促進するようである。抗TNF α および抗IL-1ベータを投与した動物では好中球のリクルートメントおよび肺好中球蓄積が顕著に減少しており、および組み合わせによるブロックはさらに高い保護を与えた (Krishnadasan, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2003, 125 (2): 261-72)。脳傷害においては、静脈内抗TNF α 抗体による予備治療は、皮質および皮質下傷害を減少させ、再灌流の間の脳血液流を促進し、神経学的な帰結を改善した。このことは、TNF α は発作においては有害なサイトカインであるが、循環中のTNF α に対する抗体は脳を再灌流傷害から保護するという主張を支持する (Lavine, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998, 18 (1): 52-8; Mitsui, Brain Res. 1999, 844 (1-2): 192-5)。TNF α はまた、腎臓虚血-再灌流傷害に応答して腎臓から放出されると考えられており、この病因における関与が示唆されている (Donnahoo, J. Urol. 1999, 162 (1): 196-203)。

【0022】

骨格の質量は、骨を再吸収する細胞 (破骨細胞) と骨を形成する細胞 (骨芽細胞) との間のバランスにより維持されている。最近の知見は、リガンドおよびレセプターのTNFファミリーのメンバーが破骨細胞発生の重要なレギュレータであると同定しており (Ho

10

20

30

40

50

rowitz, Cytokine Growth Factor Rev 2001, 12 (1): 9-18), サイトカイン, 例えばTNFaおよびIL-1アルファが病的骨再吸収において重要な役割を果たすかもしれないことが示唆されている。データは, TNFaが人工装具周辺の骨溶解の間の骨芽細胞発生および骨再吸収に非常に参与しているとの概念を支持しており, 骨再吸収が関与する疾病の治療のための治療剤としてTNFa阻害剤が有用であることを示唆する (Childs, J. Bone Miner. Res. 2001, 16 (2): 338-47; Abu-Amer, J. Biol. Chem. 2000, 275 (35): 27307-10)。

【0023】

歯周病は, 成人における歯の喪失の顕著な原因であり, 深い歯周組織の変化および永久的破壊を特徴とする。研究は, IL-1およびTNFアンタゴニストが結合組織の付着の喪失および歯槽骨の高さの喪失を有意に低下させたことを示した。このことは, 結合組織付着および歯周病の進行は, IL-1等のサイトカインに対するアンタゴニストにより遅らせることができることを示唆する (Delima, J. Clin. Periodontol. 2001, 28 (3): 233-40)。

【0024】

TNFaは, 糸球体腎炎進行の多くの面で役割を果たす。研究により, 内因性TNFaの中和が急性糸球体炎および半月形成の予防に有効であることが示された (Karkar, Nephrol. Dial. Transplant 2001, 16 (3): 518-24)。

【0025】

潰瘍性大腸炎 (UC) およびクローン病 (CD) は, 粘膜免疫系の慢性的なアップレギュレーションおよびサイトカイン, 例えば, TNFa, IL1-bおよびIL-6のレベルの上昇に起因する一連の炎症性大腸疾患 (IBD) を含む。炎症性大腸疾患を有する患者においてサイトカインレベル, 例えばTNFaを低下させることを目的とする戦略としては, マウス/ヒトキメラモノクローナル抗体インフリキシマブ, ヒト化モノクローナル抗体CDP571, theヒト可溶性TNFp55レセプターオネルセプト, ヒトモノクローナル抗体D2E7 (アダリムマブ), 抗TNFヒト抗体Fab'フラグメント-ポリエチレングリコール (PEG) コンジュゲートCDP870, および小分子サリドマイドおよびCNI-1493MAP-キナーゼ阻害剤が挙げられる (Escher et al., Inflamm. Bowel. Dis. 2003 Jan; 9 (1): 34-58; Sandbor et al., Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2003, 17 (1): 105-17)。

【0026】

免疫応答の異常は, 高血圧の病因に役割を果たすと考えられている。研究は, 高血圧の患者では, 全血をエキスビボでリポ多糖類で刺激したときに, IL-1およびIL-6産生能が増加することを示した (Peeters, Eur. J. Clin. Invest. 2001, (1): 31-6)。血管平滑筋細胞 (VSMC) 中に存在する誘導性一酸化窒素シンターゼ (iNOS) は, 血管壁における一酸化窒素 (NO) の生成に役割を果たして, 正常血圧および高血圧において血管の状態を制御することが示唆された。IL-1ベータは, iNOSの遺伝子発現を転写レベルで制御することが示されており (Singh, Am. J. Hypertens. 1996, (9): 867-77), このことは, サイトカインを阻害する薬剤, 例えばIL-1阻害剤が高血圧の治療に有用であるかもしれないことを示唆する。

【0027】

IL-8により影響を受ける疾病には, 心筋虚血および再灌流, 炎症性大腸疾患および他の多くの疾病がある。

【0028】

プロ炎症性サイトカインであるIL-6は, 急性期応答における関与が示唆されている。IL-6は, 多くの発癌性疾病, 例えば, 多発性骨髄腫および関連する血漿細胞悪液質

10

20

30

40

50

における成長因子である (Treon, et al., Current Opinion in Hematology 1998, 5:42)。これはまた、中枢神経系において炎症の重要なメディエータであることが示されている。IL-6のレベルの上昇は、いくつかの神経疾患、例えば、AIDS痴呆複合症、アルツハイマー病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、CNS外傷およびウイルスおよび細菌髄膜炎において見いだされている (Gruol, et al., Molecular Neurobiology 1997, 15:307)。IL-6はまた、骨粗鬆症においても顕著な役割を果たす。ネズミモデルにおいて、これは骨再吸収に影響を与え、破骨細胞活性を誘導することが見いだされている (Ershler et al., Development and Comparative Immunol. 1997, 21:487)。インビボで正常な骨とペジェット病を有する患者からの骨からの破骨細胞の間に、注目すべきサイトカインの相違、例えばIL-6レベルの相違がある (Mills, et al., Calcif Tissue Int. 1997, 61:16)。多数のサイトカインが癌悪液質に関与することが示されている。悪液質の鍵となるパラメータの重篤度は、抗IL-6抗体またはIL-6レセプターアンタゴニストによる治療により軽減することができる (Strassmann, et al., Cytokins Mol Ther. 1995, 1:107)。いくつかの感染性疾患、例えばインフルエンザにおいては、IL-6およびIFNアルファが症状の形成および宿主防御の両方において鍵となる因子であることが示されている (Hayden, et al., J Clin Invest. 1998, 101:643)。IL-6の過剰発現は、多数の疾患、例えば、多発性骨髄腫、慢性関節リウマチ、キャッスルマン病、乾癬および閉経後骨粗鬆症の病因における関与が示唆されている (Simpson, et al., Protein Sci. 1997, 6:929)。IL-6およびTNF α 等のサイトカインの産生を妨害する化合物は、マウスにおいて受身皮膚アナフィラキシーをブロックするのに有効であった (Scholz et al., J. Med. Chem. 1998, 41:1050)。

【0029】

GM-CSFは多数の治療的疾患と関連する別のプロ炎症性サイトカインである。これは、幹細胞の増殖および分化に影響を与えるのみならず、急性および慢性炎症に関与するいくつかの他の細胞を制御する。多くの疾患状態、例えば、熱傷治癒、皮膚移植分解ならびに細胞増殖抑制剤および放射線療法により誘導される粘膜炎において、GM-CSFによる治療が試みられている (Masucci, Medical Oncology 1996, 13:149)。GM-CSFはまた、マクロファージリニアージの細胞におけるヒト免疫不全ウイルス (HIV) の複製において役割を果たしているようであり、AIDS治療にも関連する (Crowe et al., Journal of Leukocyte Biology 1997, 62:41)。気管支喘息は、肺における炎症性のプロセスを特徴とする。関与するサイトカインには、特にGM-CSFが含まれる (Lee, J R Coll Physicians Lond 1998, 32:56)。

【0030】

インターフェロン-ガンマ (IFN-ガンマ) は多数の疾患における関与が示唆されている。これは、移植片対宿主疾患の中心的な組織病理学的特徴であるコラーゲン沈着の増加と関連づけられている (Parkman, Curr Opin Hematol. 1998, 5:22)。腎臓移植の後、患者は急性骨髄性白血病であると診断された。末梢血サイトカインの遡及的分析はGM-CSFおよびIFN-ガンマのレベルの上昇を明らかにした。これらの上昇したレベルは末梢血白血球数の上昇と同時に発生した (Burke, et al., Leukリンパ腫. 1995, 19:173)。インスリン依存性糖尿病 (1型) の発症は、膵島細胞におけるT細胞産生IFN-ガンマの蓄積と相関づけることができる (Abalumunits, et al., J Autoimmun. 1998, 11:73)。IFN-ガンマ、ならびにTNF α 、IL-2およびIL-6は、中枢神経系における病巣が疾患、例えば多発性硬化症 (MS) およびAIDS痴呆複合症を発達させる前に、最も末梢のT細胞の活性化につながる (Martino et

10

20

30

40

50

al., Ann Neurol. 1998, 43:340)。アテローム性動脈硬化病巣から、心臓および脳梗塞につながる可能性のある動脈疾病が生じうる。これらの病巣には活性化された免疫細胞、主としてT細胞およびマクロファージが多く存在する。これらの細胞は、大量のプロ炎症性サイトカイン、例えば、TNFa, IL-1およびIFN-γを産生する。これらのサイトカインは、周辺の血管平滑筋細胞のアポトーシスまたはプログラムされた細胞死の促進に関与して、アテローム性動脈硬化病巣を生ずると考えられている (Geng, Heart Vessels 1997, Suppl 12:76)。アレルギーの被験者は、クロスズメバチ (Vespula) の毒でチャレンジした後、IFN-γに特異的なmRNAを産生する (Bonay, et al., Clin Exp Immunol. 1997, 109:342)。遅延型過敏性反応の後にIFN-γ等の多数のサイトカインの発現が増加することが示されており、これはアトピー性皮膚炎におけるIFN-γの役割を示す (Szepietowski, et al., Br J Dermatol. 1997, 137:195)。致命的な脳マラリアの症例について組織病理学および免疫組織学的研究が行われた。他のサイトカインのうちでも特にIFN-γの上昇の証拠が観察されており、このことは、この疾病における役割を示す (Udomsangpetch et al., Am J Trop Med Hyg. 1997, 57:501)。種々の感染性疾患の病因におけるフリーラジカル種の重要性が確立されている。一酸化窒素合成経路は、ある種のウイルスによる感染に応答して、プロ炎症性サイトカイン、例えばIFN-γの誘導を介して活性化される (Akaike, et al., Proc Soc Exp Biol Med. 1998, 217:64)。B型肝炎ウイルス (HBV) に慢性的に感染している患者は、肝硬変および肝細胞癌を発症する可能性がある。HBVトランスジェニックマウスにおけるウイルス遺伝子発現および複製は、IFN-γ, TNFaおよびIL-2により媒介される転写後メカニズムにより抑制することができる (Chisari, et al., Springer Semin Immunopathol. 1995, 17:261)。IFN-γは、サイトカイン誘導性骨再吸収を選択的に阻害することができる。これは骨リモデリングにおける重要な制御分子である一酸化窒素 (NO) の仲介によるものである。NOは、慢性関節リウマチ、腫瘍付随骨溶解および閉経後骨粗鬆症等の疾病について、骨疾患のメディエータとして関与しているのかもしれない (Evans, et al., J Bone Miner Res. 1996, 11:300)。遺伝子欠損マウスを用いる研究は、IL-12依存性のIFN-γ産生が初期の寄生体成長の制御に重要であることを示した。このプロセスは一酸化窒素には非依存性であるが、慢性感染の制御はNO依存性であるようである (Alexander et al., Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1997, 352:1355)。NOは、重要な血管拡張剤であり、心血管ショックにおけるその役割について確信をもてる証拠が存在する (Kilbourn, et al., Dis Mon. 1997, 43:277)。IFN-γは、クローン病および炎症性大腸疾患 (IBD) 等の疾病において慢性腸炎症の進行に必要であり、これはおそらくは、TH1表現型のCD4+リンパ球が仲介する (Sartor, Aliment Pharmacol Ther. 1996, 10 Suppl 2:43)。血清IgEのレベルの上昇は、種々のアトピー性疾患、例えば、気管支喘息およびアトピー性皮膚炎と関連する。IFN-γのレベルは血清IgEと負に相関しており、このことはアトピー患者におけるIFN-γの役割を示唆する (Teramoto et al., Clin Exp Allergy 1998, 28:74)。

【0031】

最近、サイトカイン経路が胚性幹細胞 (ES細胞) の誘導および維持に役割を果たしていることが示され (Proc Natl Acad Sci USA. 2004, 101:6027)、サイトカイン阻害剤を幹細胞療法と組み合わせて適用する可能性が示唆された。

【0032】

10

20

30

40

50

WO 01/01986は、TNF α を阻害する能力を有すると述べられている特定の化合物を開示する。開示される特定の阻害剤は、本出願に開示される新規化合物とは構造的に異なる。WO 01/01986に開示されるある種の化合物は、以下の疾病の治療に有効であることが示されている：HIV感染に伴う認知症、緑内障、眼ニューロパシー、視神経炎、網膜虚血、レーザー誘導性視障害、外科手術または外傷誘導性増殖性硝子体網膜症、脳虚血、低酸素症－虚血、低血糖症、ドモン酸毒性、無酸素症、一酸化炭素またはマンガンまたはシアニド毒性、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、髄膜炎、多発性硬化症および他の脱髄疾患、筋萎縮性側索硬化症、頭部および脊髄外傷、癲癇発作、痙攣、オリーブ橋小脳萎縮、神経障害性痛み症候群、糖尿病性ニューロパシー、HIV－関連ニューロパシー、MERRFおよびMELAS症候群、レーバー病、ウェミック脳症、レット症候群、ホモシステイン尿症、高プロリン血症、高ホモシステイン血症、非ケトン性高グリシン血症、ヒドロキシ酪酸アミン酸尿症、亜硫酸オキシダーゼ欠損症、脊髄索状変性、鉛脳障害、トゥレット症候群、肝性脳障害、薬剤嗜癖、薬剤耐性、薬物依存、うつ病、不安および精神分裂病。WO 02/32862は、TNF α 等のプロ炎症性サイトカインの阻害剤が、煙、例えばタバコの煙の吸入により引き起こされる肺の急性および慢性炎症の治療に有用であると述べている。TNF α アンタゴニストは子宮内膜症の治療にも有用であるようである（EP 1022027 A1）。インフリキシマブはRAの臨床試験において、種々の炎症性疾病、例えば、ベーチェット病、ブドウ膜炎および強直性脊椎炎の治療に有用であることが示された。膵炎はまた、炎症性メディエータ産生により制御されるかもしれない（J Surg Res 2000, 90（2）：95－101；Shock 1998, 10（3）：160－75）。

【0033】

当該技術分野においては、疾病および病的状態の治療に、抗炎症性化合物、例えばサイトカイン阻害剤を、他の活性成分と組み合わせて用いることができることが知られている。例えば、呼吸器疾病を治療する目的で、サイトカイン阻害剤が抗コリン作用薬と組み合わせて用いられている（WO 03/084539および対応する米国特許出願2003/0225089、およびWO 2004/004725および対応する米国特許出願2004/0044020を参照）。サイトカイン阻害剤と他の種々の活性成分との組み合わせ治療は米国特許出願2004/0110755に記載されている。

【0034】

新たな治療法の必要性は、関節炎疾病において特に重要である。変形性関節症、慢性関節リウマチおよび敗血性関節炎の主な障害性効果は、関節軟骨の喪失およびこのことによる正常な関節機能の喪失である。

【0035】

TNF α は、多くのタイプの細胞で、外部刺激、例えば、感染、外傷またはマイトジェンに対する応答を媒介するのに重要な役割を果たしている。

【0036】

すなわち、サイトカイン媒介性疾病の治療に有用な治療法が求められている。いくつかの蛋白質療法が開発されているが、これらには生物利用性と安定性の問題がある。特にTNF α および／またはIL-1 β 産生を阻害する低分子量化合物が必要とされている。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0037】

発明の概要

本発明は、低分子量化合物およびその医薬組成物を提供する。特に、本発明の化合物は、サイトカイン放出阻害剤として有用である。さらに、そのような化合物を製造する方法、およびこれを用いてサイトカインにより媒介される種々の疾病の予防および治療する方法も提供される。

【0038】

すなわち、本発明の1つの観点においては、以下を含むサイトカイン阻害剤が提供され

る：

ターゲティング成分，T M，アミドN Hを有する少なくとも1つのアミド基を含む，ターゲティング成分は，標的蛋白質と1またはそれ以上の水素結合を形成することができ，ただし，ターゲティング成分はウレア基ではない；

ポケット拡張成分，P E M，ターゲティング成分に直接結合している，ポケット拡張成分は，嵩高い非平面疎水性成分に結合した平面成分を含み，非平面成分は標的蛋白質と疎水的相互作用を形成することができる；

配向成分，O M，平面的な疎水成分を含み，ターゲティング成分のポケット拡張成分とは異なる原子に結合しており，配向成分は，標的蛋白質とπ-πまたはエッジトゥエイス芳香族性相互作用を形成することができる。

10

【0039】

本発明のこの観点においては，サイトカイン阻害剤は，構造：P E M-T M-O Mを有する。典型的には，そのような化合物は，10 μ Mの濃度で細胞からの誘導性T N F a放出を約50%または50%より大きく阻害する。

【0040】

ターゲティング成分は，標的蛋白質の結合部位において残基と水素結合することができ，これも標的蛋白質と水素結合を形成する追加の水素結合ドナーまたはアクセプター基をさらに含んでいてもよい。ターゲティング成分としては，アミドおよびチオアミド基，メチルアミドおよびチオアミド基，カルバメート，ヒドロキシメチルアミド，アルファケートアミド，ジアミド等が挙げられる。環状ターゲティング成分もまた企図されており，例えば，イミダゾリノン，イミダゾリンジオンおよびトリオンが含まれる。

20

【0041】

ポケット拡張成分は，標的蛋白質におけるコンフォメーション変化を引き起こし，その中の結合ポケットを拡張するのに十分なサイズである。そのような成分としては，例えば，それぞれ嵩高い成分で置換されているピラゾリル，オキサゾリル，フェニル等が挙げられる。嵩高い成分は，例えば，メチル基と比較してより大きい体積の空間を満たし，これには，例えば，t-ブチル，ノルボルニル等が含まれる。

【0042】

配向成分は，標的蛋白質の疎水的ポケットに結合することによりサイトカイン阻害剤がその標的蛋白質に結合するための，ターゲティング成分とポケット拡張成分の適切な配向を提供する。配向成分を形成する平面的な疎水成分は，極性基をほとんどまたは全く有していない。そのような成分としては，例えば，フェニル，ナフチル，インダゾリル等が挙げられる。

30

【0043】

別の態様においては，サイトカイン阻害剤はさらに，水素結合ドナー，水素結合アクセプター，塩基性複素原子，または酸性複素原子からなる群より選択される少なくとも1つの官能基を有する親水成分を含み，ここで，親水成分は，疎水性配向成分に間接的に結合しており，蛋白質の骨格と水素結合を形成することができる。典型的には，親水成分は，約2から約10オングストロームの長さの原子のリンカー鎖により配向成分に結合している。親水成分は，標的蛋白質のA T P結合ポケット中またはその近くに結合して，A T P結合ポケットの残りとして少なくとも1つの水素結合を形成する。親水成分としては，例えば，モルホリニル，ピペラジニル，およびピリミジニル基が挙げられる。そのような成分は，配向成分に，例えば，オキシ，エチレン，メチレンオキシおよびエチレンオキシ鎖により結合させることができる。

40

【0044】

本発明のサイトカイン阻害剤のある態様においては，サイトカイン阻害剤がP E M-C H R "C (O) N H-O M（式中，R "はHまたは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルである）である場合，ポケット拡張成分は置換された5員のヘテロシクリル環ではない。別の態様においては，ターゲティング成分は，ターゲティング成分のアミドカルボニルに結合した窒素原子環メンバーを有する置換された三環へ

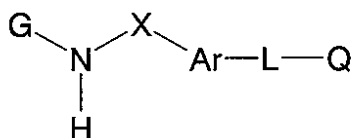
50

テロシクリル環ではない。

【0045】

本発明の別の観点においては、式 I A、

【化 8】



IA

[式中、

Xは、C(O)、C(S)またはCH₂であり；

Gは、C₃₋₁₀カルボシクリル、O、NまたはSから選択される1またはそれ以上の複素原子を含む5-8員の一環ヘテロシクリル、または8-11員の二環ヘテロシクリルであり；ここで、Gは、1またはそれ以上のR¹、R²またはR³で置換されており；

Arは、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ジヒドロインドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルジオキシド、C₆₋₁₀アリール、-(C₁₋₃アルキル)-(C₆₋₁₀アリール)、-(Y)-(C₀₋₃アルキル)-(C₆₋₁₀アリール)、または-(Y)-(C₀₋₃アルキル)-(5-10員のヘテロアリール)であり、このそれぞれは、1またはそれ以上のR⁴またはR⁵で任意に置換されていてもよく；

各Yは、独立して、-CHZ-、-CZ₂-、-CHR-、-O-、-C(=CHR)-、-C(=C-CO₂R)-であり；

各Zは、独立して、F、Cl、-OR、-NR₂、-SR、-NHCONHR、または-NHCORであり；

Lは、共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖のC₁₋₁₀炭素鎖であり、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、任意に独立して、O、NRおよびS(O)_mから選択される複素原子で置き換えられていてもよく；Lは、0-2個のオキシ基、および1またはそれ以上のF、Cl、Br、またはIで任意に置換されていてもよい1またはそれ以上のC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；

各mは、独立して、0、1または2であり；

Qは、水素、-NR'R'、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-S(O)_m、またはフェニル-S(O)_mであり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-S(O)_m、またはフェニル-S(O)_mは、それぞれ、1またはそれ以上のR²⁷で任意に置換されていてもよく；

各Rは、独立して、水素または置換または未置換のC₁₋₆アルキルであり；

各R'は、独立して、水素、置換または未置換のC₁₋₈アルキル、置換または未置換の(C₀₋₄アルキル)-(C₆₋₁₀アリール)または置換または未置換の(C₀₋₄アルキル)-(5-10員のヘテロシクリル)であり；

各R¹は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、-C(O)R、-C(O)NR₂、-C(O)OR、-OR、-NR'R'、-SiR₃、-S(O)_mR、置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、またはC₂₋₁₀アルキニル、置換または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル、置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル、置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル、N、O、S(O)_mから独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

各R²、R⁴およびR⁵は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、置換または未置換の

10

20

30

40

50

直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の 5-10 員のヘテロアリール、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ であり；

各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールまたは置換または未置換の (C_{0-4} アルキル) - (5-10 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^3 は、独立して、置換または未置換の C_{6-10} アリール、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの 1 またはそれ以上のメチレン基は、O、NH、または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく R^{26} で任意に置換されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

R^{20} は、置換または未置換の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリル、 OR' または NR'_2 であり；

R^{21} は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

各 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-10} アルキル(ここで、 C_{1-10} アルキルには、1 またはそれ以上の O、N または S が任意に割り込んでいてもよい)、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリルであり；または R^{23} および R^{24} は、一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく；

各 R^{27} は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N、O、 $S(O)_m$ から選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

ただし、Ar が $-(Y)-(C_{6-10}$ アリール) であり、G が N- (置換または未置換のフェニル) -ピラゾリルであるとき、ピラゾリルは、さらに 1 またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されており、IA は、N- (5-tert-ブチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- (4-クロロフェニル) -アセトアミドではない] を有する化合物の第 1 グループ、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、そのプロドラッグ、およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0046】

式 IA の化合物の第 1 グループのある態様においては、化合物は $10 \mu M$ の濃度で、細胞からの誘導性 TNF α -放出を約 50% または 50% より大きく阻害する。

【0047】

10

20

30

40

50

式 I A の化合物の第 1 グループのある態様においては、G は、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル、ベンゾフラン-3-オン；

ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾロニル、4H-ベンゾ[1, 4]オキサジニ-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジル；

ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニルまたはジチアニル

である。

【0048】

式 I A の化合物の第 1 グループの別の態様においては、G は、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル、またはベンゾフラン-3-オンである。さらに別の態様においては、G は、ピラゾリル、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ[1, 4]オキサジニ-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、またはフタルイミジルである。あるいは、G は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニルまたはジチアニル。別の態様においては、G は、フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、またはピリジニルである。

【0049】

式 I A の化合物の第 1 グループのある態様においては、Ar は、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ジヒドロインドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルジオキシド、またはC₆₋₁₀アリアルである。そのような態様のあるものにおいては、Ar は、少なくとも1つのR⁴またはR⁵で置換されている。あるいは、Ar は、インダゾリル、イソ

10

20

30

40

50

インドリル, ピラゾリル, ピロリニル, フェニル, ナフチル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, インダニル, インデニルまたはイミダゾリルである。さらに別のそのような態様においては, Ar は, インダゾリル, フェニル, テトラヒドロナフチルまたはナフチルである。

【0050】

式 I A を有する化合物のある態様においては, Ar は, $-(C_{1-3}\text{アルキル})-(C_{6-10}\text{アリール})$, $-(Y)-(C_{0-3}\text{アルキル})-(C_{6-10}\text{アリール})$, または $-(Y)-(C_{0-3}\text{アルキル})-(5-10\text{員のヘテロアリール})$ である。そのような態様のあるものにおいては, Ar は, 少なくとも 1 つの R^4 または R^5 で置換されている。そのような態様のあるものにおいては, Y は $-CZ_2-$ であり, 各 Z は, 独立して, F, $-OR$ または $-CHR$ である。例えば, Y は $-CF_2-$ である。別の態様においては, Y は $-CHR$ または $-CHZ-$ であり, Z は $-OR$ である。すなわち, 例えば, Y は $-CHOH-$ である。あるいは, Y は $-O-$ または $-CH_2-$ である。さらに別のそのような態様においては, $C_{6-10}\text{アリール}$ は, フェニルまたはナフチルであり, および/または, $5-10\text{員のヘテロアリール}$ は, キノリニル, イソキノリニル, フタラジニル, またはキナゾリニルである。さらに別のそのような態様においては, Ar は, $-(C_{1-3}\text{アルキル})-(C_{6-10}\text{アリール})$ である。

10

【0051】

式 I A の化合物の第 1 グループのある態様においては, L の 1 またはそれ以上のメチレン基は, 独立して, O, N または $S(O)_m$ から選択される複素原子により置き換えられている。別の態様においては, L は, 共有結合, $C_1-C_9\text{アルコキシ}$, $-C(O)O-$, $-NH-$ または $-O-$ である。

20

【0052】

上述したように, $-H$ または $-NR'R'$ 以外の Q は, R^{27} で任意に置換されていてもよい。式 I A の化合物の第 1 グループのある態様においては, Q は, フェニル, ナフチル, ピリジニル, プリミジニル, ピリダジニル, イミダゾリル, ピロリル, ピロリジニル, ベンズイミダゾリル, フラニル, チエニル, ピラニル, ナフチルピリジニル, ピラジニル, ピラゾリル, チアゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, ピラゾロ [3, 4-b] ピリミジニル, プリニル, ピロロ [2, 3-b] ピリジニル, ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル, ツベルシジニル, オキサゾ [4, 5-b] ピリジニル, またはイミダゾ [4, 5-b] ピリジニル, テトラヒドロピラニル, テトラヒドロフラニル, 1, 3-ジオキサソノン, 1, 3-ジオキサノン, 1, 4-ジオキサニル, モルホリノ, チオモルホリノスルホキシド, チオモルホリノスルホン, ピペラジニル, ピペリジニル, ピペリジノイル, テトラヒドロピリミドニル, シクロヘキサノン, シクロヘキサノール, ペンタメチレンスルフィド, ペンタメチレンスルホキシド, ペンタメチレンスルホン, テトラメチレンスルフィド, テトラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン, $C_{1-6}\text{アルコキシ}$, アミノ窒素が $C_{1-3}\text{アルキル}$ または $C_{1-5}\text{アルコキシアルキル}$ に共有結合している 2 級または 3 級アミン, フェニルアミノ; $C_{1-6}\text{アルキル}-S(O)_m$, またはフェニル $-S(O)_m$ である。そのような態様のあるものにおいては, R^{27} は, $C_{1-6}\text{アルキル}$, $C_{1-6}\text{アルコキシ}$, ヒドロキシアミノ, 置換または未置換の $5-10\text{員のヘテロシクリル}$, モノ-またはジ- $(C_{1-3}\text{アルキル})\text{アミノ}$, モノ-またはジ- $(\text{フェニル}-C_{1-3}\text{アルキル})\text{アミノ}$, $C_{1-6}\text{アルキル}-S(O)_m$, フェニル環が 1-2 個のハロゲン, $C_{1-6}\text{アルキル}$ または $C_{1-6}\text{アルコキシ}$ で任意に置換されていてもよいフェニル $-C_{1-3}\text{アルコキシ}$ またはフェニルアミノである。

30

40

【0053】

式 I A の化合物の第 1 グループのある別の態様においては, Q は, 水素, フェニル, チオモルホリノスルホキシド, チオモルホリノスルホン, ピペラジノイル, オキサゼピニル, ジアゼピノニル, イミダゾリル, ピリジニルまたはモルホリノである。別の態様においては, Q は, モルホリノ, ピペラジニル, プリミジニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては, R^{27} は, $-C(O)OR'$, $-NR'R'$, 置換または

50

未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、または N, O, S (O)_m から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。あるいは、Q はピリミジニルであり、 R^{27} は、 $-NR'R'$ または N, O, S (O)_m から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルである。さらに別のそのような態様においては、Q はピリジニルであり、 R^{27} は、 $-NR'R'$ 、置換または未置換の C_{1-6} アルキル、または N, O, S (O)_m から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

10

【0054】

式 I A の化合物の第 1 グループのある態様においては、 R^4 および R^5 が存在しない場合、 $-L-Q$ は $-H$ ではない。

【0055】

式 I A の化合物の第 1 グループのある態様においては、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル；このそれぞれは、1-5 個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、および $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロヘキサニル、またはビスシクロヘプタニル、これらは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、シアノ、ヒドロキシ C_{1-3} アルキルまたはアリアル；または 1-3 個の環メチレン基が独立して、O, S (O)_m, $CHOH$, $C=O$, $C=S$ または NH により置き換えられているシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニルまたはビスシクロヘプタニルの類似体；

20

30

C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニル、これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく： C_{1-5} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル；上述のそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニルまたはビスシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシル；および C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには、1 またはそれ以上の O, N または S (O)_m が任意に割り込んでいてもよく；

40

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニルまたはビスシクロヘプテニル、このそれぞれは、1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

シアノ, F, Cl, Br, または I；

50

メトキシカルボニル，エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル；

独立して，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の3個の C_{1-4} アルキル基を含むシリル；

C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル-C(O)， C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S， C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)， C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキニル，ここで，1またはそれ以上のメチレン基は，O，NHおよびS(O)_mで任意に置き換えられていてもよく，前記アルキニル基は，任意に独立して，0-2個のオキソ基，ピロリジニル，ピロリル，1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい1またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，ニトリル，モルホリノ，ピペリジニル，ピペラジニル，イミダゾリル，フェニル，ピリジニル，テトラゾリル，または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノで置換されていてもよいである。

10

【0056】

式I Aの化合物の第1グループの別の態様においては，各 R^1 は，独立して， C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり，これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル，ヒドロキシフェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，ピリダジニル，ピロリル，イミダゾリル，ピラゾリル，チエニル，フリル，イソオキサゾリル，またはイソチアゾリル；このそれぞれは，1-5個のハロゲン，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル， C_{3-8} シクロアルキル， C_{5-8} シクロアルケニル，ヒドロキシ，シアノ，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ，および $NH_2C(O)$ またはモノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば，各 R^1 は，独立して， C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

20

【0057】

式I Aの化合物の第1グループのある態様においては，各 R^2 は，独立して，-OR'，-OR⁶，-C(O)R'，-C(O)OR'，-C(O)NR'₂，-NR'₂，-NO₂，-S(O)_mR"，-NR'SO₂R"，-NR'C(O)NR'R'，-NR'C(S)NR'R'，-NR'C(O)OR'または-SO₂NR'₂である。あるいは，各 R^2 は，独立して，-NR'₂，-NO₂，-C(O)NR'₂，-NR'SO₂R"，-NR'C(O)NR'R'，-NR'C(S)NR'R'，-NR'C(O)OR'または-SO₂NR'₂である。

30

【0058】

式I Aの化合物の第1グループのある態様においては，各 R^3 は，独立して，水素またはフェニル，ナフチル，またはヘテロシクリル，このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，ピリダジニル，ピロリル，ピロリジニル，2，5-ピロリジン-ジオン，イミダゾリル，ピラゾリル，チエニル，フリル，テトラヒドロフリル，イソオキサゾリル，チアゾリル，オキサゾリル，トリアゾリル，テトラゾリル，イソチアゾリル，キノリル，イソキノリル，インドリル，ベンズイミダゾリル，ベンゾフラニル，ベンズオキサゾリル，ベンゾイソオキサゾリル，ベンズピラゾリル，ベンゾチオフラニル，シンノリニル，プテリンジニル，フタラジニル，ナフチルピリジニル，キノキサリニル，キナゾリニル，プリニル，インダゾリル，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，シクロプロピル，シクロブチル，シクロペンタニル，シクロヘキサニル，シクロヘプタニル，ビスシクロペンタニル，ビスシクロヘキサニル，ビスシクロヘプタニル，フェニル C_{1-5} アルキル，ナフチル C_{1-5} アルキル，ヒドロキシ，オキソ，シアノ，任意に部分的に

40

50

または完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} アルキル、 R^8-C_{1-5} アルコキシ、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N、カルボキシーモノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ；

ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール、またはシクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロベンズイミダゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンから選択される縮合した複素環；ここで、縮合したアリールまたは縮合した複素環は、任意に独立して、以下から選択される 1-3 個の基で置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環またはヘテロアリールアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $C(O)$ 、 C_{1-5} アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、 $R^{12}-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{13}-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{15}-C_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、またはビシクロヘプタニル、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、シアノ、ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール；または 1-3 個の環メチレン基が独立して、O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ または NH で置き換えられている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体；

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル、ビシクロヘプテニル、このそれぞれは 1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $S(O)_m-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン；
 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、または R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく；

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい 1-3 個の C_{1-3} ア

10

20

30

40

50

ルキル基で任意に置換されていてもよく、ここで、1-3個の環メチレン基は、独立して、 O 、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ または NH で置き換えられていてもよく； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ； $R^{23}R^{24}NC(O)-$ で置換されている C_{2-6} アルケニル；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖、ここで1またはそれ以上のメチレン基は O 、 NH または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく、ここで、前記アルキニル基は、任意に独立して、0-2個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい1またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノで置換されていてもよく；またはベンゾイルまたはナフトイルであり；および

各 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{25} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジー(C_{0-4} アルキル)アミノであり；

各 R^{11} および R^{16} は、独立して、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；および

R^{18} は、独立して、水素または任意に独立してオキソまたは R^{25} で置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0059】

そのような態様のあるものにおいては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ナフチル、またはヘテロシクリルであり、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2,5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスクロペンタニル、ビスクロヘキサニル、ビスクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} アルキル、 R^8-C_{1-5} アルコキシ、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル(R^{11}) N 、またはカルボキシーモノーまたはジ-(C_{1-5} アルキル)アミノ。別の態様においては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ピリダジニルまたはピリジニル、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ-(C_{1-3} アルキル)アミノで任意に置換されていてもよく； C_{1-6} アルキル

10

20

30

40

50

または C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、 R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジールキルアミノで任意に置換されていてもよく； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ である。例えば、 R^3 は、フェニルまたはトリルでありうる。

【0060】

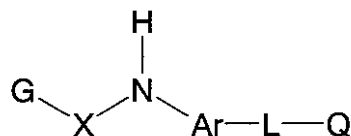
式 I A の化合物の第 1 グループのある態様においては、 X は $C=O$ である。

【0061】

本発明の別の観点においては、 t 式 I B :

10

【化 9】



IB

[式中、

X は、 $C(O)$ 、 $C(S)$ または CH_2 であり；

G は、 C_{3-10} カルボシクリル、 O 、 N または S から選択される 1 またはそれ以上の複素原子を含む 5-8 員の一環ヘテロシクリル、または 8-11 員の二環ヘテロシクリルであり；ここで、 G は、1 またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されており；

20

Ar は、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ジヒドロインドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルジオキシド、 C_{6-10} アリール、 $-(C_{1-3}$ アルキル) $-(C_{6-10}$ アリール)、 $-(Y)-(C_{0-3}$ アルキル) $-(C_{6-10}$ アリール)、または $-(Y)-(C_{0-3}$ アルキル) $-(5-10$ 員のヘテロアリール)であり、このそれぞれは、1 またはそれ以上の R^4 または R^5 で任意に置換されていてもよく；

30

各 Y は、独立して、 $-CHZ-$ 、 $-CZ_2-$ 、 $-CHR-$ 、 $-C(=CHR)-$ 、 $-C(=C-CO_2R)-$ であり；

各 Z は、独立して、 F 、 Cl 、 $-OR$ 、 $-NR_2$ 、 $-SR$ 、 $-NHCONHR$ 、または $-NHCOR$ であり；

L は、共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖の C_{1-10} 炭素鎖であり、ここで、1 またはそれ以上のメチレン基は、任意に独立して、 O 、 NR および $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられていてもよく； L は、0-2 個のオキシ基、および 1 またはそれ以上の F 、 Cl 、 Br 、または I で任意に置換されていてもよい 1 またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；

各 m は、独立して、0、1 または 2 であり；

40

Q は、水素、 $-NR'R'$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_m$ 、またはフェニル $-S(O)_m$ であり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル $-S(O)_m$ 、またはフェニル $-S(O)_m$ は、それぞれ、1 またはそれ以上の R^{27} で任意に置換されていてもよく；ただし、 R^4 および R^5 が存在しない場合、 $-L-Q$ は $-H$ ではなく；

各 R は、独立して、水素または置換または未置換の C_{1-6} アルキルであり；

各 R' は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の $(C_{0-4}$ アルキル) $-(C_{6-10}$ アリール)または置換または未置換の $(C_{0-4}$ アルキル) $-(5-10$ 員のヘテロシクリル)であり；

各 R^1 は、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、-

50

C(O)OR, -OR, -NR'R', -SiR₃, -S(O)_mR, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル, C₂₋₁₀アルケニル, またはC₂₋₁₀アルキニル, 置換または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル, 置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル, 置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル, N, O, S(O)_mから独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり;

各R², R⁴およびR⁵は, 独立して, F, Cl, Br, I, シアノ, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₆アルキル, 置換または未置換のC₆₋₁₀アリール, 置換または未置換の5-10員のヘテロアリール, -OR', -OR⁶, -C(O)R', -C(O)OR', -C(O)NR'₂, -NR'₂, -NO₂, -S(O)_mR'', -NR'SO₂R'', -NR'C(O)NR'R', -NR'C(S)NR'R', -NR'C(O)OR', または-SO₂NR'₂であり;

10

各R''は, 独立して, 置換または未置換のC₁₋₈アルキル, 置換または未置換のC₀₋₄アルキル-C₆₋₁₀アリールまたは置換または未置換の(C₀₋₄アルキル)-(5-10員のヘテロシクリル)であり;

各R³は, 独立して, 置換または未置換のC₆₋₁₀アリール, N, O, S(O)_mから独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル, 置換または未置換のC₃₋₁₂シクロアルキル, 置換または未置換のC₅₋₁₂シクロアルケニル, 置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₈アルキル, R²⁰C(O)N(R²¹)-, R²²O-, R²³R²⁴NC(O)-, R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)-, R²⁶C(O)(CH₂)_mN(R²¹)-, 置換または未置換のC₂₋₈アルケニル, または置換または未置換のC₂₋₈アルキニルであり, ここで, C₁₋₈アルキル, C₂₋₈アルケニル, またはC₂₋₈アルキニルの1またはそれ以上のメチレン基は, O, NH, またはS(O)_mで任意に置き換えられていてもよく;

20

各R⁶は, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよくR²⁶で任意に置換されていてもよいC₁₋₆の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり;

各R²⁶は, 独立して, シアノ, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, ピリジニル, テトラゾリル, または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ-(C₀₋₄アルキル)アミノであり;

30

R²⁰は, 置換または未置換のC₁₋₁₀アルキル, 置換または未置換のC₀₋₆アルキル-フェニル, 置換または未置換のC₀₋₆アルキル-ヘテロシクリル, OR'またはNR'₂であり;

R²¹は, 水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり;そして

各R²², R²³およびR²⁴は, 独立して, 水素, 置換または未置換のC₁₋₁₀アルキル(ここで, C₁₋₁₀アルキルには, 1またはそれ以上のO, NまたはSが任意に割り込んでいてもよい), 置換または未置換のC₀₋₆アルキル-フェニル, 置換または未置換のC₀₋₆アルキル-ヘテロシクリルであり;またはR²³およびR²⁴は, 一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく;

40

各R²⁷は, 独立して, F, Cl, Br, I, シアノ, -C(O)R', -C(O)NR'₂, -C(O)OR', -OR', -NR'R', -SiR'₃, -S(O)_mR', 置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル, C₂₋₁₀アルケニル, またはC₂₋₁₀アルキニル, 置換または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル, 置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル, 置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル, N, O, S(O)_mから独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである]

を有する第1グループの化合物, その立体異性体, その互変異性体, その溶媒和物, そのプロドラッグ, およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0062】

50

式 I B の化合物の第 1 グループのある態様においては、化合物は、 $10 \mu\text{M}$ の濃度で、細胞からの誘導性 TNF α 放出を約 50 % または 50 % より大きく阻害する。

【0063】

式 I B の化合物の第 1 グループのある態様においては、G はフェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル、ベンゾフラン-3-オン；

ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾロニル、4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジル；

ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニルまたはジチアニルである。

【0064】

式 I B の化合物の第 1 グループの別の態様においては、G は、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル、またはベンゾフラン-3-オンである。あるいは、G は、ピラゾリル、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、またはフタルイミジルである。別の態様においては、G は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニルまたはジチアニルである。さらに別の態様においては、G は、フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、またはピリジニルである。

【0065】

式 I B の化合物の第 1 グループのある態様においては、Ar は、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、ピペリジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ジヒドロインドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソチ

10

20

30

40

50

アゾリルジオキシド, または C_{6-10} アリールである。そのような態様のあるものにおいては, A_r は, 少なくとも 1 つの R^4 または R^5 で置換されている。別の態様においては, A_r は, インダゾリル, イソインドリル, ピラゾリル, ピロリニル, フェニル, ナフチル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, インダニル, インデニル, またはイミダゾリルである。例えば, A_r は, インダゾリル, フェニル, ナフチル, またはテトラヒドロナフチルである。別の態様においては, A_r は, $-(C_{1-3} \text{アルキル})-(C_{6-10} \text{アリール})$, $-(Y)-(C_{0-3} \text{アルキル})-(C_{6-10} \text{アリール})$, または $-(Y)-(C_{0-3} \text{アルキル})-(5-10 \text{員のヘテロアリール})$ である。そのような態様のあるものにおいては, A_r は, 少なくとも 1 つの R^4 または R^5 で置き換えられている。別の態様においては, Y は, $-CH_2R$ または $-CH_2Z-$ であり, Z は $-OR$ である。例えば, Y は $-CH_2-$ である。さらに別のそのような態様においては, C_{6-10} アリールは, フェニルまたはナフチルであり, または 5-10 員のヘテロアリールはキノリニル, イソキノリニル, フタラジニル, またはキナゾリニルである。あるいは, A_r は, $-(C_{1-3} \text{アルキル})-(C_{6-10} \text{アリール})$ である。

【0066】

式 I B の化合物の第 1 グループのある態様においては, L の 1 またはそれ以上のメチレン基は, 独立して, O , N または $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられている。あるいは, L は, 共有結合, C_1-C_9 アルコキシ, $-C(O)O-$, $-NH-$ または $-O-$ である。

【0067】

上述したように, $-H$ または $-NR'R'$ 以外の Q は, R^{27} で任意に置換されていてもよい。式 I B の化合物の第 1 グループのある態様においては, Q は, フェニル, ナフチル, ピリジニル, ピリミジニル, ピリダジニル, イミダゾリル, ピロリル, ピロリジニル, ベンズイミダゾリル, フラニル, チエニル, ピラニル, ナフチルピリジニル, ピラジニル, ピラゾリル, チアゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, ピラゾロ [3, 4- b] ピリミジニル, プリニル, ピロロ [2, 3- b] ピリジニル, ピラゾロ [3, 4- b] ピリジニル, ツベルシジニル, オキサゾ [4, 5- b] ピリジニル, またはイミダゾ [4, 5- b] ピリジニル; テトラヒドロピラニル, テトラヒドロフラニル, 1, 3-ジオキサソロン, 1, 3-ジオキサソノン, 1, 4-ジオキサニル, モルホリノ, チオモルホリノスルホキシド, チオモルホリノスルホン, ピペラジニル, ピペリジニル, ピペリジノイル, テトラヒドロピリミドニル, シクロヘキサノン, シクロヘキサノール, ペンタメチレンスルフィド, ペンタメチレンスルホキシド, ペンタメチレンスルホン, テトラメチレンスルフィド, テトラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン; C_{1-6} アルコキシ, アミノ窒素が C_{1-3} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシアルキルに共有結合している 2 級または 3 級アミン, フェニルアミノ; C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ またはフェニル- $S(O)_m$ である。そのような態様のあるものにおいては, R^{27} は, C_{1-6} アルキル, C_{1-6} アルコキシ, ヒドロキシアミノ, 置換または未置換の 5-10 員のヘテロシクリル, モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ, モノ-またはジ- (フェニル- C_{1-3} アルキル) アミノ, C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$, フェニル環が 1-2 個のハロゲン, C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されていてもよいフェニル- C_{1-3} -アルコキシまたはフェニルアミノである。あるいは, Q は, 水素, フェニル, チオモルホリノスルホキシド, チオモルホリノスルホン, ピペラジノイル, オキサゼピニル, ジアゼピノニル, イミダゾリル, ピリジニルまたはモルホリノである。さらに別の態様においては, Q は, モルホリノ, ピペラジニル, ピリミジニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては, R^{27} は, $-C(O)OR$, $-NR'R'$, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル, 置換または未置換の C_{7-20} アラルキル, または N , O , $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。あるいは, Q はピリミジニルであり, R^{27} は, $-NR'R'$ または N , O , $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または

10

20

30

40

50

不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルである。さらに別の態様においては、Q はピリジニルであり、 R^{27} は、 $-NR'R'$ または置換または未置換の C_{1-6} アルキル、または N, O, S (O)_m から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

【0068】

式 I B の化合物の第 1 グループのある態様においては、各 R^1 は、独立して：
 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、これは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、
 10 ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル；このそれぞれは、1-5 個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよび $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく；
 シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、
 ビシクロヘキサニル、またはビシクロヘプタニル、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく：
 20 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、シアノ、ヒドロキシ C_{1-3} アルキルまたはアリール；または 1-3 個の環メチレン基が、独立して、O, S (O)_m, $CHOH$, $C=O$, $C=S$ または NH で置き換えられている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体；
 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニル、これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく： C_{1-5} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、
 30 ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル；上述のそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシ；および、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには、1 またはそれ以上の O, N または S (O)_m が任意に割り込んでいてもよく；
 シクロペンタニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニルまたはビシクロヘプテニル、このそれぞれは、
 40 1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；
 シアノ、F, Cl, Br, または I；
 メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル；
 独立して任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の 3 個の C_{1-4} アルキル基を含むシリル；
 C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル- $C(O)$ 、 C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S, C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O), C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂；
 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキニル、ここで、1 またはそれ以上のメチレン基は O, NH および S (O)_m で任
 50

意に置き換えられていてもよく、前記アルキニル基は、任意に独立して、0-2個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよい：1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ。

【0069】

式I Bの化合物の第1グループの別の態様においては、各R¹は、独立して、C₃₋₁₀の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり、これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく：C₃₋₁₀シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル；このそれぞれは、1-5個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₅₋₈シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₃アルコキシおよびNH₂C(O)またはモノーまたはジ- (C₁₋₃アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば、各R¹は、独立して、C₃₋₁₀の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0070】

式I Bの化合物の第1グループのある態様においては、各R²は、独立して、-OR[']、-OR⁶、-C(O)R[']、-C(O)OR[']、-C(O)NR^{'2}、-NR^{'2}、-NO₂、-S(O)_mR["]、-NR[']SO₂R["]、-NR[']C(O)NR^{'R'}、-NR[']C(S)NR^{'R'}、-NR[']C(O)OR[']または-SO₂NR^{'2}である。別の態様においては、R²は、独立して、-NR^{'2}、-NO₂、-C(O)NR^{'2}、-NR[']SO₂R["]、-NR[']C(O)NR^{'R'}、-NR[']C(S)NR^{'R'}、-NR[']C(O)OR[']または-SO₂NR^{'2}である。

【0071】

式I Bの化合物の第1グループのある態様においては、各R³は、独立して、水素またはフェニル、ナフチル、またはヘテロシクリル、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニルC₁₋₅アルキル、ナフチルC₁₋₅アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₃アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C₁₋₃アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、NH₂C(O)、モノーまたはジ- (C₁₋₃アルキル) アミノカルボニル、C₁₋₅アルキル-C(O)-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₅アルキル、モノーまたはジ- (C₁₋₃アルキル) アミノ-C₁₋₅アルキル、アミノ-S(O)₂、ジ- (C₁₋₃アルキル) アミノ-S(O)₂、R⁷-C₁₋₅アルキル、R⁸-C₁₋₅アルコキシ、R⁹-C(O)-C₁₋₅アルキル、R¹⁰-C₁₋₅アルキル(R¹¹)N、カルボキシーモノーまたはジ- (C₁₋₅アルキル) アミノ；ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフ

チル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール、またはシクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンタノイミダゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンから選択される縮合した複素環；ここで、縮合したアリールまたは縮合した複素環は、任意に独立して、以下から選択される1-3個の基で置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ニトロ、アミノ、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環またはヘテロアリールアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $C(O)$ 、 C_{1-5} アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、 $R^{12}-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{13}-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{15}-C_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N

10

20

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、またはビスシクロヘプタニル、これらは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、シアノ、ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール；または1-3個の環メチレン基が独立して、O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ またはNHにより置き換えられている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニルまたはビスシクロヘプタニルの類似体；

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニル、ビスシクロヘプテニル、このそれぞれは、1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

30

C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $S(O)_m-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン；

C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、または R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノ-またはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく；

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、これらは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく、ここで、1-3個の環メチレン基は、独立して、O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ またはNHにより置き換えられており； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

40

$^{23}R^{24}NC(O)-$ で置換されている C_{2-6} アルケニル；

C_{2-6} アルキニル分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖、これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、O、NHまたは $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく、前記アルキニル基は、任意に独立して、0-2個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、1またはそれ以上のハロゲン原子で任意

50

に置換されていてもよい1またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノで置換されていてもよく；またはベンゾイルまたはナフトイルであり；および

各 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , R^{25} および R^{26} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジー (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

各 R^{11} および R^{16} は、独立して、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

R^{18} は、独立して、水素または任意に独立してオキソまたは R^{25} で置き換えられている C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0072】

そのような態様のあるものにおいては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ナフチル、またはヘテロシクリルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ-S(O)₂、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ-S(O)₂、 R^7 - C_{1-5} アルキル、 R^8 - C_{1-5} アルコキシ、 R^9 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル、 R^{10} - C_{1-5} アルキル (R^{11}) N、またはカルボキシー-モノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ。別の態様においては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ピリダジニルまたはピリジニル、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノで任意に置換されていてもよく； C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、 R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、 R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。例えば、各 R^3 は、フェニルまたはトリルである。

【0073】

式I Bの化合物の第1グループのある態様においては、XはC=Oである。

【0074】

本発明の別の観点にしたがえば、式I A：

10

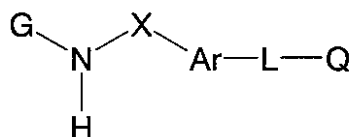
20

30

40

50

【化 10】



IA

〔式中、

Xは、C(O)またはC(S)であり；

Gは、C₃₋₁₀カルボシクリル、O、NまたはSから選択される1またはそれ以上の複素原子を含む5－8員の一環ヘテロシクリル、または8－11員の二環ヘテロシクリルであり、ここで、Gは、1またはそれ以上のR¹、R²またはR³で置換されており；

Arは、－(Y)－(C₀₋₃アルキル)－(二環アリール)、または－(Y)－(C₀₋₃アルキル)－(二環ヘテロアリール)であり、ここで、二環ヘテロアリールは、インダゾリル、イソインドリル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ジヒドロインドリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、またはベンゾイソチアゾリルジオキシドであり、Arは、1またはそれ以上のR⁴またはR⁵で任意に置換されていてもよく；ただし、二環アリールは1, 1, 4, 4-テトラメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフチルではなく；

Yは、－C(O)－, －C(NNRC(O)OR)－, －C(NNRR)－, －C(NNC(O)NRR)－または－C(NOR)－であり；

Lは、共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖のC₁₋₁₀炭素鎖であり、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、任意に独立して、O、NRおよびS(O)_mから選択される複素原子で置き換えられていてもよく；Lは、0－2個のオキシ基、および1またはそれ以上のF、Cl、Br、またはIで任意に置換されていてもよい1またはそれ以上のC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；

各mは、独立して、0、1または2であり；

Qは、水素、－NR'R', シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル－S(O)_m, またはフェニル－S(O)_mであり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル－S(O)_m, またはフェニル－S(O)_mは、それぞれ、1またはそれ以上のR²⁷で任意に置換されていてもよく；ただし、R⁴およびR⁵が存在しない場合、－L－Qは－Hではなく；

各Rは、独立して、水素または置換または未置換のC₁₋₆アルキルであり；

各R'は、独立して、水素、置換または未置換のC₁₋₈アルキル、置換または未置換の(C₀₋₄アルキル)－(C₆₋₁₀アリール)または置換または未置換の(C₀₋₄アルキル)－(5－10員のヘテロシクリル)であり；

各R¹は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、－C(O)R, －C(O)NR₂, －C(O)OR, －OR, －NR'R', －SiR₃, －S(O)_mR, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、またはC₂₋₁₀アルキニル、置換または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル、置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル、置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル、N、O、S(O)_mから独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3－11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

各R², R⁴およびR⁵は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₆アルキル、置換または未置換のC₆₋₁₀アリール、置換または未置換の5－10員のヘテロアリール、－OR', －OR⁶, －C(O)R', －C(O)OR', －C(O)NR'₂, －NR'₂, －NO₂, －S(O)_mR'', －NR'SO₂R'', －NR'C(O)NR'R', －NR'C(S)NR'R', －NR'C(O)OR'

10

20

30

40

50

または $-\text{SO}_2\text{NR}'_2$ であり；

各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールまたは置換または未置換の $(\text{C}_{0-4}\text{アルキル})-(5-10\text{員のヘテロシクリル})$ であり；

各 R^3 は、独立して、 H 、置換または未置換の C_{6-10} アリール、 N 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_m$ から独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 R^{20}
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、 $\text{R}^{22}\text{O}-$ 、 $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})-$ 、 $\text{R}^{26}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、 $\text{R}^{26}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、
 または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの1またはそれ以上のメチレン基は、 O 、 NH 、または $\text{S}(\text{O})_m$ で任意に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、 R^{26} で任意に置換されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- $(\text{C}_{0-4}\text{アルキル})$ アミノであり；

R^{20} は、置換または未置換の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリル、 OR' または NR'_2 であり；

R^{21} は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

各 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-10} アルキル（ここで、 C_{1-10} アルキルには、1またはそれ以上の O 、 N または S が任意に割り込んでいてもよい）、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリルであり；または R^{23} および R^{24} は、一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく；

各 R^{27} は、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}'$ 、 $-\text{SiR}'_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、 N 、 O 、 $\text{S}(\text{O})_m$ から独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

ただし、 Ar が $-(\text{Y})-$ （二環アリール）であり、 G が $\text{N}-$ （置換または未置換のフェニル）-ピラゾリルであるとき、ピラゾリルは、さらに1またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されており、 IA は $\text{N}-(4\text{-クロロ}-3\text{-メチル}-\text{イソチアゾール}-5\text{-イル})-2-[2-(2,2\text{-ジメチル}-\text{プロピル})-\text{ベンゾオキサゾール}-5\text{-イル}]-2\text{-オキソ}-\text{アセトアミド}$ ではない]

を有する第2グループの化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、そのプロドラッグ、およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0075】

式IAの化合物のある態様においては、化合物は $10\mu\text{M}$ の濃度で、細胞からの誘導性 $\text{TNF}\alpha$ -放出を約50%または50%より大きく阻害する。

【0076】

式IAの化合物の第2グループのある態様においては、 G はフェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、シクロプロピル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、イ

10

20

30

40

50

ンデニル, ベンゾフラン-3-オン;

ピラゾリル, ピロリル, イミダゾリル, イミダゾロニル, チアゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, フラニル, チエニル, ピリジニル, ピリドニル, キノリニル, ジヒドロキノリニル, テトラヒドロキノイル, イソキノリニル, テトラヒドロイソキノイル, ピリダジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフエニル, ベンズピラゾリル, ジヒドロベンゾフラニル, ジヒドロベンゾチオフエニル, ベンゾオキサゾロニル, 4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オニル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル, テトラヒドロベンゾピラニル, インドリル, インドリニル, インドロニル, インドリノニル, フタルイミジル;

ピロリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチオフエニル, ピペリジニル, ピペラジニル, モルホリニル, テトラヒドロピラニル, ジオキサニル, テトラメチレンスルホニル, テトラメチレンスルホキシジル, オキサゾリニル, チアゾリニル, イミダゾリニル, テトラヒドロピリジニル, ホモピペリジニル, ピロリニル, テトラヒドロピリミジニル, デカヒドロキノリニル, デカヒドロイソキノリニル, チオモルホリニル, チアゾリジニル, ジヒドロオキサジニル, ジヒドロピラニル, オキソカニル, ヘプタカニル, チオキサニルまたはジチアニルである。

【0077】

別の態様においては, Gは, フェニル, ナフチル, シクロプロピル, ベンゾシクロブタニル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, ベンゾシクロヘプタニル, ベンゾシクロヘプテニル, インダニル, インデニル, またはベンゾフラン-3-オンである。あるいは, Gは, ピラゾリル, ピリジニル, ピリドニル, キノリニル, ジヒドロキノリニル, テトラヒドロキノイル, イソキノリニル, テトラヒドロイソキノイル, ピリダジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフエニル, ベンズピラゾリル, ジヒドロベンゾフラニル, ジヒドロベンゾチオフエニル, ベンゾオキサゾロニル, ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オニル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル, テトラヒドロベンゾピラニル, インドリル, インドリニル, インドロニル, インドリノニル, またはフタルイミジルである。別の態様においては, Gは, ピロリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチオフエニル, ピペリジニル, ピペラジニル, モルホリニル, テトラヒドロピラニル, ジオキサニル, テトラメチレンスルホニル, テトラメチレンスルホキシジル, オキサゾリニル, イソオキサゾリニル, チアゾリニル, イミダゾリニル, テトラヒドロピリジニル, ホモピペリジニル, ピロリニル, テトラヒドロピリミジニル, デカヒドロキノリニル, デカヒドロイソキノリニル, チオモルホリニル, チアゾリジニル, ジヒドロオキサジニル, ジヒドロピラニル, オキソカニル, ヘプタカニル, チオキサニルまたはジチアニルである。さらに別の態様においては, Gは, フェニル, ナフチル, シクロプロピル, ピラゾリル, ピロリル, ピロリジニル, イミダゾリル, イミダゾロニル, チアゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, フラニル, チエニル, またはピリジニルである。

【0078】

式IAの化合物の第2グループのある態様においては, Arは, $-(Y)-(C_{0-3}アルキル)-(二環アリール)$ であり, 二環アリールは, ナフチル, テトラヒドロナフチル, ジヒドロナフチル, インダニル, インデニルまたはアズレニルである。そのような態様のあるものにおいては, Arは, 少なくとも1つの R^4 または R^5 で置換されている。別の態様においては, Yは $-C(O)-$, $-C(NNRC(O)OR)-$ または $-C(NOR)-$ である。あるいは, Arは, $-C(O)-(二環アリール)$ または $-C(NOR)-(二環アリール)$ であり, 二環アリールは, ナフチル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, インダニル, インデニルまたはアズレニルでありうる。別の態様においては, Arは, $-(Y)-(C_{0-3}アルキル)-(二環ヘテロアリール)$ である。そのような態様のあるものにおいては, Arは, 少なくとも1つの R^4 または R^5 で置換されている。別の態様においては, Yは $-C(O)-$, $-C(NNRC(O)OR)-$ または $-C(NO$

10

20

30

40

50

R) ーである。さらに別の態様においては、Arは、 $-C(O)-$ (二環ヘテロアリール) または $-C(NOR)-$ (二環ヘテロアリール)。例えば、二環ヘテロアリールは、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、またはキナゾリニルである。

【0079】

式IAの化合物の第2グループのある態様においては、Lの1またはそれ以上のメチレン基は、独立して、O、Nまたは $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられていてもよい。あるいは、Lは、共有結合、 C_1-C_9 アルコキシ、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ である。

【0080】

式IAの化合物の第2グループのある態様においては、Qは、水素、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ベンズイミダゾリル、フラニル、チエニル、ピラニル、ナフチルピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ[4, 5-b]ピリジニル、またはイミダゾ[4, 5-b]ピリジニル；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキサノン、1, 3-ジオキサノン、1, 4-ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノスルホキシド、チオモルホリノスルホン、ピペラジニル、ピペラジノイル、オキサゼピニル、ジアゼピノニル、ピペリジニル、ピペリジノイル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノン、シクロヘキサノロール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン； C_{1-6} アルコキシ、アミノ窒素が C_{1-3} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシアルキルに共有結合している2級または3級アミン、フェニルアミノ； C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ またはフェニル- $S(O)_m$ である。そのような態様のあるものにおいては、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシアミノ、置換または未置換の5-10員のヘテロシクリル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、モノーまたはジ- (フェニル- C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、フェニル環が1-2個のハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されていてもよいフェニル- C_{1-3} -アルコキシまたはフェニルアミノである。

【0081】

式IAの化合物の第2グループの別の態様においては、Qは、水素、チオモルホリノスルホキシド、チオモルホリノスルホン、ピペラジノイル、オキサゼピニル、ジアゼピノニル、イミダゾリル、ピリジニルまたはモルホリノである。さらに別の態様においては、Qは、モルホリノ、ピペラジニル、ピリミジニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては、 R^{27} は、 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、またはN、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。例えば、Qはピリミジニルであり、 R^{27} は $-NR'R'$ またはN、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルである。あるいは、Qはピリジニルであり、 R^{27} は、 $-NR'R'$ 、置換または未置換の C_{1-6} アルキル、またはN、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

【0082】

式IAの化合物の第2グループのある態様においては、各 R^1 は、独立して： C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピ

リダジニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, イソオキサゾリル, またはイソチアゾリル; このそれぞれは 1-5 個のハロゲン, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, C_{3-8} シクロアルキル, C_{5-8} シクロアルケニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよび $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく;

シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロヘキサニル, またはビシクロヘプタニル, これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基, シアノ, ヒ
10 ドロキシ C_{1-3} アルキルまたはアリール; または 1-3 個の環メチレン基が, 独立して, O, S(O)_m, CHOH, C=O, C=S または NH で置き換えられているシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体;

C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニル, これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: C_{1-5} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, フェニル, ナフチル, プリジニル, プリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, イソ
20 オキサゾリル, イソチアゾリル; 上述のそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシル; ここで C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには, 1 またはそれ以上の O, N または S(O)_m が任意に割り込んでいてもよく;

シクロペンテニル, シクロヘキセニル, シクロヘキサジエニル, シクロヘプテニル, シクロヘプタジエニル, ビシクロヘキセニルまたはビシクロヘプテニル, このそれぞれは, 1
30 -3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく;

シアノ, F, Cl, Br, または I;

メトキシカルボニル, エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル;

独立して, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の 3 個の C_{1-4} アルキル基を含むシリル;

C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル-C(O), C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S, C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O), C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂;

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキニル, ここで, 1 またはそれ以上のメチレン基は, O, NH および S(O)_m で
40 任意に置き換えられていてもよく, 前記アルキニル基は, 任意に独立して, 0-2 個のオキソ基, ピロリジニル, ピロリル, 以下の 1 またはそれ以上の基で置換されていてもよい: 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, ニトリル, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, プリジニル, テトラゾリル, または 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ。あるいは, 各 R¹ は, 独立して, C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: C_{3-10} シクロアルキル, ヒドロキシフェニル, ナフチル, プリジニル, プリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フ
50

リル, イソオキサゾリル, またはイソチアゾリル; このそれぞれは 1-5 個のハロゲン, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, C_{3-8} シクロアルキル, C_{5-8} シクロアルケニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよび $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば, 各 R^1 は, 独立して, C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0083】

式 I A の化合物の第 2 グループのある態様においては, 各 R^2 は, 独立して, $-OR'$, $-OR^6$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'_2$, $-NR'_2$, $-NO_2$, $-S(O)_mR''$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)NR'R'$, $-NR'C(S)NR'R'$, $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ である。あるいは, R^2 は, 独立して, $-NR'_2$, $-NO_2$, $-C(O)NR'_2$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)NR'R'$, $-NR'C(S)NR'R'$, $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ である。

【0084】

式 I A の化合物の第 2 グループのある態様においては, 各 R^3 は, 独立して, 水素またはフェニル, ナフチル, またはヘテロシクリル, このそれぞれは, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: フェニル, ナフチル, ピリジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, ピロリジニル, 2, 5-ピロリジン-ジオン, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, テトラヒドロフリル, イソオキサゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, イソチアゾリル, キノリル, イソキノリル, インドリル, ベンズイミダゾリル, ベンゾフラニル, ベンズオキサゾリル, ベンゾイソオキサゾリル, ベンズピラゾリル, ベンゾチオフラニル, シンノリニル, プテリンジニル, フタラジニル, ナフチルピリジニル, キノキサリニル, キナゾリニル, プリニル, インダゾリル, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニル, ビシクロヘプタニル, フェニル C_{1-5} アルキル, ナフチル C_{1-5} アルキル, ヒドロキシ, オキソ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, フェニルオキシ, ナフチルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, ニトロ, アミノ, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ, フェニルアミノ, ナフチルアミノ, ヘテロシクリルアミノ, $NH_2C(O)$, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル, C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル, アミノ- C_{1-5} アルキル, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル, アミノ- $S(O)_2$, ジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$, R^7-C_{1-5} アルキル, R^8-C_{1-5} アルコキシ, $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル, $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N, カルボキシーモノーまたはジー (C_{1-5} アルキル) アミノ; ベンゾシクロブタニル, インダニル, インデニル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール, またはシクロペンテノピリジン, シクロヘキサノピリジン, シクロペンタノピリミジン, シクロヘキサノピリミジン, シクロペンタノピラジン, シクロヘキサノピラジン, シクロペンタノピリダジン, シクロペンタノインドール, シクロヘキサノインドール, シクロベンズイミダゾール, シクロペンタノイミダゾール, シクロヘキサノイミダゾール, シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンから選択される縮合した複素環; ここで, 縮合したアリールまたは縮合した複素環は, 任意に独立して, 以下から選択される 1-3 個の基で置換されていてもよく: フェニル, ナフチル, ピリジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, ピロリジニル, 2, 5-ピロリジン-ジオン, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, テトラヒドロフリル, イソオキサゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, トリアゾリル, イソチアゾリル, 任意に部分的

10

20

30

40

50

にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環またはヘテロアリールアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $C(O)$ 、 C_{1-5} アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、 $R^{12}-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{13}-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{15}-C_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、10
 シクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、またはビシクロヘプタニル、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、シアノ、ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール；または1-3個の環メチレン基が独立して、O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ または NH で置き換えられている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体；

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル、ビシクロヘプテニル、このそれぞれは1-3個20
 の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $S(O)_m-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン；

C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、または R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジールキルアミノで任意に置換されていてもよく；

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、これらは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい1-3個の C_{1-3} 30
 アルキル基で任意に置換されていてもよく、1-3個の環メチレン基は、独立して、O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ または NH により置き換えられており；

$R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

$R^{23}R^{24}NC(O)-$ で置換されている C_{2-6} アルケニル；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、O、 NH または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく、前記アルキニル基は、任意に独立して、0-2個40
 のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよく：ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい1またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ；またはベンゾイルまたはナフトイルであり；および、

各 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{25} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジール (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

各 R^{11} および R^{16} は、独立して、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；および50

R^{18} は、独立して、水素または任意に独立して、オキソまたは R^{25} で置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0085】

式 I A の化合物の第 2 グループのそのような態様のあるものにおいては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ナフチル、またはヘテロシクリルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} アルキル、 R^8-C_{1-5} アルコキシ、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N、またはカルボキシーモノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ。別のそのような態様においては、 R^3 は、フェニル、ピリダジニルまたはピリジルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノで任意に置換されていてもよく； C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、 R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ である。

【0086】

式 I A の化合物の第 2 グループのある態様においては、X は $C=O$ である。

【0087】

式 I A の化合物の第 2 グループのある態様においては、Ar は -(Y)-ナフチルーであり、Y は $-C(O)-$ 、または $-C(=NOH)-$ であり、G は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニルまたはチエニルから選択される。別の態様においては、Ar は -(Y)-ナフチルーであり、Y は $-C(O)-$ 、または $-C(=NOH)-$ であり、G は、フェニルまたはピリジルである。そのような態様のあるものにおいては、各 R^1 は、独立して、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキルであり、各 R^3 は、独立して、 $R^{23}R^{24}N-C(O)-$ 、 $R^{20}-C(O)-NR^{21}-$ 、または OR^{22} でありうる。そのような態様のあるものにおいては、各 R^2 は、独立して、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-C(O)-NR'_2$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、 $-NR'_2$ 、または $-OR'$ である。

【0088】

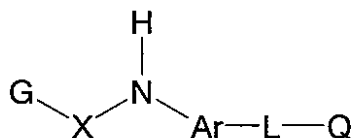
式 I A の化合物の第 2 グループの別の態様においては、Ar は $-(Y)-$ ナフチルであり、Y は、 $-C(O)-$ 、または $-C(=NOH)-$ であり、G は、ピラゾリル、チエニルまたはイソキサゾリルである。そのような態様のあるものにおいては、各 R^1 は、独立して、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキルであることができ、各 R^3 は、独立して、1、2、または 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ で任意に置換されていてもよいフェニルまたはピリジニル、置換または未置換の C_{1-6} ノ分枝鎖または非分枝鎖のアルキルまたは置換または未置換の C_{1-4} アルコキシであることができる。

【0089】

本発明の別の観点にしたがえば、式 I B :

10

【化 1 1】



IB

[式中、

X は $C(O)$ または $C(S)$ であり；

G は、 $G'-(Y)-$ であり、ここで、 G' は、 C_{3-10} カルボシクリル、O、N または S から選択される 1 またはそれ以上の複素原子を含む 5-8 員の一環ヘテロシクリル、またはインドリル以外の 8-11 員の二環ヘテロシクリルであり、ここで、 G' は、1 またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されており；

20

Ar は、二環アリールまたは O、N または S から選択される 1 またはそれ以上の複素原子を含む 8-11 員の二環ヘテロアリールであり、ここで、Ar は、1 またはそれ以上の R^4 または R^5 で任意に置換されていてもよく；

Y は、独立して、 $-C(O)-$ 、 $-C(NNRC(O)OR)-$ 、 $-C(NNRR)-$ 、 $-C(NNC(O)NRR)$ または $-C(NOR)-$ であり；

L は、共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖の C_{1-10} 炭素鎖であり、ここで、1 またはそれ以上のメチレン基は、任意に独立して、O、NR および $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられていてもよく；L は、0-2 個のオキソ基、および 1 またはそれ以上の F、Cl、Br、または I で任意に置換されていてもよい 1 またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；

30

各 m は、独立して、0、1 または 2 であり；

Q は、水素、 $-NR'R'$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ であり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ は、それぞれ、1 またはそれ以上の R^{27} で任意に置換されていてもよく；ただし、 R^4 および R^5 が存在しない場合、 $-L-Q$ は $-H$ ではない；

各 R は、独立して、水素または置換または未置換の C_{1-6} アルキルであり；

40

各 R' は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の $(C_{0-4}$ アルキル)- $(C_{6-10}$ アリール) または置換または未置換の $(C_{0-4}$ アルキル)- $(5-10$ 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^1 は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

50

各 R^2 , R^4 および R^5 は、独立して、F, Cl, Br, I, シアノ、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の 5-10 員のヘテロアリール、 $-OR'$, $-OR^6$, $-C(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NR'_2$, $-NR'_2$, $-NO_2$, $-S(O)_mR''$, $-NR'SO_2R''$, $-NR'C(O)NR'R'$, $-NR'C(S)NR'R'$, $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ であり；

各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールまたは置換または未置換の (C_{0-4} アルキル) - (5-10 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^3 は、独立して、置換または未置換の C_{6-10} アリール、N, O, $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$, $R^{22}O-$, $R^{23}R^{24}NC(O)-$, $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$, $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの 1 またはそれ以上のメチレン基は、O, NH, または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、 R^{26} で任意に置換されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

R^{20} は、置換または未置換の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリル、 OR' または NR'_2 であり；

R^{21} は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；および

各 R^{22} , R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-10} アルキル（ここで、 C_{1-10} アルキルには、1 またはそれ以上の O, N または S が任意に割り込んでいてもよい）、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリルであり；または、 R^{23} および R^{24} は、一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく；

各 R^{27} は、独立して、F, Cl, Br, I, シアノ、 $-C(O)R'$, $-C(O)NR'_2$, $-C(O)OR'$, $-OR'$, $-NR'R'$, $-SiR'_3$, $-S(O)_mR'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N, O, $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

ただし、IB は 2-[6-(2-ビフェニル-4-イル-2-オキソアセチルアミノ)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸ではない]

を有する第 2 グループの化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、そのプロドラッグ、およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0090】

式 IB の化合物の第 2 グループのある態様においては、化合物は、 $10 \mu M$ の濃度で、細胞からの誘導性 TNF α -放出を約 50% または 50% より大きく阻害する。

【0091】

式 IB の化合物の第 2 グループのある態様においては、 G' は、

10

20

30

40

50

フェニル, ナフチル, シクロプロピル, ベンゾシクロブタニル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, ベンゾシクロヘプタニル, ベンゾシクロヘプテニル, インダニル, インデニル, ベンゾフラン-3-オン;

ピラゾリル, ピロリル, イミダゾリル, イミダゾロニル, チアゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, フラニル, チエニル, ピリジニル, ピリドニル, キノリニル, ジヒドロキノリニル, テトラヒドロキノイル, イソキノリニル, テトラヒドロイソキノイル, プリダジニル, プリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフエニル, ベンズピラゾリル, ジヒドロベンゾフラニル, ジヒドロベンゾチオフエニル, ベンゾオキサゾロニル, 4H-ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オニル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル, テトラヒドロベンゾピラニル, インドリル, インドリニル, インドロニル, インドリノニル, フタルイミジル;

ピロリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチオフエニル, ピペリジニル, ピペラジニル, モルホリニル, テトラヒドロピラニル, ジオキサニル, テトラメチレンスルホニル, テトラメチレンスルホキシジル, オキサゾリニル, チアゾリニル, イミダゾリニル, テトラヒドロピリジニル, ホモピペリジニル, ピロリニル, テトラヒドロピリミジニル, デカヒドロキノリニル, デカヒドロイソキノリニル, チオモルホリニル, チアゾリジニル, ジヒドロオキサジニル, ジヒドロピラニル, オキソカニル, ヘプタカニル, チオキサニルまたはジチアニル

である。

【0092】

式I Bの化合物の第2グループの別の態様においては, G' は, フェニル, ナフチル, シクロプロピル, ベンゾシクロブタニル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, ベンゾシクロヘプタニル, ベンゾシクロヘプテニル, インダニル, インデニル, またはベンゾフラン-3-オンである。別の態様においては, G' は, ピラゾリル, ピリジニル, ピリドニル, キノリニル, ジヒドロキノリニル, テトラヒドロキノイル, イソキノリニル, テトラヒドロイソキノイル, プリダジニル, プリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフエニル, ベンズピラゾリル, ジヒドロベンゾフラニル, ジヒドロベンゾチオフエニル, ベンゾオキサゾロニル, ベンゾ[1, 4]オキサジン-3-オニル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル, テトラヒドロベンゾピラニル, インドリル, インドリニル, インドロニル, インドリノニル, またはフタルイミジルである。あるいは, G' は, ピロリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチオフエニル, ピペリジニル, ピペラジニル, モルホリニル, テトラヒドロピラニル, ジオキサニル, テトラメチレンスルホニル, テトラメチレンスルホキシジル, オキサゾリニル, イソオキサゾリニル, チアゾリニル, イミダゾリニル, テトラヒドロピリジニル, ホモピペリジニル, ピロリニル, テトラヒドロピリミジニル, デカヒドロキノリニル, デカヒドロイソキノリニル, チオモルホリニル, チアゾリジニル, ジヒドロオキサジニル, ジヒドロピラニル, オキソカニル, ヘプタカニル, チオキサニルまたはジチアニルである。さらに別の態様においては, G' は, フェニル, ナフチル, ピラゾリル, シクロプロピル, ピロリル, ピロリジニル, イミダゾリル, イミダゾロニル, チアゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, フラニル, チエニル, またはピリジニルである。

【0093】

式I Bの化合物の第2グループのある態様においては, Yは-C(O)-, -C(NNRC(O)OR)-または-C(NOR)-である。

【0094】

式I Bの化合物の第2グループのある態様においては, Arは, ナフチル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, インデニルまたはアズレニルである。あるいは, Arは, インダゾリル, イソインドリル, キノリニル, イソキノリニル, フタラジニル, インドリル, ジヒドロインドリル, ベンゾフラニル, ベンズオキサゾリル, ベンゾイソオキサゾ

10

20

30

40

50

リル，ジヒドロベンゾイソオキサゾリル，ジヒドロイソインドリル，ベンズイミダゾリル，ベンゾチエニル，ベンゾチアゾリル，ベンゾイソチアゾリルまたはベンゾイソチアゾリルジオキシドである。

【0095】

式 I B の化合物の第 2 グループのある態様においては，L の 1 またはそれ以上のメチレン基は，独立して，O，N または S (O)_m から選択される複素原子で置き換えられていてもよい。あるいは，L は，共有結合，C₁–C₉ アルコキシ，–C (O) O–，–NH– または –O– である。

【0096】

式 I B の化合物の第 2 グループのある態様においては，Q は，
水素，フェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピリダジニル，イミダゾリル，
ピロリル，ピロリジニル，ベンズイミダゾリル，フラニル，チエニル，ピラニル，ナフチ
ルピリジニル，ピラジニル，ピラゾリル，チアゾリル，トリアゾリル，テトラゾリル，ピ
ラゾロ [3, 4–b] ピリミジニル，プリニル，ピロロ [2, 3–b] ピリジニル，ピラ
ゾロ [3, 4–b] ピリジニル，ツベルシジニル，オキサゾ [4, 5–b] ピリジニル，
またはイミダゾ [4, 5–b] ピリジニル；テトラヒドロピラニル，テトラヒドロフラニ
ル，1, 3–ジオキサノン，1, 3–ジオキサノン，1, 4–ジオキサニル，モルホリ
ノ，チオモルホリノスルホキシド，チオモルホリノスルホン，ピペラジニル，ピペラジノ
イル，オキサゼピニル，ジアゼピノニル，ピペリジニル，ピペリジノイル，テトラヒドロ
ピリミドニル，シクロヘキサノン，シクロヘキサノール，ペンタメチレンスルフィド，
ペンタメチレンスルホキシド，ペンタメチレンスルホン，テトラメチレンスルフィド，テ
トラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン；

C_{1–6} アルコキシ，アミノ窒素が C_{1–3} アルキルまたは C_{1–5} アルコキシアルキル，フェニ
ルアミノに共有結合している 2 級または 3 級アミン；C_{1–6} アルキル–S (O)_m またはフ
ェニル–S (O)_m である。そのような態様のあるものにおいては，R²⁷ は，C_{1–6} アルキ
ル，C_{1–6} アルコキシ，ヒドロキシアミノ，置換または未置換の 5–10 員のヘテロシク
リル，モノーまたはジー (C_{1–3} アルキル) アミノ，モノーまたはジー (フェニル–C_{1–3}
アルキル) アミノ，C_{1–6} アルキル–S (O)_m，フェニル環が 1–2 個のハロゲン，C_{1–6}
アルキルまたは C_{1–6} アルコキシで任意に置換されていてもよいフェニル–C_{1–3}–アル
コキシまたはフェニルアミノである。

【0097】

式 I B の化合物の別の態様においては，Q は，水素，チオモルホリノスルホキシド，チ
オモルホリノスルホン，ピペラジノイル，オキサゼピニル，ジアゼピノニル，イミダゾリ
ル，ピリジニルまたはモルホリノである。さらに別の態様においては，Q は，モルホリノ
，ピペラジニル，ピリミジニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにお
いては，R²⁷ は，–C (O) OR，–NR' R'，置換または未置換の直鎖または分枝鎖
の C_{1–10} アルキル，置換または未置換の C_{7–20} アラルキル，N，O，S (O)_m から独立
して選択される 1，2，3，または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または
不飽和の 3–11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。例えば，Q
はピリミジニルであり，R²⁷ は，–NR' R' または N，O，S (O)_m から独立して選
択される 1，2，3，または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和
の 3–11 員のヘテロシクリルであり，あるいは，Q は，ピリジニルであり，R²⁷ は，–
NR' R'，置換または未置換の C_{1–6} アルキル，または N，O，S (O)_m から独立して
選択される 1，2，3，または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽
和の 3–11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

【0098】

式 I B の化合物の第 2 グループのある態様においては，各 R¹ は，独立して，
C_{3–10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン
化されていてもよく，以下の 1–3 個の基で任意に置換されていてもよく：C_{3–10} シクロ
アルキル，ヒドロキシフェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，ピ

10

20

30

40

50

リダジニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, イソオキサゾリル, またはイソチアゾリル; このそれぞれは, 1-5 個のハロゲン, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, C_{3-8} シクロアルキル, C_{5-8} シクロアルケニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, および $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく;

シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロヘキサニル, またはビシクロヘプタニル, これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基, シアノ, ヒドロキシ C_{1-3} アルキルまたはアリール; または 1-3 個の環メチレン基が, 独立して, O, S(O)_m, CHOH, C=O, C=S または NH で置き換えられているシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体;

C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニル, これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: C_{1-5} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, フェニル, ナフチル, ピリジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, イソオキサゾリル, イソチアゾリル; 上述のそれぞれは, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシル; ここで, C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには, 1 またはそれ以上の O, N または S(O)_m が任意に割り込んでいてもよく;

シクロペンテニル, シクロヘキセニル, シクロヘキサジエニル, シクロヘプテニル, シクロヘプタジエニル, ビシクロヘキセニルまたはビシクロヘプテニル, このそれぞれは, 1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく;

シアノ, F, Cl, Br, または I;

メトキシカルボニル, エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル;

独立して, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の 3 個の C_{1-4} のアルキル基を含むシリル;

C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル-C(O), C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S, C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O), C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂;

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキニル, ここで, 1 またはそれ以上のメチレン基は, O, NH および S(O)_m で任意に置き換えられていてもよく, 前記アルキニル基は, 任意に独立して, 0-2 個のオキソ基, ピロリジニル, ピロリル, 以下の 1 またはそれ以上の基で置換されていてもよい: 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, ニトリル, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, ピリジニル, テトラゾリル, または 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ。

【0099】

別の態様においては, 各 R^1 は, 独立して, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: C_{3-10} シクロアルキル, ヒドロキシフェニル, ナフチル,

ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル；このそれぞれは1-5個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、および $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0100】

式I Bの化合物の第2グループのある態様においては、各 R^2 は、独立して、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ である。別の態様においては、各 R^2 は、独立して、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ である。

【0101】

式I Bの化合物の第2グループのある態様においては、各 R^3 は、独立して、水素、またはフェニル、ナフチル、またはヘテロシクリル、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジンジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ-(C_{1-3} アルキル)アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7 - C_{1-5} アルキル、 R^8 - C_{1-5} アルコキシ、 R^9 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル、 R^{10} - C_{1-5} アルキル(R^{11})N、カルボキシ-モノーまたはジ-(C_{1-5} アルキル)アミノ；ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール、またはシクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロベンズイミダゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンから選択される縮合した複素環；ここで、縮合したアリールまたは縮合した複素環は、任意に独立して、以下から選択される1-3個の基で置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジンジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオ

10

20

30

40

50

キサゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, トリアゾリル, イソチアゾリル, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, フェニルオキシ, ナフチルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, ヘテロアリールオキシ, ニトロ, アミノ, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ, フェニルアミノ, ナフチルアミノ, 複素環またはヘテロアリールアミノ, $NH_2C(O)$, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル, C_{1-4} アルキル- $C(O)$, C_{1-5} アルキルアミノ- $S(O)_2$, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル, $R^{12}-C_{1-5}$ アルキル, $R^{13}-C_{1-5}$ アルコキシ, $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ アルキル, $R^{15}-C_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N;

10

シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニル, またはビシクロヘプタニル, これらは, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基, シアノ, ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール; または 1-3 個の環メチレン基が独立して, O, $S(O)_m$, $CHOH$, $C=O$, $C=S$ または NH で置き換えられている, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体;

シクロペンテニル, シクロヘキセニル, シクロヘキサジエニル, シクロヘプテニル, シクロヘプタジエニル, ビシクロヘキセニル, ビシクロヘプテニル, このそれぞれは 1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく;

20

C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン, C_{1-4} アルキルまたはアルキレン- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン, C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $S(O)_m-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン;

C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ, このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, または R^{17} , アミノ, OR^{18} , または R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジールキルアミノで任意に置換されていてもよく;

シクロプロピルオキシ, シクロブチルオキシ, シクロペンチルオキシ, シクロヘキシルオキシ, シクロヘプチルオキシ, これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい 1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく, 1-3 個の環メチレン基は独立して, O, $S(O)_m$, $CHOH$, $C=O$, $C=S$ または NH で置き換えられており;

30

$R^{20}C(O)N(R^{21})-$, $R^{22}O-$, $R^{23}R^{24}NC(O)-$, $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$;

$R^{23}R^{24}NC(O)-$ で置換されている C_{2-6} アルケニル;

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖, ここで, 1 またはそれ以上のメチレン基は, O, NH または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく, 前記アルキニル基は, 任意に独立して, 0-2 個のオキソ基, ピロリジニル, ピロリル, または以下の 1 またはそれ以上の基で置換されていてもよく: 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, ニトリル, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, ピリジニル, テトラゾリル, または 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ; または

40

ベンゾイルまたはナフトイルであり; および

各 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , および R^{25} は, 独立して, シアノ, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, ピリジニル, テトラゾリル, または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい モノーまたはジール (C_{0-4} アルキル) アミノであり;

50

各 R^{11} および R^{16} は、独立して、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；および R^{18} は、独立して、水素または任意に独立して、オキソまたは R^{25} で置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0102】

そのような態様のあるものにおいては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ナフチル、またはヘテロシクリルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ-S(O)₂、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ-S(O)₂、 R^7 - C_{1-5} アルキル、 R^8 - C_{1-5} アルコキシ、 R^9 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル、 R^{10} - C_{1-5} アルキル (R^{11}) N、またはカルボキシーモノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ。別のそのような態様においては、 R^3 は、フェニル、ピリダジニルまたはピリジニルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノで任意に置換されていてもよく； C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、 R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ である。

【0103】

式 I B の化合物の第2グループのある態様においては、X は $C=O$ である。

【0104】

式 I B の化合物の第2グループのある態様においては、Ar はナフチルであり、G は $G'-(Y)-$ であり、Y は $-C(O)-$ または $-C(=NOH)-$ であり、 G' はフェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニルまたはチエニルから選択される。別の態様においては、Ar はナフチルであり、G は $G'-(Y)-$ であり、Y は $-C(O)-$ または $-C(=NOH)-$ であり、 G' は1またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されているフェニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては、各 R^1 は、独立して、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキルである。これらにおいて、各 R^3 は、独立して、 $R^2R^{24}N-C(O)-$ 、 $R^{20}-C(O)-NR^{21}-$ 、または OR^{22} でありうる。そのような態様の別のものにおいては、各 R^2 は、独立して、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$

, $-F$, $-C(O)-NR'_2$, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル, $-NR'_2$, または $-OR'$ である。

【0105】

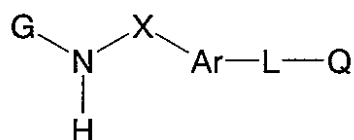
式 I B の化合物の第 2 グループの別の態様においては, Ar は $-ナフチル-$ であり, G は $G'-(Y)-$ であり, ここで, Y は, $-C(O)-$ および $-C(=NOH)-$ から選択され, G' は, 1 またはそれ以上の R^1 , R^2 または R^3 で置換されているピラゾリル, イソオキサゾリルまたはフラニルである。そのような態様のあるものにおいては, 各 R^1 は, 独立して, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキルである。これらにおいて, 各 R^3 は, 独立して, 置換または未置換の C_{1-6} アルキル, 1-3 個の $-F$, $-Cl$ で任意に置換されていてもよいピリジニルまたはフェニル, 置換または未置換の C_{1-6} ノ分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, または置換または未置換の C_{1-3} アルコキシでありうる。

10

【0106】

本発明の別の観点にしたがえば, 式 I A :

【化 1 2】



IA

20

[式中,

X は, $C(O)$ または $C(S)$ であり;

G は, C_{3-5} シクロアルキル, ピラゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, イソチアゾリル, チアジアゾリル, オキサジアゾリル, ピロリニル, ピリダジニル, ピロリル, イミダゾリル, イミダゾロニル, イソオキサゾリル, フラニル, チエニル, ピリドニル, ナフチル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, インダニル, インデニル, キノリニル, ジヒドロキノリニル, テトラヒドロキノイル, イソキノリニル, テトラヒドロイソキノイル, ピリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフエニル, ベンズピラゾリル, ジヒドロベンゾフラニル, ジヒドロベンゾチオフエニル, ベンゾオキサゾロニル, 4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オニル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾ[1,3]ジオキサソール-2-オニル, テトラヒドロベンゾピラニル, インドリル, インドリニル, インドロニル, インドリノニル, フタルイミジル, ピロリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチオフエニル, ピペリジニル, ピペラジニル, モルホリニル, テトラヒドロピラニル, ジオキサニル, テトラメチレンスルホニル, テトラメチレンスルホキシジル, オキサゾリニル, チアゾリニル, イミダゾリニル, テトラヒドロピリジニル, ホモピペリジニル, ピロリニル, テトラヒドロピリミジニル, デカヒドロキノリニル, デカヒドロイソキノリニル, チオモルホリニル, チアゾリジニル, ジヒドロオキサジニル, ジヒドロピラニル, オキソカニル, ヘプタカニル, チオキサニルまたはジチアニルであり; ここで, G は, 1 またはそれ以上の R^1 , R^2 または R^3 で置換されており;

30

40

Ar は, $-(Y)-(C_{0-3}$ アルキル) $-(フェニル)$, または $-(Y)-(C_{0-3}$ アルキル) $-(一環ヘテロアリール)$ であり, ここで, Ar は, 1 またはそれ以上の R^4 または R^5 で任意に置換されていてもよく;

Y は, $-C(O)-$, $-C(NNRC(O)OR)-$, $-C(NNRR)-$, $-C(NNC(O)NRR)-$ または $-C(NOR)-$ であり;

L は, 共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖の C_{1-10} 炭素鎖であり, ここで, 1 またはそれ以上のメチレン基は, 任意に独立して, O , NR および $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられていてもよく, L は, 0-2 個のオキソ基, および 1 またはそれ以上の, 1 またはそれ以上の F , Cl , Br , または I で任意に置換され

50

ていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；
各 m は、独立して、0、1 または 2 であり；

Q は、水素、 $-NR'R'$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ であり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ はそれぞれ、1 またはそれ以上の R^{27} で任意に置換されていてもよく；ただし、 R^4 および R^5 が存在しない場合には、 $-L-Q$ は $-H$ ではない；

各 R は、独立して、水素または置換または未置換の C_{1-6} アルキルであり；

各 R' は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の (C_{0-4} アルキル) - (C_{6-10} アリール) または置換または未置換の (C_{0-4} アルキル) - (5-10 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^1 は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

各 R^2 、 R^4 および R^5 は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の 5-10 員のヘテロアリール、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、または $-SO_2NR'_2$ であり；

各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールまたは置換または未置換の (C_{0-4} アルキル) - (5-10 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^3 は、独立して、置換または未置換の C_{6-10} アリール、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの 1 またはそれ以上のメチレン基は、O、NH、または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよくかつ R^{26} で任意に置換されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

R^{20} は、置換または未置換の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリル、 OR' または NR'_2 であり；

R^{21} は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

各 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-10} アルキル（ここで、 C_{1-10} アルキルは、1 またはそれ以上の O、N または S が任意に割り込んでいてもよい）、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル

ーヘテロシクリルであり；または R^{23} および R^{24} は、一緒になって複素環またはヘテロアリアル環を形成してもよく；

各 R^{27} は、独立して、F, Cl, Br, I, シアノ, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'_2$, $-C(O)OR'$, $-OR'$, $-NR'R'$, $-SiR'_3$, $-S(O)_mR'$, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル, C_{2-10} アルケニル, または C_{2-10} アルキニル, 置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル, 置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル, 置換または未置換の C_{7-20} アラルキル, N, O, $S(O)_m$ から独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

ただし、Arがフェニルであり、GがN-（置換または未置換のフェニル）-ピラゾリルであるとき、ピラゾリルはさらに1またはそれ以上の R^1 , R^2 または R^3 で置換されており；IAは2-[6-(2-ビフェニル-4-イル-2-オキソアセチルアミノ)-インドール-1-イルメチル]-安息香酸ではない]

を有する第3グループの化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、そのプロドラッグ、およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0107】

式IAの化合物の第3グループのある態様においては、化合物は10 μ Mの濃度で、細胞からの誘導性TNF α -放出を約50%または50%より大きく阻害する。

【0108】

式IAの化合物の第3グループのある態様においては、Gは、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである。別の態様においては、Gは、シクロプロピル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、またはチエニルである。

【0109】

式IAの化合物の第3グループのある態様においては、Arは、 $-(Y)-(C_{0-3}$ アルキル)-（フェニル）であり、Yは、 $-C(O)-$, $-C(NNRC(O)OR)-$ または $-C(NOR)-$ である。そのような態様のあるものにおいては、Arは、少なくとも1つの R^4 または R^5 で置換されている。別の態様においては、Arは $-C(O)-$ （フェニル）である。さらに別の態様においては、Arは、 $-(Y)-(C_{0-3}$ アルキル)-（一環ヘテロアリアル）であり、一環ヘテロアリアルは、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルである。そのような態様のあるものにおいては、Arは、少なくとも1つの R^4 または R^5 で置換されている。あるいは、Yは、 $-C(O)-$, $-C(NNRC(O)OR)-$ または $-C(NOR)-$ である。さらに別の態様においては、Arは、 $-C(O)-$ （一環ヘテロアリアル）または $-C(NOR)-$ （一環ヘテロアリアル）である。例えば、一環ヘテロアリアルは、ピラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、ピリミジニル、またはピリダジニルでありうる。

【0110】

式IAの化合物の第3グループのある態様においては、Lの1またはそれ以上のメチレン基は、独立して、O, Nまたは $S(O)_m$ から選択される複素原子により置き換えられている。別の態様においては、Lは、共有結合、 C_1-C_9 アルコキシ、 $-C(O)O-$, $-NH-$ または $-O-$ である。

【0111】

式IAの化合物の第3グループのある態様においては、Qは、水素、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ベンズイミダゾリル、フラニル、チエニル、ピラニル、ナフチルピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリミジニル、プリニル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-b]ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ[4, 5-b]ピリジニル、またはイミダゾ[4, 5-b]ピリジニル；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニ

10

20

30

40

50

ル, 1, 3-ジオキサソラン, 1, 3-ジオキサノン, 1, 4-ジオキサニル, モルホリノ, チオモルホリノスルホキシド, チオモルホリノスルホン, ピペラジニル, ピペラジノイル, オキサゼピニル, ジアゼピノニル, ピペリジニル, ピペリジノイル, テトラヒドロピリミドニル, シクロヘキサノン, シクロヘキサノール, ペンタメチレンスルフィド, ペンタメチレンスルホキシド, ペンタメチレンスルホン, テトラメチレンスルフィド, テトラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン; C_{1-6} アルコキシ, アミノ窒素が C_{1-3} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシアルキルに共有結合している2級または3級アミン, フェニルアミノ; C_{1-6} アルキル-S(O)_mまたはフェニル-S(O)_mである。そのような態様のあるものにおいては, R^{27} は, C_{1-6} アルキル, C_{1-6} アルコキシ, ヒドロキシアミノ, 置換または未置換の5-10員のヘテロシクリル, モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)アミノ, モノ-またはジ-(フェニル- C_{1-3} アルキル)アミノ, C_{1-6} アルキル-S(O)_m, フェニル環が1-2個のハロゲン, C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されていてもよいフェニル- C_{1-3} -アルコキシまたはフェニルアミノである。

10

【0112】

別の態様においては, Qは, 水素, チオモルホリノスルホキシド, チオモルホリノスルホン, ピペラジノイル, オキサゼピニル, ジアゼピノニル, イミダゾリル, プリジニルまたはモルホリノである。さらに別の態様においては, Qは, モルホリノ, ピペラジニル, プリミジニルまたはプリジニルである。そのような態様のあるものにおいては, R^{27} は, -C(O)OR, -NR'R', 置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル, 置換または未置換の C_{7-20} アラキル, N, O, S(O)_mから独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。例えば, Qはプリミジニルであり, R^{27} は-NR'R'またはN, O, S(O)_mから独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルである。あるいは, Qはプリジニルであり, R^{27} は-NR'R', N, O, S(O)_mから独立して選択される1, 2, 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の C_{1-6} アルキル, または置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

20

【0113】

式IAの化合物の第3グループのある態様においては, 各 R^1 は, 独立して: C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく: C_{3-10} シクロアルキル, ヒドロキシフェニル, ナフチル, プリジニル, プリミジニル, プラジニル, プリダジニル, ピロリル, イミダゾリル, プラゾリル, チエニル, フリル, イソオキサゾリル, またはイソチアゾリル; このそれぞれは1-5個のハロゲン, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, C_{3-8} シクロアルキル, C_{5-8} シクロアルケニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよびNH₂C(O)またはモノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく; シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロヘキサニル, またはビシクロヘプタニル, これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく: 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基, シアノ, ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール; または1-3個の環メチレン基が独立して, O, S(O)_m, CHOH, C=O, C=SまたはNHで置き換えられている, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体;

30

40

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖

50

のアルケニル、これは以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく： C_{1-5} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル；上述のそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニルまたはビスシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシル；ここで、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには1またはそれ以上のO、NまたはS (O)_mが任意に割り込んでいてもよく；

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニルまたはビスシクロヘプテニル、このそれぞれは、1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

シアノ、F、Cl、Br、またはI；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル；

独立して、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の3個の C_{1-4} のアルキル基を含むシリル；

C_{2-6} 分枝鎖または非分枝鎖のアルキル- $C(O)$ 、 C_{2-6} 分枝鎖または非分枝鎖の-S、 C_{2-6} 分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)、 C_{2-6} 分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂；任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキニル、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、O、NHおよびS(O)_mで任意に置き換えられていてもよく、前記アルキニル基は、任意に独立して、0-2個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよい：1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ。

【0114】

式I Aの化合物の第3グループのある別の態様においては、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり、これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい： C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル；このそれぞれは、1-5個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよび $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0115】

式I Aの化合物の第3グループのある態様においては、各 R^2 は、独立して、-OR'、-OR⁶、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'₂、-NR'₂、-NO₂、-S(O)_mR"、-NR'SO₂R"、-NR'C(O)NR'R'、-NR'C(S)NR'R'、-NR'C(O)OR'または-SO₂NR'₂である。あるいは、各 R^2 は、独立して、-NR'₂、-NO₂、-C(O)NR'₂、-NR'SO₂R"、-NR'C(O)NR'R'、-NR'C(S)NR'R'、-NR'C(O)OR'または-SO₂NR'₂である。

【0116】

式 I A の化合物の第 3 グループのある態様においては、各 R^3 は、独立して、水素またはフェニル、ナフチル、またはヘテロシクリル、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} アルキル、 R^8-C_{1-5} アルコキシ、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N、カルボキシ-モノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ；

ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール、またはシクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロペンズイミダゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンから選択される縮合した複素環；ここで、縮合したアリールまたは縮合した複素環は、任意に独立して、以下から選択される 1-3 個の基で置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環またはヘテロアリールアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $C(O)$ 、 C_{1-5} アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、 $R^{12}-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{13}-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{15}-C_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、またはビスシクロヘプタニル、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、シアノ、ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール；または 1-3 個の環メチレン基が独立して、O, $S(O)_m$, $CHOH$, $C=O$, $C=S$ または NH で置き換えられている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シ

10

20

30

40

50

クロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体；

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル、ビシクロヘプテニル、このそれぞれは1-3個のC₁₋₃アルキル基で任意に置換されていてもよく；

C₁₋₄アルキルまたはアルキレンーフェニルーC(O)ーC₀₋₄アルキルまたはアルキレン，C₁₋₄アルキルまたはアルキレンーC(O)ーC₀₋₄アルキルまたはアルキレン，C₁₋₄アルキルまたはアルキレンーフェニルーS(O)_mーC₀₋₄アルキルまたはアルキレン；

C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆アルコキシ，このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，またはR¹⁷，アミノ，OR¹⁸，またはR¹⁹で任意に置換されてい

10

てもよいC₁₋₅モノーまたはジーアルキルアミノで任意に置換されていてもよく；シクロプロピルオキシ，シクロブチルオキシ，シクロペンチルオキシ，シクロヘキシルオキシ，シクロヘプチルオキシ，これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，1-3個の環メチレン基が独立して，O，S(O)_m，CHOH，C=O，C=SまたはNHで置き換えられており任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい1-3個のC₁₋₃アルキル基で任意に置換されていてもよく；

R²⁰C(O)N(R²¹)ー，R²²Oー，R²³R²⁴NC(O)ー，R²⁶(CH₂)_mC(O)N(R²¹)ーまたはR²⁶C(O)(CH₂)_mN(R²¹)ー；

R²³R²⁴NC(O)ーで置換されているC₂₋₆アルケニル；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₂₋₆アルキニル分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖，ここで，1またはそれ以上のメチレン基は，O，NHまたはS(O)_mで任意に置き換えられていてもよく，前記アルキニル基は，任意に独立して，0-2個のオキソ基，ピロリジニル，ピロリル，以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよい：1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，ニトリル，モルホリノ，ペペリジニル，ペペラジニル，イミダゾリル，フェニル，ピリジニル，テトラゾリル，または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ；またはベンゾイルまたはナフトイルであり；および

20

各R⁷，R⁸，R⁹，R¹⁰，R¹²，R¹³，R¹⁴，R¹⁵，R¹⁷，R¹⁹，およびR²⁵は，独立して，シアノ，モルホリノ，ペペリジニル，ペペラジニル，イミダゾリル，フェニル，ピリジニル，テトラゾリル，または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジー(C₀₋₄アルキル)アミノであり；

30

各R¹¹およびR¹⁶は，独立して，水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；および

R¹⁸は，独立して，水素または任意に独立してオキソまたはR²⁵で置換されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0117】

式I Aの化合物の第3グループのそのような態様のあるものにおいては，各R³は，独立して，フェニル，ナフチル，またはヘテロシクリルであり，このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，ピリダジニル，ピロリル，ピロリジニル，2，5-ピロリジンージオン，イミダゾリル，ピラゾリル，チエニル，フリル，テトラヒドロフリル，イソオキサゾリル，チアゾリル，オキサゾリル，トリアゾリル，テトラゾリル，イソチアゾリル，キノリル，イソキノリル，インドリル，ベンズイミダゾリル，ベンゾフラニル，ベンズオキサゾリル，ベンズイソオキサゾリル，ベンズピラゾリル，ベンズチオフラニル，シンノリニル，プテリンジニル，フタラジニル，ナフチルピリジニル，キノキサリニル，キナゾリニル，プリニル，インダゾリル，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₆の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，シクロプロピル，シクロブチル，シクロペンタニル，シクロヘキサニル，シクロヘプタニル，ビシクロペンタニル，ビシクロヘキサニル，ビシクロヘプタニル，フェ

40

50

ニル C_{1-5} アルキル, ナフチル C_{1-5} アルキル, ヒドロキシ, オキソ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, フェニルオキシ, ナフチルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, ニトロ, アミノ, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ, フェニルアミノ, ナフチルアミノ, ヘテロシクリルアミノ, $NH_2C(O)$, a モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル, C_{1-5} アルキル- $C(O)-C_{1-4}$ アルキル, アミノ- C_{1-5} アルキル, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル, アミノ- $S(O)_2$, di- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$, R^7-C_{1-5} アルキル, R^8-C_{1-5} アルコキシ, $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル, $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N, またはカルボキシ-モノーまたはジー (C_{1-5} アルキル) アミノ。別の態様においては, R^3 は, フェニル, ピリダジニルまたはピリジニルであり, このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} 分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, ヒドロキシ, オキソ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, ニトロ, アミノ, またはモノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノで任意に置換されていてもよく; C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ, このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, または R^{17} , アミノ, OR^{18} , R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジールキルアミノで任意に置換されていてもよく; $R^{20}C(O)N(R^{21})-$, $R^{22}O-$, $R^{23}R^{24}NC(O)-$, $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ である。

10

【0118】

20

式 I A の化合物の第 3 グループのある態様においては, X は $C=O$ である。

【0119】

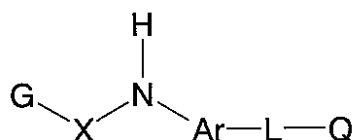
式 I A の化合物の第 3 グループのある態様においては, Ar は $-(Y)-$ フェニルであり, Y は $-C(O)-$, または $-C(=NOH)-$ であり, G は, ピラゾリル, ピロリル, イミダゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, フラニルまたはチエニルから選択される。別の態様においては, Ar は $-(Y)-$ フェニルであり, Y は $-C(O)-$, または $-C(=NOH)-$ であり, G は, ピラゾリル, チエニルまたはイソオキサゾリルである。そのような態様のあるものにおいては, 各 R^1 は, 独立して, 置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキルである。これらの態様において, 各 R^3 は, 独立して, フェニルまたはピリジニルであり, これは, 1, 2, または 3 個の, $-F$, $-Cl$, 置換または未置換の C_{1-6} 分枝鎖または非分枝鎖のアルキルまたは置換または未置換の C_{1-4} アルコキシで任意に置換されていてもよい。

30

【0120】

本発明の別の観点にしたがえば, 式 I B :

【化 13】



IB

40

〔式中〕

X は, (O) または $C(S)$ であり;

G は, $G'-(Y)-$ であり, ここで, G' は, C_{3-10} シクロアルキル, フェニル, ナフチル, 1, 1, 4, 4-テトラメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル以外のテトラヒドロナフチル, ピラゾリル, チアゾリル, ピリジニル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, イソチアゾリル, チアジアゾリル, オキサジアゾリル, ピリダジニル, イミダゾリル, フラン-2-イル以外のフラニル, チエン-2-イル以外のチエニル, ジヒドロナフチル, インダニル, インデニル, キノリニル, イソキノリニル, ピリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンズピラゾリル

50

、またはホモピペリジニルであり；ここで、 G' は、1またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されており；

Ar は、フェニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、ピロリニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、ピリミジニル、ピラジニルであり；ここで、 Ar は、1またはそれ以上の R^4 または R^5 で任意に置換されていてもよく；

Y は、独立して、 $-C(O)-$ 、 $-C(NNRC(O)OR)-$ 、 $-C(NNRR)-$ 、 $-C(NNC(O)NRR)-$ または $-C(NOR)-$ であり；

L は、共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖の C_{1-10} 炭素鎖であり、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、任意に独立して、 O 、 NR および $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられていてもよく、 L は、0-2個のオキソ基、および1またはそれ以上の、1またはそれ以上の F 、 Cl 、 Br 、または I で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；各 m は、独立して、0、1または2であり；

Q は、水素、 $-NR'R'$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ であり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ は、それぞれ、1またはそれ以上の R^{27} で任意に置換されていてもよく；ただし、 R^4 および R^5 が存在しない場合、 $-L-Q$ は $-H$ ではなく；

各 R は、独立して、水素または置換または未置換の C_{1-6} アルキルであり；

各 R' は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の(C_{0-4} アルキル)-(C_{6-10} アリール)または置換または未置換の(C_{0-4} アルキル)-($5-10$ 員のヘテロシクリル)であり；

各 R^1 は、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-OR$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、 N 、 O 、 $S(O)_m$ から独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

各 R^2 、 R^4 および R^5 は、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、シアノ、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の5-10員のヘテロアリール、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ であり；

各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールまたは置換または未置換の(C_{0-4} アルキル)-($5-10$ 員のヘテロシクリル)であり；

各 R^3 は、独立して、置換または未置換の C_{6-10} アリール、 N 、 O 、 $S(O)_m$ から独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの1またはそれ以上のメチレン基は、 O 、 NH 、または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく R^{26} で任意に置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジー (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

R^{20} は、置換または未置換の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{0-6} アルキルフェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキルヘテロシクリル、 OR' または NR'_2 であり；

R^{21} は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

各 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-10} アルキル（ここで、 C_{1-10} アルキルには、1 またはそれ以上の O、N または S が任意に割り込んでいてもよい）、置換または未置換の C_{0-6} アルキルフェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキルヘテロシクリルであり；または R^{23} および R^{24} は、一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく；

各 R^{27} は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

ただし、 $Ar-L-Q$ が $-N-$ （置換または未置換のフェニル）ピラゾリルであり、G がフェニル、ナフチル、インダンまたはテトラヒドロナフチルであるとき、ピラゾリルはさらに 1 またはそれ以上の R^4 または R^5 で置換されており；IB は $N-\{2\text{-クロロ}-4-[2-(3,5\text{-ジメチル}-1\text{-フェニル}-1H\text{-ピラゾール}-4\text{-イル})-2\text{-オキソアセチルアミノ}]-5\text{-ヒドロキシフェニル}\}-2-(3\text{-ペンタデシル}-ベンゼンスルホニル)-ブチルアミド$ または $5-(4\text{-エトキシフェニル})-1\text{-p-トリル}-4\text{-p-トリルアミノオキサリル}-1H\text{-ピラゾール}-3\text{-カルボン酸メチルエステル}$ ではない]

を有する第 3 グループの化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、そのプロドラッグ、およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0121】

式 IB の化合物の第 3 グループのある態様においては、化合物は $10\text{ }\mu\text{M}$ の濃度で、誘導された細胞からの TNF α -放出を約 50% または 50% より大きく阻害する。

【0122】

式 IB の化合物の第 3 グループのある態様においては、 G' は、フェニル、ナフチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロナフチル、ピラゾリル、チアゾリル、ピリジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イミダゾリル、フラニル、チエニル、ジヒドロナフチル、インダニル、インデニル、キノリニル、イソキノリニル、ピリミジニル、またはピラジニルである。別の態様においては、 G' は、フェニル、ナフチル、ピラゾリル、シクロプロピル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、またはピリジニルである。

【0123】

式 IB の化合物の第 3 グループのある態様においては、Y は、 $-C(O)-$ 、 $-C(NNRC(O)OR)-$ または $-C(NOR)-$ である。

【0124】

式 IB の化合物の第 3 グループのある態様においては、Ar は、フェニル、ピラゾール、イミダゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、またはピリミジニルである。

10

20

30

40

50

【0125】

式 I B の化合物の第 3 グループの別の態様においては、L の 1 またはそれ以上のメチレン基は、独立して、O、N または $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられており、あるいは、L は、共有結合、 C_1-C_9 アルコキシ、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ である。

【0126】

式 I B の化合物の第 3 グループのある態様においては、Q は、水素、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ベンズイミダゾリル、フラニル、チエニル、ピラニル、ナフチルピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリミジニル、プリニル、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ [4, 5-b] ピリジニル、またはイミダゾ [4, 5-b] ピリジニル；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキサソラン、1, 3-ジオキサノン、1, 4-ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノスルホキシド、チオモルホリノスルホン、ピペラジニル、ピペラジノイル、オキサゼピニル、ジアゼピノニル、ピペリジニル、ピペリジノイル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノン、シクロヘキサノロール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン； C_{1-6} アルコキシ、アミノ窒素が C_{1-3} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシアルキル、フェニルアミノに共有結合している 2 級または 3 級アミン； C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ またはフェニル- $S(O)_m$ である。そのような態様のあるものにおいては、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシアミノ、置換または未置換の 5-10 員のヘテロシクリル、モノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、モノ-またはジ- (フェニル- C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、フェニル環が 1-2 個のハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されていてもよいフェニル- C_{1-3} -アルコキシまたはフェニルアミノである。

【0127】

式 I B の化合物の第 3 グループの別の態様においては、Q は水素、チオモルホリノスルホキシド、チオモルホリノスルホン、ピペラジノイル、オキサゼピニル、ジアゼピノニル、イミダゾリル、ピリジニルまたはモルホリノである。さらに別の態様においては、Q は、モルホリノ、ピペラジニル、ピリミジニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては、 R^{27} は、 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。例えば、Q はピリミジニルであり、 R^{27} は $-NR'R'$ または N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルである。あるいは、Q はピリジニルであり、 R^{27} は、 $-NR'R'$ 、置換または未置換の C_{1-6} アルキル、または N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

【0128】

式 I B の化合物の第 3 グループのある態様においては、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであって、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル；このそれぞれは、1-5 個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは

完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, および $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく; シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロヘキサニル, またはビシクロヘプタニル, これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基, シアノ, ヒドロキシ C_{1-3} アルキルまたはアリール; または 1-3 個の環メチレン基が独立して, O, S(O)_m, CHOH, C=O, C=S または NH で置き換えられている, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体;

C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニル, これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: C_{1-5} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, フェニル, ナフチル, プリジニル, プリミジニル, ピラジニル, プリダジニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, イソオキサゾリル, イソチアゾリル; 上述のそれぞれは, 任意に, 部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシル; ここで C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには, 1 またはそれ以上の O, N または S(O)_m が任意に割り込んでいてもよく;

シクロペンテニル, シクロヘキセニル, シクロヘキサジエニル, シクロヘプテニル, シクロヘプタジエニル, ビシクロヘキセニルまたはビシクロヘプテニル, このそれぞれは 1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく;

シアノ, F, Cl, Br, または I;

メトキシカルボニル, エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル;

独立して, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の 3 個の C_{1-4} のアルキル基を含むシリル;

C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル-C(O), C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S, C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O), C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂;

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキニル, ここで, 1 またはそれ以上のメチレン基は, O, NH および S(O)_m で任意に置き換えられていてもよく, 前記アルキニル基は, 任意に独立して, 0-2 個のオキソ基, ピロリジニル, ピロリル, 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい 1 またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, ニトリル, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, プリジニル, テトラゾリル, または 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノで置換されていてもよい。

【0129】

式 I B の化合物の第 3 グループの別の態様においては, 各 R^1 は, 独立して, C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり, これは, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: C_{3-10} シクロアルキル, ヒドロキシフェニル, ナフチル, プリジニル, プリミジニル, ピラジニル, プリダジニル, ピロリル, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, イソオキサゾリル, またはイソチアゾリル; このそれぞれは, 1-5 個のハロゲン, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, C_{3-8} シ

クロアルキル, C_{5-8} シクロアルケニル, ヒドロキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよび $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば, 各 R^1 は, 独立して, C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0130】

式I Bの化合物の第3グループのある態様においては, 各 R^2 は, 独立して, $-OR^6$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7_2$, $-NR^7_2$, $-NO_2$, $-S(O)_mR^8$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(S)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)OR^7$ または $-SO_2NR^7_2$ である。あるいは, 各 R^2 は, 独立して, $-NR^7_2$, $-NO_2$, $-C(O)NR^7_2$, $-NR^7SO_2R^8$, $-NR^7C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(S)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)OR^7$ または $-SO_2NR^7_2$ である。

10

【0131】

式I Bの化合物の第3グループのある態様においては, R^3 は, 独立して, 水素またはフェニル, ナフチル, またはヘテロシクリル, このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく: フェニル, ナフチル, ピリジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, ピロリジニル, 2, 5-ピロリジン-ジオン, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, テトラヒドロフリル, イソオキサゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, トリアゾリル, テトラゾリル, イソチアゾリル, キノリル, イソキノリル, インドリル, ベンズイミダゾリル, ベンゾフラニル, ベンズオキサゾリル, ベンゾイソオキサゾリル, ベンズピラゾリル, ベンゾチオフラニル, シンノリニル, プテリンジニル, フタラジニル, ナフチルピリジニル, キノキサリニル, キナゾリニル, プリニル, インダゾリル, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニル, ビシクロヘプタニル, フェニル C_{1-5} アルキル, ナフチル C_{1-5} アルキル, ヒドロキシ, オキソ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, フェニルオキシ, ナフチルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, ニトロ, アミノ, モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノ, フェニルアミノ, ナフチルアミノ, ヘテロシクリルアミノ, $NH_2C(O)$, モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル, C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル, アミノ- C_{1-5} アルキル, モノーまたはジー(C_{1-3} アルキル)アミノ- C_{1-5} アルキル, アミノ- $S(O)_2$, ジー(C_{1-3} アルキル)アミノ- $S(O)_2$, R^7-C_{1-5} アルキル, R^8-C_{1-5} アルコキシ, $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル, $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル(R^{11})N, カルボキシーモノーまたはジー(C_{1-5} アルキル)アミノ;

20

30

ベンゾシクロブタニル, インダニル, インデニル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール, またはシクロペンテノピリジン, シクロヘキサノピリジン, シクロペンタノピリミジン, シクロヘキサノピリミジン, シクロペンタノピラジン, シクロヘキサノピラジン, シクロペンタノピリダジン, シクロペンタノインドール, シクロヘキサノインドール, シクロペンタノイミダゾール, シクロペンタノイミダゾール, シクロヘキサノイミダゾール, シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンから選択される縮合した複素環; ここで, 縮合したアリールまたは縮合した複素環は, 任意に独立して, 以下から選択される1-3個の基で置換されていてもよく: フェニル, ナフチル, ピリジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, ピロリジニル, 2, 5-ピロリジン-ジオン, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, テトラヒドロフリル, イソオキサゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, トリアゾリル, イソチアゾリル, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, フェニルオキシ, ナフチルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, ヘテロアリールオキシ, ニトロ

40

50

、アミノ、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、複素環またはヘテロアリールアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-4} アルキル- $C(O)$ 、 C_{1-5} アルキルアミノ- $S(O)_2$ 、モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、 $R^{12}-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{13}-C_{1-5}$ アルコキシ、 $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{15}-C_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N;

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、またはビシクロヘプタニル、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基、シアノ、ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール；または1-3個の環メチレン基が独立して、O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ またはNHで置き換えられている、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体；

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビシクロヘキセニル、ビシクロヘプテニル、このそれぞれは1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン- $C(O)-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン、 C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $S(O)_m-C_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン；

C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、または R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジールキルアミノで任意に置換されていてもよく；

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく、ここで、1-3個の環メチレン基は、独立して、O、 $S(O)_m$ 、 $CHOH$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ またはNHで置き換えられており；

$R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

$R^{23}R^{24}NC(O)-$ で置換されている C_{2-6} アルケニル；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖の C_{2-6} アルキニル、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、O、NHまたは $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく、前記アルキニル基は、任意に独立して、0-2個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、または以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよく：1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ；または

ベンゾイルまたはナフトイルであり；および

各 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 、 R^{19} 、および R^{25} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジール (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

各 R^{11} および R^{16} は、独立して、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

R^{18} は、独立して、水素または任意に独立してオキソまたは R^{25} で置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

10

20

30

40

50

【0132】

式 I B の化合物の第 3 グループのそのような態様のあるものにおいては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ナフチル、またはヘテロシクリルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7 - C_{1-5} アルキル、 R^8 - C_{1-5} アルコキシ、 R^9 - $C(O)$ - C_{1-5} アルキル、 R^{10} - C_{1-5} アルキル (R^{11}) N、またはカルボキシ-モノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ。別のそのような態様においては、 R^3 は、フェニル、ピリダジニルまたはピリジニルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の基で任意に置換されていてもよい：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ； C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、 R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。

【0133】

式 I B の化合物の第 3 グループのある態様においては、X は $C=O$ である。

【0134】

式 I B の化合物の第 3 グループのある態様においては、Ar はフェニルであり、G は、 $G'-(Y)-$ 、 $Yis-C(O)-$ または $-C(=NOH)-$ であり、 G' は、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニルまたはチエニルから選択される。別の態様においては、Ar はフェニルであり、G は $G'-(Y)-$ であり、Y は $-C(O)-$ または $-C(=NOH)-$ であり、 G' は 1 またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されているフェニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては、各 R^1 は、独立して、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキルである。これらにおいて、各 R^3 は、独立して、 $R^{23}R^{24}N-C(O)-$ 、 $R^{20}-C(O)-NR^{21}-$ 、または OR^{22} でありうる。あるいは、各 R^2 は、独立して、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-C(O)-NR'_2$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、 $-NR'_2$ 、または $-OR'$ である。

【0135】

式 I B の化合物の第 3 グループの別の態様においては、Ar はフェニルであり、G は G

10

20

30

40

50

' - (Y) - であり、ここでYは、-C(O)-および-C(=NOH)-から選択され、G'は、1またはそれ以上のR¹、R²またはR³で置換されたピラゾリル、イソオキサゾリルまたはフラニルである。そのような態様のあるものにおいては、各R¹は、独立して、置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキルである。これらにおいて、各R³は、独立して、置換または未置換のC₁₋₆アルキル、ピリジニルまたは1-3個の-F、-Clで任意に置換されていてもよいフェニル、置換または未置換のC₁₋₆分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、または置換または未置換のC₁₋₃アルコキシでありうる。

【0136】

本発明の別の観点にしたがえば、

式IC:

G-環-Ar-L-Q

IC

[式中、

環は、マレイミド、スクシンイミド、イミダゾリジノン、イミダゾリジンジオン、イミダゾリジントリオン、トリアゾリジンジオン、またはトリアジンンジオンであり；

Gは、C₃₋₁₀カルボシクリル、C₄₋₁₂カルボシクリルアルキル、5-8員の一環ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、8-11員の二環ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり、ここで、ヘテロシクリル環は、O、NまたはSから選択される1またはそれ以上の複素原子を含み；Gは、1またはそれ以上のR¹、R²またはR³で置換されており；

Arは、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピロリル、ピロリニル、ピリジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、ジヒドロインドリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロベンゾイソオキサゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルジオキシド、C₆₋₁₀アリール、または-(C₁₋₃アルキル)-(C₆₋₁₀アリール)であり、ここで、Arは、1またはそれ以上のR⁴またはR⁵で任意に置換されていてもよく；

Lは、共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖のC₁₋₁₀炭素鎖であり、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、任意に独立して、O、NRおよびS(O)_mから選択される複素原子で置き換えられていてもよく；Lは、0-2個のオキシ基、および1またはそれ以上のF、Cl、Br、またはIで任意に置換されていてもよい1またはそれ以上のC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；

各mは、独立して、0、1または2であり；

Qは、水素、-NR'R'、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-S(O)_m、またはフェニル-S(O)_mであり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-S(O)_m、またはフェニル-S(O)_mは、それぞれ、1またはそれ以上のR²⁷で任意に置換されていてもよく；ただし、R⁴およびR⁵が存在しない場合、-L-Qは-Hではなく；

各Rは、独立して、水素または置換または未置換のC₁₋₆アルキルであり；

各R'は、独立して、水素、置換または未置換のC₁₋₈アルキル、置換または未置換の(C₀₋₄アルキル)-(C₆₋₁₀アリール)または置換または未置換の(C₀₋₄アルキル)-(5-10員のヘテロシクリル)であり；

各R¹は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、-C(O)R、-C(O)NR₂、-C(O)OR、-OR、-NR'R'、-SiR₃、-S(O)_mR、置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、またはC₂₋₁₀アルキニル、置換または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル、置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル、置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル、N、O、S(O)_mから独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

各R²、R⁴およびR⁵は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、置換または未置換の

10

20

30

40

50

直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の 5-10 員のヘテロアリール、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ であり；

各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の C_{0-4} アルキル- C_{6-10} アリールまたは置換または未置換の (C_{0-4} アルキル) - (5-10 員のヘテロシクリル) であり；

各 R^3 は、独立して、置換または未置換の C_{6-10} アリール、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの 1 またはそれ以上のメチレン基は、O、NH、または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；

各 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく R^{26} で任意に置換されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各 R^{26} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノ-またはジ- (C_{0-4} アルキル) アミノであり；

R^{20} は、置換または未置換の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリル、 OR' または NR'_2 であり；

R^{21} は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

各 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-10} アルキル（ここで、 C_{1-10} アルキルには、1 またはそれ以上の O、N または S が任意に割り込んでいてもよい）、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-フェニル、置換または未置換の C_{0-6} アルキル-ヘテロシクリルであり；または R^{23} および R^{24} は、一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく；そして

各 R^{27} は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R'$ 、 $-SiR'_3$ 、 $-S(O)_mR'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである]

を有する化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、そのプロドラッグ、およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0137】

式 IC の化合物のある態様においては、化合物は、 $10 \mu M$ の濃度で、細胞からの誘導性 TNF α -放出を約 50% または 50% より大きく阻害する。

【0138】

式 IC の化合物のある態様においては、G はフェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、シクロプロピル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル、ベンゾフラン-3-オン；

ピラゾリル, ピロリル, イミダゾリル, イミダゾロニル, チアゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, フラニル, チエニル, ピリジニル, ピリドニル, キノリニル, ジヒドロキノリニル, テトラヒドロキノイル, イソキノリニル, テトラヒドロイソキノイル, ピリダジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフエニル, ベンズピラゾリル, ジヒドロベンゾフラニル, ジヒドロベンゾチオフエニル, ベンゾオキサゾロニル, 4H-ベンゾ[1, 4]オキサジーン-3-オニル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル, テトラヒドロベンゾピラニル, インドリル, インドリニル, インドロニル, インドリノニル, フタルイミジル;

ピロリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチオフエニル, ピペリジニル, ピペラジニル, モルホリニル, テトラヒドロピラニル, ジオキサニル, テトラメチレンスルホニル, テトラメチレンスルホキシジル, オキサゾリニル, チアゾリニル, イミダゾリニル, テトラヒドロピリジニル, ホモピペリジニル, ピロリニル, テトラヒドロピリミジニル, デカヒドロキノリニル, デカヒドロイソキノリニル, チオモルホリニル, チアゾリジニル, ジヒドロオキサジニル, ジヒドロピラニル, オキソカニル, ヘプタカニル, チオキサニルまたはジチアニル

である。

【0139】

式 I C の化合物の別の態様においては, G は, フェニル, ナフチル, シクロプロピル, ベンゾシクロブタニル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, ベンゾシクロヘプタニル, ベンゾシクロヘプテニル, インダニル, インデニル, またはベンゾフラン-3-オンである。さらに別の態様においては, G は, ピラゾリル, ピリジニル, ピリドニル, キノリニル, ジヒドロキノリニル, テトラヒドロキノイル, イソキノリニル, テトラヒドロイソキノイル, ピリダジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ベンズイミダゾリル, ベンズチアゾリル, ベンズオキサゾリル, ベンゾフラニル, ベンゾチオフエニル, ベンズピラゾリル, ジヒドロベンゾフラニル, ジヒドロベンゾチオフエニル, ベンゾオキサゾロニル, ベンゾ[1, 4]オキサジーン-3-オニル, ベンゾジオキサソリル, ベンゾ[1, 3]ジオキサソール-2-オニル, テトラヒドロベンゾピラニル, インドリル, インドリニル, インドロニル, インドリノニル, またはフタルイミジルである。さらに別の態様においては, G は, ピロリジニル, テトラヒドロフラニル, テトラヒドロチオフエニル, ピペリジニル, ピペラジニル, モルホリニル, テトラヒドロピラニル, ジオキサニル, テトラメチレンスルホニル, テトラメチレンスルホキシジル, オキサゾリニル, イソオキサゾリニル, チアゾリニル, イミダゾリニル, テトラヒドロピリジニル, ホモピペリジニル, ピロリニル, テトラヒドロピリミジニル, デカヒドロキノリニル, デカヒドロイソキノリニル, チオモルホリニル, チアゾリジニル, ジヒドロオキサジニル, ジヒドロピラニル, オキソカニル, ヘプタカニル, チオキサニルまたはジチアニルである。例えば, G は, フェニル, ナフチル, シクロプロピル, ピラゾリル, ピロリル, ピロリジニル, イミダゾリル, イミダゾロニル, チアゾリル, オキサゾリル, イソオキサゾリル, フラニル, チエニル, またはピリジニルである。

【0140】

式 I C の化合物のある態様においては, A r は, インダゾリル, インドリル, イソインドリル, イミダゾリル, ベンズイミダゾリル, ピラゾリル, ピラゾリニル, ピロリル, ピロリニル, ピリジニル, ピリダジニル, キノリニル, イソキノリニル, フタラジニル, ジヒドロインドリル, ベンゾイソオキサゾリル, ジヒドロベンゾイソオキサゾリル, ジヒドロイソインドリル, ベンゾイソチアゾリル, ベンゾイソチアゾリルジオキシド, C₆₋₁₀アリールである。そのような態様のあるものにおいては, A r は, 少なくとも1つのR⁴またはR⁵で置換されている。あるいは, A r は, インダゾリル, イソインドリル, ピラゾリル, ピロリニル, フェニル, ナフチル, テトラヒドロナフチル, ジヒドロナフチル, インダニル, インデニルまたはイミダゾリルである。例えば, A r は, インダゾリル, フェニル, ナフチル, またはテトラヒドロナフチルである。

【0141】

式 I C の化合物のある態様においては、L の 1 またはそれ以上のメチレン基は、独立して、O、N または $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられている。あるいは、L は、共有結合、 C_1-C_9 アルコキシ、 $-C(O)O-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ である。

【0142】

式 I C の化合物のある態様においては、Q は、水素、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ベンズイミダゾリル、フラニル、チエニル、ピラニル、ナフチルピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリミジニル、プリニル、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ [4, 5-b] ピリジニル、またはイミダゾ [4, 5-b] ピリジニル；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキサソラノン、1, 3-ジオキサノン、1, 4-ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノスルホキシド、チオモルホリノスルホン、ピペラジニル、ピペラジノイル、オキサゼピニル、ジアゼピノニル、ピペリジニル、ピペリジノイル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノン、シクロヘキサノロール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラメチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン； C_{1-6} アルコキシ、アミノ窒素が C_{1-3} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシアルキルに共有結合している 2 級または 3 級アミン、フェニルアミノ； C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ またはフェニル- $S(O)_m$ である。そのような態様のあるものにおいては、 R^{27} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシアミノ、置換または未置換の 5-10 員のヘテロシクリル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、モノーまたはジ- (フェニル- C_{1-3} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、フェニル環が 1-2 個のハロゲン、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されていてもよいフェニル- C_{1-3} -アルコキシまたはフェニルアミノ。

【0143】

式 I C の化合物の別の態様においては、Q は、水素、チオモルホリノスルホキシド、チオモルホリノスルホン、ピペラジノイル、オキサゼピニル、ジアゼピノニル、イミダゾリル、ピリジニルまたはモルホリノである。さらに別の態様においては、Q は、モルホリノ、ピペラジニル、ピリミジニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては、 R^{27} は、 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、または N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。例えば、Q は、ピリミジニルであり、 R^{27} は、 $-NR'R'$ または N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルである。あるいは、Q はピリジニルであり、 R^{27} は、 $-NR'R'$ 、置換または未置換の C_{1-6} アルキル、または N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1, 2, 3, または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

【0144】

式 I C の化合物のある態様においては、各 R^1 は、独立して、：
 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、これは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリル；このそれぞれは、1-5 個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、および $NH_2C(O)$ またはモノー

またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく；
シクロプロピル，シクロブチル，シクロペンタニル，シクロヘキサニル，シクロヘプタニル，
ビスクロヘキサニル，またはビスクロヘプタニル，これらは，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく：
任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基，シアノ，
ヒドロキシ C_{1-3} アルキルまたはアリアル；または1-3個の環メチレン基が，独立して，
O，S (O)_m，CHOH，C=O，C=SまたはNHで置き換えられている，シクロプロピル，
シクロブチル，シクロペンタニル，シクロヘキサニル，シクロヘプタニル，
ビスクロペンタニル，ビスクロペンタニル，ビスクロヘキサニルまたはビスクロヘプタニルの類似体；

10

C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニル，これは，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく： C_{1-5} の
分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，フェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，
ピリダジニル，ピロリル，イミダゾリル，ピラゾリル，チエニル，フリル，イソオキサゾリル，
イソチアゾリル；上述のそれぞれは，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，
任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，
シクロプロピル，シクロブチル，シクロペンタニル，シクロヘキサニル，シクロヘプタニル，
ビスクロペンタニル，ビスクロペンタニル，ビスクロヘキサニルまたはビスクロヘプタニル，
ヒドロキシ，シアノ，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ，
NH₂C(O)またはモノ-またはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシ；ここで， C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには，
1またはそれ以上のO，NまたはS (O)_mが任意に割り込んでいてもよく；

20

シクロペンテニル，シクロヘキセニル，シクロヘキサジエニル，シクロヘプテニル，シクロヘプタジエニル，
ビスクロヘキセニルまたはビスクロヘプテニル，これらはそれぞれ，1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

シアノ，F，Cl，Br，I；

メトキシカルボニル，エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル；

独立して，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の3個の C_{1-4} のアルキル基を含むシリル；

30

C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル-C(O)， C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S，
 C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)， C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキニル，
ここで，1またはそれ以上のメチレン基は，O，NHおよびS (O)_mで任意に置き換えられていてもよく，
前記アルキニル基は，任意に独立して，0-2個のオキソ基，ピロリジニル，ピロリル，以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよい：
ハロゲン原子で任意に置換されていてもよい1またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，
ニトリル，モルホリノ，ピペリジニル，ピペラジニル，イミダゾリル，フェニル，ピリジニル，
テトラゾリル，または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ。

40

【0145】

式I Cの化合物の別の態様においては，各R¹は，独立して， C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり，
これは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく：
 C_{3-10} シクロアルキル，ヒドロキシフェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，
ピリダジニル，ピロリル，イミダゾリル，ピラゾリル，チエニル，フリル，イソオキサゾリル，
またはイソチアゾリル；このそれぞれは，1-5個のハロゲン，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，
 C_{3-8} シクロアルキル， C_{5-8} シクロアルケニル，ヒドロキシ，シアノ，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化さ

50

れていてもよい C_{1-3} アルコキシ、および $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0146】

式 I C の化合物のある態様においては、各 R^2 は、独立して、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_m R''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ である。あるいは、各 R^2 は、独立して、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ である。

10

【0147】

式 I C の化合物のある態様においては、各 R^3 は、独立して、水素、フェニル、ナフチル、またはヘテロシクリル、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} アルキル、 R^8-C_{1-5} アルコキシ、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N、カルボキシーモノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ；

20

30

ベンゾシクロブタニル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール、またはシクロペンテノピリジン、シクロヘキサノピリジン、シクロペンタノピリミジン、シクロヘキサノピリミジン、シクロペンタノピラジン、シクロヘキサノピラジン、シクロペンタノピリダジン、シクロペンタノインドール、シクロヘキサノインドール、シクロベンズイミダゾール、シクロペンタノイミダゾール、シクロヘキサノイミダゾール、シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンら選択される縮合した複素環；ここで、縮合したアリールまたは縮合した複素環は、任意に独立して、以下から選択される 1-3 個の基で置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、

40

50

複素環またはヘテロアリールアミノ, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル, C_{1-4} アルキル- $\text{C}(\text{O})$, C_{1-5} アルキルアミノ- $\text{S}(\text{O})_2$, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル, $\text{R}^{12}-\text{C}_{1-5}$ アルキル, $\text{R}^{13}-\text{C}_{1-5}$ アルコキシ, $\text{R}^{14}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-5}$ アルキル, $\text{R}^{15}-\text{C}_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N ;

シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニル, またはビシクロヘプタニル, これらは, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく: 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基, シアノ, ヒドロキシル C_{1-3} アルキルまたはアリール; または1-3個の環メチレン基が, 独立して, O , $\text{S}(\text{O})_m$, CHOH , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ または NH で置き換えられているシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体;

シクロペンテニル, シクロヘキセニル, シクロヘキサジエニル, シクロヘプテニル, シクロヘプタジエニル, ビシクロヘキセニル, ビシクロヘプテニル, このそれぞれは, 1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく;

C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン, C_{1-4} アルキルまたはアルキレン- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン, C_{1-4} アルキルまたはアルキレン-フェニル- $\text{S}(\text{O})_m-\text{C}_{0-4}$ アルキルまたはアルキレン;

C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ, このそれぞれは, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, または R^{17} , アミノ, OR^{18} , または R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジールキルアミノで任意に置換されていてもよく;

シクロプロピルオキシ, シクロブチルオキシ, シクロペンチルオキシ, シクロヘキシルオキシ, シクロヘプチルオキシ, これらは, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく, 1-3個の環メチレン基は, 独立して, O , $\text{S}(\text{O})_m$, CHOH , $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$ または NH で置き換えられており;

$\text{R}^{20}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$, $\text{R}^{22}\text{O}-$, $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})-$, $\text{R}^{26}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})-$ または $\text{R}^{26}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{21})-$;

$\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})-$ で置換されている C_{2-6} アルケニル;

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖, ここで, 1またはそれ以上のメチレン基は, O , NH または $\text{S}(\text{O})_m$ で任意に置き換えられていてもよく, 前記アルキニル基は, 任意に独立して, 0-2個のオキソ基, ピロリジニル, ピロリル, 以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよく: 1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, ニトリル, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, ピリジニル, テトラゾリル, または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ; またはベンゾイルまたはナフトイルであり; および

各 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , および R^{25} は, 独立して, シアノ, モルホリノ, ピペリジニル, ピペラジニル, イミダゾリル, フェニル, ピリジニル, テトラゾリル, または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジールキルアミノであり;

各 R^{11} および R^{16} は, 独立して, 水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり; そして

R^{18} は, 独立して, 水素または任意に独立して, オキソまたは R^{25} で置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0148】

式 I C の化合物のそのような態様のあるものにおいては, 各 R^3 は, 独立して, フェニ

ル、ナフチル、またはヘテロシクリルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニル、ビスシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $NH_2C(O)$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ- $S(O)_2$ 、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$ 、 R^7-C_{1-5} アルキル、 R^8-C_{1-5} アルコキシ、 $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N、またはカルボキシーモノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ。別のそのような態様においては、 R^3 は、フェニル、ピリダジニルまたはピリジニルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の基で任意に置換されていてもよい：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ； C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、 R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく； $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 。

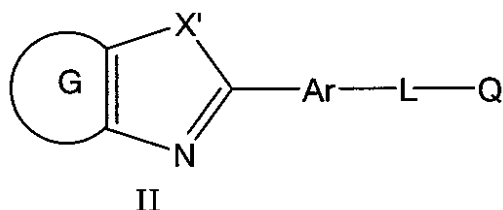
【0149】

式I Cの化合物のある態様においては、環は、マレイミド、スクシンイミドまたはトリアジン-ジオンである。別の態様においては、環は、スクシンイミド-1, 4-ジイル、マレイミド-1, 4-ジイル、イミダゾリジン-2-オン-1, 3-ジイル、イミダゾリジン-2, 4, 5-トリオン-1, 3-ジイル、[1, 2, 4]トリアゾリジン-3, 5-ジオン-1, 4-ジイル、または2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン-4, 6-ジイルである。

【0150】

本発明の別の観点においては、式I I：

【化14】



[式中、

Gは、 C_{3-10} カルボシクリル、O、NまたはSから選択される1またはそれ以上の複素原子を含む5-8員の一環ヘテロシクリル、または8-11員の二環ヘテロシクリルであり

;ここで、Gは、1またはそれ以上の R^1 、 R^2 または R^3 で置換されており；
 X' は、 $CR' = CR'$ 、 $CR' = N$ 、 NR' 、 CR'_2 、OまたはSであり；
 Ar は、フェニル、ナフチル、キノリン、イソキノリン、テトラヒドロナフチル、ピリジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ベンズイミダゾール、ベンゾフラン、インダニル、インデニル、インドール、または構造 $-(Y')-(C_{0-3}アルキル)-(C_{6-10}アリール)$ であり、このそれぞれは、1またはそれ以上の R^4 基で任意に置換されていてもよく；
 Y' は、存在しないか、または $-O-$ または $-NH-$ であり；
 L は、共有結合または飽和または不飽和の分枝鎖または非分枝鎖の C_{1-10} 炭素鎖であり、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、任意に独立して、O、NRおよび $S(O)_m$ から選択される複素原子で置き換えられていてもよく； L は、0-2個のオキシ基、および1またはそれ以上のF、Cl、Br、またはIで任意に置換されていてもよい1またはそれ以上の C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルで任意に置換されていてもよく；
 各 m は、独立して、0、1または2であり；
 Q は、水素、 $-NR'R'$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ であり、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $S(O)_m$ 、またはフェニル- $S(O)_m$ は、それぞれ、1またはそれ以上の R^{27} で任意に置換されていてもよく；
 各 R は、独立して、水素または置換または未置換の C_{1-6} アルキルであり；
 各 R' は、独立して、水素、置換または未置換の C_{1-8} アルキルまたは置換または未置換の $-(C_{0-4}アルキル)-(C_{6-10}アリール)$ または置換または未置換の $(C_{0-4}アルキル)-(5-10員のヘテロシクリル)$ であり；
 各 R^1 は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-NR'R'$ 、 $-OR$ 、 $-SiR_3$ 、 $-S(O)_mR$ 、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、または C_{2-10} アルキニル、置換または未置換の C_{3-10} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-8} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；
 各 R^2 および R^4 は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-6} アルキル、置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の5-10員のヘテロアリール、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'_2$ 、 $-NR'_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'_2$ であり；
 各 R'' は、独立して、置換または未置換の C_{1-8} アルキル、置換または未置換の $(C_{0-4}アルキル)-(C_{6-10}アリール)$ または置換または未置換の $(C_{0-4}アルキル)-(5-10員のヘテロシクリル)$ であり；
 各 R^3 は、独立して、H、置換または未置換の C_{6-10} アリール、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの1またはそれ以上のメチレン基は、O、NH、または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；
 R^6 は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよくかつ R^{26} で任意に置換

10

20

30

40

50

されていてもよいC₁₋₆の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；

各R²⁶は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジー（C₀₋₄アルキル）アミノであり；

R²⁰は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、フェニル、ピリジニル、OR'またはNR'₂であり；

R²¹は、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいC₁₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

各R²²、R²³およびR²⁴は、独立して、水素、C₁₋₆の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり、これはカルボニルアミノーモノーまたはジーC₁₋₃アルキルまたはアミノーモノーまたはジーC₁₋₃アルキルで任意に置換されていてもよく、または前記C₁₋₆アルキルは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、1またはそれ以上のO、NまたはSが任意に割り込んでいてもよく、フェニル、ピリジン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジーC₀₋₄の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、およびアルキルアミノ；またはR²³およびR²⁴は、一緒になって複素環またはヘテロアリール環を形成してもよく；そして

各R²⁷は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、-C(O)R'、-C(O)NR'₂、-C(O)OR'、-OR'、-NR'R'、-SiR'₃、-S(O)_mR'、置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、またはC₂₋₁₀アルキニル、置換または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル、置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル、置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル、N、O、S(O)_mから独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである]

を有する化合物、その立体異性体、その互変異性体、その溶媒和物、およびその薬学的に許容しうる塩が提供される。

【0151】

式IIの化合物のある態様においては、化合物は、10 μMの濃度で、細胞からの誘導性TNFα-放出を約50%または50%より大きく阻害する。

【0152】

式IIの化合物のある態様においては、Gは、
フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル、ベンゾフラン-3-オン；

ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾロニル、4H-ベンゾ[1,4]オキサジーン-3-オニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾ[1,3]ジオキソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、フタルイミジル；

ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニルまたはジチアニルである。

【0153】

式 I I の化合物の別の態様においては、G は、フェニル、ナフチル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニル、ベンゾシクロヘプテニル、インダニル、インデニル、ベンゾフラン-3-オン、または 4H-ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オンである。さらに別の態様においては、G は、ピラゾリル、ピリジニル、ピリドニル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、テトラヒドロキノイル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノイル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズピラゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾ [1, 4] オキサジン-3-オニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾ [1, 3] ジオキソール-2-オニル、テトラヒドロベンゾピラニル、インドリル、インドリニル、インドロニル、インドリノニル、またはフタルイミジルである。さらに別の態様においては、G は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、テトラメチレンスルホニル、テトラメチレンスルホキシジル、オキサゾリニル、チアゾリニル、イミダゾリニル、テトラヒドロピリジニル、ホモピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピリミジニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジニル、ジヒドロピラニル、オキソカニル、ヘプタカニル、チオキサニルまたはジチアニルである。ある態様においては、G は、フェニル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニル、チエニル、またはピリジニルである。

10

20

【0154】

式 I I の化合物のある態様においては、Ar は、インダゾリル、イソインドリル、ピラゾリル、イミダゾリル、またはイミダゾロニルである。そのような態様のあるものにおいては、Ar は、少なくとも 1 つの R⁴ で置換されている。あるいは、Ar は、1 またはそれ以上の R⁴ で任意に置換されていてもよいインダゾリルである。さらに別の態様においては、Ar は、フェニルまたはナフチルである。そのような態様のあるものにおいては、Ar は、少なくとも 1 つの R⁴ で置換されている。

【0155】

式 I I の化合物のさらに別の態様においては、Ar は、-(Y')-(C₀₋₃アルキル)-(C₆₋₁₀アリール)である。そのような態様のあるものにおいては、Ar は、少なくとも 1 つの R⁴ で置換されている。別の態様においては、C₆₋₁₀アリールはフェニルまたはナフチルである。あるいは、Y' は -NH- である。

30

【0156】

式 I I の化合物のある態様においては、L の 1 またはそれ以上のメチレン基は、独立して、O、N または S (O)_m から選択される複素原子で置き換えられている。別の態様においては、L は結合、C₁-C₉アルコキシ、-C(O)O-、-NH- または -O- である。

【0157】

式 I I の化合物のある態様においては、Q は、水素、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ベンズイミダゾリル、フラニル、チエニル、ピラニル、ナフチルピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリミジニル、プリニル、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、ピラゾロ [3, 4-b] ピリジニル、ツベルシジニル、オキサゾ [4, 5-b] ピリジニル、またはイミダゾ [4, 5-b] ピリジニル；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1, 3-ジオキソラノン、1, 3-ジオキサノン、1, 4-ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノスルホキシド、チオモルホリノスルホン、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリジノイル、テトラヒドロピリミドニル、シクロヘキサノン、シクロヘキサノロール、ペンタメチレンスルフィド、ペンタメチレンスルホキシド、ペンタメチレンスルホン、テトラメチレンスルフィド、テトラ

40

50

メチレンスルホキシドまたはテトラメチレンスルホン； C_{1-6} アルコキシ，アミノ窒素が C_{1-3} アルキルまたは C_{1-5} アルコキシアルキルに共有結合している2級または3級アミン，フェニルアミノ； C_{1-6} アルキル-S(O)_mまたはフェニル-S(O)_mである。そのような態様のあるものにおいては， R^{27} は， C_{1-6} アルキル， C_{1-6} アルコキシ，ヒドロキシアミノ，置換または未置換の5-10員のヘテロシクリル，モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ，モノーまたはジ- (フェニル- C_{1-3} アルキル) アミノ， C_{1-6} アルキル-S(O)_m，フェニル環が1個または2個のハロゲン， C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシで任意に置換されていてもよいフェニル- C_{1-3} -アルコキシまたはフェニルアミノである。

【0158】

式I Iの化合物の別の態様においては，Qは，水素，チオモルホリノスルホキシド，チオモルホリノスルホン，ピペラジノイル，オキサゼピニル，ジアゼピニル，イミダゾリル，ピリジニルまたはモルホリノである。さらに別の態様においては，Qは，モルホリノ，ピペラジニル，ピリミジニルまたはピリジニルである。そのような態様のあるものにおいては， R^{27} は，-C(O)OR，-NR'R'，置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-10} アルキル，置換または未置換の C_{7-20} アラキル，またはN，O，S(O)_mから独立して選択される1，2，3，または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。例えば，Qはピリミジニルであり， R^{27} は，-NR'R'，またはN，O，S(O)_mから独立して選択される1，2，3，または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルである。あるいは，Qはピリジニルであり， R^{27} は，-NR'R'，置換または未置換の C_{1-6} アルキル，またはN，O，S(O)_mから独立して選択される1，2，3，または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルである。

【0159】

式I Iの化合物のある態様においては，各 R^1 は，独立して， C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであって，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル，ヒドロキシフェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，ピリダジニル，ピロリル，イミダゾリル，ピラゾリル，チエニル，フリル，イソオキサゾリル，またはイソチアゾリルの；これらはそれぞれ1-5個のハロゲン，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル， C_{3-8} シクロアルキル， C_{5-8} シクロアルケニル，ヒドロキシ，シアノ，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよび $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよく；

シクロプロピル，シクロブチル，シクロペンタニル，シクロヘキサニル，シクロヘプタニル，ビスシクロヘキサニル，またはビスシクロヘプタニルであって，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく；任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基，シアノ，ヒドロキシ， C_{1-3} アルキルまたはアリール；または，1-3個の環メチレン基が独立してO，S(O)_m，CHOH，C=O，C=SまたはNHで置き換えられている，シクロプロピル，シクロブチル，シクロペンタニル，シクロヘキサニル，シクロヘプタニル，ビスシクロペンタニル，ビスシクロヘキサニルまたはビスシクロヘプタニルの類似体；

C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルであって，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよく： C_{1-5} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル，フェニル，ナフチル，ピリジニル，ピリミジニル，ピラジニル，ピリダジニル，ピロリル，イミダゾリル，ピラゾリル，チエニル，チエニル，フリル，イソオキサゾリル，イソチアゾリル；上述の基はそれぞれ任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく，任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されてい

10

20

30

40

50

もよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロペンタニル、ビスシクロヘキサニルまたはビスシクロヘプタニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボキシル；ここで、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルケニルには、1 またはそれ以上の O、N または $S(O)_m$ が任意に割り込んでいてもよく；

シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、ビスシクロヘキセニルまたはビスシクロヘプテニル、これらはそれぞれ 1 - 3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく；

シアノ、F、Cl、Br、または I；

メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはプロポキシカルボニル；

独立して、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の C_{1-4} のアルキル基を含むシリル；

C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル- $C(O)$ 、 C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S、 C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)、 C_{2-6} の分枝鎖または非分枝鎖の-S(O)₂；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{2-6} アルキニル分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖、ここで、1 またはそれ以上のメチレン基は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、1 またはそれ以上のメチレン基は、O、NH および $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく、かつ前記アルキニル基は、任意に独立して

、0 - 2 個のオキソ基、ピロリジニル、ピロリル、以下の 1 またはそれ以上の基で置換されていてもよい：1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または 1 またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ

【0160】

式 I I の化合物の別の態様においては、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、これは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の 1 - 3 個の基で任意に置換されていてもよく： C_{3-10} シクロアルキル、ヒドロキシフェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、イソオキサゾリル、またはイソチアゾリルの；このそれぞれは 1 - 5 個のハロゲン、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{5-8} シクロアルケニル、ヒドロキシ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシおよび $NH_2C(O)$ またはモノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルで任意に置換されていてもよい。例えば、各 R^1 は、独立して、 C_{3-10} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルである。

【0161】

式 I I の化合物のある態様においては、各 R^3 は、独立して、水素またはフェニル、ナフチル、またはヘテロシクリル、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、かつ、以下の 1 - 3 個の基で任意に置換されていてもよく：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンゾチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラ

ジニル, ナフチルピリジニル, キノキサリニル, キナゾリニル, プリニル, インダゾリル, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニル, ビシクロヘプタニル, フェニル C_{1-5} アルキル, ナフチル C_{1-5} アルキル, ヒドロキシ, オキシ, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, フェニルオキシ, ナフチルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, ニトロ, アミノ, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ, フェニルアミノ, ナフチルアミノ, ヘテロシクリルアミノ, $NH_2C(O)$, a モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル, C_{1-5} アルキル- $C(O)$ - C_{1-4} アルキル, アミノ- C_{1-5} アルキル, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル, アミノ- $S(O)_2$, di- (C_{1-3} アルキル) アミノ- $S(O)_2$, R^7-C_{1-5} アルキル, R^8-C_{1-5} アルコキシ, $R^9-C(O)-C_{1-5}$ アルキル, $R^{10}-C_{1-5}$ アルキル (R^{11}) N, カルボキシーモノーまたはジー (C_{1-5} アルキル) アミノ;

ベンゾシクロブタニル, インダニル, インデニル, ジヒドロナフチル, テトラヒドロナフチル, ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルから選択される縮合したアリール, またはシクロペンテノピリジン, シクロヘキサノピリジン, シクロペンタノピリミジン, シクロヘキサノピリミジン, シクロペンタノピラジン, シクロヘキサノピラジン, シクロペンタノピリダジン, シクロペンタノインドール, シクロヘキサノインドール, シクロベンズイミダゾール, シクロペンタノイミダゾール, シクロヘキサノイミダゾール, シクロペンタノチオフェンおよびシクロヘキサノチオフェンから選択される縮合した複素環; ここで, 縮合したアリールまたは縮合した複素環は, 任意に独立して, 以下から選択される 1-3 個の基で置換されていてもよく: フェニル, ナフチル, ピリジニル, ピリミジニル, ピラジニル, ピリダジニル, ピロリル, ピロリジニル, 2, 5-ピロリジン-ジオン, イミダゾリル, ピラゾリル, チエニル, フリル, テトラヒドロフリル, イソオキサゾリル, チアゾリル, オキサゾリル, トリアゾリル, イソチアゾリル, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, シアノ, 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ, フェニルオキシ, ナフチルオキシ, ヘテロシクリルオキシ, ヘテロアリールオキシ, ニトロ, アミノ, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ, フェニルアミノ, ナフチルアミノ, 複素環またはヘテロアリールアミノ, $NH_2C(O)$, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル, C_{1-4} アルキル- $C(O)$, C_{1-5} アルキルアミノ- $S(O)_2$, モノーまたはジー (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル, $R^{12}-C_{1-5}$ アルキル, $R^{13}-C_{1-5}$ アルコキシ, $R^{14}-C(O)-C_{1-5}$ アルキル, $R^{15}-C_{1-5}$ アルキル (R^{16}) N;

シクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニル, またはビシクロヘプタニル, これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく, 以下の 1-3 個の基で任意に置換されていてもよく: 任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルキル基, シアノ, ヒドロキシル, C_{1-3} アルキルまたはアリール; またはシクロプロピル, シクロブチル, シクロペンタニル, シクロヘキサニル, シクロヘプタニル, ビシクロペンタニル, ビシクロヘキサニルまたはビシクロヘプタニルの類似体であり, ここで, 1-3 個の環メチレン基は, 独立して, O, $S(O)_m$, $CHOH$, $C=O$, $C=S$ または NH で置き換えられていてもよく;

シクロペンテニル, シクロヘキセニル, シクロヘキサジエニル, シクロヘプテニル, シクロヘプタジエニル, ビシクロヘキセニル, ビシクロヘプテニル, このそれぞれは 1-3 個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく;

C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル-フェニル- $C(O)-C_{0-4}$ の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル- $C(O)-C_{0-4}$ の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル, C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル-フェニル- $S(O)_m-C_{0-4}$ の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル;

10

20

30

40

50

C_{1-6} 分枝鎖または非分枝鎖のアルキルまたは C_{1-6} 分枝鎖または非分枝鎖のアルコキシ、これらはそれぞれ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} で任意に置換されていてもよく；

OR^{18} で任意に置換されていてもよい C_{1-6} 分枝鎖または非分枝鎖のアルキル；アミノまたは R^{19} で任意に置換されていてもよい C_1-C_5 の分枝鎖または非分枝鎖のモノーまたはジールキルアミノ；

シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、これらは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい1-3個の C_{1-3} アルキル基で任意に置換されていてもよく、ここで、1-3個の環メチレン基は、独立して

, O, S(O)_m, CHOH, C=O, C=SまたはNHで置き換えられていてもよく；
 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$, $R^{22}-$, $R^{23}R^{24}NC(O)-$, $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ または $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ ；

$R^{23}R^{24}NC(O)-$ で置換されている C_{2-6} アルケニル；

任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい分枝鎖または非分枝鎖の炭素鎖の C_{2-6} アルキニル、ここで、1またはそれ以上のメチレン基は、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、1またはそれ以上のメチレン基は、O, NHおよびS(O)_mまたはSで任意に置き換えられていてもよく、前記アルキニル基は、任意に独立して、0-2個の、オキソ基、ピロリジニル、ピロリル、以下の1またはそれ以上の基で置換されていてもよく：1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ニトリル、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または1またはそれ以上のハロゲン原子で任意に置換されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルアミノ；または

ベンゾイルまたはナフトイルであり；および

各 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} , R^{19} , および R^{25} は、独立して、シアノ、モルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリル、フェニル、ピリジニル、テトラゾリル、または、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよいモノーまたはジールキルアミノであり；

各 R^{11} および R^{16} は、独立して、水素または任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり；そして

R^{18} は、独立して、水素または C_{1-4} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキルであり、任意に独立して、オキソまたは R^{25} で置換されていてもよい。

【0162】

式I Iの化合物のそのような態様のあるものにおいては、各 R^3 は、独立して、フェニル、ナフチル、またはヘテロシクリルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の1-3個の基で任意に置換されていてもよい：フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピロリジニル、2, 5-ピロリジン-ジオン、イミダゾリル、ピラゾリル、チエニル、フリル、テトラヒドロフリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズピラゾリル、ベンズチオフラニル、シンノリニル、プテリンジニル、フタラジニル、ナフチルピリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、プリニル、インダゾリル、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンタニル、シクロヘキサニル、シクロヘプタニル、ビシクロペンタニル、ビシクロヘキサニル、ビシクロヘプタニル、フェニル C_{1-5} アルキル、ナフチル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ニトロ、アミノ、モノーまたはジールキルアミノ

、フェニルアミノ、ナフチルアミノ、ヘテロシクリルアミノ、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ 、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニル、 C_{1-5} アルキル- $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-4} アルキル、アミノ- C_{1-5} アルキル、モノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ- C_{1-5} アルキル、アミノ-S (O)₂、ジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ-S (O)₂、 R^7 - C_{1-5} アルキル、 R^8 - C_{1-5} アルコキシ、 R^9 - $\text{C}(\text{O})$ - C_{1-5} アルキル、 R^{10} - C_{1-5} アルキル (R^{11}) N、またはカルボキシ-モノーまたはジ- (C_{1-5} アルキル) アミノ。別の態様においては、 R^3 は、フェニル、ピリダジニルまたはピリジルであり、このそれぞれは、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、以下の基で任意に置換されていてもよい：任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-6} の分枝鎖または非分枝鎖のアルキル、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、ニトロ、アミノ、またはモノーまたはジ- (C_{1-3} アルキル) アミノ； C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} アルコキシ、このそれぞれは任意に部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよく、または R^{17} 、アミノ、 OR^{18} 、 R^{19} で任意に置換されていてもよい C_{1-5} モノーまたはジ-アルキルアミノで任意に置換されていてもよく； $\text{R}^{20}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})$ -, R^{22}O -, $\text{R}^{23}\text{R}^{24}\text{NC}(\text{O})$ -, $\text{R}^{26}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})$ -または $\text{R}^{26}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{21})$ -。例えば、 R^3 はフェニルまたはトリルである。

【0163】

式 I I の化合物のある態様においては、 X' は、 NR' 、 $\text{CR}'=\text{N}$ または $\text{CR}'=\text{CR}'$ である。

【0164】

本発明のさらに別の観点にしたがえば、式 I A、I B、I C および I I の化合物の代表例を含む以下の化合物が提供される：

1 H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-パートリル-2 H-ピラゾール-3-イル)-アミド；

3-tert-ブチル-5-フェニル-1-パートリル-1, 6-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピラゾール；

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2 H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシーフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシーフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-3-クロロ-2-メトキシーフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキ

10

20

30

40

50

ソーアセトアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [7-クロロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソーアセトアミド；

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソーアセチルアミノ} -ベンズアミド；

N- [5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- (ピペリジン-1-カルボニル) -フェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソーアセトアミド；

5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソーアセチルアミノ} -安息香酸；

N- (2-ベンゼンスルホニル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソーアセトアミド；

2- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -N- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソーアセトアミド；

1-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル-5-フェニルアミノ-3-p-トリル-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン；

3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン；

1-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル-3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン；

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2, 2-ジフルオロ-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -N' -ナフタレン-1-イル-オキサアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [(Z) -メトキシイミノ] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド；

2- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ) -1- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -エタノール；

1- (3-tert-ブチル-フェニル) -4- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - [1, 2, 4] トリアゾリジン-3, 5-ジオン；

4- (3-tert-ブチル-フェニル) -1- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - [1, 2, 4] トリアゾリジン-3, 5-ジオン；

(E) -3- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル) -3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アクリル酸メチルエステル；

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イル} -フェニル) -メタンスルホンアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル

10

20

30

40

50

- } - フェニル) - メタンスルホンアミド ;
 N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - アセトアミド ;
 N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - オキソ - 2 - [4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - アセトアミド ;
 3 - tert - ブチル - 1 - p - トリル - 5 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 1, 6 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピラゾール ;
 1 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エチル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド ;
 N - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 2 - (2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - アセトアミド ;
 1 - フェニル - シクロプロパンカルボン酸 (5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミド ;
 N - [5 - tert - ブチル - 2 - (2, 5 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 N - (5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 N - [5 - tert - ブチル - 2 - (3 - クロロ - ベンゾイル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 N - [5 - tert - ブチル - 2 - (3 - メタンスルホニル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 4 - [(5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ;
 N - [3 - (ベンゼンスルホニル - カルバモイルメチル - アミノ) - 5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル] - 2 - ナフタレン - 1 - イル - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 N - (3 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 N - (5 - tert - ブチル - 3 - エタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 3 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - コハク酸メチルエステル ;
 2 - (2 - ベンジル - 5 - tert - ブチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 N - (5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;
 5 - tert - ブチル - 2 - (3 - クロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - アミド ;
 2 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシ - フェニル) - N - (5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [3-フルオロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニル] -アセトアミド ;

(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) - (2, 2-ジメチル-プロピル) -アミン ;

2- (4-ベンジルオキシ-フェニル) -N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-ヒドロキシ-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ;

10

N- [5-tert-ブチル-2- (4-スルファモイル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- (1-ナフタレン-1-イル-3, 5-ジオキソ- [1, 2, 4] トリアゾリジン-4-イル) -ベンズアミド ;

2- (4-プロモ-ナフタレン-1-イル) -N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-アセトアミド ;

5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ベンズアミド ;

20

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-ヒドロキシ-2- (4-メトキシ-ナフタレン-1-イル) -アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;

30

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-2- {4- [2- (1-オキソ-1 λ^4 -チオモルホリン-4-イル) -エトキシ] -ナフタレン-1-イル} -アセトアミド ;

5-tert-ブチル-3- {2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセチルアミノ} -チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル ;

N- [5-tert-ブチル-2- (3-メタンスルホニル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2-ヒドロキシ-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ;

40

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- {4- [2- (2R, 6R) -2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -ナフタレン-1-イル} -2-オキソ-アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [7-クロロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)

50

－2－〔（Z）－ヒドロキシイミノ〕－2－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル）－2－〔4－（6－モルホリン－4－イルメチル－ピリジン－3－イル）－ナフタレン－1－イル〕－2－オキソ－アセトアミド；

5－tert－ブチル－N－シクロプロピル－2－メトキシ－3－〔2－（4－メトキシ－ナフタレン－1－イル）－2－オキソ－アセチルアミノ〕－ベンズアミド；

4－tert－ブチル－N－〔4－（2－ピペリジン－1－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－ベンズアミド；

N－（2－アセチル－5－tert－ブチル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－2－オキソ－アセトアミド；

5－tert－ブチル－N－シクロプロピル－3－〔2－ヒドラゾノ－2－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－アセチルアミノ〕－2－メトキシ－ベンズアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル）－2－ヒドロキシ－2－（4－メトキシ－ナフタレン－1－イル）－プロピオンアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－オキソ－2－フェニル－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシ－フェニル）－2－ヒドラゾノ－2－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－アセトアミド；

2，3－ジヒドロ－インドール－1－カルボン酸（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－アミド；

N－（3，4－ジメチル－フェニル）－2－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－2－オキソ－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－シクロヘキシル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－2－オキソ－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－（3，5－ジフルオロ－フェニル）－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル）－2－オキソ－2－（4－ピリジン－3－イル－ナフタレン－1－イル）－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－イソオキサゾール－3－イル）－2－〔（Z）－ヒドロキシイミノ〕－2－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－3－メタンスルホニルアミノ－2－メトキシ－フェニル）－2－〔4－（2－ジエチルアミノ－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－2－オキソ－アセトアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－オキソ－2－〔4－〔2－（3－オキソ－〔1，4〕ジアゼピン－1－イル）－エチル〕－ナフタレン－1－イル〕－アセトアミド；

5－tert－ブチル－N－エチル－2－メトキシ－3－〔2－（4－メトキシ－ナフタレン－1－イル）－2－オキソ－アセチルアミノ〕－ベンズアミド；

N－（5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル）－2－オキソ－2－〔4－〔6－（テトラヒドロ－ピラン－4－イルアミノ）－ピリジン－3－イル〕－ナフタレン－1－イル〕－アセトアミド；

5－tert－ブチル－3－エタンスルホニルアミノ－2－メトキシ－N－〔4－（2－モルホリン－4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－ベンズアミド；

2－（5－tert－ブチル－2－メチル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－オキソ

10

20

30

40

50

- N-m-トリル-アセトアミド；
 N-(2, 5-ジメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
 ピロリジン-1-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-アミド；
 2-(4-ブromo-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-アセトアミド；
 N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-{4-[2-(S)-1-フェニル-エチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ]-ナフタレン-1-イル}-アセトアミド；
 5-tert-ブチル-3-[1-(2, 3-ジメチル-フェニル)-3, 5-ジオキソ-[1, 2, 4]トリアゾリジン-4-イル]-2-メトキシ-ベンズアミド；
 N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ナフタレン-2-イル-アセトアミド；
 5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；
 N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシ-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-プロピオンアミド；
 5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルメチル]-3-ニトロ-ベンズアミド；
 N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-ベンズアミド；
 N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2, 5-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド；
 N-(3, 5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド；
 N'-[1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボキサミド；
 N-[2-(4-アミノ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド；
 5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-メトキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸アミド；
 エタンスルホン酸(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-イル}-フェニル)-アミド；
 5-tert-ブチル-N-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド；
 5-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド；
 N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(2-メトキシ-アセチルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
 7-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル-9-p-トリル-2-p-トリルアミノ

ー7, 9-ジヒドロブリン-8-オン;

N-(5-tert-ブチル-2-イソプロポキシ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3, 4-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

3-tert-ブチル-1-(3, 4-ジクロロ-フェニル)-5-フェニル-1, 6-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピラゾール;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-(2-チオモルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

1-(2-アミノ-4-tert-ブチル-6-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-ピリジニウム;

N-(5-tert-ブチル-2-イソプロポキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2, 5-ビス-トリフルオロメチル-ベンズアミド;

2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ]-ベンズアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-フェニル-アセトアミド;

5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-(2-メトキシ-エチル)-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド;

(E)-3-(5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アクリル酸メチルエステル;

1-イソプロピル-3-フェニル-5-フェニルアミノ-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

2-(2-ベンジル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

2-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

10

20

30

40

50

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2, 4-ジメトキシフェニル)-アセトアミド;

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-2-オキソアセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸メチルエステル;

3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-2-オキソアセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸アダマンタン-1-イルアミド;

3-tert-ブチル-5-フェニル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1, 6-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピラゾール;

10

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-2, 4, 5-トリオキソイミダゾリジン-1-イル)-フェニル)-メタンスルホンアミド;

3-tert-ブチル-1-(3-クロロフェニル)-5-フェニル-1, 6-ジヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピラゾール;

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-2-オキソアセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸アミド;

2-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

20

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-{4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル)-エチル]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-2-オキソアセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルアミド;

30

1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-(2, 3-ジクロロフェニル)-3'-(カルバミン酸エチルエステル)-ウレア;

2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-2-オキソアセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸アミド;

N-アリル-5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]}-2-オキソアセチルアミノ}-ベンズアミド;

40

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[(Z)-メトキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

3-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ピロール-2, 5-ジオン;

2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタ

50

- レン-1-イル] -アセトアミド；
- 3-tert-ブチル-5-オトリル-1-パートリル-1, 6-ジヒドロイミダゾ
[4, 5-c] ピラゾール；
- N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-[
(E)-ヒドロキシイミノ] -2-フェニル-アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-ヒドロキシ-2-フェニ
ル-アセトアミド；
- N-(3-アセチルアミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-[
4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-
アセトアミド；
- 1H-インダゾール-3-カルボン酸(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルア
ミノ-2-メトキシ-フェニル) -アミド；
- 5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキ
シ) -ナフタレン-1-イル] -3-ニトロ-ベンズアミド；
- 5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ] -2-[4-(2-モ
ルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセチ
ルアミノ} -チオフェン-2-カルボン酸アミド；
- N-[3-(4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル) -5-tert-ブチル-2-
メトキシ-フェニル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタ
レン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド；
- 2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -N-[4-
(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル]
-2-オキソ-アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-4-メチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)
-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エ
トキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド；
- 2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オ
キソ-N-(2-フェニル-シクロプロピル) -アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル) -2-[4-(6-モルホ
リン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-
アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2, 3-ジメトキシ-フェニル) -2-[(Z)-ヒドロ
キシイミノ] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-
イル] -アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-(
2-クロロ-フェニル) -アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-{
4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エチル] -ナフタレン-1-イル}
-2-オキソ-アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)
-2-(1H-インドール-3-イル) -2-オキソ-アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-[4-(2-モルホリン
-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセ
トアミド；
- N-(4-tert-ブチル-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル) -2-
[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ
-アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オ
トリル-アセトアミド；
- 5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ] -2-[4-(2-モ

10

20

30

40

50

ルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフ
 ェン-2-カルボン酸メチルアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジクロロフェニル)-2H-ピラゾール
 -3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-
 イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-{
 4-[2-(2R,6S)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]
 -ナフタレン-1-イル}-2-オキソアセトアミド;

3-tert-ブチル-1,5-ジフェニル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-c
]ピラゾール;

10

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[
 4-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ
 アセトアミド;

3-tert-ブチル-5-(3-クロロフェニル)-1-パートリル-1,6-ジ
 ヒドロイミダゾ[4,5-c]ピラゾール;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-フェニルメタンスルホニルアミノ-フ
 ェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル
]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オ
 キソ-2-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ア
 セトアミド;

20

1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{2-[(ピリジ
 ン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ナフタレン-1-イ
 ル)-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-
 イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]
 -2-オキソアセトアミド;

5-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-p
 トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(6-クロロピリダジン-3-イル)-2H-ピラ
 ザール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン
 -1-イル]-2-オキソアセトアミド;

30

N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[
 4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ
 アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(
 2-メトキシ-フェニル)-アセトアミド;

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モ
 ルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オ
 キソアセチルアミノ}-ベンズアミド;

40

[(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イ
 ル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-フェニル)
 -メタンスルホニル-アミノ]-酢酸エチルエステル;

N-(5-tert-ブチル-4-メチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イ
 ル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エ
 トキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(2,5-ジクロロフェニル)-2H-ピラゾール
 -3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-
 イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[

50

4- (2- [1, 4] オキサゼパン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -
 2-オキソ-アセトアミド;
 1- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ベンズアミド) -3- (4-メトキシ-
 フェニル) -3' - (カルバミン酸エチルエステル) -ウレア;
 N- [5-tert-ブチル-2- (4-メトキシ-フェニル) -2H-ピラゾール-3-
 イル] -2- (4-メトキシ-ナフタレン-1-イル) -アセトアミド;
 N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -4-ク
 ロロ-ベンズアミド;
 N- (2-ブromo-5-トリフルオロメチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン
 -4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;
 3-イソプロピル-5-フェニル-1-p-トリル-1, 6-ジヒドロ-イミダゾ [4,
 5-c] ピラゾール;
 3, 5-ジ-tert-ブチル-1-p-トリル-1, 6-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-
 c] ピラゾール;
 5-tert-ブチル-N-シクロペンチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モ
 ルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミ
 ノ} -ベンズアミド;
 2- [5-tert-ブチル-2- (3-フルオロ-4-メチル-フェニル) -2H-ピ
 ラゾール-3-イル] -N- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレ
 ン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;
 N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- (4-
 メトキシ-フェニル) -2-オキソ-アセトアミド;
 1, 3-ジ-tert-ブチル-5-フェニル-1, 6-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-
 c] ピラゾール;
 4- (4-bromo-ナフタレン-1-イル) -1- (3-tert-ブチル-フェニル)
 - [1, 2, 4] トリアゾリジン-3, 5-ジオン;
 N- [5-tert-ブチル-2- (モルホリン-4-カルボニル) -チオフェン-3-
 イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル]
 -2-オキソ-アセトアミド;
 3-tert-ブチル-5- (3-メトキシ-フェニル) -1-p-トリル-1, 6-ジ
 ヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピラゾール;
 N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン
 -4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-ア
 セトアミド;
 1-tert-ブチル-5- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレ
 ン-1-イルアミノ] -3-p-トリル-1, 3-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-b] ピ
 リジン-2-オン;
 2- [5-tert-ブチル-2- (3-フルオロ-フェニル) -2H-ピラゾール-3-
 イル] -2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] -N- [4- (2-モルホリン-4-イル
 -エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド;
 5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4- (2-
 モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イルメチル] -アミド;
 2- [5-tert-ブチル-2- (3-フルオロ-フェニル) -2H-ピラゾール-3-
 イル] -N- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル]
 -2-オキソ-アセトアミド;
 5-tert-ブチル-N-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-3- [2- (4-メ
 トキシ-ナフタレン-1-イル) -2-オキソ-アセチルアミノ] -ベンズアミド;
 N- [5-tert-ブチル-3- (3, 3-ジエチル-ウレイド) -2-メトキシ-フ
 ェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル]
 -2-オキソ-アセトアミド;

10

20

30

40

50

N- [5-tert-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

N-(2-ベンジル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸イソプロピルエステル;

1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2, 4, 5-トリオン;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

4-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1, 6-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピラゾール-5-イル)-2-メトキシフェノール;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-アセトアミド;

N-[3-(3-アリル-ウレイド)-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

5-tert-ブチル-N, N-ジエチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-ベンズアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-[1, 4] オキサゼパン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(3-tert-ブチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

5-tert-ブチル-N-エチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-ベンズアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(4-ウレイドフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

10

20

30

40

50

N- [5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

インダゾール-1-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミド;

N- [3, 5-ビス-(1, 1-ジメチルプロピル)-2-メトキシフェニル] -2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

1-ベンジル-3-tert-ブチル-5-フェニル-1, 6-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピラゾール;

2-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロフェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

4-{2-[4-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イルオキシ]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル;

2-ヒドロキシ-N-(5-イソプロピル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -アセトアミド;

1-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプト-2-イル-3-フェニル-5-フェニルアミノ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オン;

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-3-(2-ジメチルアミノアセチルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{6-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-3H-[1, 2, 4] トリアジン-4-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

(R)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

N-[2-(3-アミノフェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -アセトアミド;

2-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル] -2-オキソアセトアミド;

1, 5-ジフェニル-1, 6-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピラゾール;

N-(5-tert-ブチル-[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタ

10

20

30

40

50

- レン-1-イル] -アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-3-{2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-エチルアミノ}-2-メトキシ-フェニル)-メタンスルホンアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-ベンズアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-エトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸 2-メトキシ-エチルエステル；
- (R)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド；
- 2-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド；
- 2-アミノ-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アクリルアミド；
- N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
- N-(4-ブromo-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
- 4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-(3-tert-ブチル-フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾリジン-3, 5-ジオン；
- N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[8-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
- N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-クロロ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
- 5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸ジメチルアミド；
- 1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2, 4, 5-トリオン；
- N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド；
- 1-ベンゾイル-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレア；
- N'-[1-(5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(Z)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸エチルエステル；
- 3-tert-ブチル-5-(3-フルオロ-フェニル)-1-p-トリル-1, 6-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-c]ピラゾール；
- 2-[3-ブromo-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド

- ;
- 2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;
- N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-ベンゼンスルホニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;
- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸p-トリルエステル;
- N-(5-tert-ブチル-2-ジエチルアミノ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド; 10
- N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;
- N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセトアミド;
- プロパン-1-スルホン酸(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3, 5-ジオキソ-[1, 2, 4]トリアゾリジン-1-イル}-フェニル)-アミド; 20
- 3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルメチル]-ベンズアミド;
- 2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド;
- 4-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2H-[1, 2, 4]トリアジン-3, 5-ジオン;
- N-[5-tert-ブチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド; 30
- N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;
- N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニル-アセトアミド;
- N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;
- N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-{4-[2-(2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド; 40
- N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド;
- 3-tert-ブチル-1-シクロヘキシル-5-フェニル-1, 6-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-c]ピラゾール;
- 3-tert-ブチル-5-(4-フルオロ-フェニル)-1-p-トリル-1, 6-ジヒドロ-イミダゾ[4, 5-c]ピラゾール;
- N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3, 5-ジオキソ-[1, 2, 4]トリアゾリジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド; 50

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-2- {4- [2- (3-オキソ-ピペラジン-1-イル) -エチル] -ナフタレン-1-イル} -アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-2- [4- (3-ピリジン-4-イル-プロポキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル] -アセトアミド;

N- [5-tert-ブチル-2- (4-メタンスルホニル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

2- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル) -2, 5-ジヒドロ-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル;

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-イミダゾール-1-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- [5-tert-ブチル-2- (3, 5-ジメチル-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- {5-tert-ブチル-3- [カルバモイルメチル- (プロパン-1-スルホニル) -アミノ] -2-メトキシ-フェニル} -2-ナフタレン-1-イル-2-オキソ-アセトアミド;

N'- [1- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル) -1- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -メト- (Z) -イリデン] -ヒドラジンカルボン酸エチルエステル;

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセチルアミノ} -ベンズアミド;

N- [5-tert-ブチル-2- (3-ニトロ-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [3-クロロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニル] -2-オキソ-アセトアミド;

N- (3-ベンゼンスルホニルアミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

3-tert-ブチル-5- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ピラゾール-1-カルボン酸シクロヘキシルアミド;

N- [5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- (2, 2, 2-トリフルオロ-エタンスルホニルアミノ) -フェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド;

N'- [1- (5-tert-ブチル-3-カルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル) -1- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -メト- (E) -イリデン] -ヒドラジンカルボン酸エチルエステル;

10

20

30

40

50

5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-ベンズアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-アセトアミド;

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸2-ジメチルアミノエチルエステル;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[7-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

10

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

3-tert-ブチル-1-(4-クロロフェニル)-5-フェニル-1,6-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピラゾール;

N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-2-オキソアセトアミド;

2-[5-tert-ブチル-2-(3,4-ジメチルフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

20

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-2-オキソアセトアミド;

N-[5-(1,1-ジメチルプロピル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-ジメチルアミノピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(2-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

30

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[2,3-ジクロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-オキソアセトアミド;

N-(3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

4-{2-[4-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イル]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル;

40

(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン;

N-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-ナフタレン-1-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソア

50

セトアミド；

4- {2- [4- (5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イルオキシ]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチルエステル；

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-ベンズアミド；

N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2- (1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド；

4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-アミド；

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-ベンズアミド；

N- [2- (4-アセチルフェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

1- (5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2, 4, 5-トリオン；

N- (5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2- (2, 3-ジフルオロフェニル)-アセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-3- (カルバモイルメチル-メタンスルホニルアミノ)-2-メトキシフェニル]-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソアセトアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2- [2-メチル-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-オキソアセトアミド；

N- [2- (4-アミノフェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸フェニルエステル；

N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド；

N- (5-tert-ブチル-2-イソブトキシフェニル)-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N- (4-tert-ブチルフェニル)-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-2- (3-メチルベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド；

5-tert-ブチル-3- {2- [(Z)-ヒドロキシイミノ]-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸アミド；

1- (5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3- [4- (2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2, 4, 5-トリオン；

(S)-N- (5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセトアミド；

N- [5-tert-ブチル-2- (2, 3-ジメチルフェニル)-2H-ピラゾール

10

20

30

40

50

－3－イル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－[5－tert－ブチル－2－(4－ニトロ－フェニル)－2H－ピラゾール－3－イル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

2－(5－tert－ブチル－2－m－トリル－2H－ピラゾール－3－イル)－N－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

2－[(Z)－ヒドロキシイミノ]－N－(3－メタンズルホニルアミノ－2－メトキシ－5－メチル－フェニル)－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－アセトアミド；

N－[5－tert－ブチル－2－(モルホリン－4－カルボニル)－チオフェン－3－イル]－2－[(Z)－ヒドロキシイミノ]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－アセトアミド；

N－(5－tert－ブチル－2－フェニル－2H－ピラゾール－3－イル)－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N'－[1－(5－tert－ブチル－2－メチル－2H－ピラゾール－3－イルカルバモイル)－1－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－メト－(E)－イリデン]－ヒドラジンカルボン酸エチルエステル；

N'－[1－(5－tert－ブチル－2－メチル－2H－ピラゾール－3－イルカルバモイル)－1－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－メト－(Z)－イリデン]－ヒドラジンカルボキサミド；

N－[5－tert－ブチル－2－(3－メトキシ－フェニル)－2H－ピラゾール－3－イル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

5－tert－ブチル－2－メトキシ－3－{2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセチルアミノ}－N－ピリジン－2－イル－ベンズアミド；

N－[5－tert－ブチル－3－(3, 3－ジメチル－ウレイド)－2－メトキシ－フェニル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

5－tert－ブチル－3－{2－[7－クロロ－4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセチルアミノ}－2－メトキシ－ベンズアミド；

N－(5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル)－2－m－トリル－アセトアミド；

1－(5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル)－3－[4－(2－ピロリジン－1－イル－ピリミジン－4－イルオキシ)－ナフタレン－1－イル]－イミダゾリジン－2, 4, 5－トリオン；

N－(5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル)－2－ヒドロキシ－2－フェニル－プロピオンアミド；

2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－N－キノリン－3－イル－アセトアミド；

1－(5－tert－ブチル－2－m－トリル－2H－ピラゾール－3－イル)－3－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－イミダゾリジン－2, 4, 5－トリオン；

(5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル)－(3－トリフルオロメチル－ベンジル)－アミン；

N－[5－tert－ブチル－2－メトキシ－3－(モルホリン－4－カルボニル)－フ

10

20

30

40

50

ェニル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル]
] - 2 - オキソ - アセトアミド;

N - [5 - tert - ブチル - 3 - (3 - イソプロピル - ウレイド) - 2 - メトキシ - フェニル]
] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル]
] - 2 - オキソ - アセトアミド;

N - (5 - tert - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - メ
トキシ - 2 - (4 - メトキシ - ナフタレン - 1 - イル) - アセトアミド;

N - (3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン
- 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド;

N - (5 - tert - ブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 -
(2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ナフタレン - 1 - イル]
- 2 - オキソ - アセトアミド;

3 - Mエチル - 1, 5 - ジフェニル - 1, 6 - ジヒドロ - イミダゾ [4, 5 - c] ピラゾ
ール;

N - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - ヒドロキシ - 2 - [
4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - アセトアミド
;

N - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オ
キソ - 2 - (2 - フェニル - シクロプロピル) - アセトアミド;

2 - {4 - [2 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) - エトキシ] - ナフタレン -
1 - イル} - N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ
- フェニル) - 2 - オキソ - アセトアミド;

2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキ
シ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド;

N - [5 - tert - ブチル - 2 - (3 - フルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3
- イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル]
] - 2 - オキソ - アセトアミド;

2 - (3 - アミノ - 5 - tert - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - N - [4 - (2
- モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトア
ミド;

N - [5 - tert - ブチル - 2 - (3, 4 - ジクロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール
- 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 -
イル] - 2 - オキソ - アセトアミド;

N - (5 - tert - ブチル - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホ
リン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキシ
- アセトアミド;

N - [5 - tert - ブチル - 2 - (2, 5 - ジメチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール
- 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 -
イル] - 2 - オキソ - アセトアミド;

N - (5 - tert - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル)
- 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ
- ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド;

1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 (5 - tert - ブチル - 2 - ピリジン - 2 - イル
- 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミド;

N - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - (4 - メトキシ - ナフタ
レン - 1 - イル) - 2 - オキソ - アセトアミド;

N - [5 - (1, 1 - ジメチル - ブチル) - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イ
ル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] -
2 - オキソ - アセトアミド;

1 H - インダゾール - 3 - カルボン酸 [5 - tert - ブチル - 2 - (4 - メトキシ - フェ

10

20

30

40

50

- エニル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - アミド;
 1H-インダゾール-3-カルボン酸 [5-tert-ブチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル] - アミド;
 N' - [1-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル) - 1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - メト-(E) - イリデン] - ヒドラジンカルボキサミド;
 N - (5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル) - N' - [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - オキサリアミド;
 N - (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル) - 2 - [4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ) - ナフタレン-1-イル] - 2-オキソアセトアミド;
 N - (5-tert-ブチル-2-mトリル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2 - [(Z) - メトキシイミノ] - 2 - [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - アセトアミド;
 5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-3-[2-[(E) - ヒドロキシイミノ] - 2-(4-メトキシナフタレン-1-イル) - アセチルアミノ] - 2-メトキシベンズアミド;
 N - (5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2 - {4-[2-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) - エトキシ] - ナフタレン-1-イル} - 2-オキソアセトアミド;
 N - (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル) - 2 - [8-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - 2-オキソアセトアミド;
 N - (5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2 - (3-フルオロフェニル) - アセトアミド;
 5-tert-ブチル-N-フラン-2-イルメチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - 2-オキソアセチルアミノ} - ベンズアミド;
 N - [5-tert-ブチル-2-(3-トリフルオロメチルベンゾイル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - 2 - [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - 2-オキソアセトアミド;
 N - [5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ) - フェニル] - 2 - [4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ) - ナフタレン-1-イル] - 2-オキソアセトアミド;
 1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル) - 3 - [4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) - ナフタレン-1-イル] - イミダゾリジン-2, 4, 5-トリオン;
 1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - 3 - [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - 3' - (カルバミン酸エチルエステル) - ウレア;
 N - (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル) - 2-オキソ-2-{4-[2-(3-オキソピペラジン-1-イル) - エトキシ] - ナフタレン-1-イル} - アセトアミド;
 2-{4-[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル) - エチル] - ナフタレン-1-イル} - N - (5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2-オキソアセトアミド;
 N - (5-tert-ブチル-2-フェニルアセチル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2 - [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) - ナフタレン-1-イル] - 2-オキソアセトアミド;

10

20

30

40

50

- N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-2- {4- [2- (3-オキソ-ピペラジン-1-イル) -エトキシ] -ナフタレン-1-イル} -アセトアミド ;
- 2- (5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] -N- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ;
- N- [5-tert-ブチル-2- (3-ウレイド-フェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [(Z) -メトキシイミノ] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ; 10
- N- [5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- (3-オキソ-ピペラジン-1-カルボニル) -フェニル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- 3-tert-ブチル-5- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ピラゾール-1-カルボン酸プロピルアミド ;
- 5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -ベンズアミド ; 20
- N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- {4- [2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エトキシ] -ナフタレン-1-イル} -2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- 5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -N-プロピル-ベンズアミド ; 30
- N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-ヒドロキシ-2- (4-メトキシ-フェニル) -アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- (3-フェノキシ-フェニル) -アセトアミド ;
- N- (5-イソプロピル-2-メチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- 7-イソプロピル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7, 9-ジヒドロ-プリン-8-オン ; 40
- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3- {2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -フェニル) -カルバミン酸ピリジン-3-イルメチルエステル ;
- N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2- [4- (2-エチルアミノ-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (3, 5-ジ-tert-ブチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- 2-アミノ-N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イ 50

ル) - 2 - ナフタレン - 2 - イル - アセトアミド ;

N - [5 - t e r t - ブチル - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メチル - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - ヒドロキシ - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - アセトアミド ;

2 - [5 - t e r t - ブチル - 2 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - N - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (3 - アミノ - 5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

10

N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルオキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - [5 - t e r t - ブチル - 2 - (2 , 3 - ジクロロ - フェニル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - [3 , 5 - ビス - (1 , 1 - ジメチル - プロピル) - 2 - ヒドロキシ - フェニル] - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

4 - { 2 - [4 - (5 - t e r t - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニルアミノオキサリル) - ナフタレン - 1 - イルオキシ] - エチル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ;

20

3 - t e r t - ブチル - 1 - ナフタレン - 2 - イル - 5 - フェニル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピラゾール ;

2 - ビフェニル - 4 - イル - N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - アセトアミド ;

5 - t e r t - ブチル - N - イソプロピル - 2 - メトキシ - 3 - { 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセチルアミノ } - ベンズアミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 3 - ジエチルアミノメチル - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

30

6 - ヒドロキシ - ニコチン酸 3 - [5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - フェニルカルバモイル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルエステル ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - m - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

40

N - (5 - t e r t - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

N - (3 - アミノ - 5 - t e r t - ブチル - 2 - メトキシ - フェニル) - 2 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - ナフタレン - 1 - イル] - 2 - オキソ - アセトアミド ;

1 , 3 , 5 - トリフェニル - 1 , 6 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] ピラゾール ;

N - (5 - t e r t - ブチル - 2 - p - トリル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - シクロヘキシル - アセトアミド ;

50

- 2-[5-tert-ブチル-2-(2-クロロフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;
 7-シクロヘキシルメチル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7,9-ジヒドロブリン-8-オン;
 5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸メチルアミド;
 5-tert-ブチル-N-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-ベンズアミド;
 N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;
 N'-[1-(5-tert-ブチル-3-カルバモイル-2-メトキシフェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(Z)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸エチルエステル;
 4-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-(2,3-ジメチルフェニル)-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン;
 N-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;
 1-ベンジル-3-フェニル-5-フェニルアミノ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン;
 N-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-ナフタレン-2-イルアセトアミド;
 2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルカルバモイル]-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチルエステル;
 N-(2,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;
 2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-((1S,2R)-2-フェニルシクロプロピル)-アセトアミド;
 2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-1-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド;
 N-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;
 N-[2-(4-ブロモフェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;
 1-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン;
 5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-メチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-ベンズアミド;
 N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ピペリジン-1-イルメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド;
 N-(5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソアセトアミド;
 N-(2,5-ジ-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2

10

20

30

40

50

ーモルホリンー4ーイルーエトキシ)ーナフタレンー1ーイル]ー2ーオキソアセトアミド;

(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)ーカルバミン酸4-メトキシフェニルエステル;

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)ー2-ナフタレンー1-イルー2-オキソアセトアミド;

5-tert-ブチル-N-エチル-3-{2-[(Z)ーヒドロキシイミノ]ー2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ーアセチルアミノ}ー2-メトキシベンズアミド;

4-{2-[4-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノオキサリル)ーナフタレンー1-イル]ーエチル}ーピペラジンー1-カルボン酸tert-ブチルエステル;

5-tert-ブチル-N-エチル-2-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソアセチルアミノ}ーベンズアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)ー2-ナフタレンー1-イルーアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-エトキシ-3-メタンスルホニルアミノフェニル)ー2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソアセトアミド;

N'-[1-(5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシフェニルカルバモイル)ー1-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ーメト(E)ーイリデン]ーヒドラジンカルボキサミド;

2-{4-[2-(4-アセチルピペラジンー1-イル)ーエトキシ]ーナフタレンー1-イル}ーN-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)ー2-オキソアセトアミド;

5-tert-ブチル-N-エチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソアセチルアミノ}ーベンズアミド;

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソアセチルアミノ}ー安息香酸;

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)ー2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンー1-イル]ーアセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)ー2-[4-(2-ジメチルアミノピリジンー4-イルアミノ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソアセトアミド;

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリンー4-イルーピリジンー4-イルアミノ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソアセチルアミノ}ーチオフェン-2-カルボン酸アミド;

2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソ-N-m-トリルアセトアミド;

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ー2-オキソアセチルアミノ}ーチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル;

N'-[1-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニルカルバモイル)ー1-[4-(2-モルホリンー4-イルーエトキシ)ーナフタレンー1-イル]ーメト(Z)ーイリデン]ーヒドラジンカルボキサミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]ー2-[4-(2-モルホリンー4-イルーピリジンー4-イルアミノ)ーナフ

10

20

30

40

50

- タレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-イソプロピル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル) - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (2-ベンゾイル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- 6-ブromo-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) - アミド ;
- 5-tert-ブチル-N-エチル-3- {2-ヒドラゾノ-2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセチルアミノ} - 2-メトキシ-ベンズアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) - 2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ;
- N- (3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) - 2- [4- (2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-チオフエン-3-イル) - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- N- [5-tert-ブチル-2- (4-クロロ-フェニル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- N' - [1- (5-tert-ブチル-3-カルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル) - 1- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -メト- (E) -イリデン] -ヒドラジンカルボキサミド ;
- N- [5-tert-ブチル-2- (4-メトキシ-フェニル) - 2H-ピラゾール-3-イル] - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- 5-tert-ブチル-3- {2- [7-クロロ-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセチルアミノ} - N-シクロプロピル-2-メトキシ-ベンズアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) - 2- {4- [2- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エトキシ] -ナフタレン-1-イル} - 2-オキソ-アセトアミド ;
- 1- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) - 3- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -イミダゾリジン-2-オン ;
- N- (5-tert-ブチル-チオフエン-3-イル) - 2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] - 2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ;
- 5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-3- [2- [(Z) -ヒドロキシイミノ] - 2- (4-メトキシ-ナフタレン-1-イル) -アセチルアミノ] - 2-メトキシ-ベンズアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) - 2- [4- (4-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] - 2-オキソ-アセトアミド ;
- N- [5-tert-ブチル-2- (3-メトキシ-フェニル) - 2H-ピラゾール-3

10

20

30

40

50

－イル]－2－[(Z)－ヒドロキシイミノ]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－アセトアミド；

N－[2－メトキシ－5－(1－メチル－1－フェニル－エチル)－フェニル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

2－[5－tert－ブチル－2－(3, 4－ジメチル－フェニル)－2H－ピラゾール－3－イル]－N－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

5－tert－ブチル－3－{2－[4－(2－モルホリン－4－イル－ピリミジン－4－イルアミノ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセチルアミノ}－チオフエン－2－カルボン酸アミド；

5－tert－ブチル－N－イソブチル－2－メトキシ－3－{2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセチルアミノ}－ベンズアミド；

2－(5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル)－2－[(Z)－ヒドロキシイミノ]－N－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－アセトアミド；

3－tert－ブチル－1－(2, 3－ジクロロ－フェニル)－5－フェニル－1, 6－ジヒドロ－イミダゾ[4, 5－c]ピラゾール；

N－(3, 5－ジ－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル)－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

5－tert－ブチル－3－{2－[(Z)－ヒドロキシイミノ]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－アセチルアミノ}－チオフエン－2－カルボン酸ジメチルアミド；

N－(5－tert－ブチル－2－メトキシ－3－メチル－フェニル)－2－[(Z)－ヒドロキシイミノ]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－アセトアミド；

N'－[1－(5－tert－ブチル－3－シクロプロピルカルバモイル－2－メトキシ－フェニルカルバモイル)－1－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－メト－(E)－イリデン]－ヒドラジンカルボン酸エチルエステル；

N－インダン－5－イル－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－[5－tert－ブチル－2－(3－クロロ－4－フルオロ－フェニル)－2H－ピラゾール－3－イル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－[5－tert－ブチル－3－(イミダゾール－1－カルボニル)－2－メトキシ－フェニル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

2－(2, 5－ビス－トリフルオロメチル－フェニル)－N－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

N－[5－tert－ブチル－2－(2, 4－ジフルオロ－フェニル)－2H－ピラゾール－3－イル]－2－[4－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－ナフタレン－1－イル]－2－オキソ－アセトアミド；

1H－インダゾール－3－カルボン酸(5－tert－ブチル－2－メトキシ－フェニル)－アミド；

N－(5－tert－ブチル－2－p－トリル－2H－ピラゾール－3－イル)－2－オキソ－2－{4－[2－(5－オキソ－[1, 4]ジアゼピン－1－イル)－エトキシ]－ナフタレン－1－イル}－アセトアミド；

10

20

30

40

50

3-tert-ブチル-1-p-トリル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-
1, 6-ジヒドロ-イミダゾ [4, 5-c] ピラゾール;

N-(5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-
2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-
オキソ-アセトアミド;

3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナ
フタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸イ
ソプロピルアミド;

N-(5-tert-ブチル-[1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)-2-ヒドロ
キシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ア
セトアミド;

10

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-
2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミ
ジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

N-[2-(3-アミノ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-
イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-
2-オキソ-アセトアミド;

3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナ
フタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸フ
ェニルアミド;

20

2-(5-tert-ブチル-2-メチル-フラン-3-イル)-N-[4-(2-モル
ホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-o-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[
4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-
アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホ
リン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-(3-メトキシ-フェニ
ル)-アセトアミド;

5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4
-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン
-2-カルボン酸アミド;

30

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-
2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-
1-イル]-アセトアミド;

N-[5-tert-ブチル-2-(2, 4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール
-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-
イル]-2-オキソ-アセトアミド;

N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(3-ヒドロ
キシ-プロポキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド;

40

N-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-2-[(Z)-ヒドロキ
シイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イ
ル]-アセトアミド;

1H-インドール-3-カルボン酸(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)
-アミド;

N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-
フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-
イル]-2-オキソ-アセトアミド;

7-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプト-2-イル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7
, 9-ジヒドロ-プリン-8-オン;

50

- N- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- (2, 4-ジクロロフェニル) -アセトアミド ;
- 5-tert-ブチル-2-メトキシ-N- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -ベンズアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2- [2, 3-ジメチル-4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -フェニル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -アセトアミド ;
- 1- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ベンズアミド) -3- (2, 3-ジメチルフェニル) -3' - (カルバミン酸エチルエステル) -ウレア ;
- 2- (5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-オキソ-N- (3-トリフルオロメチル-フェニル) -アセトアミド ;
- 7-ベンジル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7, 9-ジヒドロプリン-8-オン ;
- 2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミド ;
- N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル) -2-オキソ-2- {4- [2- (5-オキソ- [1, 4] ジアゼピン-1-イル) -エトキシ] -ナフタレン-1-イル} -アセトアミド ;
- N- [5-tert-ブチル-2- (3-シアノフェニル) -2H-ピラゾール-3-イル] -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-フェニルアセチルアミノ-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- 2- (2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル) -N- [4- (2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- 1- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -3- [4- (2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルオキシ) -ナフタレン-1-イル] -イミダゾリジン-2, 4, 5-トリオン ;
- 2- (2-ベンジル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル) -2-ヒドロキシ-N- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド ;
- 5-tert-ブチル-3- {2- [4- (2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセチルアミノ} -チオフエン-2-カルボン酸アミド ;
- N' - [1- (5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル) -1- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -メト- (E) -イリデン] -ヒドラジンカルボン酸エチルエステル ;
- N- (3-メタンスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- 2- (1-Mエチル-1H-インドール-3-イル) -N- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -2-オキソ-アセトアミド ;
- N- (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル) -2-オキソ-2- {4- [2

10

20

30

40

50

ー（（S）ー1ーフェニルーエチルアミノ）ーピリミジンー4ーイルアミノ］ーナフタレンー1ーイル}ーアセトアミド；

Nー〔5ーtertーブチルー2ー（4ーシアノーフェニル）ー2Hーピラゾールー3ーイル〕ー2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーエトキシ）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

N'ー〔1ー（5ーtertーブチルー3ーメタンスルホニルアミノー2ーメトキシーフェニルカルバモイル）ー1ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーエトキシ）ーナフタレンー1ーイル〕ーメトー（E）ーイリデン〕ーヒドラジンカルボン酸エチルエステル；

Nー〔5ーtertーブチルー2ー（3ーメトキシーフェニル）ー2Hーピラゾールー3ーイル〕ー2ーヒドロキシー2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーエトキシ）ーナフタレンー1ーイル〕ーアセトアミド；

10

Nー（5ーtertーブチルー2ーメトキシー3ー〔2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーエトキシ）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセチルアミノ〕ーフェニル）ーイソブチルアミド；

Nー〔5ーtertーブチルー2ー（4ーメチルーベンゾイル）ー2Hーピラゾールー3ーイル〕ー2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーエトキシ）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

Nー〔5ーtertーブチルー2ー（2ークロロフェニル）ー2Hーピラゾールー3ーイル〕ー2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーエトキシ）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

20

Nー〔5ーtertーブチルー2ー（3ークロロー4ーメチルーフェニル）ー2Hーピラゾールー3ーイル〕ー2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーエトキシ）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

2ー（4ープロモフェニル）ーNー（5ーtertーブチルー2ーpートリルー2Hーピラゾールー3ーイル）ーアセトアミド；

2ー（5ーtertーブチルー2ーメチルーフランー3ーイル）ーNー〔4ー（6ーモルホリンー4ーイルメチルーピリジンー3ーイル）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

4ー（4ー〔4ー〔2ー（5ーtertーブチルー2ーメチルーフランー3ーイル）ー2ーオキソアセチルアミノ〕ーナフタレンー1ーイルアミノ〕ーフェノキシ）ーピリジンー2ーカルボン酸メチルアミド；

30

Nー〔5ーtertーブチルー2ーメトキシー3ー（プロパンー1ースルホニルアミノ）ーフェニル〕ー2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーピリジンー4ーイルアミノ）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

5ーtertーブチルーNーシクロプロピルー2ーメトキシー3ー〔2ー〔4ー（2ーモルホリンー4ーイルーピリジンー4ーイルアミノ）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセチルアミノ〕ーベンズアミド；

Nー（5ーtertーブチルー3ーメタンスルホニルアミノー2ーメトキシーフェニル）ー2ーオキソー2ー〔4ー〔6ー（テトラヒドロピランー4ーイルアミノ）ーピリジンー3ーイル〕ーナフタレンー1ーイル〕ーアセトアミド；

40

3ー〔2ー（4ープロモナフタレンー1ーイル）ー2ーオキソアセチルアミノ〕ー5ーtertーブチルーNーシクロプロピルー2ーメトキシーベンズアミド；

Nー（5ーtertーブチルー3ーメタンスルホニルアミノー2ーメトキシーフェニル）ー2ー〔4ー（6ーモルホリンー4ーイルーピリジンー3ーイル）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

Nー（5ーtertーブチルー2ーpートリルー2Hーピラゾールー3ーイル）ー2ー〔4ー（6ーモルホリンー4ーイルメチルーピリジンー3ーイル）ーナフタレンー1ーイル〕ー2ーオキソアセトアミド；

Nー（5ーtertーブチルー3ーメタンスルホニルアミノー2ーメトキシーフェニル）ー2ーオキソー2ー（4ーピリジンー3ーイルーナフタレンー1ーイル）ーアセトアミド

50

；
 N－（5－tert－ブチル－2－メチル－2H－ピラゾール－3－イル）－2－オキソ
 －2－（4－ピリジン－3－イル－ナフタレン－1－イル）－アセトアミド；
 2－（4－クロロ－3－トリフルオロメチル－フェニル）－N－〔4－（2－モルホリン
 －4－イル－エトキシ）－ナフタレン－1－イル〕－2－オキソ－アセトアミド；または
 4－〔4－〔2－（4－クロロ－3－トリフルオロメチル－フェニル）－2－オキソ－ア
 セチルアミノ〕－フェノキシ〕－ピリジン－2－カルボン酸メチルアミド。

【0165】

さらに別の観点においては、本発明は、本明細書に記載される化合物（例えば、式 I A
 , I B, I C または I I の化合物）および薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を提
 供する。

【0166】

本発明のさらに別の観点にしたがえば、本発明のサイトカイン阻害剤を製造する方法が
 提供される。例えば、式 I A の化合物を製造する方法は、G－NH₂をカップリング剤お
 よび塩基の存在下でQ－L－Ar－X－OHと反応させ、またはG－NH₂を塩基の存在
 下でQ－L－Ar－X－X'と反応させて、式 I A の化合物を得ることを含み、ここで、
 変数G, Q, Lは本明細書においていずれかの化合物について定義されたとおりであり、
 XはC（O）またはC（S）であり、X'は活性化成分である。I B の化合物は、G－X
 －X'およびQ－L－Ar－NH₂を用いて同様に製造することができる。

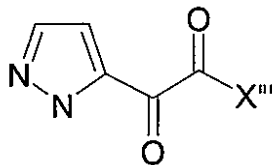
【0167】

本発明のさらに別の観点においては、X'がNHである式 I I の化合物を製造する方法
 が提供され、この方法は、G（NO）－NH－CH₂－Ar－L－Qと適当な有機アミン
 とともに加熱して、式 I I の化合物を得ることを含み、ここで、G, Ar, L, およびQ
 は、式 I I において定義されたとおりである。

【0168】

本発明の別の観点においては、本発明の化合物、例えば、式 I B の化合物を製造するの
 に適した、式 I I I の化合物が提供される。

【化15】



III

【0169】

式 I I I の化合物において、ピラゾール成分は、1位, 3位, またはその両方で、1ま
 たはそれ以上のR¹, R²またはR³により置換されており、
 X''は、OR^xまたは活性化成分であり；

R^xは、H, 置換または未置換のC₁₋₄アルキル, または置換または未置換のアラルキルで
 あり；

各R¹は、独立して、F, Cl, Br, I, シアノ, －C（O）R, －C（O）NR₂, －
 C（O）OR, －OR, －SiR₃, －NR'R', －S（O）_mR, 置換または未置換の
 直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル, C₂₋₁₀アルケニル, またはC₂₋₁₀アルキニル, 置換
 または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル, 置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル, 置
 換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル, N, O, S（O）_mから独立して選択される1, 2
 , 3, または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3－11員の
 ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

各R²は、独立して、F, Cl, Br, I, シアノ, 置換または未置換の直鎖または分枝
 鎖のC₁₋₆アルキル, 置換または未置換のC₆₋₁₀アリール, 置換または未置換の5－10

10

20

30

40

50

員のヘテロアリール、 $-OR'$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)NR'^2$ 、 $-NR'^2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_mR''$ 、 $-NR'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R'$ 、 $-NR'C(S)NR'R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ または $-SO_2NR'^2$ であり；そして

各 R^3 は、独立して、H、N、O、 $S(O)_m$ から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の複素原子を含む置換または未置換の C_{6-10} アリール、置換または未置換の飽和または不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アルアルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 $R^{20}C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの 1 またはそれ以上のメチレン基は、O、NH、または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；そして

R 、 R' 、 R'' 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、および m は、本明細書に記載される任意の化合物について定義されるとおりである。

【0170】

本発明の別の観点においては、本発明は、サイトカインにより媒介される疾病を予防または治療する方法を提供する。この方法は、治療を必要とする被験者に、治療上有効量の本明細書に記載される化合物、例えば、式 I A、I B、I C および/または I I の化合物を投与することを含む。そのようなサイトカイン媒介性疾病としては、慢性関節リウマチ、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬性関節炎、外傷性関節炎、風疹性関節炎、炎症性大腸疾患、多発性硬化症、乾癬、移植片対宿主病、全身性エリテマトーデス、中毒性ショック症候群、過敏性腸管症候群、筋肉変性、同種移植拒絶、膵炎、インスリン炎、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎線維症、慢性腎不全、痛風、らい、急性滑膜炎、ライター症候群、通風性関節炎、ベーチェット病、脊椎炎、子宮内膜症、非関節性炎症性状態、例えば椎間板症候群、滑液包炎、腱炎、腱滑膜炎または線維筋肉痛症候群；および急性または慢性的痛み、例えば、限定されないが、神経の痛み、ニューロパシー、多発性ニューロパシー、糖尿病関連多発性ニューロパシー、外傷、片頭痛、緊張性および群発性頭痛、ホートン病、静脈瘤性潰瘍、神経痛、筋骨格痛み、骨外傷性痛み、骨折、疼痛ジストロフィー、脊椎関節炎、線維筋痛、幻肢痛、背痛、椎骨痛、外科手術後の痛み、椎間板ヘルニア誘導性坐骨神経痛、癌関連痛み、血管痛、臓痛、出産、または H I V 関連痛みが挙げられる。他のサイトカイン媒介性疾病としては、発作、慢性心不全、内毒素血症、再灌流傷害、虚血性再灌流、心筋虚血、再狭窄、血栓症、血管新生、冠状動脈心臓疾病、冠状動脈疾病、急性冠状動脈症候群、タカヤス動脈炎、心臓性不全、例えば、心不全、心筋症、心筋炎、脈管炎、血管再狭窄、弁疾病または冠状動脈バイパス；高コレステロール血症、血液凝固またはフィブリン溶解に関連する疾病または状態、例えば、急性静脈血栓症、肺塞栓症、妊娠中の血栓症、出血性皮膚壊死、急性または慢性播種性血管内凝固 (DIC)、外科手術からの凝固形成、長期床上安静または長期の固定、静脈血栓症、劇症髄膜炎菌血症、急性血栓性発作、急性冠状動脈閉塞、急性末梢動脈閉塞、肺大量塞栓症、腋窩静脈血栓症、腸骨大腿骨大量静脈血栓症、閉塞性動脈または静脈カニューレ、心筋症、肝静脈閉塞病、低血圧、心拍出量低下、血管耐性低下、肺高血圧、肺コンプライアンス減少、白血球減少症または血小板減少症；またはアテローム性動脈硬化症が挙げられる。さらに別のものとしては、アレルギー性結膜炎、ブドウ膜炎、緑内障、視神経炎、網膜虚血、糖尿病性網膜症、レーザー誘導性視障害、または外科手術または外傷誘導性増殖性硝子体網膜症が含まれる。サイトカイン媒介性疾病はさらに、アレルギー性鼻炎、喘息、成人呼吸窮迫症候群、慢性肺炎、慢性閉塞性肺疾病、気腫、気管支炎、粘液分泌過多、珪肺症、SARS 感染および呼吸器炎症を含む。また、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、またはアクネも含まれる。さらに別のサイトカイン媒介性疾病は、ギラン・バレー症候群、パーキンソン病、ハンチントン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症

および他の脱髄疾患，ウイルス性および細菌性髄膜炎，CNS外傷，脊髄傷害，癲癇発作，痙攣，オリブ橋小脳萎縮，AIDSエイズ痴呆群，MERRFおよびMELAS症候群，レーバー病，ウェミック脳症，レット症候群，ホモシステイン尿症，高プロリン血症，高ホモシステイン血症，非ケトン性高グリシン血症，ヒドロキシ酪酸アミン酸尿症，亜硫酸オキシダーゼ欠損症，脊髄索状変性，鉛脳障害，トゥレット症候群，肝性脳障害，薬剤嗜癖，薬剤耐性，薬物依存，うつ病，不安および精神分裂病，動脈瘤，またはてんかんである。本発明の別の観点においては，サイトカイン媒介性疾病には，骨再吸収疾病，大理石骨病，骨粗鬆症，または変形性関節症が含まれる。また，糖尿病，全身性悪液質，感染または悪性により続発する悪液質，後天性免疫不全症候群（AIDS）により続発する悪液質，肥満症，食欲不振または神経性大食症も含まれる。さらに，サイトカイン媒介性

10

【0171】

別の観点においては，本発明は，好中球媒介性疾病を治療する方法を提供する。この方法は，治療を必要とする被験者に治療上有効量の本明細書に記載される化合物，例えば，式IA，IB，ICおよび／またはIIの化合物を投与することを含む。好中球媒介性疾病は，気管支喘息，鼻炎，インフルエンザ，発作，心筋梗塞，熱傷，成人呼吸窮迫症候群（ARDS），外傷により続発する多臓器傷害，急性糸球体腎炎，急性炎症性成分を有する皮膚病，急性化膿性髄膜炎，血液透析，白血球搬出法，顆粒球輸血付随症候群，または壊死性腸炎である。

20

【0172】

サイトカイン阻害剤との組み合わせ療法は，有益な治療効果，特に付加的な効果または付加的以上の効果，または治療の副作用の全体的な軽減を与える。そのような有益な治療効果は，本明細書に記載されるサイトカイン媒介性疾病の治療，特に慢性関節リウマチ，クローン病および乾癬の治療において望ましい。すなわち，別の観点においては，本発明は，サイトカイン媒介性疾病を治療する方法を提供し，この方法は，本明細書に記載される1またはそれ以上の，典型的には1つの活性成分（以下，Aと称する）を，1またはそれ以上の，典型的には1つの本発明のサイトカイン阻害剤とともに投与することを含む。本発明にしたがう薬学的組み合わせの相加的または相加以上の効果は，個々の化合物およびAおよびサイトカイン阻害剤を単独療法として通常の方法で用いた場合と比較して，用量の低下，副作用の低下および／または間隔の延長である。上述の効果は，2つの活性物質を単一の活性成分処方として同時に投与した場合，および別々の処方で順番に投与した場合の両方で観察される。Aが注射可能な薬剤，特に生物学的薬剤である場合，サイトカイン阻害剤を加える他の有益性が認められるであろう。例えば，間隔をおくことにより，および／または投与量を減少させることにより，コストを低下させることができる。

30

【0173】

種々の活性成分Aを本発明の組み合わせにおいて使用することが企図される。例えば，炎症，痛みおよび発熱の治療に広く用いられている非ステロイド抗炎症剤（NSAID）を用いることができる。そのようなNSAIDとしては，アセトアミノフェン，アスピリン，イブプロフェン，コリンサリチル酸マグネシウム，サリチル酸コリン，ジクロフェナク，ジフルニサル，エトドラク，フェノプロフェンカルシウム，フルルビプロフェン，インドメタシン，ケトプロフェン，カルプロフェン，インドプロフェン，ケトロラクトロメタミン，サリチル酸マグネシウム，ナトリウムメクロフェナメート，メフェナム酸，オキサプロジン，ピロキシカム，サリチル酸ナトリウム，スリンダク，トルメチン，メロキシカム，ロフェコキシブ，セレコキシブ，エトリコキシブ，バルデコキシブ，ナブメトン，ナプロキセン，ロモキシカム，ニメスリド，インドプロフェン，レミフェンゾン，サルサレート，チアプロフェニク酸，フロスリド等が挙げられる。

40

【0174】

50

血管新生阻害剤，例えば，VEGFに向けられた化合物，タキソール，ペントキシフィリンおよびサリドマイドは，Aとして作用しうる。

【0175】

生物学的薬剤は，当該技術分野において知られる任意の天然のまたは人工／合成の生物学的分子またはそのフラグメント，例えば，抗体，蛋白質，融合蛋白質，レセプター，核酸，脂質，炭水化物等を意味するものと理解すべきである。したがって，活性成分Aとしては，生物学的薬剤，例えば，エタネルセプト，インフリキシマブ，アレファセプト，アダリムマブ，エファリツマブ，アナキンラ，IL-1RA，アルファーインターフェロン，インターフェロンベータ1-B，CTLA-4，およびTNF-アルファ，IL1-6，LFA-1，およびC5に向けられた他の抗体またはレセプターコンストラクトが含まれる。

10

【0176】

また，活性成分Aについて本発明の範囲内であるものは，ステロイド，例えばグルコルチコイド，およびビタミンD3およびその類似体（コレカルシフェロール）であり，これらは単独でも（後者は主として乾癬用に使用される）または組み合わせでもよい。ステロイドとしては，ブデソニド，デキサメタゾン，フルオシノニド，ヒドロコルチゾン，ベータメタゾン，ハロベタゾール（ウロベタゾール），メチルプレドニゾロン，プレドニゾロン，クロベタゾン，デフラザコート，フルオシノロンアセトニド，フルチカゾン，トリアムシノロンアセトニド，モメタゾンおよびジフルコルトロンが挙げられる。ビタミンD3誘導体としては，カルシポトリオール，タカルシトール，マキサカルシトール，およびタカリトール，カルシウム調節ホルモン，1 α ，2，5-ジヒドロキシビタミンD3，および副甲状腺ホルモン関連ペプチド等が挙げられる。

20

【0177】

多くのタイプの免疫調節剤，免疫抑制剤または細胞増殖抑制剤をサイトカイン阻害剤と組み合わせて用いることができる。薬剤の例としては，ヒドロキシクロロキン，D-ペニシリン，スルファサラジン，オーラノフィン，金チオマレイン酸ナトリウム，ミノシクリン，ダブソン，コロラムブシル，メルカプトプリン，タクロリムス，シロリムス，ピメクロリムス，ミコフェノレートモフェチル，シクロスポリン，レフルノミド，メトトレキセート，アザチオプリン，シクロホスファミド，マクロライド，アスコマイシン，ヒドロキシウレア，6-チオグアニン，（Orfanos C E.，1999，Cutis 64（5）：347-53）；アレファセプト，レフルノミド，インフリキシマブ，エタネルセプト，エファリツマブ，抗CD4，抗CD25，ペプチドT，LFA3TIP，ICAM-1ISIS2302，DAB₃₈₉，CTLA-4Ig，抗CD80，例えば，IDEC-114またはABX-IL8，DAB-IL-2，IL-10，抗TAC，バシリキシマブおよびデクリツマブが挙げられる。さらに，別の標的に作用する薬剤または療法または免疫媒介性製品は，活性成分Aとして適当である。これらには，例えば，蛋白質チロシンキナーゼ（PTK）の阻害剤，例えば，上皮成長因子レセプター（EGFR），E-セレクチン阻害剤，および乾癬用に広く用いられている療法，例えば，アンスラリン，コールタール，紫外線B（UVB）またはソラーレン紫外線A（PUVA），光治療およびレーザー治療等の光療法が含まれる。

30

40

【0178】

レチノイド療法も活性成分Aとして用いることができる。すなわち，例えば，バクサロテン，アシトレチン，エトレチネートおよびタザロテン，およびヒドロキシウレア，6-チオグアニンおよび光療法は，適当な活性成分である（Orfanos C E.，1999，Cutis 64（5）：347-53；また，Saurat J H.，1999，J. Am. Acad. Derm. 41（3Pt2）：S2-6も参照）。

【0179】

本発明において有用な活性成分Aとしては，さらに，シグナル伝達経路に関与する酵素またはLFA-1またはICAM-1等の細胞接着分子に向けられた小分子阻害剤が含まれる。

50

【0180】

別の観点においては、Aとサイトカイン阻害剤とを、典型的には治療上有効量で含み、抗サイトカイン活性を有する医薬組成物として使用するための上述の薬学的組み合わせが提供される。さらに、Aとサイトカイン阻害剤途を含む組み合わせを用いて、サイトカイン媒介性疾病または状態の治療および／または予防用の医薬組成物を製造することができる。活性物質としてAとサイトカイン阻害剤とを含む1またはそれ以上の化合物の組み合わせを含有する医薬製剤は、さらに、その薬学的に許容しうる誘導体を含んでいてもよく、任意に、慣用の賦形剤および／または担体と組み合わせてもよい。

【0181】

治療用途のためには、Aと本発明にしたがうサイトカイン阻害剤との薬学的組み合わせは、任意の慣用の投与形態で任意の方法で、例えば本明細書に記載される経路のいずれかにより投与することができる。したがって、投与の経路としては、限定されないが、静脈内、筋肉内、皮下、滑膜内、注入、舌下、経皮、経口、局所および吸入が挙げられる。典型的な投与モードは、経口、局所または静脈内である。

【0182】

Aと本発明にしたがうサイトカイン阻害剤との薬学的組み合わせは、別々に投与してもよく、他の活性成分または阻害剤の安定性を増強し、これらを含む医薬組成物の投与を容易にし、溶解性または分散性を増加させ、阻害活性を増加させ、随伴する治療を提供し、または同様の有益性を提供するアジュバントとの組み合わせ処方として投与してもよい。そのような組み合わせ治療は、典型的にはより低い用量の慣用の治療剤を利用し、これらの薬剤を単独療法として用いたときに生ずる潜在的毒性および有害な副作用を回避する。したがって、Aとサイトカイン阻害剤との薬学的組み合わせは、慣用の治療法または他のアジュバントを生理学的に組み合わせて単独の医薬組成物とすることができる。活性成分Aおよび／またはサイトカイン阻害剤は、塩、溶媒和物、互変異性体および／またはプロドラッグとして組み合わせて使用してもよく、単一の立体異性体として使用しても立体異性体の混合物、例えばラセミ体として使用してもよい。

【0183】

本発明にしたがって2つの活性物質、すなわち、Aおよびサイトカイン阻害剤を組み合わせ使用する比率は様々でありうる。活性物質Aおよびサイトカイン阻害剤は、任意に、その溶媒和物または水和物の形で存在してもよい。化合物Aおよびサイトカイン阻害剤の選択によって本発明の範囲内で使用しうる重量比は、種々の化合物の異なる分子量およびその異なる抗力に基づいて、様々でありうる。重量比の決定は、Aの特定の活性成分およびサイトカイン阻害剤によって異なり、当業者の技術の範囲内である。

【0184】

乾癬においては、既知の組み合わせ治療が有効であり、寛解の維持のための日常的な治療において、または通常の全身性の製品に不応性である場合の組み合わせ治療として用いられている。ほとんどの組み合わせは、効力を改善するか、用量を低下させることにより副作用を軽減するために、異なる作用モードを有するものである。Vande Kerkhof, P. 1997 Clinics in Dermatology, 15:831-834を参照。これは、局所ステロイドまたはビタミンDと全身性薬剤に興味を示している。広く認められている2つの組み合わせは、紫外線B(UVB)またはソラーレン紫外線A(PUVA)とレチノイド；メトトレキセート、またはシクロスポリンとレチノイドとの組み合わせである。

【0185】

乾癬を治療するための典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と免疫療法剤との組み合わせであり、これには、例えば、シクロスポリン、ピメクロリムス、タクロリムス、アスコマイシン、抗CD4、抗CD25、ペプチドT、LFA3TIP、DAB₃₈₉、CTLA-4Ig、E-セレクトリン阻害剤、アレファセプト、インフリキシマブ、エタネルセプト、エファリツマブ、およびGriffiths, Christopher E. M., 1998 Hospital Medicine, Vol 59 No 7に記載

10

20

30

40

50

されるもの、ならびにこれらの明らかな変種が含まれる。乾癬を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物とメトトレキサート（MTX）との組み合わせである。この組み合わせは、MTXの短期間の許容性が良好であるため、および寛解の維持が得られた場合に良好なクオリティオブライフが許容されるため、有効であることが予測される。乾癬を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物とシクロスポリンとの組み合わせであり、これは特にシクロスポリンが寛解を誘導する効力のためである。本発明の別の態様は、以下の順番での投与を含む：サイトカイン阻害剤およびシクロスポリンによる誘導、次にシクロスポリンの用量を減らし中止した後、次にサイトカイン阻害剤の継続。乾癬を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物とレチノイドとの組み合わせである。レチノイドは、潜在的CytP 450相互作用および奇形発生のリスクのために最少の効力しか与えず、これは、サイトカイン阻害剤による連続的な治療により軽減するであろう。乾癬を治療するためのさらに別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物とグルココルチコイド、ビタミンD誘導体、局所レチノイドおよびジチアノールから選択される局所活性成分Aとの組み合わせである。乾癬を治療するためのより典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物とビタミンD誘導体、最も典型的にはカルシポトリオールまたはタカルシトールである。乾癬を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と、マクロライド、最も典型的には局所用アスコマイシン類似体、さらにより典型的にはピメクロリムス等の経口で利用可能なものとの組み合わせである。乾癬を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と抗LFA3、抗LFA1等の細胞接着分子阻害剤との組み合わせである。これには、アレファセプト、抗LFA3-IgC1等の組換え融合蛋白質による接着分子ブロック、または抗CD11モノクローナル抗体、エファリツマブ、およびこれらの明らかな変種が含まれる。細胞接着分子阻害剤は、許容しうる応答率を与えるようであり、耐性の問題はほとんどない。サイトカイン阻害剤との組み合わせは、CAM阻害剤を断続的に使用するため、これらの注入可能な形態の不利益を回避しうる。本発明の別の態様は、以下の順番での投与を含む：サイトカイン阻害剤およびCAM阻害剤による誘導、次に、サイトカイン阻害剤単独を用いる維持療法および、顕著な再発の場合にはCAM阻害剤による再治療。

【0186】

乾癬を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と別の抗TNF- α 活性成分との組み合わせである。典型的な態様では、他の抗TNF- α 活性成分は、インフリキシマブまたはエタネルセプトから選択され、典型的にはインフリキシマブである。インフリキシマブは、緩和の誘導に対する応答の割合が高いと考えられ、これは長期間維持されることが最近示唆された。本発明の範囲内には、TNF- α の局所的または一般的アンチセンス阻害剤、例えば、ICAM-1ISIS2302を、サイトカイン阻害剤化合物との組み合わせで使用することが含まれる。乾癬を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と、抗CD4、抗CD80（IDEC-114orABX-IL8）、DABIL-2、DAB₃₈₉IL-2、CTLA4-Ig、IL10、IL2レセプター阻害剤、例えば、デクリツマブ（抗TAC）、バシリキシマブとの組み合わせである（Tutrone, W. D., 2001, Biologic Therapy for psoriasis vol68; Tutrone, W. D., 2001, Biologic Therapy for psoriasis vol68; Ben-Bassat, H. 2001 Current Opinion in Investigational Drugs Vol2 No11; Salim, A. et al, 2001 Current Opinion in Investigational Drugs Vol2 No11を参照）。

【0187】

本発明の範囲内である上述のいずれの組み合わせも、当該技術分野において知られる動物モデルにより試験することができる。この点に関する参考文献は次のとおりである：Chon, Michael P. 1999 Animal models of Psori

10

20

30

40

50

asis—What can we learn from them, The Society for Investigative Dermatology—Reviews, Vol 112. No. 4, 405–410。

【0188】

慢性関節リウマチにおいては、免疫抑制剤または免疫調節剤の組み合わせは、長期にかつよく確立された治療理論的枠組みである。組み合わせのパートナーは、種々の治療剤から選択することができる。その種類は、基礎となるメカニズムに関する進化しつつある知識により支持される経験的データに基づくものであっても、明確な作用モードに基づくものであってもよい。これらの薬剤は、一般にDisease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) またはSlow Acting Antirheumatic Drugs (SAARDs) と称される。以下に挙げられる組み合わせに加えて、サイトカイン阻害剤と、DMARD/SAARDまたはNSAIDおよび/またはコルチコステロイドとして分類される1またはそれ以上の薬剤との組み合わせは本発明において企図される。

10

【0189】

慢性関節リウマチを治療するための典型的な組み合わせは、以下の1またはそれ以上と組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である：免疫抑制剤、免疫調節剤、または細胞増殖抑制剤、例えば、ヒドロキシクロロキン、D-ペニシルアミン、スルファサラジン、オーラノフィン、金チオマレイン酸ナトリウム、ミノシクリン、ダブソン、コロラムブシル、メルカプトプリン、タクロリムス、シロリムス、ミコフェノレートモフェチル、シクロスポリン、レフルノミド、メトトレキセート、アザチオプリンおよびシクロホスファミド。慢性関節リウマチを治療するための別の典型的な組み合わせは、血管新生阻害剤、例えば、VEGFに向けられた化合物、タキソール、ペントキシフィリン、サリドマイド、インターフェロンベータ-1Bおよびアルファインターフェロンと組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である。慢性関節リウマチを治療するためのさらに別の典型的な組み合わせは、細胞接着、例えば、LFA-1またはICAM-1の阻害剤と組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である。

20

【0190】

慢性関節リウマチを治療するためのより典型的な組み合わせは、抗TNF抗体またはTNF-レセプターアンタゴニスト、例えば、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ(D2E7)、または生物学的薬剤、例えば、CTLA-4、またはCD-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1、およびC5等の標的に向けられた生物学的薬剤と組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である。別の態様においては、サイトカイン阻害剤は、インフリキシマブおよびメトトレキセートと組み合わせる。慢性関節リウマチを治療するための別の典型的な組み合わせは、IL-1レセプターアンタゴニスト、例えばキネレットと組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である。慢性関節リウマチを治療するためのさらに別の典型的な組み合わせは、以下の非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)と組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である：例えば、アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、サリチル酸コリンマグネシウム、サリチル酸コリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、カルプロフェン、インドプロフェン、ケトロラクトロメタミン、サリチル酸マグネシウム、ナトリウムメクロフェナメート、メフェナム酸、オキサプロジン、ピロキシカム、サリチル酸ナトリウム、スリンダク、トルメチン、メロキシカム、ロフェコキシブ、セレコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、ナブメトン、ナプロキセン、ロモキシカム、ニメスリド、インドプロフェン、レミフェンゾン、サルサレート、チアプロフェニク酸、フロスリド等。慢性関節リウマチを治療するための別の典型的な組み合わせは、グルココルチコステロイド、例えば、ベータメタゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、およびデフラザコートと組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である。

30

40

【0191】

50

本発明の範囲内の上述の組み合わせはいずれも、当該技術分野において知られる動物モデルにより試験することができる (Woolley, P. H. 1998, Animal models of arthritis, Klippel J. H., Dieppe, P. A., (eds.) Rheumatology, second edition, 5. 8. 1-5. 8. 6. Mosby, London, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokyoを参照)。

【0192】

クローン病においては、サイトカイン阻害剤と組み合わせた以下の薬剤の群が有効であろう：ステロイド、例えば、ブデソニド、メサラミン等の5-ASA薬剤、免疫抑制剤、生物学的薬剤および接着分子阻害剤。クローン病を治療するための典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と以下の1またはそれ以上である：ステロイド（本明細書に挙げられるものをすべて含む）、5-ASA、メトトレキセートおよびアザチオプリン。クローン病を治療するための別の典型的な組み合わせは、IL-1レセプターアンタゴニスト、例えばキネレットと組み合わせたサイトカイン阻害剤化合物である。クローン病を治療するためのさらに別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と抗TNF抗体またはTNF-レセプターアンタゴニスト、例えば、エタネルセプト、インフリキシマブ、アダリムマブ（D2E7）、または生物学的薬剤、例えば、CTLA-4、またはCD-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1、およびC5等の標的に対する生物学的薬剤である。別の態様においては、サイトカイン阻害剤は、インフリキシマブおよびメトトレキセートと組み合わせる。より典型的には、サイトカイン阻害剤は、インフリキシマブと組み合わせる。クローン病を治療するための別の典型的な組み合わせは、サイトカイン阻害剤化合物と、IL-10、ISIS2302（抗ICAM1）、またはアンテグレン（VCAMレセプターアンタゴニスト）との組み合わせである。

【0193】

サイトカイン阻害剤は、ヒト内毒素血症における前凝固性および前フィブリン溶解性応答に対する阻害の効果を有することが見いだされている。したがって、本発明はまた、血液凝固またはフィブリン溶解に関連する疾病または状態のための血液凝固およびフィブリン溶解治療の方法を提供する。この方法は、治療を必要とする患者に、薬学的有効量のサイトカイン阻害剤を投与することを含む。この投与は、リスクを有する患者に予防的に、またはこれらの経路に関連する合併症を発症した患者において治療的に、有益であろう。

【0194】

また、本発明の範囲内に含まれるものは、サイトカイン阻害剤と1またはそれ以上の他の抗凝固剤または線維素溶解剤との組み合わせ治療である。これらには、組換え組織プラスミノゲンアクチベータ（rtPA）、ストレプトキナーゼ（SK）、ウロキナーゼ（UK）、プロUK、ヘパリン、エノキソパリン、ダルテパリン、クマリン抗凝固剤、アスピリン、ジピリミダモール、アグレノックス、チクロピジン、クロピドグレル（Plavix）、アブシキシマブ、RheoPro、インテグリリン、アグレストアット等が含まれる。特定の投与量、処方および投与方法は、単独でも組み合わせでも、当業者の技術の範囲内である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0195】

発明の詳細な説明

以下の用語は、本明細書全体で以下に定義されるように用いる。

【0196】

一般に、水素またはH等のある種の元素については、その元素のすべての同位体を含むことを意味する。例えば、R基が水素またはHを含むと定義されている場合、これはまた、二重水素および三重水素を含むことを意味する。したがって、同位体標識した化合物は本発明の範囲内である。

【0197】

"未置換アルキル"との語句は、複素原子を含まないアルキル基を表す。すなわち、この

語句は、直鎖アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等を含む。この語句はまた、直鎖アルキル基の分枝鎖異性体を含み、限定されないが、以下にその例を挙げる： $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。この語句はまた、環状アルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含み、このような環は、上で定義した直鎖および分枝鎖のアルキル基で置換されていてもよい。この語句はまた、多環式アルキル基、例えば、限定されないが、アダマンチル、ノルボルニル、およびビシクロ[2.2.2]オクチルを含み、このような環は、直鎖および分枝鎖のアルキル基で置換されていてもよい。すなわち、未置換アルキル基との語句は、1級アルキル基、2級アルキル基、および3級アルキル基を含む。未置換アルキル基は、親化合物中の1またはそれ以上の炭素原子、酸素原子、窒素原子、および/またはイオウ原子に結合することができる。典型的な未置換アルキル基としては、1-20個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖のアルキル基および環状アルキル基が挙げられ、より典型的には、そのような基は、1-10個の炭素原子を有する。さらにより典型的なそのような基は、1-5個の炭素原子を有し、未置換低級アルキル基と称される。典型的には、未置換アルキル基には、1-3個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖のアルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0198】

"置換アルキル"との語句は、炭素または水素への1またはそれ以上の結合が、非水素および非炭素原子、例えば、限定されないが、ハロゲン原子、例えば、F、Cl、Br、およびI；例えば、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリアルオキシ基、およびエステル基中の酸素原子；例えばチオール基、アルキルおよびアリアルスルフィド基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基中のイオウ原子；例えば、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N-オキシド、イミド、およびエナミン基中の窒素原子；例えばトリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、およびトリアリアルシリル基中のケイ素原子、；および種々の他の基の中の他の複素原子への結合で置き換えられている、上で定義した未置換アルキル基を表す。置換アルキル基はまた、炭素または水素原子への1またはそれ以上の結合が、複素原子、例えば、カルボニル、カルボキシ基、およびエステル等の基中の酸素；イミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリル等の基中の窒素への結合で置き換えられている基も含む。好ましい置換アルキル基には、例えば、炭素または水素原子への1またはそれ以上の結合がフッ素原子への1またはそれ以上の結合で置き換えられているアルキル基が含まれる。置換アルキル基の一例は、トリフルオロメチル基、およびトリフルオロメチル基を含む他のアルキル基である。他のアルキル基には、置換アルキル基がヒドロキシル、アルコキシ、アリアルオキシ基、またはヘテロシクリルオキシ基を含むように、炭素または水素原子への1またはそれ以上の結合が酸素原子への結合で置き換えられているものが含まれる。さらに別のアルキル基には、アミン、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリアルアミン、(アルキル)(アリアル)アミン、ジアリアルアミン、ヘテロシクリルアミン、(アルキル)(ヘテロシクリル)アミン、(アリアル)(ヘテロシクリル)アミン、またはジヘテロシクリルアミン基を有するアルキル基が含まれる。

【0199】

"アルキレン"との用語は、典型的には約2から約20個の範囲の炭素原子を有する飽和

10

20

30

40

50

の 2 価の直鎖または分枝鎖のヒドロカルビル基を表し, "置換アルキレン"とは, さらに上述した 1 またはそれ以上の置換基を有するアルキレン基を表す。

【0200】

"未置換アリール"との語句は, 複素原子を含まないアリール基を表す。すなわち, この語句には, 限定されないが, 例として, フェニル, ビフェニル, アントラニル, ナフチル等の基が含まれる。"未置換アリール"との語句は, ナフタレン等の縮合環を含む基を含むが, 環メンバーの 1 つに結合した他の基, 例えば, アルキルまたはハロ基を有するアリール基を含まない。以下に説明するように, トリル等のアリール基は, 本明細書においては, 置換アリール基であると考えられる。典型的な未置換アリール基は, フェニルである。ただし, 未置換アリール基は, 親化合物中の 1 またはそれ以上の炭素原子, 酸素原子, 窒素原子, および/またはイオウ原子に結合していてもよい。

10

【0201】

"置換アリール基"との語句は, 未置換アリール基に対して, 置換アルキル基が未置換アルキル基に対して有するものと同じ意味を有する。しかし, 置換アリール基には, 芳香族性炭素の 1 つが上述の非炭素または非水素原子の 1 つに結合しているアリール基も含まれ, さらにアリール基の 1 またはそれ以上の芳香族性炭素が, 上で定義した置換および/または未置換アルキル (シクロアルキルを含む), アルケニル, アルキニル, アラルキル, ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル基に結合しているアリール基が含まれる。これには, アリール基の 2 つの炭素原子がアルキル, アルケニル, またはアルキニル基の 2 つの原子に結合して縮合環系 (例えば, ジヒドロナフチルまたはテトラヒドロナフチル) を規定する結合の配置が含まれる。さらに, 置換アリール基には, アリール基の 1 またはそれ以上の芳香族性炭素が, 未置換アリール, または別のアリール以外で上述した基の任意のもので置き換えられているアリールに結合しているアリール基が含まれる。すなわち, "置換アリール"との語句は, 例えば, 限定されないが, トリルおよびヒドロキシフェニルを含む。

20

【0202】

"未置換アルケニル"との語句は, 上で定義した未置換アルキル基に関して説明したような直鎖または分枝鎖および環状の基を表すが, ただし 2 つの炭素原子の間に少なくとも 1 つの二重結合が存在する。例としては, 限定されないが, ビニル, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-C(CH_3)=CH(CH_3)$, $-C(CH_2CH_3)=CH_2$, シクロヘキセニル, シクロペンテニル, シクロヘキサジエニル, ブタジエニル, ペンタジエニル, およびヘキサジエニル等が挙げられる。

30

【0203】

"置換アルケニル"との語句は, 未置換アルケニル基に関して, 置換アルキル基が未置換アルキル基に対して有するものと同じ意味を有する。置換アルケニル基には, 別の炭素と二重結合している炭素に非炭素または非水素原子が結合しているアルケニル, および非炭素または非水素原子の 1 つが別の炭素との二重結合に関与していない炭素に結合しているアルケニルが含まれる。典型的には未置換アルケニル基は, 2-20 個の炭素を有し, ある態様においては, そのような基は 2-10 個の炭素を有する。

【0204】

"アルケニレン"との用語は, 少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合を有する 2 価の直鎖または分枝鎖のヒドロカルビル基を表し, 典型的には約 2-20 個の炭素原子を有し, "置換アルケニレン"とは, さらに上述した 1 またはそれ以上の置換基を有するアルケニレン基を表す。

40

【0205】

"未置換アルキニル"との語句は, 上で定義した未置換アルキル基について記述したような直鎖または分枝鎖の基を表すが, ただし, 2 つの炭素原子の間に少なくとも 1 つの三重結合が存在する。例としては, 限定されないが, $-C\equiv CH$, $-C\equiv C(CH_3)$, $-C\equiv C(CH_2CH_3)$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv C(CH_3)$, および $-CH_2C\equiv C(CH_2CH_3)$ が挙げられる。典型的には, 未置換アルキニル基は, 2-20 個の炭素を

50

有し、ある態様においては、そのような基は2-10個の炭素を有する。

【0206】

"置換アルキニル"との語句は、未置換アルキニル基に対して、置換アルキル基が未置換アルキル基に対して有する者と同じ意味を有する。置換アルキニル基には、非炭素または非水素原子が別の炭素に三重結合している炭素に結合しているアルキニル基、および非炭素または非水素原子が別の炭素との三重結合に関与していない炭素に結合しているものが含まれる。

【0207】

"未置換アラルキル"との語句は、未置換アルキル基の水素または炭素結合が上で定義したアリール基への結合で置き換えられている、上で定義した未置換アルキル基を表す。例えば、メチル(-CH₃)は未置換アルキル基である。メチル基の水素原子がフェニル基への結合で置き換えられている場合、例えば、メチルの炭素がベンゼンの炭素に結合している場合、この化合物は未置換アラルキル基(すなわち、ベンジル基)である。すなわち、この語句は、例えば、限定されないが、ベンジル、ジフェニルメチル、および1-フェニルエチル(-CH(C₆H₅)(CH₃))等の基を含む。

【0208】

"置換アラルキル"との語句は、未置換アラルキル基に対して、置換アリール基が未置換アリール基に対して有するものと同じ意味を有する。ただし、置換アラルキル基はまた、基のアルキル部分の炭素または水素結合が非炭素または非水素原子への結合で置き換えられている基も含む。置換アラルキル基の例としては、例えば、限定されないが、-CH₂C(=O)(C₆H₅)、および-CH₂(2-メチルフェニル)が挙げられる。

【0209】

"未置換ヘテロシクリル"との語句は、芳香族性および非芳香族性環化合物の両方を表し、3またはそれ以上の環メンバーを含み、その1またはそれ以上が複素原子、例えば、限定されないが、N、O、およびSである、一環、二環、および多環化合物が含まれる。"未置換ヘテロシクリル"との語句には、縮合複素環、例えば、ベンズイミダゾリルも含まれるが、環メンバーの1つに結合した他の基、例えば、アルキルまたはハロ基を有するヘテロシクリル基は含まれず、例えば、2-メチルベンズイミダゾリル等の化合物は、な置換ヘテロシクリル基である。ヘテロシクリル基の例としては、限定されないが、1-4個の窒素原子を含む不飽和の3-8員の環、例えば、限定されないが、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ジヒドロピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル(例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル, 1H-1, 2, 3-トリアゾリル, 2H-1, 2, 3-トリアゾリル等)、テトラゾリル、(例えば、1H-テトラゾリル, 2H-テトラゾリル、等)；1-4個の窒素原子を含む飽和の3-8員の環、例えば、限定されないが、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル；1-4個の窒素原子を含む縮合不飽和複素環基、例えば、限定されないが、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル；1-2個の酸素原子および1-3個の窒素原子を含む不飽和の3-8員の環、例えば、限定されないが、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル(例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル, 1, 3, 4-オキサジアゾリル, 1, 2, 5-オキサジアゾリル等)；1-2個の酸素原子および1-3個の窒素原子を含む飽和の3-8員の環、例えば、限定されないが、モルホリニル；1-2個の酸素原子および1-3個の窒素原子を含む不飽和の縮合複素環基、例えば、ベンズオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジニル(例えば、2H-1, 4-ベンゾオキサジニル等)；1-3個のイオウ原子および1-3個の窒素原子を含む不飽和の3-8員の環、例えば、限定されないが、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル(例えば、1, 2, 3-チアジアゾリル, 1, 2, 4-チアジアゾリル, 1, 3, 4-チアジアゾリル, 1, 2, 5-チアジアゾリル等)；1-2個のイオウ原子および1-3個の窒素原子を含む飽和の3-8員の環、例えば、限定されないが、チアゾロジニル；1-2個のイオウ原子を含む飽和および不飽和の3-8員の環、例えば、限

定されないが、チエニル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオピラン；1－2個のイオウ原子および1－3個の窒素原子を含む不飽和の縮合複素環，例えば，限定されないが，ベンゾチアゾリル，ベンゾチアジアゾリル，ベンゾチアジニル（例えば，2H－1，4－ベンゾチアジニル等），ジヒドロベンゾチアジニル（例えば，2H－3，4－ジヒドロベンゾチアジニル等），酸素原子を含む不飽和の3－8員の環，例えば，限定されないが，フリル；1－2個の酸素原子を含む不飽和の縮合複素環，例えば，ベンゾジオキソリル（例えば，1，3－ベンゾジオキソイル等）；1個の酸素原子および1－2個のイオウ原子を含む不飽和の3－8員の環，例えば，限定されないが，ジヒドロオキサチイニル；1－2個の酸素原子および1－2個のイオウ原子を含む飽和の3－8員の環，例えば，1，4－オキサチアン；1－2個のイオウ原子を含む不飽和の縮合環，例えば，ベンゾジチイニル；および1個の酸素原子および1－2個の酸素原子を含む不飽和の縮合複素環，例えば，ベンズオキサチイニルが挙げられる。ヘテロシクリル基にはまた，環中の1またはそれ以上のS原子が1または2個の酸素原子に二重結合している上述したものが含まれる（スルホキシドおよびスルホン）。例えば，ヘテロシクリル基としては，テトラヒドロチオフエンオキシドおよびテトラヒドロチオフエン1，1－ジオキシドが挙げられる。典型的なヘテロシクリル基は，5または6個の環メンバーを有する。ヘテロシクリル基の例としては，モルホリン，ピペラジン，ピペリジン，ピロリジン，イミダゾール，ピラゾール，1，2，3－トリアゾール，1，2，4－トリアゾール，テトラゾール，チオフエン，チオモルホリン，チオモルホリンのS原子が1またはそれ以上のO原子に結合しているチオモルホリン，ピロール，ホモピペラジン，オキサゾリジン－2－オン，ピロリジン－2－オン，オキサゾール，キヌクリジン，チアゾール，イソオキサゾール，フラン，およびテトラヒドロフランが挙げられる。

【0210】

"置換ヘテロシクリル"との語句は，置換アルキル基および置換アリール基に関して説明したように，環メンバーの1またはそれ以上が非水素原子に結合している，上で定義した未置換ヘテロシクリル基を表す。例としては，限定されないが，2－メチルベンズイミダゾリル，5－メチルベンズイミダゾリル，5－クロロベンズチアゾリル，1－メチルピペラジニル，2－フェノキシチオフエン，および2－クロロピリジニルが挙げられる。さらに，置換ヘテロシクリル基はまた，非水素原子への結合が，置換および未置換アリール，置換および未置換アラルキル，未置換ヘテロシクリル，または置換ヘテロシクリルの一部である炭素原子に結合しているヘテロシクリル基を含み，ここで，置換基としては，別のヘテロシクリル基以外の上述した任意のものが含まれる。例としては，限定されないが，1－ベンジルピペラジニル，3－フェニルチオモルホリニル，3－（ピロリジン－1－イル）－ピロリジニル，および4－（ピペリジン－1－イル）－ピペリジニルが挙げられる。

【0211】

"未置換ヘテロシクリルアルキル"との語句は，未置換アルキル基の水素または炭素結合が上で定義したヘテロシクリル基への結合により置き換えられている，上で定義した未置換アルキル基を表す。例えば，メチル（－CH₃）は，未置換アルキル基である。メチル基の水素原子がヘテロシクリル基への結合で置き換えられている場合，例えばメチルの炭素がのピリジンの炭素2（ピリジンのNに結合している炭素の1つ）またはピリジンの炭素3または4に結合している場合，化合物は未置換ヘテロシクリルアルキル基である。

【0212】

"置換ヘテロシクリルアルキル"との語句は，未置換ヘテロシクリルアルキル基に関して，置換アラルキル基が未置換アラルキル基に関して有するものと同じ意味を有する。しかし，置換ヘテロシクリルアルキル基はまた，非水素原子がヘテロシクリルアルキル基のヘテロシクリル基中の複素原子，例えば，限定されないが，ピペリジニルアルキル基のピペリジン環の窒素原子に結合している基も含む。さらに，置換ヘテロシクリルアルキル基はまた，基のアルキル部分の炭素結合または水素結合が置換および未置換アリールまたは置換および未置換アラルキル基への結合で置き換えられている基も含む。例としては，限定

されないが、フェニルー（ピペリジン－1－イル）－メチルおよびフェニルー（モルホリン－4－イル）－メチルが挙げられる。

【0213】

"未置換アルコキシ"との語句は、水素原子への結合が上で定義した未置換アルキル基の炭素原子への結合により置き換えられているヒドロキシル基（－OH）を表す。

【0214】

"置換アルコキシ"との語句は、水素原子への結合が上で定義した置換アルキル基の炭素原子への結合により置き換えられているヒドロキシル基（－OH）を表す。

【0215】

ヒドロキシル基、アミン基、およびスルフヒドリルもとに関して"保護"との用語は、これらの官能基が当業者に知られる保護基により望ましくない反応から保護されている形を表し、例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W. ; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (3rd Edition, 1999)"に記載されるものが含まれ、これは本明細書に記載される方法を用いて付加または除去することができる。保護ヒドロキシル基の例としては、限定されないが、シリルエーテル、例えば、ヒドロキシル基と試薬、例えば、限定されないが、*t*－ブチルジメチルクロロシラン、トリメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、トリエチルクロロシラン；置換メチルおよびエチルエーテル、例えば、限定されないが、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、*t*－ブトキシメチルエーテル、2－メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、1－エトキシエチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル；エステル、例えば、限定されないが、ベンゾイルギ酸、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、およびトリフルオロ酢酸との反応により得られるものが挙げられる。保護アミン基の例としては、限定されないが、アミド、例えば、ホルムアミド、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、およびベンズアミド；イミド、例えばフタルイミド、およびジチオスクシンイミド；カルバメート、例えば、*t*－ブチルカルバメート（Boc）、フルオレニルメチルカルバメート（Fmoc）、およびベンジルカルバメート（Cbz）等が挙げられる。保護スルフヒドリル基の例としては、限定されないが、チオエーテル、例えば、*S*－*t*－ブチルチオエーテル、*S*－ベンジルチオエーテル、および*S*－4－ピコリルチオエーテル；置換*S*－メチル誘導体、例えば、ヘミチオ、ジチオおよびアミノチオアセタール等が挙げられる。

【0216】

"薬学的に許容しうる塩"には、無機塩基、有機塩基、無機酸、有機酸、または塩基性または酸性アミノ酸との塩が含まれる。無機塩基の塩としては、例えば、アルカリ金属、例えば、ナトリウムまたはカリウム；アルカリ土類金属、例えば、カルシウムおよびマグネシウム、またはアルミニウム；およびアンモニアが挙げられる。有機塩基の塩としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、およびトリエタノールアミンが挙げられる。無機酸の塩としては、例えば、塩酸、シュウ酸、硝酸、硫酸、およびリン酸が挙げられる。有機酸の塩としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、および*p*－トルエンスルホン酸が挙げられる。塩基性アミノ酸の塩としては、例えば、アルギニン、リジンおよびオルニチンが挙げられる。酸性アミノ酸としては、例えば、アスパラギン酸およびグルタミン酸が挙げられる。

【0217】

式IA、IB、ICおよびIIの範囲内に含まれるある種の化合物は、プロドラッグと称される誘導体である。"プロドラッグ"との表現は、既知の直接作用薬剤の誘導体、例えば、エステルおよびアミドを表し、この誘導体は、剤と比較して増強されたデリバリー特性および治療価値を有し、酵素的または化学的プロセスにより活性薬剤に変換される（Notari, R. E., "Theory and Practice of Prodr

10

20

30

40

50

ug Kinetics, "Methods in Enzymology 112:309-323 (1985); Bodor, N., "Novel Approaches in Prodrug Design, "Drugs of the Future 6:165-182 (1981); および Bundgaard, H., "Design of Prodrug: Bioreversible-Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities, ", Design of Prodrug (H. Bundgaard, ed.), Elsevier, New York (1985), Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992 を参照; これらの参考文献ならびに本明細書に挙げられるすべての参考文献は, その内容のすべてを本明細書の一部としてここに引用する)。

10

【0218】

互変異性体とは, 互いに平衡である化合物の異性体形を表す。異性体形の濃度は, 化合物が見いだされる環境によって異なるであろうし, 例えば, 化合物が固体であるか, または有機または水性溶液中に存在するかによって異なるであろう。例えば, 水性溶液中では, ケトン は典型的にはそのエノール形と平衡である。すなわち, ケトン およびそのエノールは, 互いに互変異性体であると称される。当業者には容易に理解されるように, 広範な種類の官能基および他の構造は, 互変異性を示すことがあり, 式 I A, I B, および I C を有する化合物のすべての互変異性体は本発明の範囲内である。

20

【0219】

本発明の化合物は, 記述から明らかなように, 任意のまたはすべての不斉原子における濃縮したまたは分離した光学異性体を含む。ラセミおよびジアステレオマー混合物のいずれも, ならびに個々の光学異性体は, そのエナンチオマーまたはジアステレオマーのパートナーを含まないように実質的に単離または合成することができ, これらはすべて本発明の範囲内である。

【0220】

本発明の文脈において"治療する"とは, 疾患または疾病に伴う症状を完全にまたは部分的に軽減するか, またはこれらの症状のさらなる進行または悪化を停止するか, 疾病または疾患を予防するかまたは防御法を与えることを表す。同様に, 本明細書において用いる場合, "治療上有効量"の本発明の化合物とは, 疾患または疾病に伴う症状を完全にまたは部分的に軽減するか, またはこれらの症状のさらなる進行または悪化を停止するか, または疾病または疾患を予防するかまたは防御法を与える化合物の量を表す。治療はまた, 本発明の医薬処方了他の療法との組み合わせで投与することを含む。例えば, 本発明の化合物および医薬処方は, 外科手術および/または放射線療法の前に, 途中に, または後に投与することができる。あるいは, 本発明の化合物は, 他の抗炎症剤, 抗癌剤および本明細書に記載される他の薬剤とともに投与することができる。

30

【0221】

本発明の化合物は, 当業者によく知られる手法により容易に合成することができる。例えば, X が C (O) である式 I A の化合物は, アミン含有 G 成分とカルボキシル含有 Ar-L-Q 成分とをカップリングさせることにより製造することができる。カップリングは, 例えば, アミド結合を形成する典型的な試薬, 例えば EDC, PyBOP 等を用いるか, またはアシルハロゲン化物または活性エステルを形成することにより行うことができる。すなわち, 例えば, 以下に記載されるような任意の適当なアミド結合形成方法を用いることができる: Bodanszky, M. and Bodanszky, A., The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag (1984); または Jones, J. Amino Acid and Peptide Synthesis Ed. Steven G. Davies, Oxford Science (1992)。得られたアミドのチオ化は, 例えば, ローエッソン (Lawesson) 試薬等を用いて式 I A または I B (C=S) のチオアミドを得ること

40

50

により行うことができる。同様に、XがC(O)である式I Bの化合物は、例えば、アミン含有Ar-L-Q成分およびaカルボキシル含有Gから出発して製造することができる。式I AまたはI Bのケトアミド（それぞれ、上述の包容により、G-NH₂とHOOC-C(O)-Ar-L-Qをカップリングさせることにより、またはNH₂-Ar-L-QとG'-C(O)-COOHをカップリングさせることにより得られる）をヒドロキシルアミンで処理することにより、対応するオキシム（YはC(=NOH)である）を得ることができる。

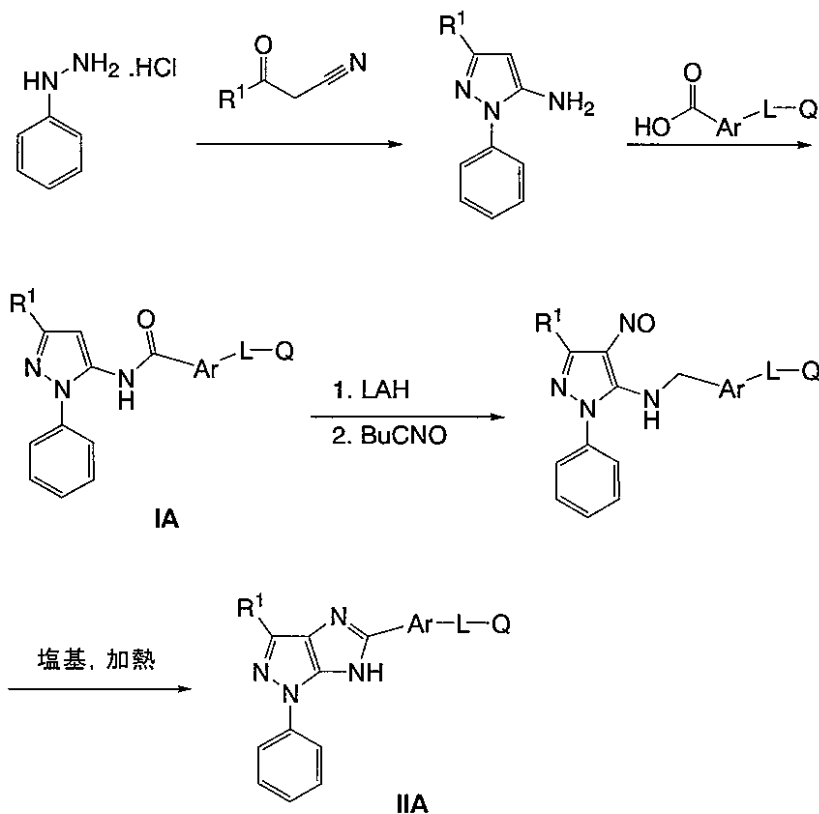
【0222】

一例として、スキーム1は、Gが置換ピラゾールである本発明の化合物の合成を示す。

スキーム1

10

【化16】



20

30

【0223】

すなわち、置換フェニルヒドラジン塩酸を、適当な溶媒、例えば、ベンゼン、トルエン等の中でベーターケトニトリルとともに加熱して、示される置換フェニルアミノピラゾールを得ることができる。次に、カルボキシル-Ar-L-Q成分を、典型的には、適当な塩基、例えばDIEAの存在下でEDC, PyBOP等のカップリング剤を用いて、遊離アミンとカップリングさせる。カップリング反応は、任意の適当な溶媒、例えば、塩化メチレン、DMF、酢酸エチル、THF/水等で行うことができる。あるいは、カルボキシル成分を、例えば、塩化オキサリル、塩化チオニル、またはPOCl₃等に曝露することにより、酸ハロゲン化物、例えば酸塩化物に変換することができる。カップリング生成物は、示される式I Aの化合物の一例であり、これをさらに改変して、本発明の他の化合物を形成することができる。

40

【0224】

X'がNである式I Iの化合物は容易に製造することができる。式I AおよびI B（XはC(O)である）の化合物のアミド結合を、任意の適当なヒドリド、例えばLAHで還元し、得られた化合物をBuCNOに曝露することによりニトロソ誘導体に変換することができる。ニトロソ誘導体を環化して、構造II Aを有する式I Iの化合物を得る。環化は、ニトロソ化合物を適当な塩基、例えばピリジン等とともに加熱することにより行うこ

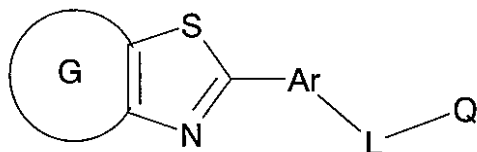
50

とができる。

【0225】

X' が S である式 I I の化合物は次の式を有し、

【化17】

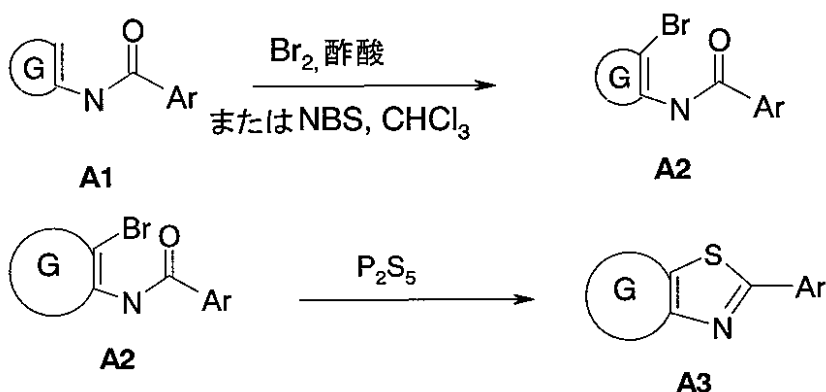


文献に記載される方法と同様の方法にしたがって製造することができる。例えば、タイプ A 1 のピラゾールアミド中間体（この合成はスキーム 2，方法 A に示される）を，文献に記載の方法にしたがって，臭素または N-ブロモスクシンイミドを用いて臭化して，タイプ A 2 の臭化類似体とすることができる（Justus Liebigs Ann. Chem. 1955, 593:179-199; J. Chem. Soc., 1956, 4974-4977; Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 22, 2001, 2979-2982; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 10, 2000, 2049-2053; Bioorg. Med. Chem. 4, 2, 1996, 227-238）。

【0226】

スキーム 2

【化18】



得られた中間体 A 2 は，文献（Chem. Heterocycl. Compd. 10, 1974, 813-815）に記載の条件と同様の条件にしたがって，熱を用いて P_2S_5 で処理して，タイプ A 3 の二環チアゾール中間体とすることができる。

【0227】

あるいは，スキーム 3 に示されるように，中間体 A 2 を n-ブチルリチウム（nBuLi）等の塩基で処理し，次にジベンジルジスルファンを加えて，S-ベンジル中間体 A 4 とする。アニソール中 HF（Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 1967, 2164）またはクレゾール-チオクレゾール-HF 混合物（Int. J. Pept. Protein Res. 28, 1986, 498）を用いるチオエーテルのジベンジル化により，遊離チオールが得られ，次にこれを環化して，二環チアゾール系を形成する（Chem. Soc. Jpn., 58, 1985, 785-786）。

【0228】

スキーム 3

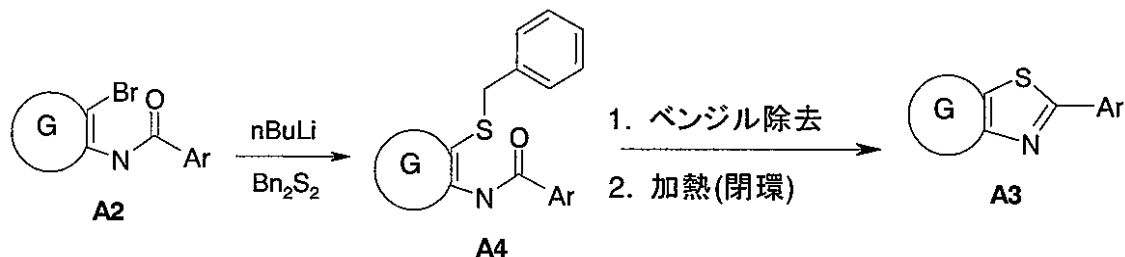
10

20

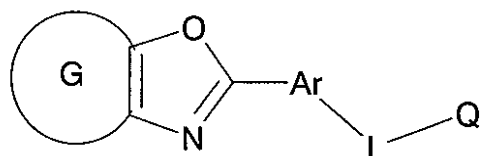
30

40

【化 19】



X' が O である式 I I の化合物は次の式を有し、
【化 20】

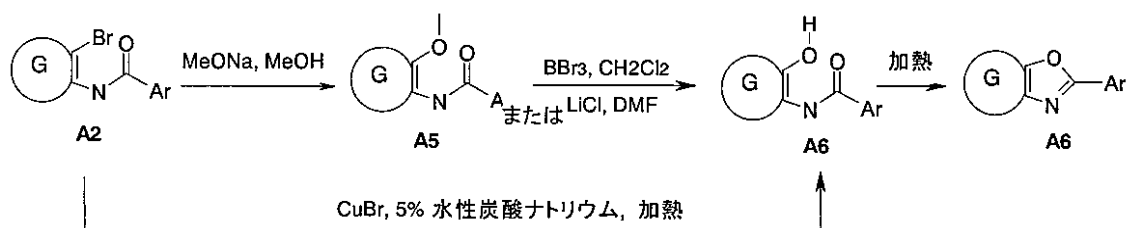


文献に記載される方法と同様の方法にしたがって製造することができる。上述のタイプ A 2 の臭化した環、例えばピラゾールを、メタノール中ナトリウムメトキシドで処理して、メトキシ中間体 A 5 を得ることができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1984, 63-67)。

【0229】

スキーム 4

【化 21】



スキーム 4 に示されるように、メトキシ中間体 A 5 は、文献に記載される多くの方法のいずれかを用いて、対応するアルコール A 6 に変換することができる (J. Org. Chem. 1974, 39, 1427; Synthesis, 1989, 287, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 7007)。あるいは、臭化銅および水性炭酸ナトリウムを用いて、ブromo中間体 A 2 を直接アルコール A 6 に変換することができる (Chem. Heterocycl. Compd. 22, 3, 1986, 265-267)。得られたアルコールタイプの中間体は、加熱条件下で環化することが記述されており、したがって、単離しないで、所望の二環オキサゾール環を直接得ることができる (Heterocycles, 22, 10, 1984, 2309-2311)。

【0230】

本発明の 1 つの観点にしたがえば、本発明のサイトカイン阻害剤を製造する方法が提供される。例えば、式 I A の化合物を製造する方法は、カップリング剤および塩基の存在下で $\text{G}-\text{NH}_2$ を $\text{Q}-\text{L}-\text{Ar}-\text{X}-\text{OH}$ と反応させること、または塩基の存在下で $\text{G}-\text{NH}_2$ を $\text{Q}-\text{L}-\text{Ar}-\text{X}-\text{X}''$ と反応させて、式 I A の化合物を得ることを含み、ここで、変数 G, Q, および L は、本明細書に記載されるいずれかの化合物について定義されたとおりであり、X は、C(O) または C(S) であり、X'' は活性化成分である。活性化成分は、典型的には F, Cl, Br, I, $-\text{N}_3$, N-ヒドロキシスクシンイミド, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール, ペンタフルオロフェノール, ペンタクロロフェノール, パラニトロフェノール, または $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^y$ (R^y は低級アルキルである) であ

10

20

30

40

50

る。適当な塩基としては、炭酸水素ナトリウムまたは適当な有機アミン、例えば、ピリジン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンが挙げられる。本発明の1つの観点においては、Arが-(Y)-ナフチル-であり、Yが-CH(OH)-または-CH₂-であり、Gが、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはチエニルから選択される、式IAの化合物を製造する方法が提供される。別の観点においては、Arが-C(O)-ナフチル-であり、Gが、フェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはチエニルである、式IAの化合物を製造する方法が提供される。また、Yが-C(O)-である式IAの化合物を第2の塩基の存在下でNH₂ORで処理して、Yが-C(NOR)-である化合物IAを得る方法が提供される。典型的には、第2の塩基はピリジンまたは酢酸塩である。典型的には、反応は純粋なピリジン中で、ピリジン/アルコール混合物中で、またはエタノール中で、酢酸ナトリウムの存在下で行い、反応混合物を約40℃から約80℃の範囲の温度に加熱する。したがって、本発明は、Arが-C(=NOH)-ナフチル-であり、Gがフェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはチエニルから選択される式IAの化合物を製造する方法を提供する。

【0231】

さらに別の観点においては、本発明は、Arが-(Y)-フェニル-であり、Yが-C(O)-であり、Gがシクロプロピル、ピラゾリル、ピロリル、ピロリジニル、イミダゾリル、イミダゾロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニルまたはチエニルから選択される式IAの化合物を製造する方法を提供する。また、Yが-C(O)-であるそのような化合物を第2の塩基の存在下でNH₂ORで処理して、Yが-C(NOR)-である化合物IAを得る方法が提供され、ここで、第2の塩基および反応条件は、上述したとおりである。したがって、本発明は、Arが-C(=NOH)-フェニル-であり、Gがピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニルまたはチエニルから選択される式IAの化合物を製造する方法を提供する。

【0232】

また、式IBを有する化合物を製造する方法が提供され、この方法は、G-X-OHをカップリング剤および塩基の存在下でQ-L-Ar-NH₂と反応させるか、またはQ-L-Ar-NH₂を塩基の存在下でG-X-X"と反応させて、前記化合物を得ることを含み、ここで、変数Ar、G、Q、およびLは本明細書で定義されたとおりであり、XはC(O)またはC(S)であり、X"は活性化成分である。1つの観点においては、Arが-(Y)-ナフチル-であり、Yが-CH(OH)-または-CH₂-であり、Gがフェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはチエニルから選択される式IBの化合物を製造する方法が提供される。別の観点においては、Arがナフチル-であり、GがG'-(Y)-であり、Yが-C(O)-であり、G'がフェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニルまたはチエニルから選択される式IBの化合物を製造する方法も提供される。また、Yが-C(O)-である式IBのそのような化合物を第2の塩基の存在下でNH₂ORで処理して、Yが-C(NOR)-である化合物IBを得る方法が提供され、ここで、第2の塩基および反応条件は上述したとおりである。したがって、Arがナフチル-であり、GがG'-C(=NOH)-であり、G'がフェニル、ピリジニル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、フラニルまたはチエニルから選択される式IBの化合物を製造する方法が提供される。

【0233】

さらに別の観点においては、本発明は、Arがフェニル-であり、GがG'-(Y)-であり、Yが-C(O)-であり、G'がピラゾリル、イソオキサゾリルまたはフラニルから選択される式IBの化合物を製造する方法を提供する。また、Yが-C(O)-である式IBのそのような化合物を第2の塩基の存在下でNH₂ORで処理して、Yが-C(NOR)-である化合物IBを得る方法が提供され、ここで、第2の塩基および反応条

件は上述したとおりである。したがって、Arがフェニルであり、GがG'-C(=NOH)-であり、G'がピラゾリル、イソオキサゾリルまたはフラニルから選択される式I Bの化合物を製造する方法が提供される。

【0234】

別の観点においては、本発明は、環がトリアゾリジンジオンである式I Cの化合物を製造する方法を提供し、この方法は、G-NHNHC(O)O-Etを非プロトン性溶媒中でQ-L-Ar-NCOと反応させ、得られた中間体を塩基の存在下で環化して、前記化合物を得ることを含み、ここで、G、Ar、LおよびQは先に定義したとおりである。典型的には、非プロトン性溶媒は、DCM、クロロホルム、またはTHFであり、塩基は、NaOH、LiOHおよびK₂CO₃から選択される無機塩基、またはDBU、DIEAおよびTEAから選択される有機塩基である。典型的には、反応混合物を約0℃から60℃の範囲の温度で維持する。

10

【0235】

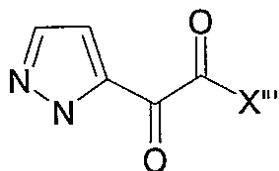
別の観点においては、本発明は、X'がNHである式I Iの化合物を製造する方法を提供し、この方法は、G(NO)-NH-CH₂-Ar-L-Qを有機アミンとともに加熱して前記化合物を得ることを含み、ここで、G、Ar、L、およびQは先に定義したとおりである。適当な有機アミンとしては、ピリジン等が挙げられる。典型的には、反応混合物を約80℃から約160℃、より典型的には約100℃から約140℃の温度まで加熱する。

【0236】

20

本発明の別の観点においては、式I I I：

【化22】



I I I

[式中、

30

ピラゾール成分は、1位、3位、またはその両方で、1またはそれ以上のR¹、R²またはR³により置換されており；

X'''は、OR^xまたは活性化成分であり；

R^xは、H、置換または未置換のC₁₋₄アルキル、または置換または未置換のアラルキルであり；

各R¹は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、-C(O)R、-C(O)NR₂、-C(O)OR、-OR、-SiR₃、-NR'R'、-S(O)_mR、置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルケニル、またはC₂₋₁₀アルキニル、置換または未置換のC₃₋₁₀シクロアルキル、置換または未置換のC₅₋₈シクロアルケニル、置換または未置換のC₇₋₂₀アラルキル、N、O、S(O)_mから独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和または不飽和の3-11員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルであり；

40

各R²は、独立して、F、Cl、Br、I、シアノ、置換または未置換の直鎖または分枝鎖のC₁₋₆アルキル、置換または未置換のC₆₋₁₀アリール、置換または未置換の5-10員のヘテロアリール、-OR'、-OR⁶、-C(O)R'、-C(O)OR'、-C(O)NR'₂、-NR'₂、-NO₂、-S(O)_mR''、-NR'SO₂R''、-NR'C(O)NR'R'、-NR'C(S)NR'R'、-NR'C(O)OR'または-SO₂NR'₂であり；そして

各R³は、独立して、H、置換または未置換のC₆₋₁₀アリール、N、O、S(O)_mから独立して選択される1、2、3、または4個の複素原子を含む置換または未置換の飽和また

50

は不飽和の 3-11 員のヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル、置換または未置換の C_{3-12} シクロアルキル、置換または未置換の C_{5-12} シクロアルケニル、置換または未置換の C_{7-20} アラルキル、置換または未置換の直鎖または分枝鎖の C_{1-8} アルキル、 R^{20} $C(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{22}O-$ 、 $R^{23}R^{24}NC(O)-$ 、 $R^{26}(CH_2)_mC(O)N(R^{21})-$ 、 $R^{26}C(O)(CH_2)_mN(R^{21})-$ 、置換または未置換の C_{2-8} アルケニル、または置換または未置換の C_{2-8} アルキニルであり、ここで、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、または C_{2-8} アルキニルの 1 またはそれ以上のメチレン基は、O、NH、または $S(O)_m$ で任意に置き換えられていてもよく；
 R 、 R' 、 R'' 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{26} 、および m は、本明細書に記載されるいずれかの化合物において定義されるとおりである]

10

の化合物が提供される。

【0237】

活性化成分とは、求核基、例えば、アミン、チオール、アルコール等による付加のために隣接するカルボニルを活性化する基である。活性化成分の例としては、限定されないが、F、Cl、Br、または I、置換または未置換のアリールオキシ基、置換または未置換のヘテロシクリル基、および混合無水物を形成するオキシasilアルコキシ基が挙げられる。典型的には、活性化成分は、F、Cl、Br、I、 $-N_3$ 、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ペンタフルオロフェノール、ペンタクロロフェノール、パラニトロフェノール、または $-O-C(O)-OR^y$ (R^y は低級アルキルである) である。

20

【0238】

本発明はまた、式 I A、I B、および I C または I I の 1 またはそれ以上の化合物、そのプロドラッグ、その薬学的に許容しうる塩、その立体異性体、その互変異性体、またはその溶媒和物を、薬学的に許容しうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤等と混合することにより製造される過剰のサイトカイン産生に関連する疾患を予防または治療するための医薬組成物を提供する。本発明の組成物を用いて処方を作製し、過剰のサイトカイン産生に関連する種々の疾患、例えば、疾病および炎症が関与する病的状態を予防または治療するために用いることができる。そのような組成物は、例えば、顆粒、粉体、錠剤、カプセル、シロップ、座剤、注入用液、乳濁液、エリキシル、懸濁液または溶液の形態であることができる。本発明の組成物は、種々の投与経路、例えば、経口、非経口、局所、結腸、経鼻、腔投与、または移植したリザーバーを介する投与用に処方することができる。非経口または全身投与としては、限定されないが、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、包膜内、病巣内および頭内注入が挙げられる。以下の投与形態は、例示としてのみ提供されるものであり、本発明を限定するものと解釈すべきではない。

30

【0239】

経口、口腔および舌下投与のためには、粉体、懸濁液、顆粒、錠剤、丸薬、カプセル、ジェルキャップおよびカプレットが固体投与形態として許容しうるものである。これらは、例えば、本発明の 1 またはそれ以上の化合物またはその薬学的に許容しうる塩または互変異性体を、少なくとも 1 つの添加物、例えば、デンプンまたは他の添加物と混合することにより製造することができる。適当な添加物としては、ショ糖、ラクトース、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン、寒天、アルギン酸、キチン、キトサン、ペクチン、トラガガントガム、アラビアガム、ゼラチン、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、合成のまたは半合成のポリマーまたはグリセリドが挙げられる。任意に、経口投与形態は、投与を助けるために他の成分を含んでもよく、これらには、例えば、不活性希釈剤、または潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、または保存剤、例えばパラベンまたはソルビン酸、または抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、トコフェロールまたはシステイン、崩壊剤、結合剤、増粘剤、バッファ、甘味料、香味料または香料剤が含まれる。錠剤および丸薬は、さらに当該技術分野において知られる適当なコーティング材料で処理することができる。

40

【0240】

50

経口投与用の液体投与形態は、薬学的に許容しうる乳濁液、シロップ、エリキシル、懸濁液、および溶液の形態であることができ、これは不活性希釈剤、例えば水を含んでいてもよい。薬学的処方および医薬品は、滅菌液体、例えば、限定されないが、油、水、アルコール、およびこれらの組み合わせを用いて、液体懸濁液または溶液として製造することができる。薬学的に適した界面活性剤、懸濁剤、乳化剤を、経口または非経口投与用に加えることができる。

【0241】

上述したように、懸濁液は油を含んでいてもよい。そのような油としては、限定されないが、ピーナツ油、ゴマ油、綿実油、コーン油およびオリーブ油が挙げられる。懸濁液調製物はまた、脂肪酸のエステル、例えば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドを含むことができる。懸濁液処方は、アルコール、例えば、限定されないが、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロールおよびプロピレングリコールを含むことができる。エーテル、例えば、限定されないが、ポリ（エチレングリコール）、石油炭化水素、例えばミネラル油および石油；および水もまた懸濁液処方において用いることができる。

【0242】

注射投与形態は、一般に水性懸濁液または油状物懸濁液を含み、これは、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて製造することができる。注射用形態は、溶液相であっても懸濁液の形であってもよく、これは溶媒または希釈剤を用いて製造することができる。許容しうる溶媒またはベヒクルとしては、滅菌水、リンゲル溶液、または等張食塩水溶液が挙げられる。あるいは、滅菌油を溶媒または懸濁剤として用いてもよい。典型的には、油または脂肪酸は不揮発性であり、例えば、天然または合成の油、脂肪酸、モノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドが挙げられる。

【0243】

注射用には、薬学的処方および／または医薬品は、上述した適当な溶液とともに再構成するのに適した粉体であってもよい。例としては、限定されないが、凍結乾燥、回転蒸発乾燥またはスプレー乾燥した粉体、アモルファス粉体、顆粒、沈殿物、または粒子が挙げられる。注射用には、処方は任意に安定剤、pH調節剤、界面活性剤、生物利用性調節剤およびこれらの組み合わせを含んでいてもよい。

【0244】

直腸に投与するためには、薬学的処方および医薬品は、化合物を小腸、S状結腸および／または結腸で放出させるための座薬、軟膏、浣腸、錠剤またはクリームのものであることができる。結腸用座薬は本発明の1またはそれ以上の化合物または化合物の薬学的に許容しうる塩または互変異性体を、通常の保存温度では固相で存在し身体の中、例えば直腸中で薬剤を放出させるのに適した温度では液体で存在する許容しうるベヒクル、例えば、カカオバターまたはポリエチレングリコールとともに混合することにより製造する。軟ゼラチンタイプのおよび座薬の処方の製造に油を用いてもよい。懸濁液処方の製造には水、食塩水、水性デキストロスおよび関連する糖溶液、およびグリセロールを用いることができ、これは、懸濁剤、例えばペクチン、カルボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはカルボキシメチルセルロース、ならびにバッファおよび保存剤を含んでいてもよい。

【0245】

本発明の化合物は、鼻または口からの吸入により肺に投与してもよい。吸入用の適当な薬学的処方としては、任意の適当な溶媒を含み、任意に他の化合物、例えば、限定されないが、安定剤、抗微生物剤、抗酸化剤、pH調節剤、界面活性剤、生物利用性調節剤およびこれらの組み合わせを含んでいてもよい溶液、スプレー、乾燥粉体、またはエアロゾルが挙げられる。吸入投与用の処方、賦形剤として、例えば、ラクトース、ポリオキシエチレン-9-ラウリルエーテル、グリココール酸およびデオキシコール酸を含むことができる。本発明の化合物を吸入によりデリバリーするためには、典型的には水性および非水性のエアロゾルを用いる。

【0246】

通常、水性エアロゾルは、化合物の水性溶液または懸濁液を慣用の薬学的に許容しうる担体および安定剤とともに処方することにより製造する。担体および安定剤は、特定の化合物の要求により様々であるが、典型的には、非イオン性界面活性剤（ツイーン、プルロニック、またはポリエチレングリコール）、無害の蛋白質、例えば血清アルブミン、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、バッファ、塩、糖または糖アルコールを含む。エアロゾルは一般に等張溶液から製造する。非水性懸濁液（例えば、フッ化炭素プロペラント中）もまた本発明の化合物をデリバリーするために用いることができる。

【0247】

化合物を含有した、本発明にしたがって使用するためのエアロゾルは、慣用的に、吸入器、アトマイザ、加圧バックまたはネブライザを用いて、適当なプロペラント、例えば、限定されないが、加圧ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、窒素、空気、または二酸化炭素を用いてデリバリーすることができる。加圧エアロゾルの場合、単位投与量は、定量をデリバリーするためのバルブを用意することにより調節することができる。吸入器またはインサフレータにおいて用いるための、化合物と適当な基剤、例えば、ラクトースまたはデンプンとの粉体混合物を含むゼラチン等のカプセルおよびカートリッジを処方することができる。音響ネブライザを用いる本発明のエアロゾルのデリバリーは、ネブライザは薬剤を化合物の分解を生ずるかもしれない剪断にさらすことを最少にするため、有益である。

【0248】

経鼻投与用には、薬学的処方および医薬品は、適当な溶媒および任意に他の化合物、例えば、限定されないが、安定剤、抗微生物剤、抗酸化剤、pH調節剤、界面活性剤、生物利用性調節剤およびこれらの組み合わせを含むスプレー、点鼻薬またはエアロゾルの形でありうる。点鼻薬の形で投与するためには、化合物を油性溶液中にまたはゲルとして処方することができる。経鼻エアロゾルの形で投与するためには、任意の適当なプロペラント、例えば、圧縮空気、窒素、炭素ジオキシド、または炭化水素系低沸点溶媒を用いることができる。

【0249】

本発明の化合物の局所（口腔および舌下を含む）または経皮投与用の投与形態には、粉体、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液およびパッチが含まれる。活性成分は、滅菌条件下で薬学的に許容しうる担体または賦形剤、および任意に保存剤または必要なバッファと混合することができる。粉体およびスプレーは、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミドパウダー、またはこれらの物質の混合物等の賦形剤とともに調製することができる。軟膏、ペースト、クリームおよびゲルはまた、賦形剤、例えば、動物性および植物性油脂、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物を含んでもよい。

【0250】

経皮パッチは、本発明の化合物の身体への制御されたデリバリーを与えるという追加の利点を有する。このような投与形態は、薬剤を適当な媒体に溶解または分散させることにより作製することができる。吸収促進剤を使用して、本発明の化合物の皮膚を越える流れを増加させることができる。そのような流れの速度は、速度調節膜を用意することにより、または化合物をポリマーマトリクスまたはゲル中に分散させることにより、制御することができる。

【0251】

眼科処方、眼科用軟膏、粉体、溶液等も本発明の範囲内であることが企図される。本発明の化合物は、眼へのデリバリー（例えば、局所的、眼房内、または移植による）のために、種々のタイプの眼科処方中に取り込ませることができる。化合物は、典型的には眼に

10

20

30

40

50

デリバリーするための局所眼科処方中に取り込ませる。化合物は、眼科的に許容しうる保存剤、増粘剤、浸透促進剤、バッファ、塩化ナトリウム、および水と混合して、水性の滅菌眼科用懸濁液または溶液とする。眼科用溶液処方は、化合物を生理学的に許容しうる等張の水性バッファに溶解することにより製造することができる。さらに、眼科用溶液は、化合物の溶解を助けるために眼科的に許容しうる界面活性剤を含んでいてもよい。さらに、眼科用溶液には、粘度を高めるための薬剤、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を含めて、結膜嚢における処方の持続を改善することができる。ゲル化剤も用いることができ、例えば、限定されないが、ゲランおよびキサントガムが挙げられる。滅菌軟膏処方を製造するためには、活性成分をミネラルオイル、液体ラノリン、または白色ワセリン等の適当なベヒクル中で保存剤と混合する。滅菌眼科用ゲル処方

は、活性成分を、類似の眼科用製剤についての公開されている処方にしたがって、例えばカルボポール-974等の組み合わせから製造した親水性ベース中に懸濁することにより製造することができる。保存剤および強壮剤を取り込ませることができる。

10

【0252】

ボーラス用量または連続注入により鞅内投与することにより、化合物を後角領域などの脊髄の領域に局所投与して、化合物をCSF（脳脊髄液）を含むクモ膜下腔に直接デリバリーすることができる。

【0253】

脊髄領域への中心デリバリーはまた、脊髄のクモ膜の外側の領域に硬膜外注入することにより行うこともできる。活性化合物の髄膜を通る浸透の促進は、髄膜の透過性を増加させる高張投与溶液を用いることにより、または浸透促進剤、例えば、限定されないが、リポソーム封入、界面活性剤、またはイオン対形成剤を加えることにより、行うことができる。

20

【0254】

上述した代表的な投与形態の他、薬学的に許容しうる賦形剤および担体は一般に当業者に知られており、したがって、本発明に含まれる。そのような賦形剤および担体は、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991)に記載されており、これを本明細書の一部としてここに引用する。

30

【0255】

本発明の処方は、後述するように、短期間作用性、急速放出性、長期間作用性、および持続放出性であるように、設計することができる。すなわち、医薬処方は、制御放出用または遅延放出用に処方することもできる。

【0256】

本発明の組成物はまた、例えば、ミセルまたはリポソーム、または他の封入された形を含むことができ、または延長放出形で投与して、延長された保存および／またはデリバリー効果を得ることができる。したがって、医薬処方および医薬品は、ペレットまたはシリンドラ状に圧縮して、デポ注入としてまたはステントなどの移植として、筋肉内または皮下に移植してもよい。そのような移植は、既知の不活性物質、例えば、シリコンおよび生物分解性ポリマーを利用することができる。

40

【0257】

特定の投与量は、疾病の状態、被験者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、および食事、投与間隔、投与経路、排泄速度、および薬剤の組み合わせにより調節することができる。有効量を含む上述のいずれの投与形態も、日常的な実験の範囲内であり、したがって、十分に本発明の範囲内である。

【0258】

本発明の化合物の治療上有効量は、投与の経路および投与形態によって様々でありうる。本発明の化合物の有効量は、典型的には約0.001から100mg/kg/dayまでの範囲、より典型的には約0.05から10mg/kg/dayの範囲内である。典型

50

的には、本発明の化合物は、高い治療指数を示す処方を与えるように選択される。治療指数とは、毒性と治療効果との間の用量比であり、 LD_{50} と ED_{50} との比率として表すことができる。 LD_{50} 集団の50%に致死的な用量であり、 ED_{50} は集団の50%に治療上有効な用量である。 LD_{50} および ED_{50} は、動物細胞培養物または実験動物において標準的な薬理学的方法により決定することができる。

【0259】

本明細書において参照される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の書類は、それぞれの個々の刊行物、特許出願、特許、または他の書類が特定的にかつ個別に本明細書の一部としてここに引用すると示されているように、本明細書の一部としてここに引用する。本明細書の一部としてここに引用されたテキストに含まれる定義は、本明細書の開示における定義と矛盾する範囲で除かれる。

10

【0260】

以上のように本発明を一般的に記述してきたが、以下の実施例を参照することによりより容易に理解されるであろう。これは例示のために提供されるものであり、本発明を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0261】

化学の術語に関して、本明細書全体をとおして以下の略号を用いる。

AcOHまたはHOAc: 酢酸

Boc: N-tert-ブトキシカルボニル

20

Bn: ベンジル

Cbz: カルボベンジルオキシ

dba: ジベンジリデンアセトン

DEA: ジイソプロピルエチルアミン

DCM: ジクロロメタン

DMF: N, N-ジメチルホルムアミド

EDCまたはEDCI: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸

EtOAc: 酢酸エチル

EtOH: エタノール

30

Fmoc: 9-フルオレニルメチルオキシカルボニル

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー

IC₅₀値: 測定された活性の50%の低下を引き起こす阻害剤の濃度

LAH: 水素化リチウムアルミニウム

MeCNまたはAcN: アセトニトリル

MeOH: メタノール

mL: ミリリットル

μL: マイクロリットル

PyBOP: ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

40

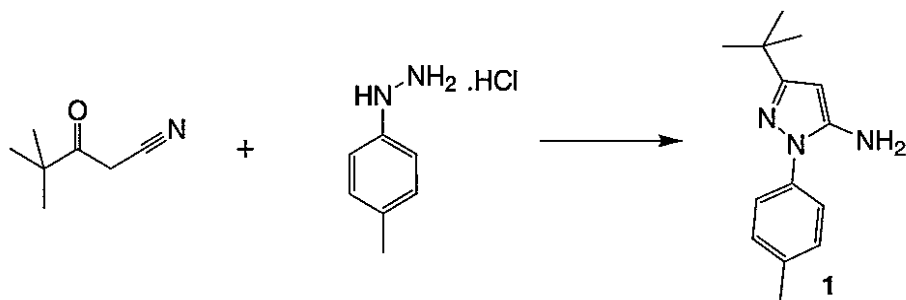
室温: 室温

THF: テトラヒドロフラン

【0262】

実施例1: インダゾールカルボキサミド誘導体の合成

【化 2 3】



10

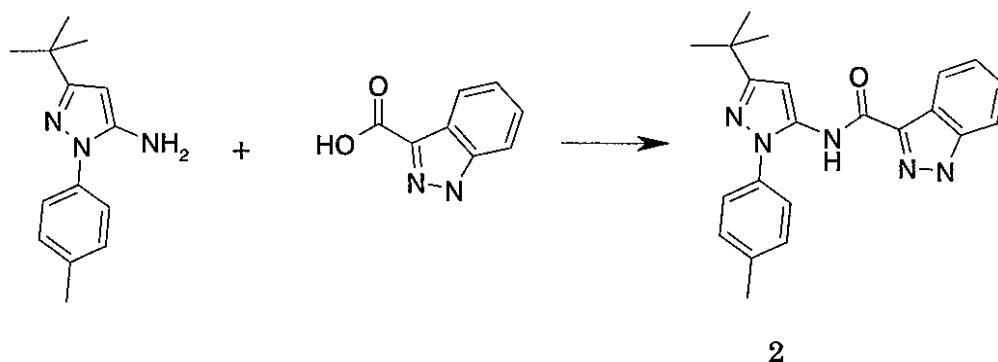
3-アミノ-5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾール (1)

トルエン (30 mL) 中のトリルヒドラジン塩酸 (8.0 g, 50 mmol) および 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (6.3 g, 50 mmol) の溶液を一晩加熱還流した。真空下で揮発性物質を除去して、残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーにより 30% 酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いて精製した。真空下で濃縮して、3-アミノ-5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾールを褐色固体として得た (10.5 g, 92%)。化合物の LC-MS 分析は、所望の生成物が 99% より高い純度で存在することを示した。質量計算値 = 229. 質量実測値 = 230

【0263】

【化 2 4】

20



2

30

1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド (2)

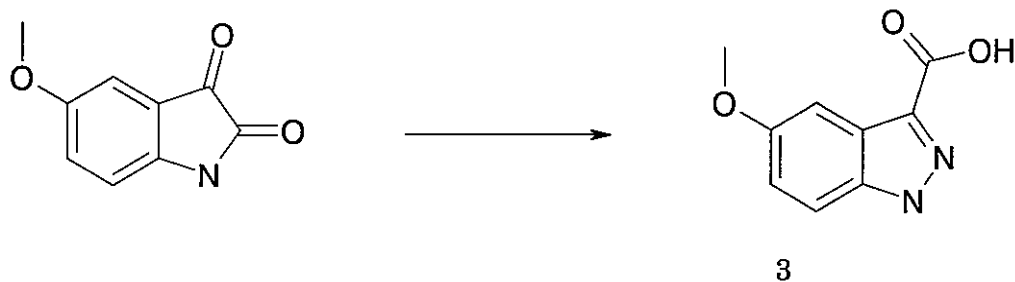
インダゾール-3-カルボン酸 (28 mg, 0.17 mmol), EDC (50 mg, 0.26 mmol), およびジイソプロピルエチルアミン (61 μL , 0.35 mmol) の CH_2Cl_2 (3.5 mL) 中の溶液に 3-アミノ-5-tert-ブチル-2-トリル-2H-ピラゾール (46 mg, 0.20 mmol) を加えた。室温で 14 時間攪拌した後、混合物を水 (10 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 ($2 \times 10 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、真空下で濃縮した。調製 HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) により精製して、25 mg のインダゾロピラゾール (40%) を得た。LC-MS: 質量計算値 = 373. 質量実測値 = 374

40

【0264】

インダゾール-3-カルボン酸の製造の一般的方法

【化 2 5】



5-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (3)

10

機械的攪拌，温度計および漏斗を備えた1 L丸底3ツロフラスコに，110 mLの水，6 mLの濃硫酸を-5℃で加えた。冷却した溶液に，65 mLの水中の10 gの5-メトキシイサチン，3.9 gの亜硝酸ナトリウム，2.6 gの水酸化ナトリウムの溶液を加えた。15分間攪拌した後，反応混合物を0℃まで暖め，SnCl₂の溶液（50 mLの濃HCl中35 g）を滴加した。室温で1時間攪拌を続け，次に沈殿物を回収し，EtOH中で結晶化させて，3 gの生成物を得，これはこのまま次の工程で用いた。LC-MS：質量計算値=192．質量実測値=193

【0265】

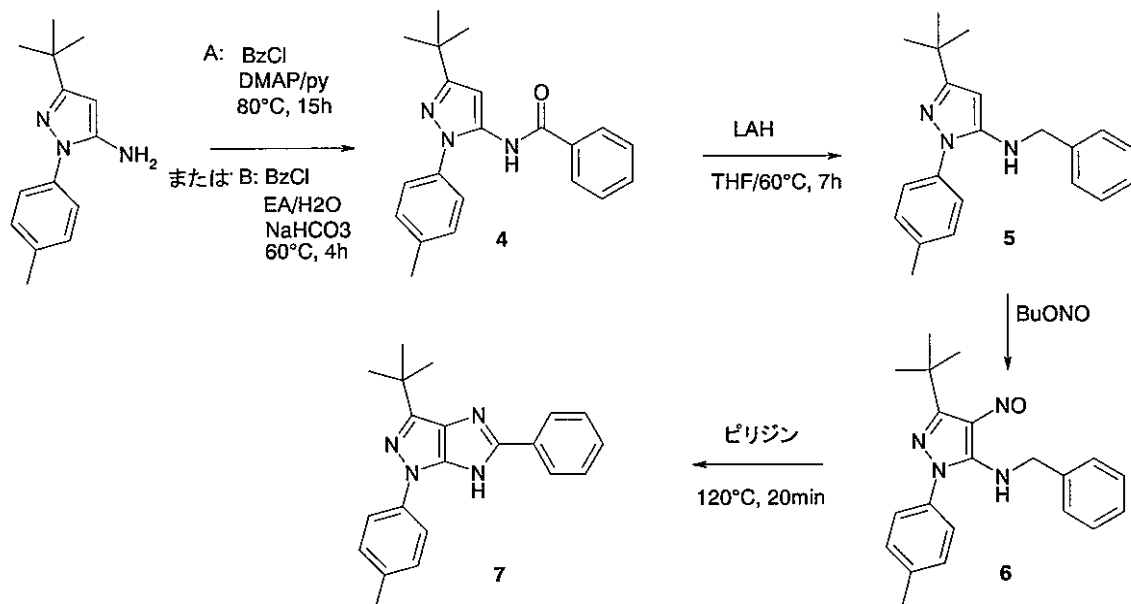
実施例2-イミダゾロピラゾール誘導体の合成

2-アルキル（アリアル）イミダゾロピラゾールは，5-tert-ブチル-2-ポートリル-2H-ピラゾール-3-イルアミン（上述の化合物1）から製造した。

20

スキーム5

【化 2 6】



30

40

方法A

アミノピラゾールのN-アシル化の一般的方法

アミノピラゾールのアシル化には，スキーム5に示される方法および下記の方法の2つの異なる方法を用いた。

【0266】

N-(5-tert-ブチル-2-ポートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-ベンズアミド (4)

酢酸エチル／水中でのアミノピラゾールのアシル化

2-アミノピラゾール（115 mg，0.5 mmol）を2.5 mLのEtOAcに溶解し，1 mLの水中のNaHCO₃（46 mg，0.55 mmol）の溶液を加えた。激

50

しく攪拌したこの混合物に 1.5 mL の酢酸エチル中の塩化ベンゾイル (57.5 μ L, 0.5 mmol) の溶液を室温で加えた。得られた混合物を 60 °C で 4 時間攪拌した。室温に冷却した後、酢酸エチルを加えた。有機相を 5% Na_2CO_3 , 水, 1 NHCl , および最後に再び水で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、115 mg の NMR で純粋な生成物 (収率: 69%) を得た。LC-MS: 質量計算値 = 333. 質量実測値 = 334

【0267】

ピリジン中のアミノピラゾールのアシル化:

2 mL ピリジン中の 2-アミノピラゾール (115 mg, 0.5 mmol), 塩化ベンゾイル (63.3 μ L, 0.55 mmol) および DMAP (3 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) の溶液を 85 °C で一晩 (15 h) 攪拌した。蒸発およびトルエンとの共蒸発の後、固体残渣を 2 mL DCM に溶解し、一連の ISCO 精製を行った (4 g カラム, 0-40% B; A = PCM, B = 10% MeOH, DCM 中)。生成物を含む画分を留去して、134 mg の純粋な物質を得た。収率: 80%. 質量計算値 = 333. 質量実測値 = 334

10

【0268】

水素化リチウムアルミニウムによるアミドの還元的一般的方法

ベンジル- (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン (5)

出発アミド (167 mg, 0.5 mmol) を 0.5 mL 無水 THF に溶解した。この溶液に 1.5 mL の THF 中 1 M LAH (1.5 mmol) を 4 °C で加えた。得られた溶液を 60 °C で 7 時間攪拌した。氷水で冷却した後、反応混合物を水性 KOH (pH 9-10) で塩基性とした。懸濁液をセライトで濾過し、THF で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固させて、156 mg の褐色油状物を得た。化合物は LC-MS および NMR で分析した。収率: 89%. 質量計算値 = 319. 質量実測値 = 320

20

【0269】

N-アルキルアミノピラゾールのニトロシル化的一般的方法

ベンジル- (3-ニトロソ-5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル) -アミン (6)

30

2 滴の濃 HCl および 2 滴の H_2O を 1 mL エタノールに加え、次に BuONO (270 μ L, 2.3 mmol, 5 eq) を加えた。この溶液を 1 mL エタノール中の N-アルキルアミノピラゾール (148 mg, 0.46 mmol) の溶液に 4 °C で滴加した。反応混合物を 4 °C で 30 分間、次に室温で 2 時間攪拌した。濃縮した後、固体残渣を 2 mL の DCM に溶解し、連続カラム精製 (12 g カラム, 0-40% B; A = DCM; B = 10% MeOH, DCM 中) を行った。収率: 48%, 76.9 mg. LC-MS: 質量計算値 = 348. 質量実測値 = 349

【0270】

環化的一般的方法

3-tert-ブチル-5-フェニル-1-p-トリル-1,6-ジヒドロイミダゾ [4,5-c] ピラゾール (7)

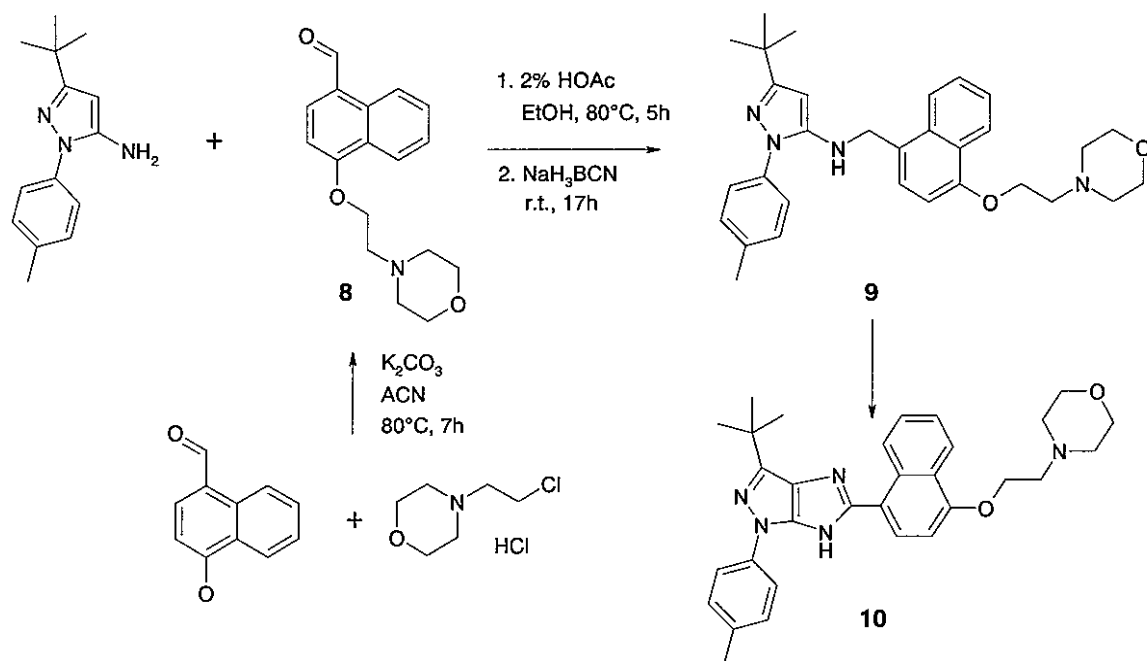
40

3 mL ピリジン中のニトロソ化合物 (76 mg, 0.21 mmol) の溶液をマイクロ波で 120 °C で 20 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒をトルエンとともに留去した。残渣を 3 mL ジクロロメタンに溶解し、カラム精製を行って、46.9 mg の生成物を得た。収率 = 68%. LC-MS: 質量計算値 = 330. 質量実測値 = 331

【0271】

スキーム 6

【化 27】



10

20

【0272】

方法B

4-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒドのO-アルキル化の一般的方法

4-(モルホリン-4-イル-エチルオキシ)-1-ナフトアルデヒド (8)

12 mL アセトニトリル中の4-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド (258 mg, 1.5 mmol), N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸 (307 mg, 1.65 mmol, 1.1 eq) および K_2CO_3 (915 mg, 6.6 mmol, 4 eq) の混合物を 80°C で7時間激しく攪拌した。濾過した後、濃青色の濾液を濃縮して、濃緑色油状物を得、これをゆっくり結晶化した。TLC: (シリカ) $R_f = 0.18$, 酢酸エチル中。化合物をLC-MSで分析した。この粗生成物を次の工程の反応に直接用いた。質量計算値 = 285. 質量実測値 = 286

30

【0273】

アミノピラゾールの還元的アミノ化の一般的方法

(5-tert-ブチル-2-ピトリル-2H-ピラゾール-3-イル)-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルメチル]-アミン (9).

アミノピラゾール (344 mg, 1.5 mmol) および先の工程からのアルデヒド (1.5 mmol, 1 eq) を4 mL EtOHに溶解し、80 μL HOAcを加えた。得られた溶液を 80°C で5時間振盪した。室温まで冷却した後、シアノホウ水素ナトリウム (282 mg, 3 eq) を加えた。得られた溶液を室温で一晩 (15時間) 振盪した。留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水性 NaHCO_3 で、次に水で洗浄した。有機相を濃縮し、残渣をDCMに溶解し、カラムで精製して、540 mgの泡状物を得た。収率: 72.3%. LC-MS: 質量計算値 = 498. 質量実測値 = 499

40

【0274】

3-tert-ブチル-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-1-ピトリル-1,6-ジヒドロイミダゾ [4,5-c] ピラゾール (10)

標題化合物は、上述の一般的な閉環方法を用いて製造した。質量計算値 = 509. 質量実測値 = 510

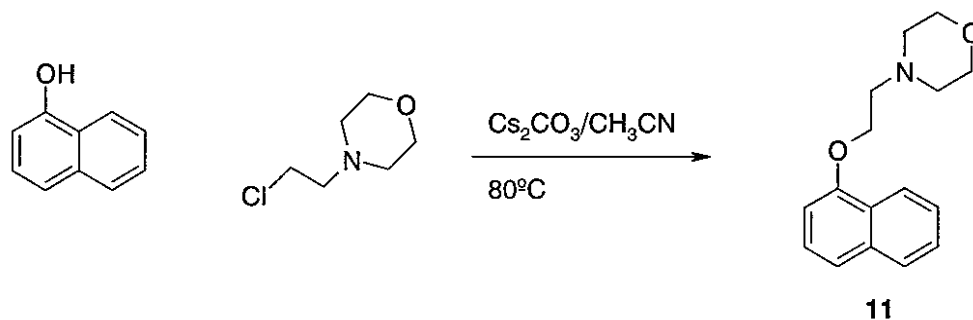
【0275】

実施例3-アルファ-ケトアミドの合成

50

方法A：ナフタレン-1-イル-オキソ-酢酸経由

【化28】



10

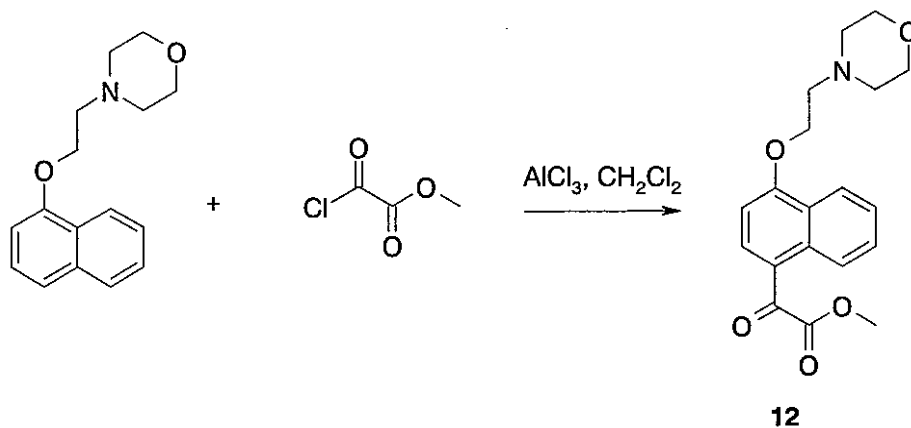
4-[2-(ナフタレン-1-イルオキシ)-エチル]-モルホリン(11)

2-ヒドロキシ-ナフチレン(1.0 g, 5.37 mmol)をアセトニトリル(50 mL)に溶解した。この溶液に炭酸セシウム(4.0 g, 12.3 mmol)または炭酸カリウム(2.97 g, 21.5 mmol)を加え、次に2-クロロエチルモルホリン(0.774 g, 5.37 mmol)を加えた。混合物を80℃で一晩攪拌し、次に室温まで冷却した。得られた混合物を濾過し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃で3回、0.1 M NaOHで1回抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して、粗褐色油状物を得た。油状物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物11を淡黄色油状物として、64%–83%収率で得た。質量計算値=257. 質量実測値=258

20

【0276】

【化29】



30

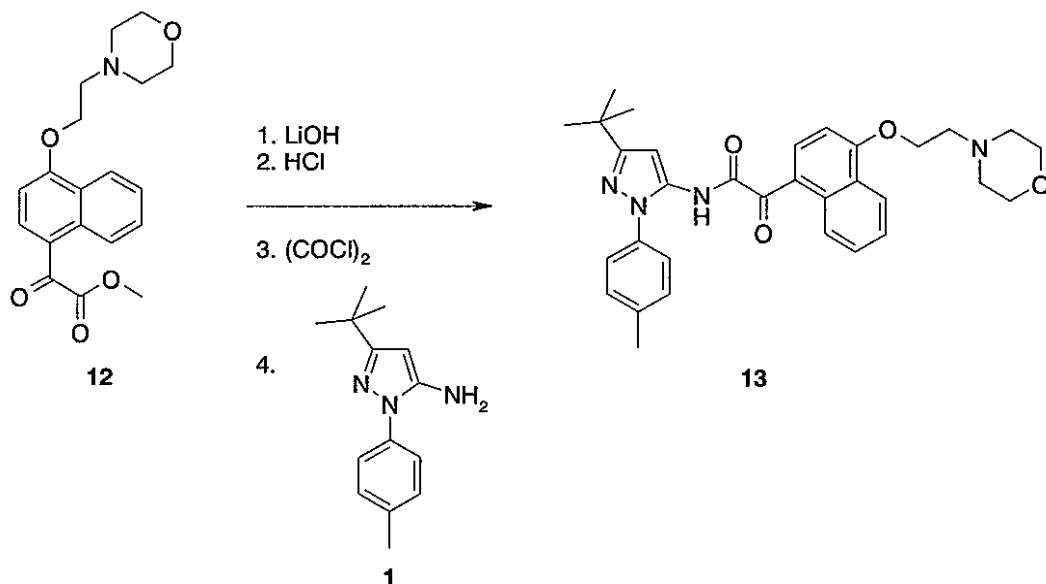
[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-オキソ-酢酸メチルエステル(12)

丸底フラスコにCH₂Cl₂(100 mL)を入れ、AlCl₃(2.2 g, 16.3 mmol)を加えた。懸濁液を室温で5分間攪拌し、メチルクロログリ-オキサレート(1.66 mL, 17.88 mmol)を加え、さらに5分間攪拌し、次に11(0.841 g, 3.27 mmol)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、水でクエンチし、NaHCO₃で中和し、EtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、溶媒を除去して、褐色油状物を得た。この物質をカラムクロマトグラフィー(0–5% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、1.08 gの12(97%)を黄色固体として得た。LC-MS：質量計算値=343. 質量実測値=344

40

【0277】

【化 3 0】



10

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド, (13)

20

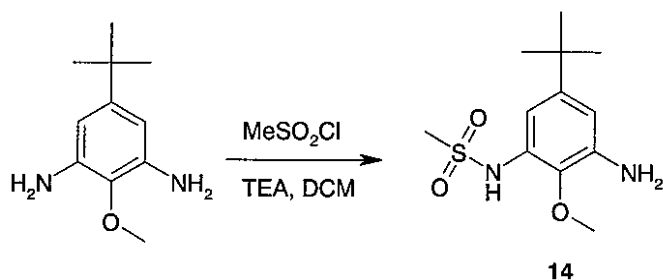
化合物12 (0.224 g, 0.653 mmol) を THF (20 mL) に溶解した。この溶液に 1 N LiOH (3 eq, 1.96 mmol) を加えた。溶液を 2 時間攪拌し、次に 4 N HCl / ジオキサンで中和し、溶媒を留去して、白色固体を得た。残渣を高真空下で 80℃ で 30 分間蒸発させ、次に CH₂Cl₂ (50 mL) に懸濁した。この懸濁液に塩化オキサリル (0.56 mL, 6.53 mmol) および数滴の DMF を加えた。懸濁液を室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチル (20 mL) に懸濁し、酢酸エチル (20 mL) および 50% NaHCO₃ 溶液 (10 mL) に溶解した 5-アミノ-3-tert-ブチル-1-(4-メチルフェニル)ピラゾール (1) (0.159 g, 0.663 mmol) に加え、60℃ で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を除去して、褐色油状物を得た。この物質をカラムクロマトグラフィー (50-100% EtOAc / ヘキサン) または (0-5% メタノール / DCM) により精製して、0.346 g (98%) の所望の化合物を黄色固体として得た。LC-MS: 質量計算値 = 540. 質量実測値 = 541

30

【0278】

追加の構築ブロックの製造およびその取り込みの一般的方法

【化 3 1】



40

【0279】

N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド (14)

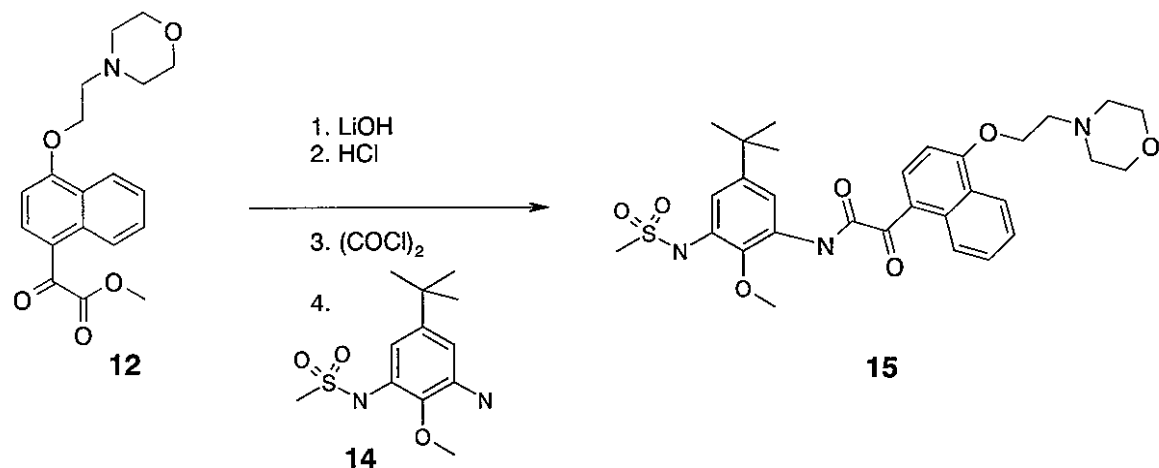
オーブンで乾燥し、5.0 g (25.73 mmol) 5-tert-ブチル-2-メトキシベンゼン-1,3-ジアミンを入れた 250 mL 丸底フラスコに、150 mL DC

50

Mを加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、トリエチルアミン(5.0 mL, 36.0 mmol)を加え、次に塩化メチルスルホニル(1.99 mL, 25.7 mmol)を滴加した。反応液を0℃で30分間攪拌した後、室温に暖め、さらに2時間攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム(100 mL)の飽和溶液に注加し、層を分離した。水性層をさらに2回50 mLジクロロメタンで洗浄し、合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空下で濃縮して、粗油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル, 1:1 EtOAc:Hex)により精製して、6.1 gの所望の生成物(87%)を得た。質量計算値=272. 質量実測値=273

【0280】

【化32】

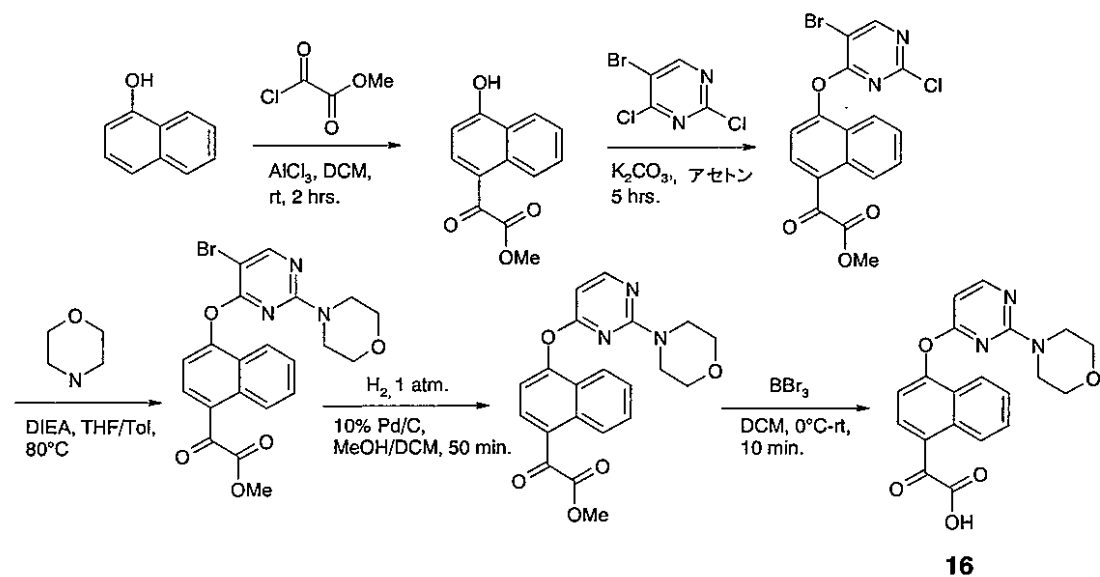


N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド(15)

標題化合物は、化合物12および化合物14から出発して、化合物13について記載される方法と同じ方法により製造した。質量計算値=583. 質量実測値=584

【0281】

【化33】



(4-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-オキソ酢酸メチルエステル

50 mL DCM中のAlCl₃(1.11 g, 8.3 mmol)の懸濁液に、メチルクロログリオキシレート(1.02 g, 8.3 mmol)を加えた。得られた溶液を5分間攪拌した後、ナフタレン-1-オール(1 g, 6.9 mmol)を加えた。室温で2時間

10

20

30

40

50

攪拌した後、水を加え、相を分離した後、有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。有機溶媒を留去した後に得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（10－30％EtOAc／Hex）により精製して、目的とする化合物を収率38％で得た。質量計算値＝230．質量実測値＝231

【0282】

[4－（5－ブロモ－2－クロロ－ピリミジン－4－イル－オキシ）－ナフタレン－1－イル]－オキソ－酢酸メチルエステル

先の反応で得られた化合物（1．37 g，6 mmol）を30 mLアセトンに溶解した。5－ブロモ－2，4－ジクロロ－ピリミジン（1．36 g，6 mmol）および K_2CO_3 （2．05 g，14．8 mmol）を加え、反応液を60℃で5時間攪拌した。アセトンを留去し、残渣をDCM中に取り出し、溶液をシリカゲルのベッドに通した。溶媒を留去した後、白色固体が収率75％で得られた。質量計算値＝421．質量実測値＝422

10

【0283】

[4－（5－ブロモ－2－モルホリン－4－イル－ピリミジン－4－イル－オキシ）－ナフタレン－1－イル]－オキソ－酢酸メチルエステル

上で得られた化合物（0．50 g，1．19 mmol）をTHF／トルエン8／2に溶解した。モルホリン（0．124 mL，2．97 mmol）およびDIEA（0．5 mL，2．97 mmol）を加え、溶液を80℃で一晩攪拌した。アセトンを留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（10－30％EtOAc／Hex）により精製して、80％の目的とする化合物を得た。質量計算値＝472．質量実測値＝473

20

【0284】

[4－（2－モルホリン－4－イル－ピリミジン－4－イル－オキシ）－ナフタレン－1－イル]－オキソ－酢酸メチルエステル

上で得られた化合物（108 mg，0．228 mmol）をMeOH／DCM3／1に溶解し、10％Pd／C（30 mg）を加え、化合物を1 atm H_2 で50分間水素化した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をDCMに溶解し、カラムクロマトグラフィー（10－30％EtOAc／Hex）により精製して、67％の標的生成物を得た。質量計算値＝393．質量実測値＝394

【0285】

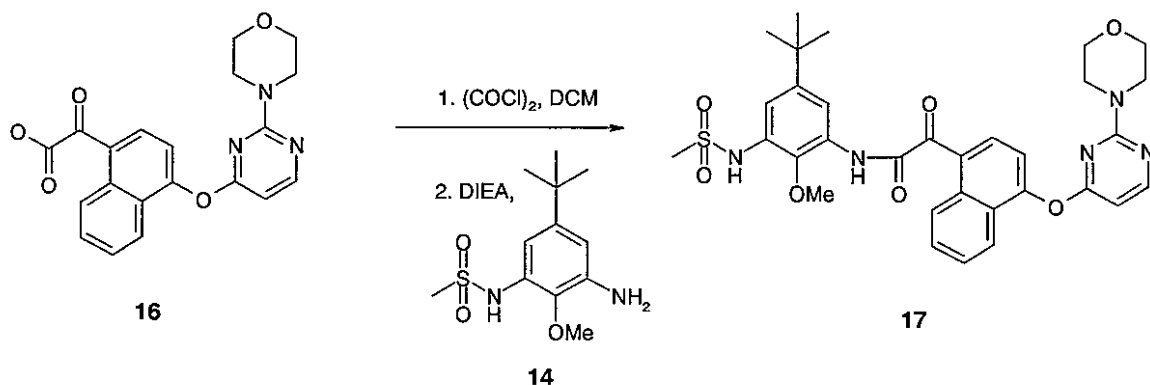
[4－（2－モルホリン－4－イル－ピリミジン－4－イル－オキシ）－ナフタレン－1－イル]－オキソ－酢酸（16）

上の反応からの生成物（66 mg，0．168 mmol）をDCMに溶解し、0℃に冷却した。 BBr_3 のDCM中の1 M溶液（0．2 mL，0．202 mmol）を加え、反応液を室温まで10分間かけて暖めた。水を混合物に加え、生成物をEtOAc中に抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、留去し、残渣をヘキサン中で破碎して、標的生成物を定量的に得た。質量計算値＝379．質量実測値＝380

30

【0286】

【化 3 4】



10

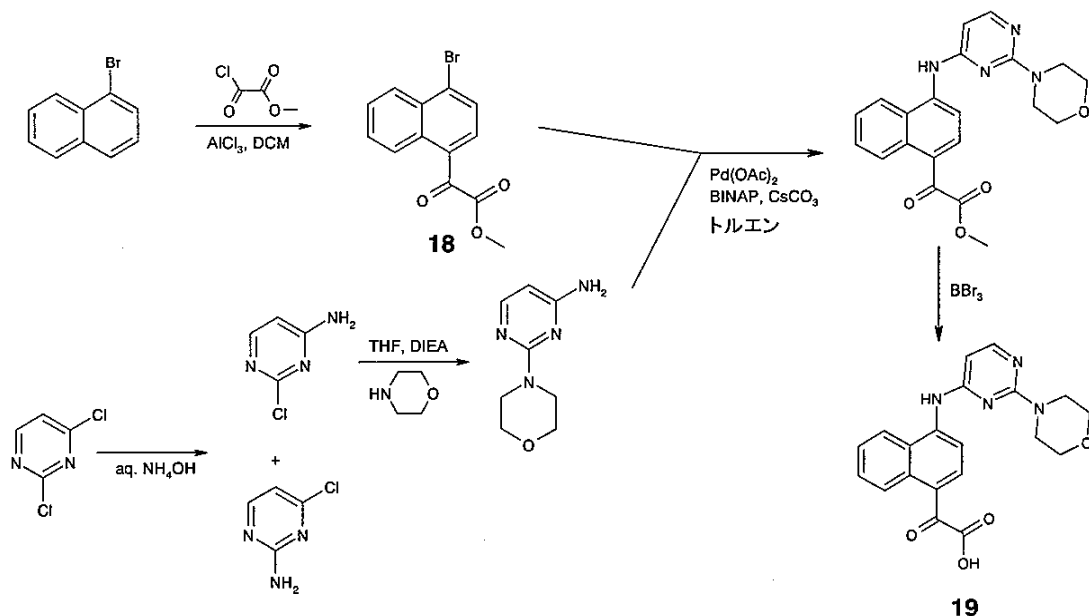
N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (17)

上で得られた[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-オキソ酢酸(16)(36mg, 0.095mmol)を2mL DCMに溶解し、塩化オキサリル(0.08mL, 0.949mmol)を加え、次に触媒量のDMFを加えた。反応混合物を室温で攪拌した後、N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシフェニル)-メタンスルホンアミド(14)(26mg, 0.096mmol)およびDIEA(0.05mL, 0.284mmol)を加え、さらに12時間攪拌を続けた。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣をLC/MS(10-100%AcN/H₂O, 8.5分間)により精製した。質量計算値=444。質量実測値=444

20

【0287】

【化 3 5】



30

40

(4-ブローナフタレン-1-イル)-オキソ酢酸メチルエステル(18)

100mL DCM中の AlCl_3 (3.20g, 24mmol)の懸濁液に、0℃でメチルクロログリオキシレート(2.2mL, 24mmol)を加えた。得られた溶液を5分間攪拌した後、1-ブローナフタレン(5g, 24mmol)を加えた。室温で2時間攪拌した後、水を加え、相を分離した後、有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥した。有機溶媒を留去した後に得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(0-30%EtO

50

Ac/Hex)により精製して、2.6 gの目的とする化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃): 8.92 (1H, d, J=9.3 Hz, H-arom); 8.31 (1H, d, J=9.3 Hz, H-arom); 7.82 (1H, d, J=8.8 Hz, H-arom); 7.72 (1H, d, J=8.8 Hz, H-arom); 7.57-7.68 (2H, m, H-arom); 3.94 (3H, s, OMe)

【0288】

2-クロロ-ピリミジン-4-イル-アミン

2,4-ジクロロ-ピリミジン (7.45 g, 50 mmol) を 150 mL 水性 NH₄OH 中で一晩撹拌した。クロロホルムを混合物に加え、有機溶媒と水性溶媒とを分離した。有機層を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。有機溶媒を留去した後に得られた残渣を

10

【0289】

2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミン

上の反応で得られた化合物 (166 mg, 1.286 mmol) を 2 mL THF に溶解した。DIEA (0.1 mL) およびモルホリン (134 mg, 1.5 mmol) を加え、反応液を 75 °C で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DCM に溶解し、カラムクロマトグラフィー (50-100% EtOAc/Hex) により精製して、標的生成物を 88% 収率で得た。質量計算値 = 180. 質量実測値 = 181

20

【0290】

[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-オキソ-酢酸メチルエステル

2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミン (140 mg, 0.77 mmol) および (4-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル (18) (228 mg, 0.77 mmol) を 5 mL トルエンに懸濁し、Pd(OAc)₂ (5 mg, 3 mol%), BINAP (24 mg, 5 mol%) および Cs₂CO₃ (753 mg, 2.031 mmol) を加えた。反応混合物を 100 °C で 24 時間撹拌した。冷却した混合物をカラムクロマトグラフィー (0-100% EtOAc/Hex) により精製して、169 mg の標的生成物を得た。

30

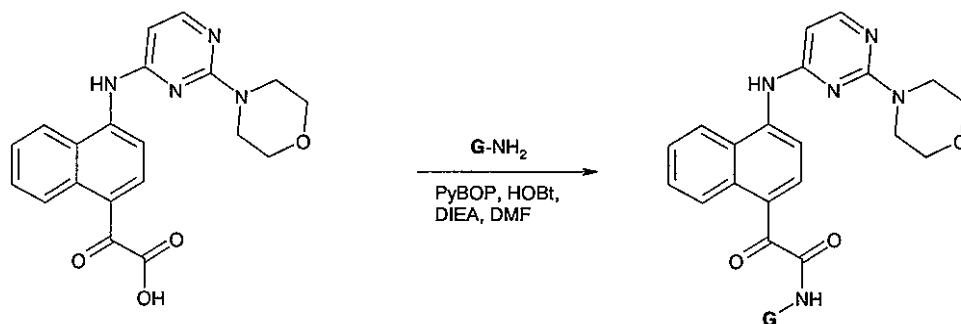
【0291】

[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-オキソ-酢酸

先の反応からの生成物 (170 mg, 0.433 mmol) を DCM に溶解し、0 °C に冷却した。BBr₃ の DCM 中 1 M 溶液 (0.52 mL, 0.52 mmol) を加え、反応液を 35 分間撹拌した。水を混合物に加え、溶媒を留去して、160 mg の粗標的生成物を得、これをこのままカップリング反応において用いた。

【0292】

【化36】



40

G-NH₂と [4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフ

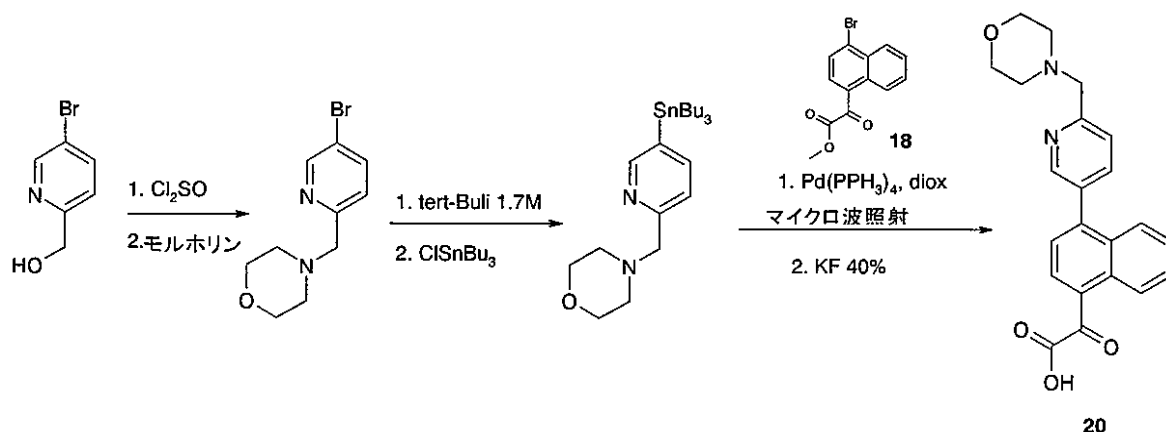
50

タレン-1-イル]-オキソ-酢酸とをカップリングさせる一般的方法

先の反応からの生成物（17 mg, 0.044 mmol）を1.5 mL DMFに溶解し、アミン成分G-NH₂を加え（2当量, 0.88 mmol）、次に、PyBOP（46 mg, 0.088 mmol）、HOBt（14 mg, 0.088 mmol）、およびDIEA（0.02 mL, 0.088 mmol）を加えた。反応液を一晩攪拌し、粗混合物をLC/MS（10–100% AcN）により精製して最終化合物を得た。記載される方法を適用して、表1に例示される化合物を得た。

【 0 2 9 3 】

【化 3 7】



4-(5-ブromo-pyridin-2-yl)methylmorpholine

DCM (2 mL) 中の塩化チオニル (0.57 g, 5 mmol) を、0℃に冷却しながら、DCM (5 mL) 中の (5-ブromo-ピリジン-2-イル)-メタノール (0.3 g, 1.59 mmol) の攪拌溶液に滴加した。混合物を室温まで暖め、1時間後、真空下で蒸発させて容量を減少した。残渣をCHCl₃に溶解し、CHCl₃中のモルホリン (0.41 g, 5 mmol) の溶液を0℃で加えた。3時間後、反応が完了した。溶媒を留去し、エーテルを加えて、目的とする化合物 (85%) を白色固体として得た。質量計算値 = 257、質量実測値 = 258

【 0 2 9 4 】

4 - (5 - トリーブチルスタンナニル - ピリジン - 2 - イルメチル) - モルホリン

上で得られた化合物のTHF中の溶液(0.35 g, 1.3 mmol)に, -78°C に冷却しながら, tert-BuLi 1.7 M (1.7 mL, 2.2 当量)の溶液を加えた。10分後, 同じ温度で ClSnBu_3 (2.2 当量, 1.2 g)を加え, 反応混合物を15分間攪拌した。次に, pH 7の $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ バッファを加え, 残渣をEtOAcで抽出し, MgSO_4 で乾燥して, 目的とする化合物を81%収率で得た。質量計算値=467, 質量実測値=469

【 0 2 9 5 】

[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-オキソ-酢酸(20)

4-(5-トリブチルスタナンニル-ピリジン-2-イルメチル)-モルホリン (0.47 g, 1.59 mmol) および (4-ブromo-ナフタレン-1-イル)-オキソ酢酸メチルエステル (18) (0.6 g, 1.3 mmol) および触媒量のテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) を, 窒素雰囲気下で 2 mL 無水 2, 4-ジオキサンに溶解した。管をマイクロ波照射により 150℃で 10 分間加熱した。室温に冷却した後, 混合物を EtOAc で希釈し, KF 40% の溶液を加えた。有機相を分離し, 水性層を蒸発させ, LC-MS により精製して, 標的生成物を 54% 収率で得た。質量計算値 = 376, 質量実測値 = 376

【 0 2 9 6 】

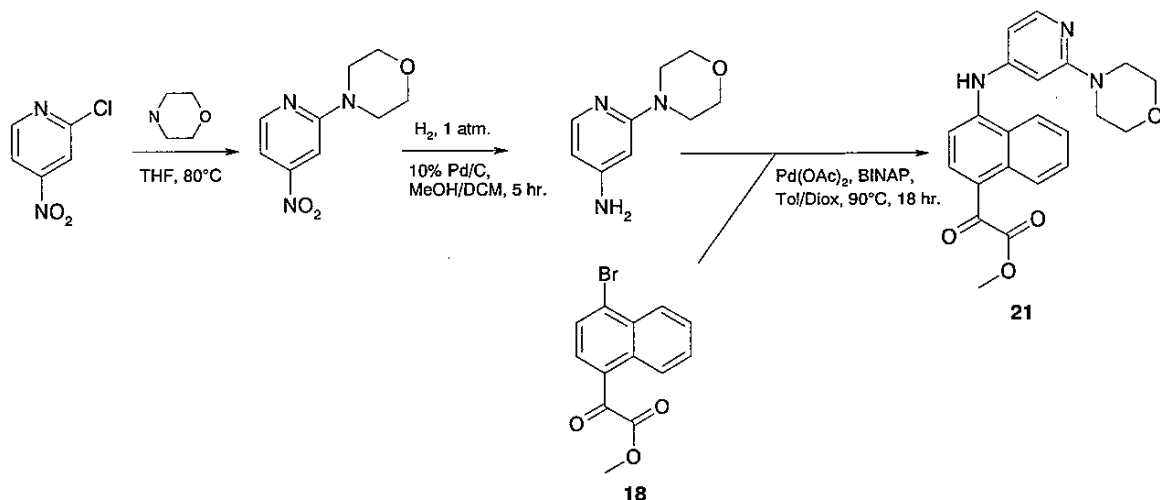
N-（5-tert-ブチル-3-メタンシルホニルアミノ-2-メトキシフェニル）

— 2 — [4 — (6 — モルホリン — 4 — イルメチルーピリジン — 3 — イル) — ナフタレン — 1 — イル] — 2 — オキソ — アセトアミド (3 0 2)

目的とする化合物 3 0 2 は、上述のように、酸塩化物の形成および (1 b) とのカップリングにより得た。質量計算値 = 6 3 1 . 質量実測値 = 6 3 1

【 0 2 9 7 】

【 化 3 8 】



10

20

4 — (4 — ニトロ — ピリジン — 2 — イル) — モルホリン

THF (3 m L) 中の 2 — クロロ, 4 — ニトロピリジン (0 . 2 g , 1 . 2 7 m m o l) の溶液に, モルホリン (3 2 8 m g , 3 8 . 1 m m o l) を加えた。反応液を 8 0 ° C に加熱し, 一晚攪拌した。溶媒を留去し, 残渣をカラムクロマトグラフィー (2 / 1 H e x / E t O A c) により精製して, 1 5 0 m g の目的とする化合物を得た。

【 0 2 9 8 】

2 — モルホリン — 4 — イル — ピリジン — 4 — イルアミン

上で得られた化合物 (4 0 m g , 0 . 8 6 m m o l) を M e O H / D C M 5 / 2 に溶解し, 1 0 % P d / C (4 0 m g) を加えて, 化合物を 1 気圧 H₂ で 5 時間水素化した。反応混合物を濾過し, 真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (1 / 2 E t O A c / H e x) により精製して, 1 5 7 m g の標的生成物を得た。

30

【 0 2 9 9 】

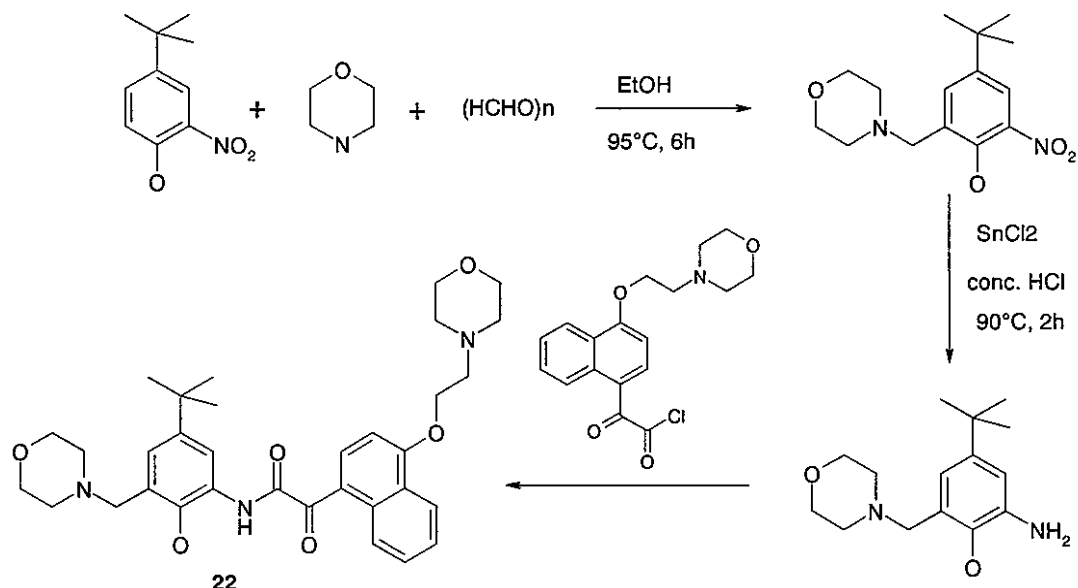
[4 — (2 — モルホリン — 4 — イル — ピリジン — 4 — イルアミノ) — ナフタレン — 1 — イル] — オキソ — 酢酸メチルエステル (2 1)

2 — モルホリン — 4 — イル — ピリジン — 4 — イルアミン (1 5 9 m g , 0 . 8 8 m m o l) および (4 — ブロモ — ナフタレン — 1 — イル) — オキソ — 酢酸メチルエステル (1 8) (2 6 0 m g , 0 . 8 9 m m o l) を 6 m L のトルエン / ジオキサン 1 / 1 に懸濁し, P d (O A c)₂ (6 m g , 3 m o l %) , B I N A P (2 7 m g , 5 m o l %) および C S₂C O₃ (8 5 8 m g , 2 . 6 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 8 0 ° C から 8 0 ° C に 1 8 時間攪拌した。冷却した混合物をカラムクロマトグラフィー (0 — 1 0 0 % E t O A c / H e x) により精製して, 1 4 0 m g の生成物を得た。この生成物を先に記載される方法に供して, 目的とする最終化合物を得た。

40

【 0 3 0 0 】

【化 3 9】



10

4-tert-ブチル-2-モルホリン-4-イルメチル-6-ニトロフェノール

20 mL エタノール中の 4-tert-ブチル-2-ニトロフェノール (980 mg, 5 mmol), モルホリン (50 mmol) およびパラホルムアルデヒド (1.5 g, 50 mmol) の溶液を密封バイアル中で 95°C で 6 時間加熱した。溶媒およびモルホリンを除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.75 g の目的とする化合物を黄色固体として得た。

20

【0301】

2-アミノ-4-tert-ブチル-6-モルホリン-4-イルメチルフェノール

上述のようにして得た化合物 (294 mg, 1 mmol) を塩化スズ (II) 二水合物 (1.36 g, 6 mmol) とともに 2 mL の濃 HCl 中で 90°C で 2 時間加熱した。冷却した後、反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルを加えた。固体 K_2CO_3 を加えて pH = 9 とすることにより反応混合物を中和した。ジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。蒸発させて、222 mg の純粋な生成物を白色固体として得た。

30

【0302】

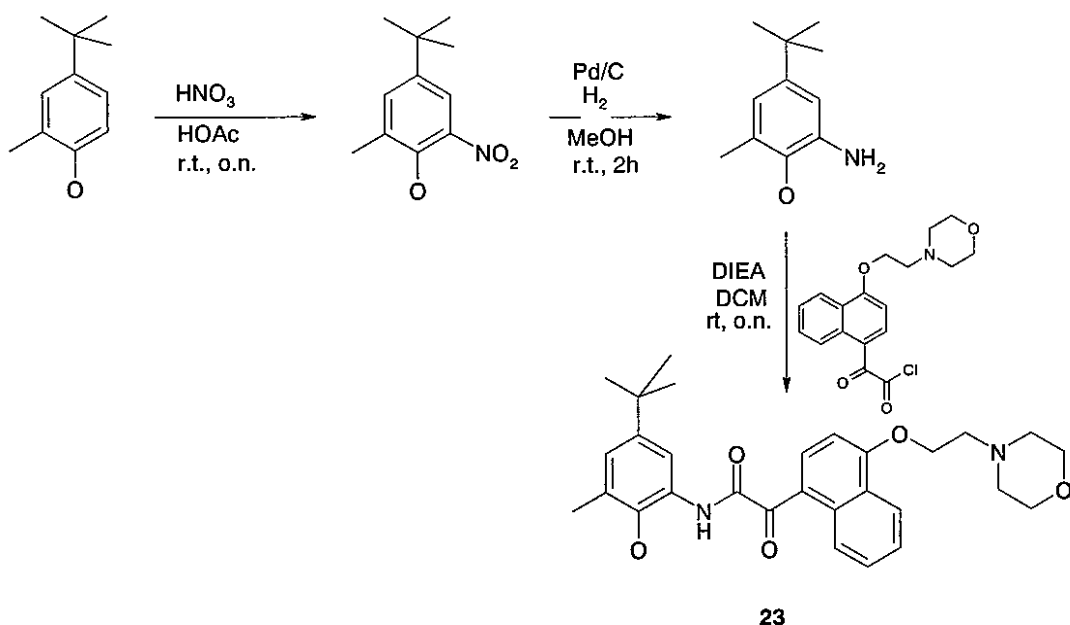
N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (22)

得られた生成物 (66 mg, 0.25 mmol) および DIEA (87 μ l, 0.5 mmol) の 5 mL DCM 中の溶液に、酸塩化物 (上述のようにして得た) (0.5 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水性炭酸水素ナトリウムによる後処理、および続くシリカゲルカラム精製の後、最終生成物を収量 59.8 mg で得た。質量計算値 = 575.7。質量実測値 = 575.7

40

【0303】

【化 4 0】



10

4-tert-ブチル-2-メチル-6-ニトロフェノール

20

4-tert-ブチル-2-メチルフェノール (1.64 g, 10 mmol) を 15 mL 酢酸に溶解し、発煙硝酸 (0.47 mL, 10 mmol) を加え、得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を破砕氷に注加し、クロロホルムで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。留去して、2.02 g のニトロ化生成物を赤色油状物として得た。

【0304】

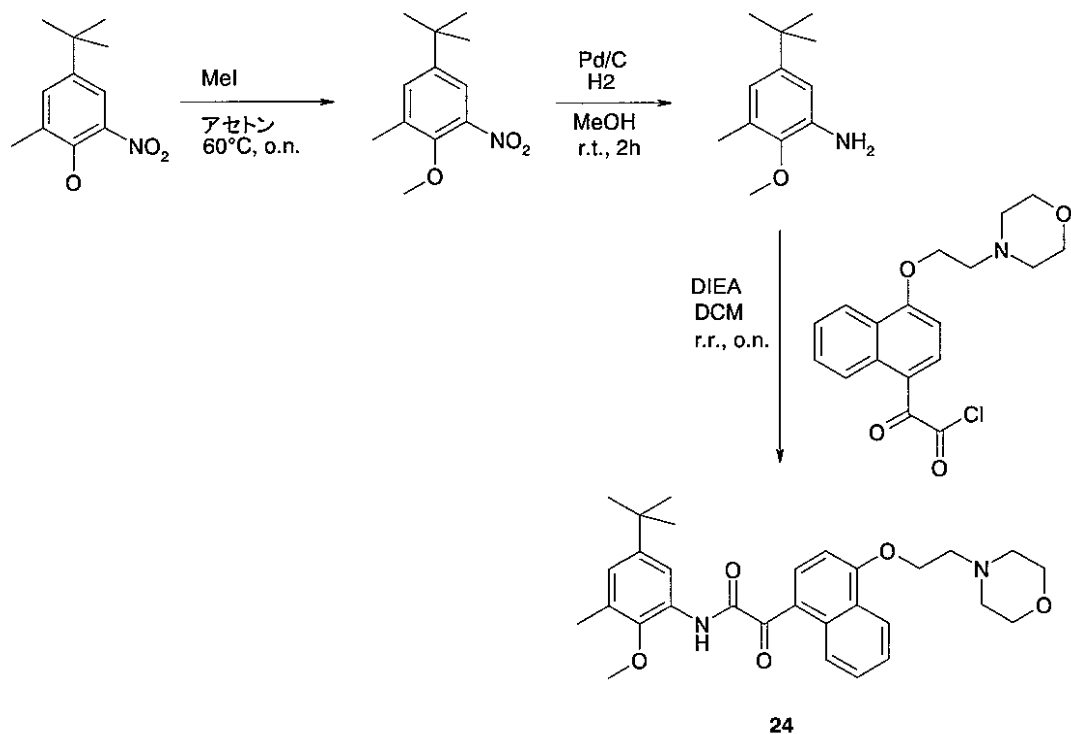
N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (23)

得られたニトロ化合物 (31 mg) を 3 mL MeOH 中で Pd/C および H₂ で室温で 2 時間還元した。濾過し溶媒を除去した後、残渣を 2 mL DCM に溶解し、DIEA (0.25 mmol) を加え、次に塩化 [4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチル (0.1 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌を続けた。溶媒を留去した後に得られた残渣を LC-MS により精製して、9.5 mg の最終生成物を得た。質量計算値 = 491. 質量実測値 = 491

30

【0305】

【化 4 1】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1-メチル-3-ニトロベンゼン

4-tert-ブチル-2-メチル-6-ニトロフェノール (209 mg, 1 mmol) を 3 mL アセトンに溶解した。552 mg K_2CO_3 (4 eq) を加え、次に MeI (0.33 mL, 5 mmol) を加えた。反応混合物を 60°C で一晩激しく攪拌した。アセトンを除去した後、残渣を DCM とともに攪拌した。濾過し、溶液を留去して、221 mg の生成物を得、これをこのまま用いた。

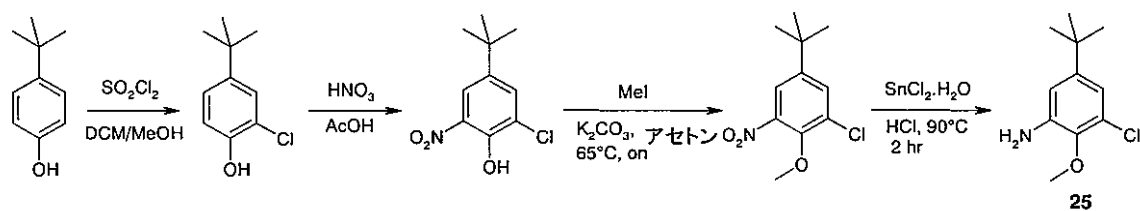
【0306】

N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (24)

上で得られた生成物 (56 mg, 0.25 mmol) を 5 mL MeOH 中で Pd/C および H_2 で室温で 5 時間還元した。濾過し、溶媒を除去した後、残渣を 4 mL DCM に溶解した。DIEA (0.5 mmol) を加え、次に酸塩化物 (0.2 mmol) を加えた。反応を室温で一晩続けた。水性炭酸水素ナトリウムによる後処理およびシリカゲルカラムクロマトグラフィーの後、最終生成物を収量 46.8 mg で得た。質量計算値 = 505. 質量実測値 = 505

【0307】

【化 4 2】

4-tert-ブチル-2-クロロフェノール

4-tert-ブチルフェノール (2.64 g, 17.5 mmol) を DCM 中 SO_2Cl_2 の 1M 溶液 (17.5 mL, 17.5 mmol) に溶解し、MeOH (0.71 mL, 17.5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 60°C で一晩激しく攪拌した。アセトンを除去した後、残渣を DCM とともに攪拌した。濾過し、溶液を留去して、221 mg の生成物を得、これをこのまま用いた。

10

20

30

40

50

L, 17.5 mmol) を加えた。反応液を室温で攪拌し、進行をモニターした。追加の $1\text{ M SO}_2\text{Cl}_2/\text{DCM}$ (10 mL) および MeOH (0.36 mL) を加えた。反応混合物を真空中で濃縮して、目的とする化合物を得た。質量計算値 = 186. 質量実測値 = 187

【0308】

4-tert-ブチル-2-クロロ-6-ニトロフェノール

上で得られた生成物 (0.585 g, 3.17 mmol) を 6 mL AcOH に溶解し、 0°C に冷却し、 HNO_3 (0.16 mL, 3.5 mmol) を加えた。反応液を室温まで暖めた後、水を加え、化合物を EtOAc 中に抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶液を濃縮し、濃縮物をシリカゲルを通して濾過して、0.306 g の目的とする化合物を得た。質量計算値 = 209. 質量実測値 = 210

【0309】

5-tert-ブチル-1-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン

4-tert-ブチル-2-クロロ-6-ニトロフェノール (0.214 g, 0.934 mmol) を 3 mL アセトンに溶解し、 K_2CO_3 (0.65 g, 4.7 mmol) および MeI (0.58 mL, 9.3 mmol) を加えた。反応液を 65°C で一晩攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣を DCM 中に取り出し、有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、0.15 g の標的生成物を得た。

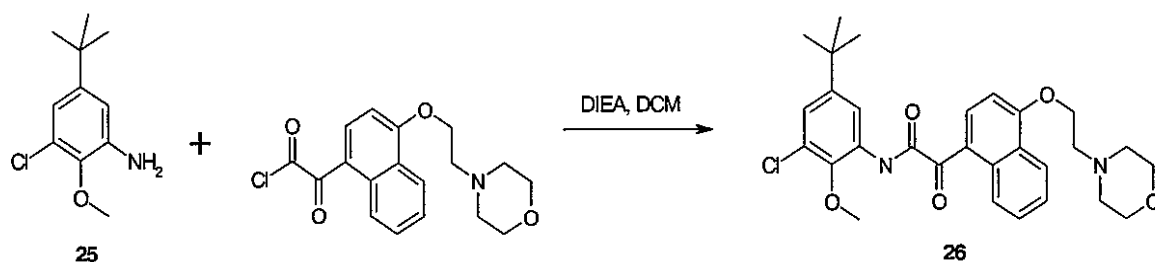
【0310】

5-tert-ブチル-3-クロロ-2-メトキシフェニルアミン (25)

5-tert-ブチル-1-クロロ-2-メトキシ-3-ニトロベンゼン (157 mg, 0.646 mmol) を 3 mL 濃 HCl に溶解し、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.874 g, 3.87 mmol) を加えた。反応液を 90°C で2時間攪拌した後、水を加え、生成物をジエチルエーテル中に抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (2/1 Hex/EtOAc) により精製して、100 mg の最終生成物を得た。質量計算値 = 213. 質量実測値 = 214

【0311】

【化43】

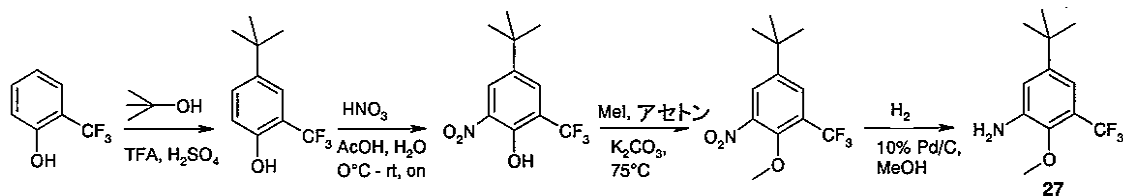


N-(5-tert-ブチル-3-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (26)

5-tert-ブチル-3-クロロ-2-メトキシフェニルアミン (25) (77 mg, 0.36 mmol) を 10 mL DCM に溶解した。塩化 [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチル (0.54 mmol) (先に記載されるようにして製造) および DIEA (0.37 mL, 1.44 mmol) を加え、反応液を攪拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を LC/MS (10-100% AcN) により精製した。質量計算値 = 524. 質量実測値 = 525

【0312】

【化 4 4】

4-tert-ブチル-2-トリフルオロメチルフェノール

2-トリフルオロメチルフェノール (2.98 g, 18.3 mmol) を 12 mL TFA に溶解し、tert-ブタノール (1.43 g, 19.3 mmol) および H_2SO_4 (0.24 mL) を加えた。反応液を室温で 48 時間攪拌し、その後に水を加え、化合物を DCM 中に抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (2/1 Hex/EtOAc) により精製して、2.01 g の目的とする化合物を得た。

【0313】

4-tert-ブチル-2-トリフルオロメチル-6-ニトロフェノール

4-tert-ブチル-2-トリフルオロメチルフェノール (70 mg, 0.32 mmol) を 3 mL AcOH / 1.5 mL 水に溶解し、0°C に冷却した。 HNO_3 (1.5 mL) および触媒量の H_2SO_4 を加え、反応液を室温まで暖めた。一晩攪拌を続け、その後に水を加え、化合物を EtOAc 中に抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濃縮して、34 mg の最終化合物を得た。質量計算値 = 263. 質量実測値 = 264

【0314】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-1-トリフルオロメチル-3-ニトロベンゼン

上で得た化合物 (34 mg, 0.163 mmol) を 3 mL のアセトンに溶解し、 K_2CO_3 (112 mg, 0.81 mmol) および MeI (0.1 mL, 1.63 mmol) を加えた。反応液を 75°C で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を DCM に溶解した。有機層を濾過し、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (10-30% EtOAc/Hex) により精製して、30 mg の目的とする化合物を得た。質量計算値 = 277. 質量実測値 = 278

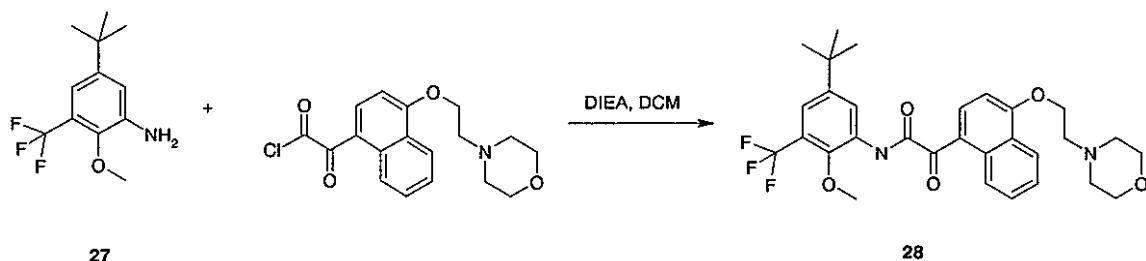
【0315】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニルアミン (27)

上で得た化合物 (100 mg, 0.036 mmol) を MeOH に溶解し、10% Pd/C (50 mg) を加え、1 atm H_2 で化合物を水素化した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を DCM に溶解し、カラムクロマトグラフィー (4/1 EtOAc/Hex) により精製して、72 mg の標的生成物を得た。質量計算値 = 247. 質量実測値 = 248

【0316】

【化 4 5】



N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (28)

10

20

30

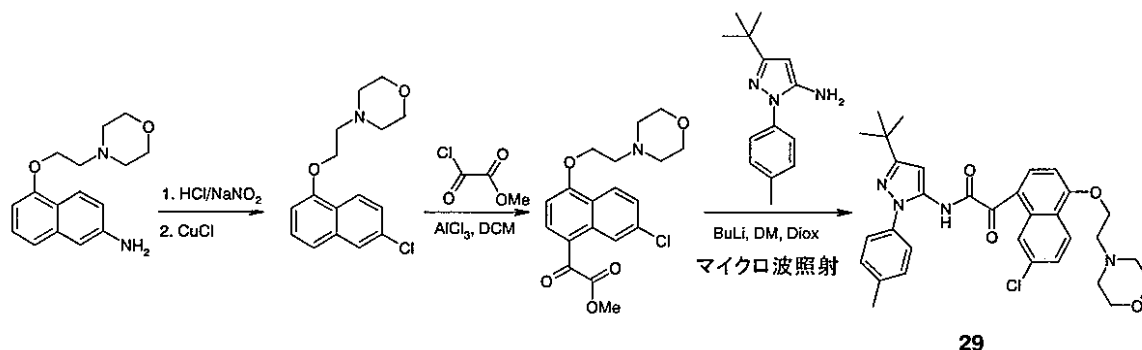
40

50

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニルアミン (32 mg, 0.165 mmol) を 2 mL DCM に溶解した。先に記載されるようにして製造した [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-オキソアセチルクロリド (0.232 mmol), および DIEA (0.02 mL, 0.50 mmol) を加え, 反応液を攪拌した。反応混合物を留去し, 残渣を LC/MS (10-100% AcN) により精製した。質量計算値 = 558. 質量実測値 = 559

【0317】

【化46】



10

4-[2-(6-クロロ-ナフタレン-1-イルオキシ)-エチル]-モルホリン

6 M HCl (1.8 mL, 11.01 mmol) 中のアミン (1.0 g, 3.67 mmol) の懸濁液に, NaNO₂ (253 mg, 3.67 mmol) を加え, 反応液を 0 °C で 1 時間攪拌した。この混合物に CuCl (363 mg, 3.67 mmol) を加えるとガスが発生した。反応液を 100 °C に加熱し, 1 時間攪拌した。混合物を DCM で抽出し, 有機層を乾燥し, 留去して, 9 % の標的生成物を得た。質量計算値 = 291. 質量実測値 = 291

20

【0318】

[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-オキソ酢酸メチルエステル

DCM 中の AlCl₃ (430 mg, 3.30 mmol) の懸濁液に, メチルクロロアセテート (0.30 mL, 3.30 mmol) を加え, AlCl₃ を溶解させた。この溶液に 4-[2-(6-クロロ-ナフタレン-1-イルオキシ)-エチル]-モルホリン (95 mg, 0.33 mmol) を滴加した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を DCM で希釈し, 有機層を水で洗浄し, MgSO₄ で乾燥し, 留去して, 83 % の標的物質を得た。質量計算値 = 378. 質量実測値 = 378

30

【0319】

N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (29)

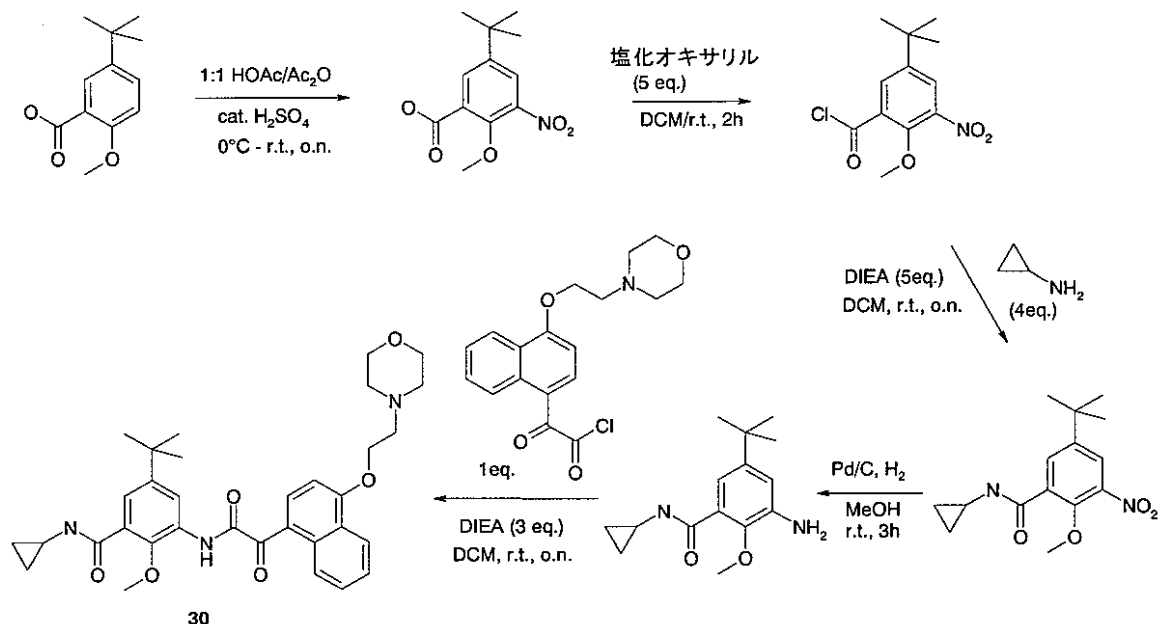
1 mL ジオキサン中の 5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミン (50 mg, 0.22 mmol) の溶液に, BuLi (0.11 mL, 2 M / cHex) を加え, 混合物を 10 分間静置した。この混合物に 1 mL DMF 中のエステル (83 mg, 0.22 mmol) の溶液を加え, 得られた混合物をマイクロ波で 150 °C で 5 分間加熱した。混合物を水で洗浄し, MgSO₄ で乾燥し, 留去した。残渣を LC/MS により精製して, 12 % の所望の生成物を得た。質量計算値 = 575. 質量実測値 = 575

40

【0320】

アミドアニシジン誘導体の合成の一般的方法
方法 a

【化 4 7】



10

【0321】

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸

20

30 mL AcOH および 30 mL 無水酢酸中の 5-tert-ブチル-2-メトキシ安息香酸 (5.5 g, 26 mmol) の溶液に、触媒量 (約 5 滴) の濃硫酸を加えた。得られた反応液を室温で一晩攪拌した。反応の後、反応混合物を約 1.2 L の氷水に注加した。白色沈殿物が形成し、これを濾過し、水で洗浄した。真空中で 80 °C で乾燥した後、NMR で判定して、5.98 g (91 %) の純粋な生成物を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.39 (s, 9H), 4.08 (s, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H)

【0322】

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-ニトロベンズアミド

30

18 mL DCM 中の 5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 (759 mg, 3 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (1.8 mL, 15 mmol) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮乾固した。得られた酸塩化物を 30 mL DCM に溶解し、DIEA (2.6 mL, 15 mmol) およびシクロプロピルアミン (0.83 mL, 12 mmol) を加えた。室温で一晩攪拌を続けた後、DCM を反応混合物に加えた。水性炭酸水素ナトリウムにより後処理した後、ISCO Optix (3 x 12 g シリカゲルカラム) で DCM を用いてカラムクロマトグラフィー精製を行った。678 mg の純粋な生成物を淡黄色固体として単離した。質量計算値 = 292. 質量実測値 = 295

【0323】

5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-メルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-ベンズアミド (30)

40

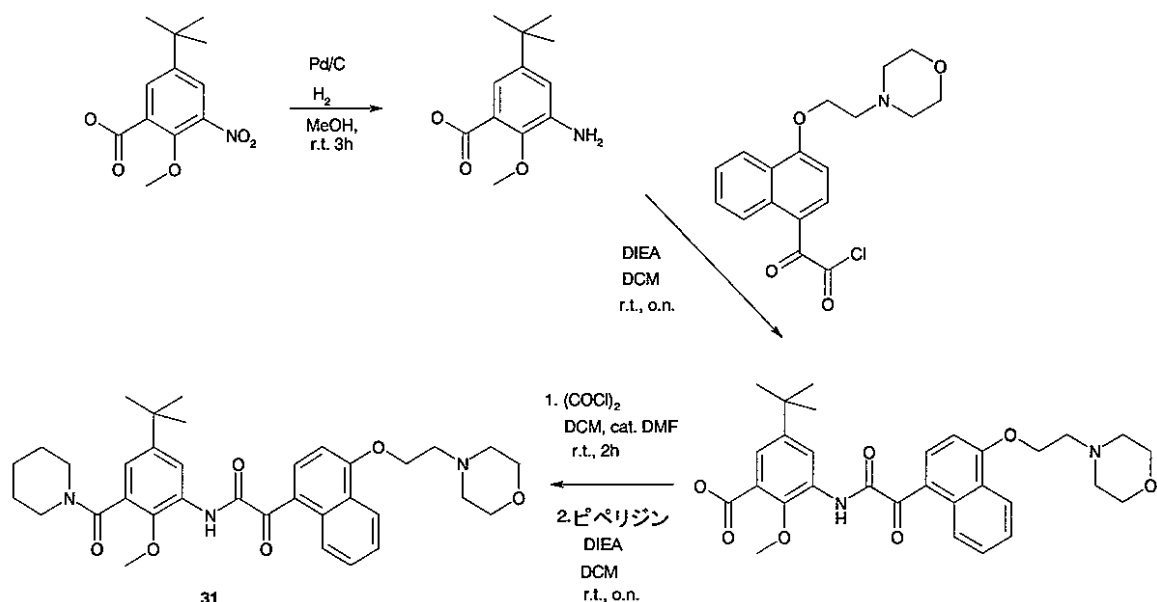
前の工程から得られた化合物 (584 mg, 2 mmol) を 30 mL MeOH 中の Pd/C および H₂ で室温で 3 時間還元した。濾過した後、メタノールを除去し、粗還元中間体を 25 mL DCM に溶解した。DIEA (1.0 mL, 6 mmol) を加え、次に酸塩化物 (2 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した後、DCM を反応液に加えた。有機層を水性炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラム精製 (ISCO Optix 7 x 12 g r am カラム) により精製して、948 mg の生成物を淡黄色泡状物として得た (収率: 82.6 %)。質量計算値 = 574. 質量実測値 = 574

【0324】

50

方法 b

【化 4 8】



【0325】

3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ安息香酸

5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ安息香酸 (1.5 mmol) MeOH中でPd/CおよびH₂で還元し、得られたアミンを酸塩化物 (1.5 mmol) とカップリングさせた。反応液を上述のようにして後処理し、カラム精製 (3 x 12 g シリカゲル) を行って、211 mg の目的とする化合物を得た。

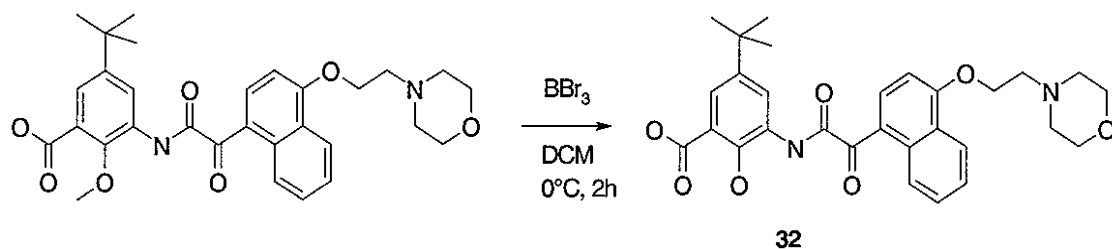
【0326】

N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (31)

26 mg (0.049 mmol) の上で得られた化合物を、0.5 mL DCM 中触媒量の DMF (室温, 2 h) の存在下で塩化オキサリル (54 μl, 0.5 mmol) と反応させて酸塩化物に変換した。溶媒を除去した後、粗酸塩化物を 1 mL DCM に溶解した。DIEA (0.2 mmol) を加え、次にピペリジン (0.1 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水性の後処理および LC-MS による精製の後、7.6 mg の純粋な生成物を得た。質量計算値 = 602. 質量実測値 = 602

【0327】

【化 4 9】



5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセチルアミノ}-安息香酸 (32)

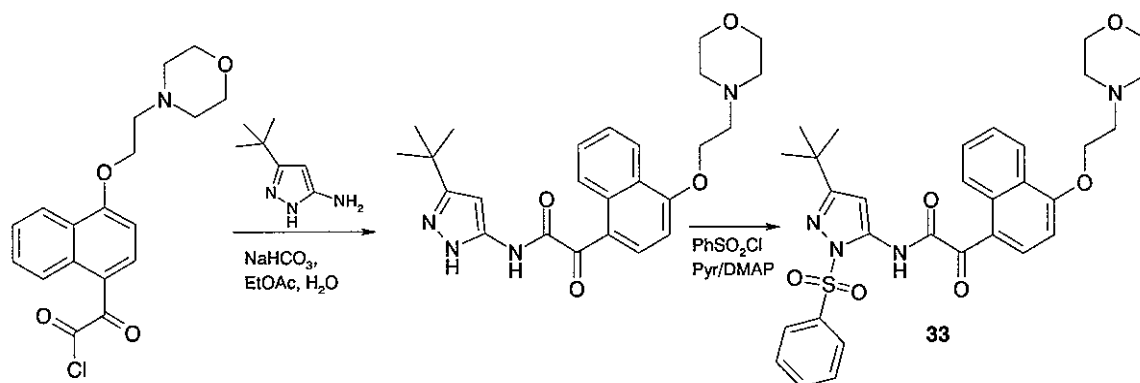
出発物質 (11 mg, 0.02 mmol) を 1 mL DCM に溶解した。DCM 中の BBr₃ の溶液 (0.1 mL, 1 M 溶液) を 0°C で加え、反応液を同じ温度に 2 時間維持した

後、水でクエンチした。水性炭酸水素ナトリウムで後処理し、LC-MSにより精製して、3.6mgの目的とする化合物を得た。質量計算値=521. 質量実測値=521

【0328】

ピラゾリル含有化合物の誘導化の一般的方法

【化50】



10

N-(5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-yl)-2-[4-(2-morpholinoethoxy)-1-naphthyl]-2-oxoacetamide

10mLEtOAc中の酸塩化物（先に記載されたようにして製造（695mg, 2mmol））の溶液に、2.5mLH₂O中の5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-ylアミン（278mg, 2mmol）およびNaHCO₃（504mg, 6mmol）を加えた。溶液を60℃で15時間撹拌した。層を分離し、有機層をカラムクロマトグラフィー（0-6%MeOH/DCM）により精製した。目的とする化合物を淡黄色油状物として51%収率で得た。質量計算値=450. 質量実測値=451

20

【0329】

N-(5-tert-butyl-2H-pyrazol-3-yl)-2-[4-(2-morpholinoethoxy)-1-naphthyl]-2-oxoacetamide (33)

上の反応で得られた化合物（17mg, 0.038mmol）を、ピリジン（1mL）中でDMAP（2mg）の存在下で60℃で塩化フェニルスルホニル（9.8μL, 0.076mmol）で15時間処理した。粗反応混合物を調製用LC/MSで精製して、3.1mgの標的物質を得た。質量計算値=591. 質量実測値=591

30

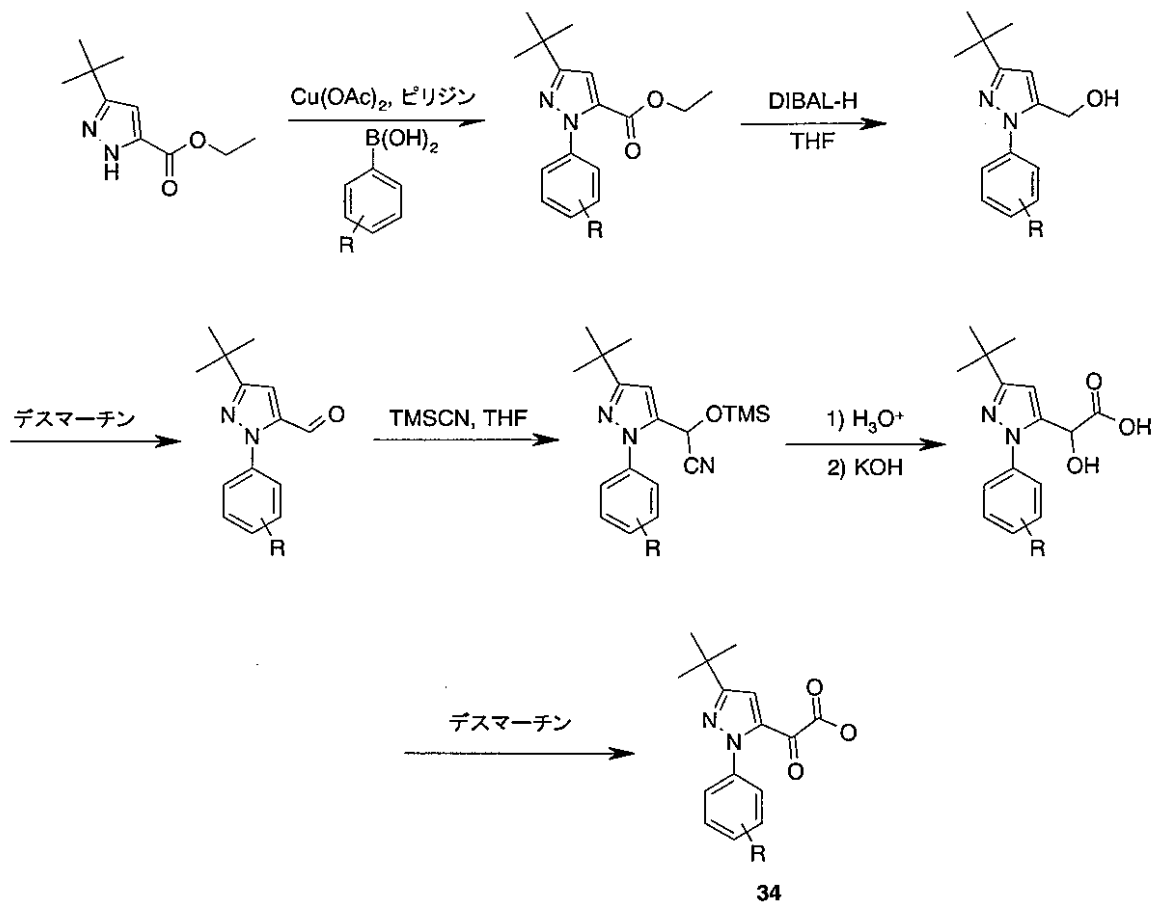
追加の誘導体、例えば、アミドおよびウレア誘導体は、本質的に同じ方法により製造した。

【0330】

アルファケートアミドの合成

方法B：2H-pyrazol-3-yl-oxoacetamide経由

【化 5 1】



【0331】

5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (R=Me)

25 mL DCM中の5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.5 g, 2.6 mmol) を入れて攪拌している丸底フラスコに、ピリジン (0.95 mL, 11.7 mmol), p-トリルボロン酸 (1.1 g, 8.1 mmol), Cu(OAc)₂ (0.75 g, 4.1 mmol) および4Aモレキュラーシーブ (0.75 g) を加えた。反応液を空气中で室温で14時間攪拌した。得られた混合物を珪藻土のパッドを通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、淡緑色固体を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(0.64 g, 83%) の所望の生成物を透明油状物 (0-50% EtOAc:ヘキサン/シリカゲル上) として得た。質量予測値=286。質量実測値=287

【0332】

(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-メタノール (R=Me)

オーブン乾燥し5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.64 g, 2.2 mmol) を入れた丸底フラスコに、無水THF (20 mL) を加え、次にDIBAL-H (0.96 mL, 4.9 mmol) を窒素下で滴加した。室温で30分間攪拌した後、反応液を100 mLジエチルエーテルで希釈し、5 mLメタノールでクエンチし、室温でさらに30分間攪拌した。得られたスラリーを5 g MgSO₄で処理し、珪藻土のパッドを通して濾過した。フィルターケーキを3×75 mLずつのエーテルで洗浄し、合わせた濾液を真空下で濃縮して、所望のアルコールを透明油状物 (0.515 g, 96%) として得た。さらなる精製は不要であった。質量予測値=244。質量実測値=245

【0333】

5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (R=Me)

(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-メタノール (0.515 g, 2.1 mmol) を入れたシンチレーションバイアルに 15 mL DCM を加え、次にデスマーチンペリオディナン (1.1 g, 2.52 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、30 mL 水を入れた分液ロートに注加した。層を分離し、水性層を 50 mL DCM でさらに 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、粗アルデヒドを得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0-50% EtOAc : ヘキサン, シリカゲル) により精製して、所望の生成物を透明油状物 (0.5 g, 97%) として得た。質量予測値 = 242. 質量実測値 = 243

10

【0334】

(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-トリメチルシラニルオキシ-アセトニトリル (R=Me)

オーブンで乾燥したフラスコで、5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド (0.5 g, 2.0 mmol) を無水 THF 中で 0 °C で窒素下で攪拌し、これに純粋な (neat) トリメチルシリルシアニド (0.29 mL, 2.2 mmol) を加え、次に 1 滴の n-ブチルリチウム (2.0 M, ヘキサン中) を加えた。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した後、室温に暖め、一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、生成物を粘稠な油状物として得た。さらなる精製は行わなかった。質量予測値 = 341. 質量実測値 = 342

20

【0335】

(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-ヒドロキシ-酢酸 (R=Me)

(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-トリメチルシラニルオキシ-アセトニトリルを入れた丸底フラスコに、100 mL 濃 HCl を加え、80 °C に加熱した。一晩加熱した後、反応液を 150 mL 水で希釈し、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。次に、残渣を約 75 mL のメタノールに再溶解し、KOH (0.45 g, 8 mmol) を加え、溶液を 2 時間還流した。次に、反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。反応残渣を入れたフラスコに数片の破碎氷を加え、1 N HCl で酸性にした。次に、混合物を 100 mL 水で希釈し、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、0.35 g (60%) の所望の生成物を得た。さらなる精製は行わなかった。質量予測値 = 288. 質量実測値 = 289

30

【0336】

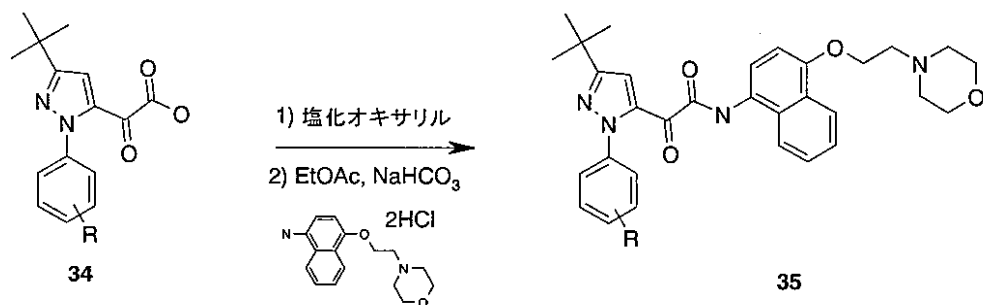
(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-オキソ-酢酸 (34, R=Me)

(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-ヒドロキシ-酢酸 (0.35 g, 1.2 mmol) を入れたシンチレーションバイアルに、15 mL DCM を加え、次にデスマーチン・ペルヨージナン (0.61 g, 1.44 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、30 mL の 0.5 M HCl を入れた分液漏斗に注加した。層を分離し、水性層を 50 mL DCM でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、真空下で濃縮して、所望の生成物を得た (純度 > 80%, NMR による)。さらなる精製は行わなかった。質量予測値 = 286. 質量実測値 = 287

40

【0337】

【化 5 2】



10

2-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)ナフタレン-1-イル]-2-オキソアセトアミド (35, R=Me) :

40 mL シンチレーションバイアル中の粗 (5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-オキソ酢酸 34 (0.4 g, 1.4 mmol) に、塩化オキサリル (5 mL) および 1 滴の DMF を加えた。懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた固体を EtOAc (10 mL) に溶解し、EtOAc (10 mL) / 50% NaHCO₃ (10 mL) に溶解した 4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルアミン (0.45 g, 1.2 mmol) に加え、室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、NaHCO₃ で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を除去して、暗褐色油状物を得た。この物質をカラムクロマトグラフィー (50-100% EtOAc / ヘキサン) により精製して、0.357 g (57%) の所望の化合物を黄色固体として得た。質量予測値 = 540。質量実測値 = 541

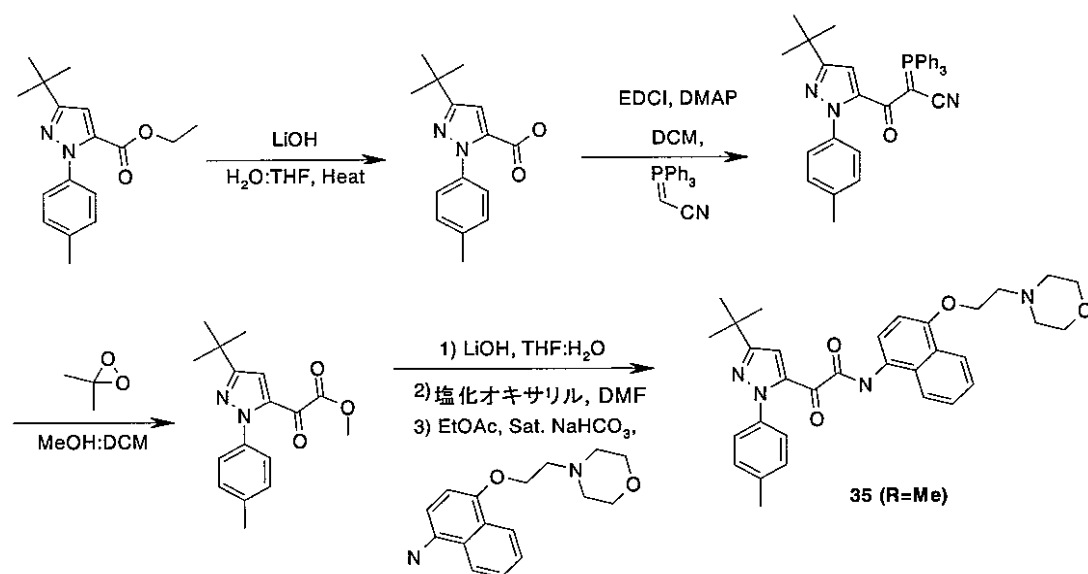
20

ーケトアミドの合成

【0338】

方法 C : 2H-ピラゾール-3-イル-3-オキソ-2-(トリフェニル-5-ホスファニリデン)-プロピオニトリル経由

【化 5 3】



30

40

【0339】

5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸

40 mL シンチレーションバイアル中の 5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.5 g, 1.75 mmol) に、2 mL THF および 2 mL 1 N LiOH を加えた。反応液を 50 °C で 1 時間加熱した後、反応

50

混合物を真空下で濃縮し、粗残渣を5 mL 1 N HClで希釈した。次に反応物スラリーをDCM (3 x 25 mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン (10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。得られた溶液を真空下で濃縮して、所望の生成物 (0.432 g, 96%) を>95%純度で得た。単離された物質はさらに精製せずに用いた。

【0340】

3-(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-オキソ-2-(トリフェニル-5-ホスファニリデン)-プロピオニトリル

5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.432 g, 1.67 mmol)を入れた丸底フラスコに、50 mL DCMを加え、次に(トリフェニル-15-ホスファニリデン)-アセトニトリル (0.635 g, 2.0 mmol), EDCI (0.394 g, 2.0 mmol) およびDMAP (0.024 g, 0.2 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0-20% EtOAc:DCM/シリカゲル)で精製して、所望の生成物を白色粉体として得た (0.722 g, 81%)。

【0341】

(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル:

3-(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-オキソ-2-(トリフェニル-15-ホスファニリデン)-プロピオニトリル (0.722 g, 1.3 mmol)を入れた100 mL丸底フラスコに25 mL DCMおよび25 mLメタノールを加えた。出発物質を溶媒混合物に完全に溶解させた後、ジメチルジオキシラン (25 mL, 0.1 M, アセトン中)を反応液に加えた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0-20% EtOAc:DCM/シリカゲル)により精製して、所望のケト-エステルを白色固体として得た (0.359 g, 92%)。

【0342】

2-(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド (35, R=Me)

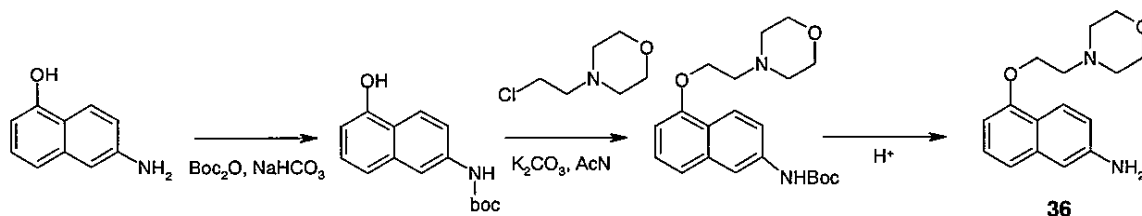
40 mLシンチレーションバイアル中の(5-tert-ブチル-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-オキソ-酢酸メチルエステル (0.359 g, 1.19 mmol)に2 mL THFおよび2 mL 1 N LiOHを加えた。反応液を50℃で1時間加熱した後、反応混合物を真空下で濃縮し、粗残渣を5 mL 1 N HClで希釈した。次に反応スラリーをDCM (3 x 25 mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン (10 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。得られた溶液を真空下で濃縮して、所望の酸を得た。

【0343】

次にそのままの酸を最少量のDCM (約2 mL)に溶解し、塩化オキサリル (5 mL)を加え、次に1滴のDMFを加えた。懸濁液を室温で1時間攪拌し、次に真空下で濃縮した。得られた固体をEtOAc (10 mL)に溶解し、EtOAc (10 mL)/50% NaHCO₃ (10 mL)に溶解した4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルアミン (0.41 g, 1.2 mmol)に加え、室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、NaHCO₃で洗浄した。水性層を30 mL EtOAcでさらに2回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で可塑し、濾過し、溶媒を真空下で除去して、暗褐色油状物を得た。この物質をカラムクロマトグラフィー (0-100% EtOAc/DCM)により精製して、0.250 g (47%)の所望の化合物を黄色固体として得た。

【0344】

【化54】



6-Boc-アミノ-ナフタレン-1-オール

6-アミノ-ナフタレン-1-オール (5 g, 31.4 mmol) を 50 mL 0.5 N NaHCO₃ および 50 mL EtOAc に懸濁した。Boc₂O (6.85 g, 31.4 mmol) を加え、反応混合物を 60 °C で一晩撹拌した。出発物質は完全に変換された。溶媒層を分離し、有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、留去して、標的物質を得た。

【0345】

[6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

上で得られた化合物 (8.14 g, 31.4 mmol) を 100 mL AcN に溶解し、4-(2-クロロ-エチル)-モルホリン (5.80 g, 34.5 mmol) および K₂CO₃ (15.6 g, 0.11 mol) を加えた。反応液を 75 °C で一晩撹拌した。混合物を濾過し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 15/1) により精製して、0.51 g の標的生成物を得た。質量計算値 = 372. 質量実測値 = 372

【0346】

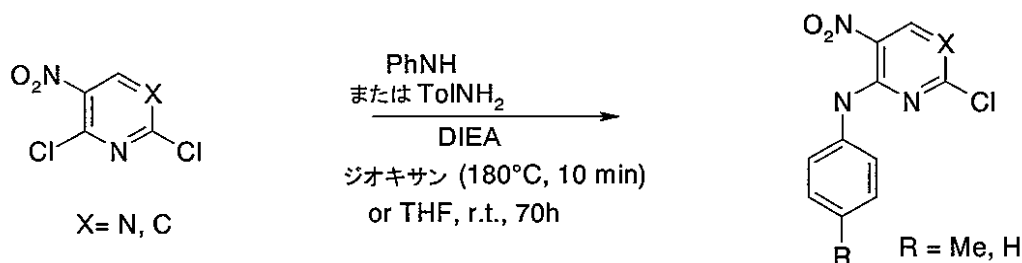
6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル-Boc-アミン (36)

Boc 保護物質 (1 g, 2.7 mmol) を 95% TFA/DCM/Et₃SiH 中で室温で数日間撹拌した。留去した後、目的物質を得た。質量計算値 = 272. 質量実測値 = 272

【0347】

実施例 4-イミダゾロノピリジンおよびイミダゾロノピリミジンの合成

【化55】



2, 6-ジクロロ-ニトロ-ピリジンまたは 2, 4-ジクロロピリミジンは、上述のスキームに示されるように、かつ方法 A および B に記載されるようにして、DIEA の存在下で、マイクロ波中で (ジオキサン, 180 °C, 10 分間) または室温で (THF, 70 h), 種々のアミンとカップリングさせることができる。

【0348】

方法 A :

(6-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-フェニル-アミン

3 mL ジオキサン中の 2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン (386 mg, 2 mmol), アニリン (182 μL, 2 mmol) および DIEA (419 μL, 2.4 mmol) の混合物をマイクロ波で 180 °C で 10 分間加熱した。溶媒を除去した後、残渣を 3 mL DCM に溶解し、シリカゲルカラム精製を行って、308 mg (収率 61.7%) の

(6-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-フェニルアミンを得た。質量計算値=249. 質量実測値=250

【0349】

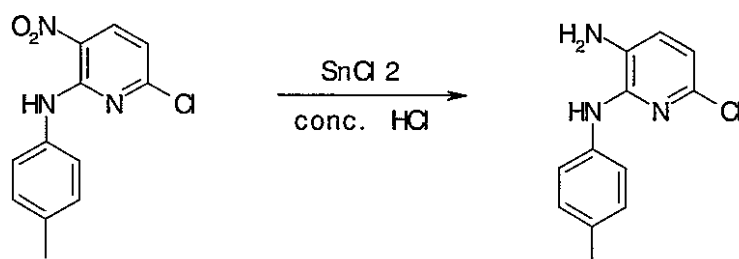
方法B:

(6-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イル)-フェニルアミン

10 mL THF中の2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(772 mg, 4 mmol), アニリン(364 μ L, 4 mmol)およびDIEA(838 μ L, 24.8 mmol)の混合物を室温で70時間攪拌した。溶媒を除去した後, 残渣をDCMに溶解し, シリカゲルカラム精製を行って, 735 mg (収率74%)の標題化合物を得た。LC-MS: 質量計算値=249. 質量実測値=250

【0350】

【化56】

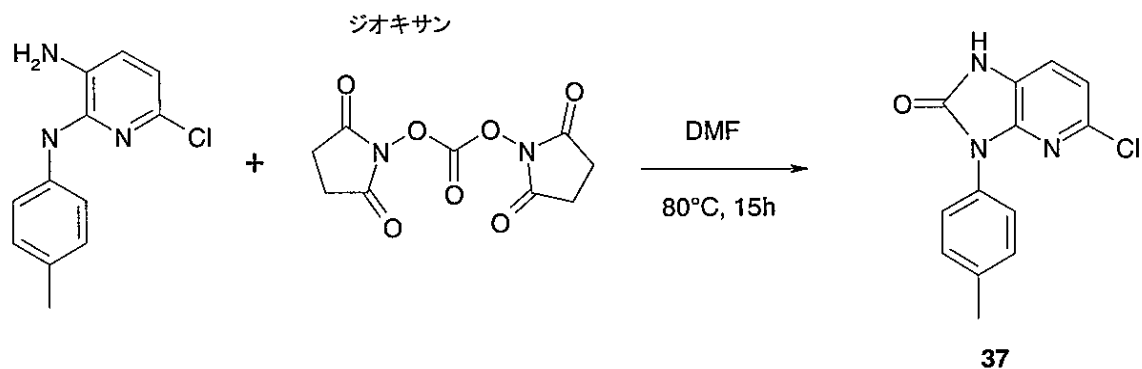


3-アミノ-6-クロロ-ピリジン-2-イル-p-トリルアミン

4 mL 濃 HCl 中の6-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-イル-p-トリルアミン(527 mg, 2 mmol)および塩化スズ(II)二水和物(2.72 g, 12 mmol)の混合物を90°Cで2時間加熱した。冷却した後, 黄色懸濁液を酢酸エチルで希釈し, 水性 K_2CO_3 で0°Cで激しくすることにより処理して, pH 10とした。乳濁液を5 x 30 mL EtOAcで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥した。蒸発させて, 479 mg (収率: 定量的)の標題化合物を得, これはLC-MSにより純粋であり, さらに精製することなく次の反応に用いた。質量計算値=233. 質量実測値=234

【0351】

【化57】



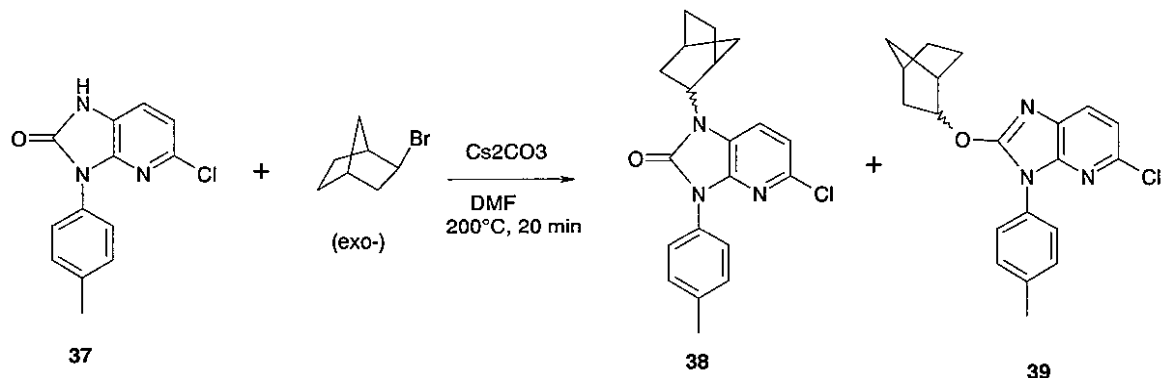
5-クロロ-3-p-トリル-1, 3-ジヒドロイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-オン(37)

10 mL DMF中の3-アミノ-6-クロロ-ピリジン-2-イル-p-トリルアミン(470 mg, 2 mmol)およびDSC(768 mg, 3 mmol)の混合物を80°Cで15時間加熱した。冷却した後, 赤色溶液をEtOAcで希釈し, 飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回, 水で2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し, 蒸発させて, 540 mg (定量的収率)のピンク色固体を得た。TLCは, 単一のスポットを示した($R_f=0.32$, DCM/MeOH(15:1)中)。LC-MS分析は, 化合物が純粋であることを示し, これをそのまま次の工程で用いた。質量計算値=259. 質量実測値

= 260

【0352】

【化58】



10

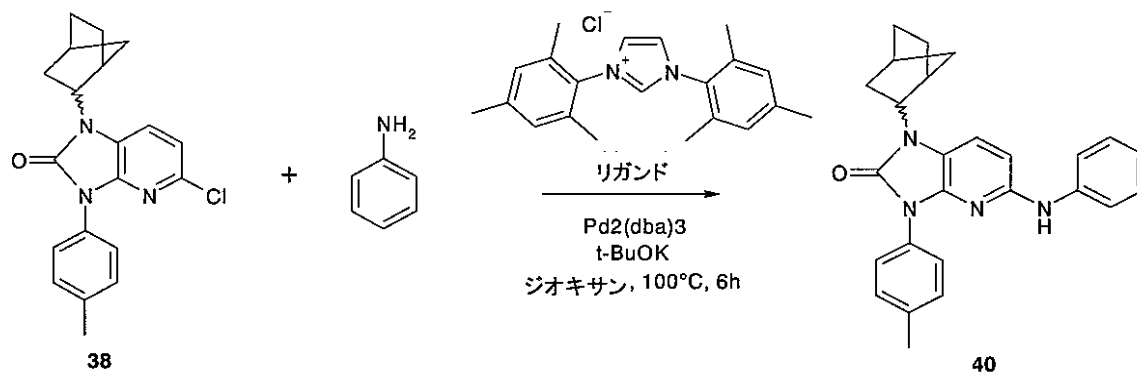
1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-クロロ-3-p-トリル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(38)および2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ)-5-クロロ-3-p-トリル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(39)

1. 5 mL DMF中の5-クロロ-3-p-トリル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(52 mg, 0.2 mmol), エキソ-2-ブromノルボルナン(103 μ L, 0.8 mmol)およびCs₂CO₃(195 mg, 0.6 mmol)の混合物をマイクロ波で200°Cで20分間加熱した。濾過した後、濾液をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機相を濃縮し、残渣を最小量のDCMに溶解し、シリカゲルカラム精製を行って、21.2 mg(収率:30%)の1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-クロロ-3-p-トリル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(R_f=0.60, DCM中)および6.2 mg(収率:9%)の2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ)-5-クロロ-3-p-トリル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン(R_f=0.49, DCM中)を得た。質量計算値=353. 質量実測値=354

20

【0353】

【化59】



40

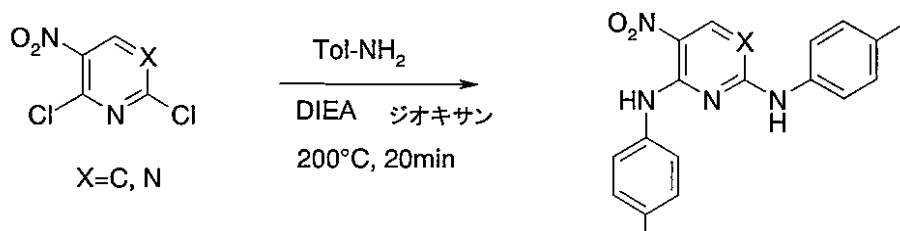
1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-フェニルアミノ-3-p-トリル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(40)

1 mL ジオキサン中の1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-クロロ-3-p-トリル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン(19 mg, 0.054 mmol), 15 μ L(0.16 mmol) アニリン, リガンド(5.1 mg, 0.015 mmol), Pd₂(dba)₃(6.9 mg, 0.0075 mmol), t-BuOK(56 mg, 0.162 mmol)の混合物を100°Cで6時間加熱した。調製用LC-MSにより、3.2 mgの標題化合物のTFA塩を得た。質量計算値=410. 質量実測値=411

50

【0354】

【化60】



2, 6-ビス (p-トリルアミノ) - 3-ニトロピリジン (X=C)

3 mL ジオキサン中の 2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン (193 mg, 1 mmol), p-トリルアミン (236 mg, 2.2 mmol) および DIEA (524 μ L, 3 mmol) の混合物を, マイクロ波中で 200 $^\circ$ C で 20 分間攪拌した。溶媒を除去した後, 残渣をクロロホルムに溶解し, シリカゲルカラム精製を行って, 291 mg (収率: 87%) の標題化合物を得た。質量計算値 = 334. 質量実測値 = 335

10

【0355】

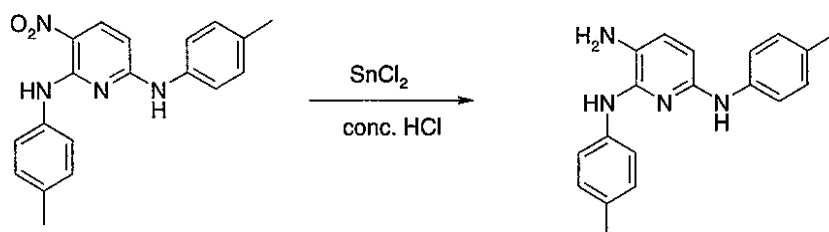
2, 6-ビス (p-トリルアミノ) - 3-ニトロピリミジン (X=N)

3 mL ジオキサン中の 2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリミジン (194 mg, 1 mmol), p-トリルアミン (236 mg, 2.2 mmol) および DIEA (524 μ L, 3 mmol) の混合物を マイクロ波中で 200 $^\circ$ C で 20 分間攪拌した。溶媒を除去した後, 残渣をクロロホルムに溶解し, シリカゲルカラム精製を行って, 319 mg (収率: 95%) の標題化合物を得た。質量計算値 = 335. 質量実測値 = 336

20

【0356】

【化61】



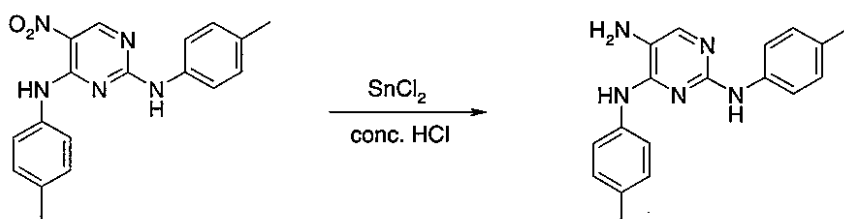
30

3-アミノ-2, 6-(ビス-p-トリルアミノ)-ピリジン

3 mL 濃 HCl 中の 2, 6-ビス (p-トリルアミノ) - 3-ニトロピリジン (288 mg, 0.86 mmol) および 塩化スズ (II) 二水和物 (1.25 g, 5.5 mmol) の混合物を 90 $^\circ$ C で 2 時間加熱した。冷却した後, 懸濁液を酢酸エチルで希釈し, 水性 K₂CO₃ で 0 $^\circ$ C で激しく攪拌しながら処理して, pH 10 とした。乳濁液を 5 x 30 mL EtOAc で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥した。蒸発させて, 254 mg (収率: 97%) の標題化合物を得た。これは, LC-MS により純粋であり, 精製することなく次の反応で用いた。質量計算値 = 304. 質量実測値 = 305

【0357】

【化62】



40

3-アミノ-2, 6-(ビス-p-トリルアミノ)-ピリミジン

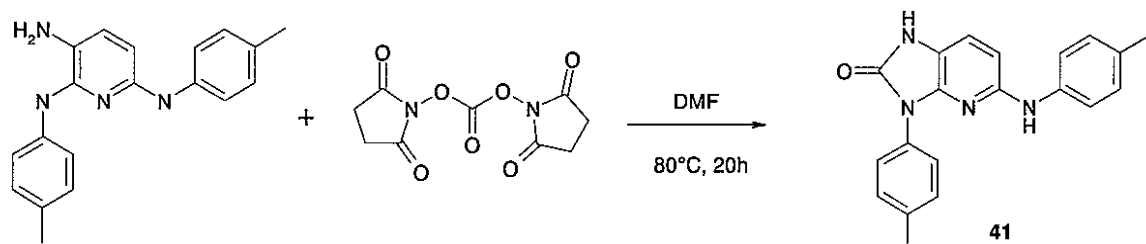
2, 6-ビス (p-トリルアミノ) - 3-ニトロピリミジンを先の方法で記載したように処理して, 標題化合物を得た。これは LC-MS により純粋であり, 精製せずに次の

50

反応に用いた。質量計算値 = 305. 質量実測値 = 306

【0358】

【化63】



10

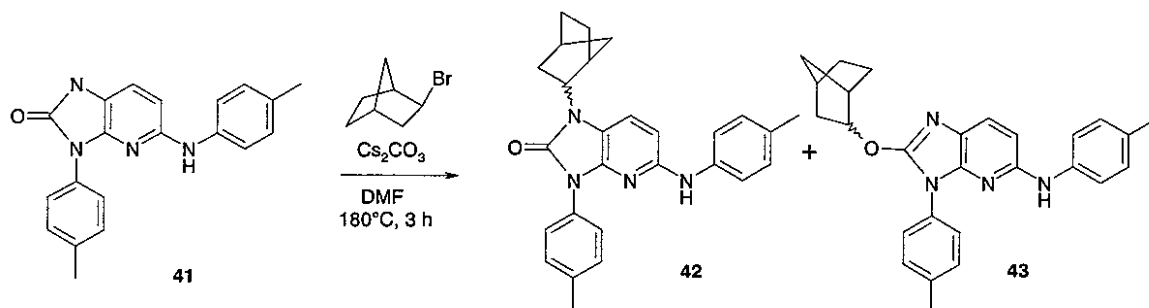
3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (41)

6 mL DMF中の3-アミノ-2,6-(ビス-p-トリルアミノ)-ピリジン (254 mg, 0.84 mmol) および DSC (323 mg, 1.26 mmol) の混合物を 80°C で 20 時間加熱した。冷却した後、赤色溶液を EtOAc で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回、水で 2 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラム精製を行って、266 mg (収率: 96%) の標題化合物を得た。LC-MS: 質量計算値 = 330. 質量実測値 = 331

【0359】

【化64】

20



1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (42) および [2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ)-3-p-トリル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-p-トリル-アミン (43)

30

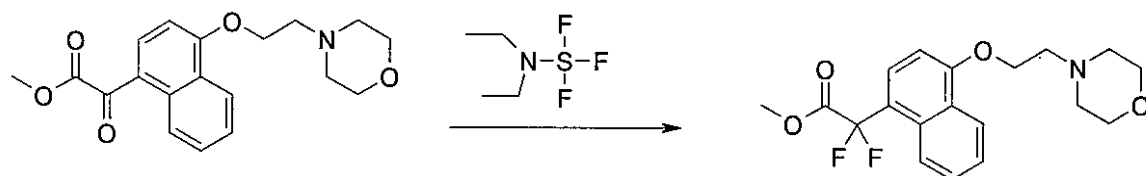
0.5 mL DMF中の3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (33 mg, 0.1 mmol), エキソ-2-ブロモノルボルナン (19 μL, 0.15 mmol) および Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol) の混合物を 180°C で 3 時間加熱した。冷却した後、EtOAc を加え、有機層を水で洗浄した。有機相を濃縮し、残渣を最小量の DCM に溶解し、シリカゲルカラム精製を行って、13.4 mg (収率: 32%) の 1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン (Rf = 0.44, DCM 中) および 4.8 mg (収率: 11%) の [2-(ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルオキシ)-3-p-トリル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-イル]-p-トリル-アミン (Rf = 0.27, DCM 中) を得た。

40

【0360】

実施例 5: ジフルオロ酢酸誘導体の一般的方法

【化 6 5】



12

44

ジフルオロ- [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-酢酸メチルエステル (44)

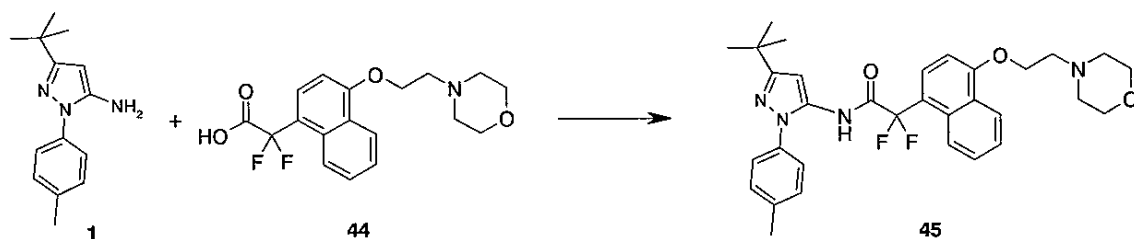
10

CH_2Cl_2 (20 mL) 中のケトエチルエステル 12 (0.618 g, 1.80 mmol) の溶液に、三フッ化ジエチルアミノイオウ (1.70 mL, 13.8 mmol) および EtOH (3 滴) を加えた。溶液を室温で 3 日間攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 で中和し、 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒を除去した。粗物質を調製用 LCMS で精製して、70 mg (10% 収率) を油状物として得た。質量予測値 = 365. 質量実測値 = 366

【0361】

【化 6 6】

20



N-(5-tert-ブチル-2-ピリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド (45)

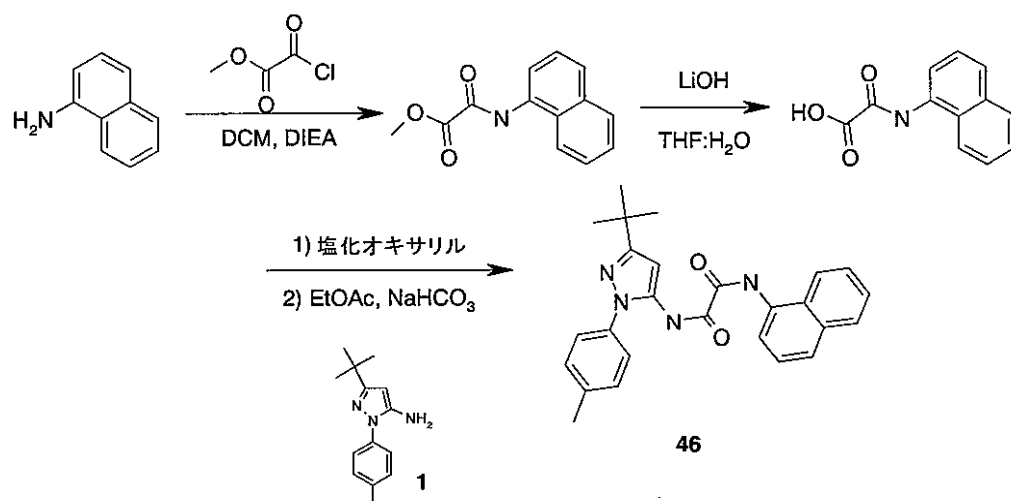
30

ジフルオロメチルエステル 44 を、先に記載されるようにして、サポニン化し、酸塩化物に変換し、カップリングさせた。質量予測値 = 562. 質量実測値 = 563

【0362】

実施例 6：ジアミド誘導体の合成

【化 6 7】



40

50

N-ナフタレン-1-イル-オキサラミン酸メチルエステル

DCM (5 mL) 中で攪拌した1-ナフチルアミン (0.1 g, 0.68 mmol) が
入った丸底フラスコに、DIEA (0.18 mL, 1.02 mmol) およびクロロオ
キソ酢酸メチルエステル (0.068 mL, 0.748 mmol) を加えた。混合物を
室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムに注加し、層を分離した。
水性層を3×15 mL DCMでさらに2回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し
、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、褐色固体を得た。粗物質をフラッシュクロマ
トグラフィー (0-50% EtOAc : ヘキサン, シリカゲル上) により精製して、所望
の生成物 (0.14 g, 90%) を灰白色固体として得た。質量予測値 = 229. 質量実
測値 = 230

10

【0363】

N-ナフタレン-1-イル-オキサラミン酸

THF (2 mL) 中で攪拌したN-ナフタレン-1-イル-オキサラミン酸メチルエス
テル (0.14 g, 0.61 mmol) に2 mLの1N水酸化リチウム溶液を加えた。反
応液を50℃に加熱し、2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、黄色残渣
を得、これを1N HClで酸性にした。得られた混合物をDCM (3×50 mL) で抽出
し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質をフラッシュクロ
マトグラフィー (0-20% MeOH : DCM, シリカゲル) により精製して、所望の生
成物 (0.128 g, 98%) を粘稠な油状物として得た。質量予測値 = 215. 質量実
測値 = 216

20

【0364】

N-(5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル)-N'-
ナフタレン-1-イル-オキサラミド (46)

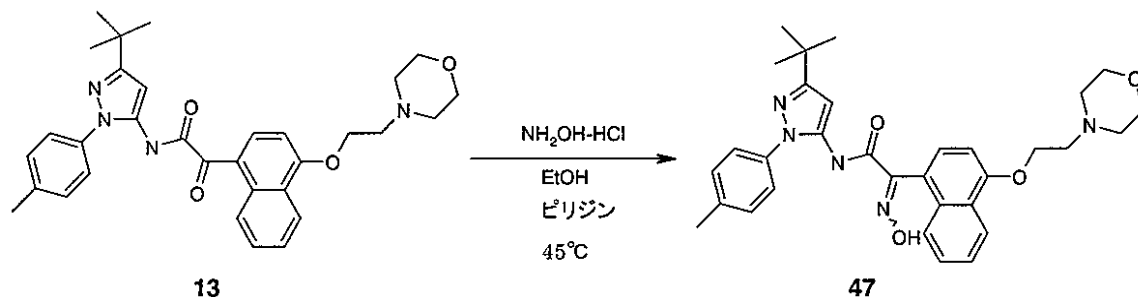
DCM (5 mL) 中のN-ナフタレン-1-イル-オキサラミン酸 (0.128 g, 0.
6 mmol) を入れて攪拌している丸底フラスコに、ジイソプロピルカルボジイミド (0.
09 g, 0.72 mmol) およびDIEA (0.19 mL, 1.08 mmol) を
加えた。反応液を室温で一晩攪拌し、10 mL 飽和 NaHCO₃ でクエンチした。層を分
離し、水性層を2×25 mL DCMでさらに2回抽出した。合わせた有機相をブラインで
洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮して、褐色油状物を得た。粗混合物をフラッ
ッシュクロマトグラフィー (50-100 EtOAc : ヘキサン, シリカゲル) により精製
して、所望の生成物 (184 g, 72%) を灰白色固体として得た。質量予測値 = 426
。質量実測値 = 427

30

【0365】

実施例7：オキシム誘導体の形成の一般的方法

【化68】



40

N-(5-tert-ブチル-2-pトリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒ
ドロキシイミノ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1
-イル]-アセトアミド (47)

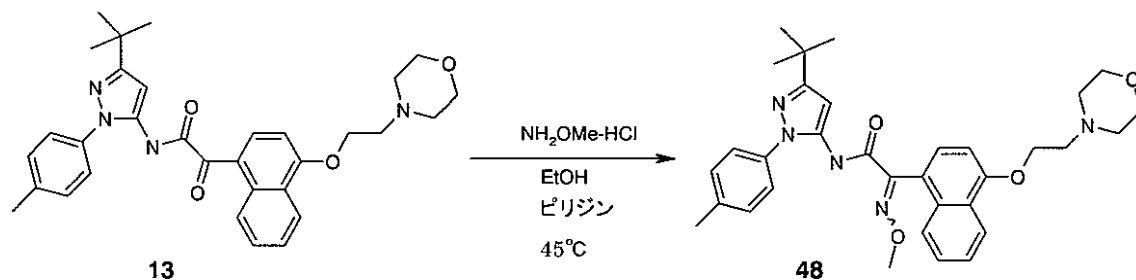
化合物13 (10 mg, 0.018 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸 (50 e
qv., 0.92 mmol, 64 mg) を2 mLのEtOHに溶解した。ピリジン (0.
1 mL) を加え、混合物を45℃で12時間攪拌した。次に溶媒を真空下で除去し、粗固
体をLCMSにより精製して、6 mgの白色固体を得た (58%収率; 異性体の混合物)

50

。質量予測値＝555．質量実測値＝556

【0366】

【化69】



10

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシイミノ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド (48)

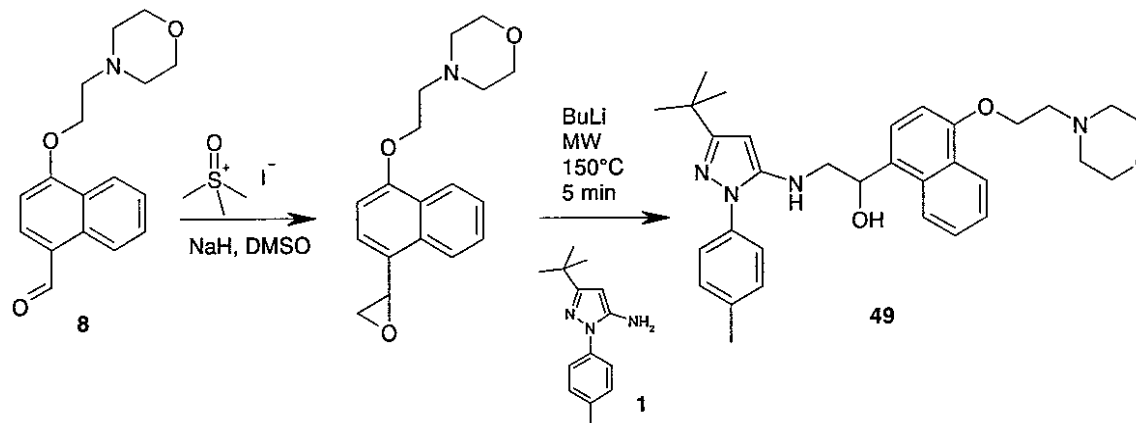
化合物13 (10mg, 0.018mmol) およびメトシアミン塩酸 (50equiv, 0.92mmol, 77mg) を2mLのEtOHに溶解した。ピリジン (0.1mL) を加え、混合物を45℃で12時間攪拌した。次に溶媒を真空下で除去し、粗固体をLCMSにより精製して、8mgの白色固体を得た (76%収率; 異性体の混合物)。質量予測値＝569．質量実測値＝570

20

【0367】

実施例8

【化70】



30

4-(モルホリン-4-イル-エチルオキシ)-1-ナフチルエポキシド

DMSO (1mL) 中のNaH (24mg, 1.0mmol) の懸濁液に、ヨウ化トリメチルスルホキシニウム (220mg, 1.0mmol) を加えた。H₂の発生が止まった後、DMSO (0.5mL) 中のアルデヒド8 (285mg, 1.0mmol) の溶液を加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物をH₂Oで希釈し、Et₂Oで抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO₄) し、回転蒸発させて、黄色油状物を得、これをさらに精製することなく次の工程で用いた。質量予測値＝299．質量実測値＝300

40

【0368】

N-(5-tert-ブチル-2-パートリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-エチルアミン (49)

1, 4-ジオキサン (2mL) 中の5-アミノ-3-tert-ブチル-1-(4メチルフェニル)ピラゾール (1) (50mg, 0.2mmol) の溶液に、n-BuLi (0.1mL, 0.2mmol, 2.0M, シクロヘキサン中) を20℃でN₂下で加えた。先の反応で得られた化合物の溶液にDMF (1mL) を加え、褐色混合物をマイクロ波で15

50

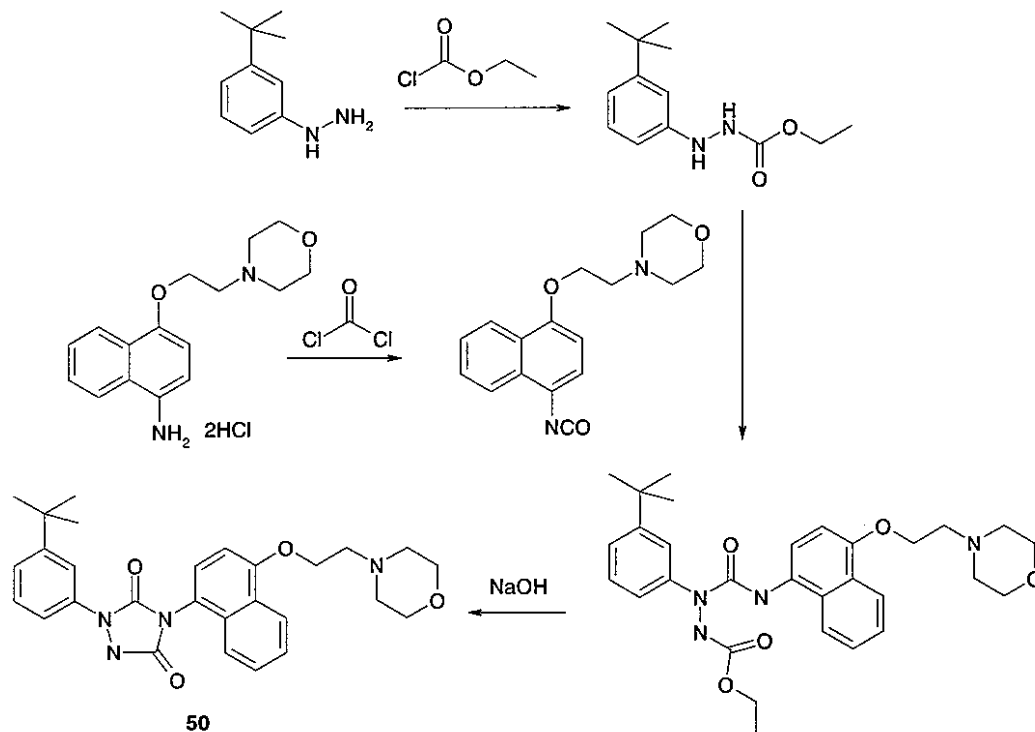
0℃で5分間加熱した。混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄し、有機層を乾燥(MgSO_4)し、回転蒸発させて、褐色油状物を得、これを調製用LC-MSで精製して、標題化合物(8.3mg, 8%)を黄色ワックス状固体として得た。質量計算値=528. 質量実測値=529

【0369】

実施例9-トリアゾリジンジオン誘導体の合成

経路A:

【化71】



N'-(3-tert-ブチルフェニル)-ヒドラジンカルボン酸エチルエステル

3-tert-ブチルヒドラジン塩酸(600mg, 3mmol)を15mL DCMに溶解し、DIEA(1.7mL, 10mmol)を加え、次にクロロギ酸エチル(3mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に水性炭酸水素ナトリウムによる後処理を行った。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、ISCOカラム(4x12g)で精製して、437mgの生成物を褐色油状物として得た。

【0370】

1-(3-tert-ブチルフェニル)-4-[4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)-ナフタレン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン(50)

塩化4-(2-N-モルホリノエトキシ)ナフチルアミンジヒドロ(70mg, 0.2mmol)を4mL DCMと4mL 飽和 NaHCO_3 溶液との冷却(0℃)混合物に溶解した。攪拌を停止した。0.36mLのトルエン中約20%ホスゲンをDCM層に加えた後、激しい攪拌を再開した。反応を0℃で30分間続けた。有機層を分離し、水性層をDCMで1回抽出した。合わせた有機層を蒸発させた。1mL DCM中のN'-(3-tert-ブチルフェニル)-ヒドラジンカルボン酸エチルエステル(47mg, 0.2mmol)の溶液をこの粗イソシアネートに加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去した後、残渣をDMSOに溶解し、調製用LC-MSで精製して、8.4mgの目的とする化合物を得た。

【0371】

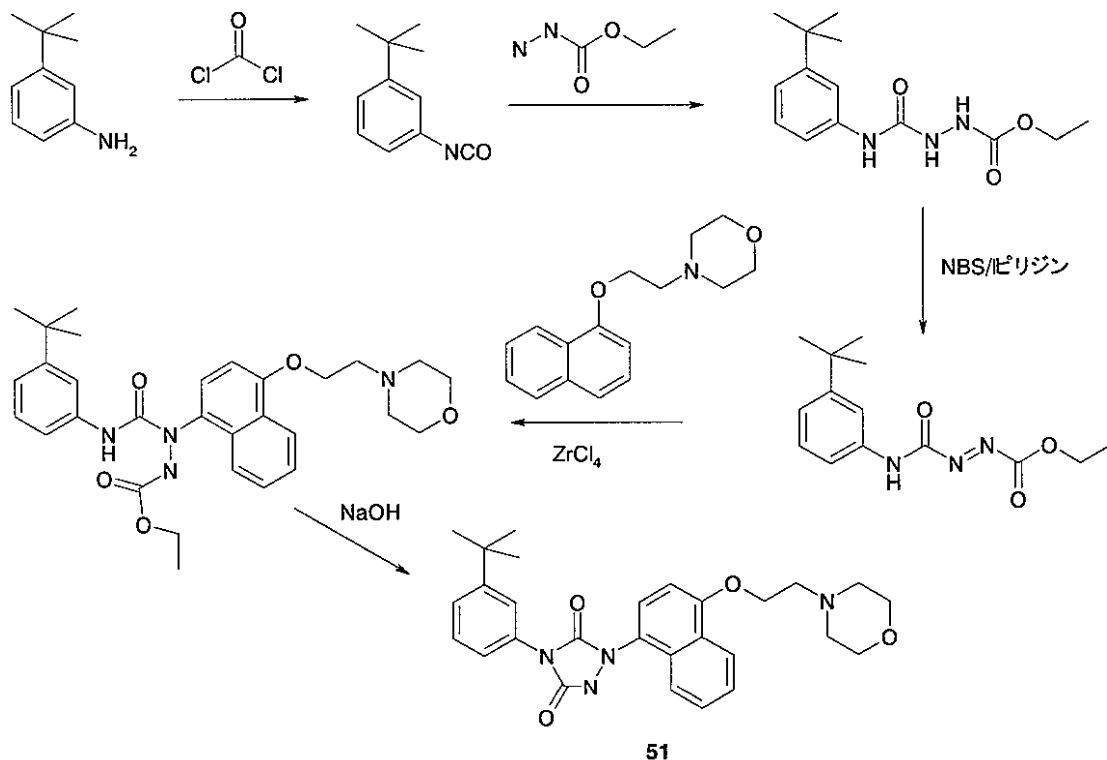
前の工程で得られた化合物(8.4mg, 0.016mmol)を1mL EtOHに溶解し、0.2mL 水中のNaOH(2mg, 0.05mmol)の溶液を加えた。得られ

た混合物を室温で2時間攪拌した後、濃HClで中和してpH4とした。粗物質を調製用LC-MSで精製して、6mgの最終生成物を得た。

【0372】

経路B:

【化72】



1-tert-ブチル-3-イソシアナト-ベンゼン

3-tert-ブチル-アニリン (150mg, 1mmol) を上述のようにしてイソシアネートに変換し、次に4mL DCMに溶解した。ヒドラゼート (104mg, 1mmol) を加え、反応を室温で一晩続けた。調製用LC-MS精製により、181mgの目的とする化合物を白色固体として得た。

【0373】

エチル2-[(トリルアミノ)カルボニル]ヒドラジンカルボキシレート

NBS (121mg, 0.68mmol) を3mL DCMおよび105μl ピリジン中の1-tert-ブチル-3-イソシアナト-ベンゼン (181mg, 0.65mmol) の攪拌した懸濁液に室温に加えた。さらに2時間攪拌した後、2mLの水を加え、次に1mL濃HClを加えた。有機相を分離し、3mL水中のNa₂S₂O₃ (65mg) の溶液、飽和NaHCO₃および水で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮して、182mgの目的とする化合物を淡赤色の粘稠な油状物として得た。

【0374】

4-(3-tert-ブチル-フェニル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン (51)

上で得られた化合物 (55mg, 0.2mmol) および1-(2-モルホリノエトキシ)-ナフタレン (51mg, 0.2mmol) の1.5mL DCM中の冷溶液を、0.5mL DCM中のZrCl₄の攪拌懸濁液に-30℃で滴加した。反応を-30℃で45分間続けた後、室温まで暖め、1mLの水を加えて反応をクエンチした。飽和NaHCO₃で中和した。有機相を分離し、水性相をDCMで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮し、調製用LC-MS精製に供して、22.8mgの目的とする化合物

を得た。

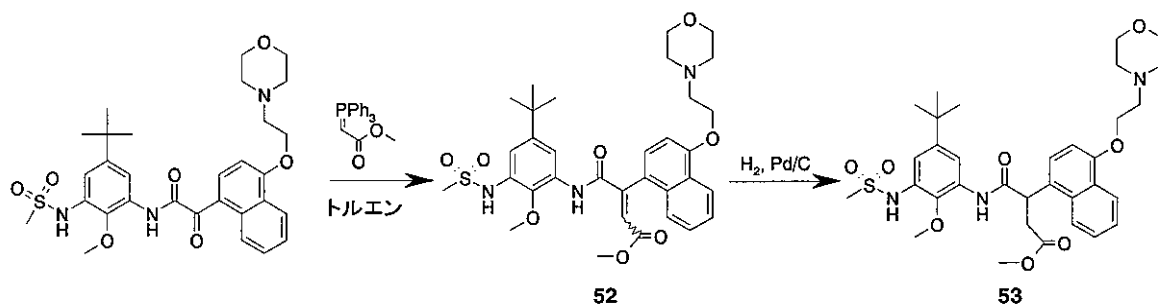
【0375】

上で得られた化合物 (22.8 mg, 0.43 mmol) を 2 mL EtOH に溶解した。0.4 mL 水中の NaOH (4 mg, 1 mmol) の溶液を加えた。室温で 2 時間撹拌した後、反応混合物を濃 HCl (pH = 4 まで) で中和し、直接調製用 LC-MS 精製に供して、7 mg の最終生成物を得た。

【0376】

実施例 10

【化 7 3】



N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-コハク酸メチルエステル (52)

トルエン中で撹拌したケトアミド (13b) (250 mg, 0.43 mmol) にイリド (156 mg, 0.52 mmol) および 2 滴のジイソプロピルエチルアミンを加えた。反応系を密封し、100℃で一晩加熱した。反応液を室温に冷却し、真空下で濃縮した。粗残渣を LCMS により精製して、2 つの異性体を独立して白色固体として単離した (105 mg, 84%)。両方の異性体を次の工程に用いた。

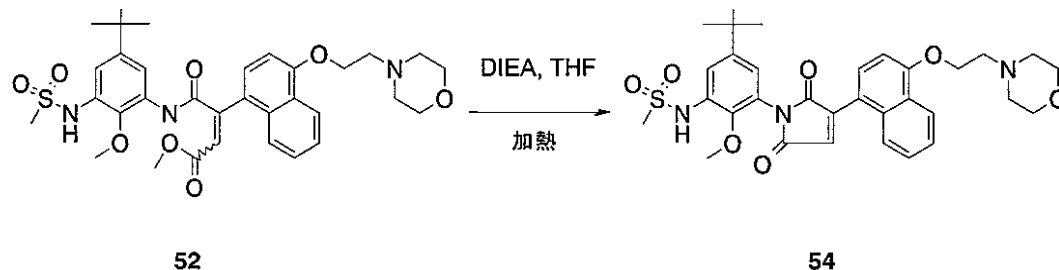
【0377】

N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-コハク酸メチルエステル (53)

酢酸エチルおよび上述の反応で得られたコハク酸 (75 mg, 0.12 mmol) を入れた 50 mL 丸底フラスコに窒素を 5 分間撒布した。得られた溶液を窒素下に置き、10% Pd/C (10 モル%) で処理した。次に雰囲気風船により水素に交換し、反応液を室温で 16 時間撹拌した。得られた溶液をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体 (65 mg) として 87% 収率で得た。

【0378】

【化 7 4】



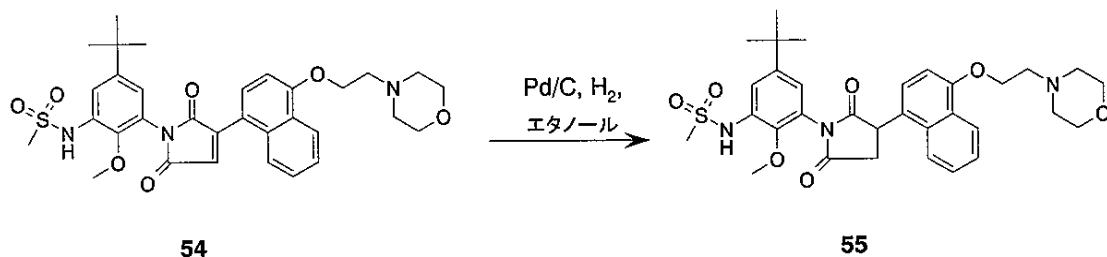
N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロピロール-1-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド (54)

40 mL シンチレーションバイアルに 3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホ

ニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アクリル酸メチルエステル 51 (25 mg, 0.04 mmol), DIEA (13.6 mL, 0.08 mmol), および 5 mL THFを入れた。反応液を 80 °C に加熱し, 16 時間攪拌した。得られた反応混合物を真空下で濃縮し, 粗残渣を逆相調製用 LC-MS により精製して, (10.2 mg, 39%) の所望の化合物を得た。質量計算値 = 607. 質量実測値 = 608

【0379】

【化75】



10

N-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-2,5-dioxaspiro[3.5]non-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide (55)

20 mL シンチレーションバイアルに N-(5-tert-butyl-2-methoxy-3-{3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-naphthalen-1-yl]-2,5-dioxaspiro[3.5]non-1-yl}-phenyl)-methanesulfonamide (28 mg, 0.046 mmol), 5 mL エタノール, および Pd/C (15 mg, 10 mol%) を入れた。バイアルを膜で密封し, 反応混合物をハウス窒素で 10 分間パージした。次に, 得られた溶液を風船からの水素ガスで 5 分間パージした。風船に水素ガスを再充填した後, 反応液を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液をセライトのパッドを通して濾過し, 真空下で濃縮して, 所望の生成物 (27 mg, 100%) を得た。質量計算値 = 610. 質量実測値 = 611

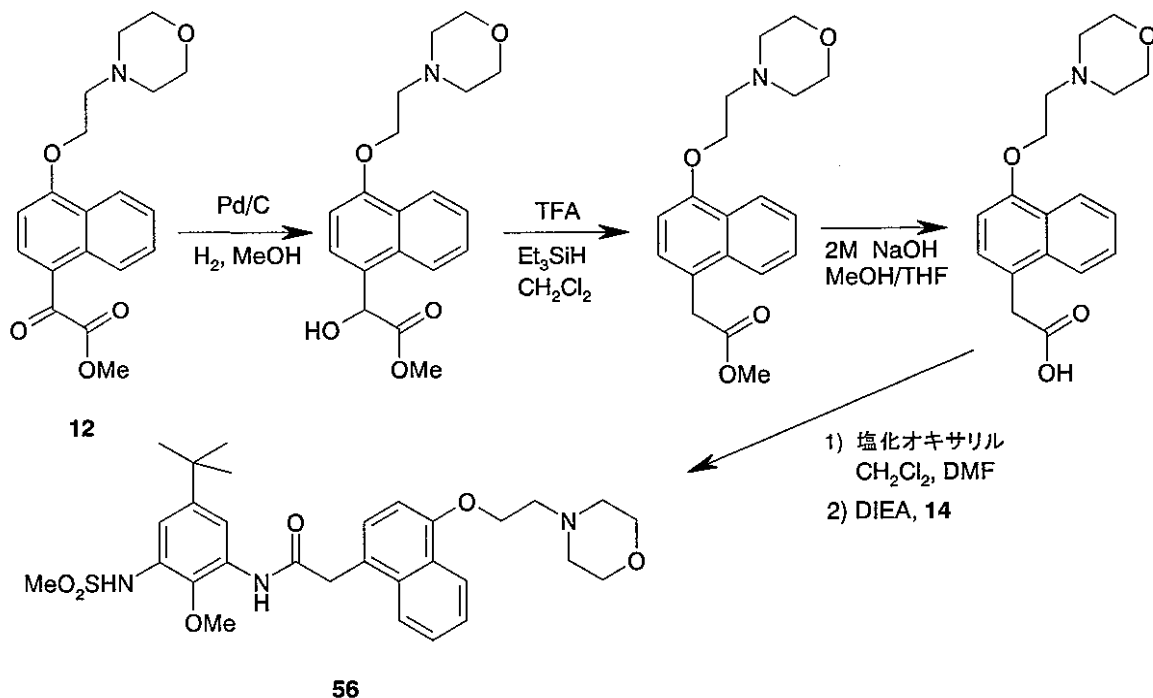
【0380】

実施例 11

20

30

【化 7 6】



ヒドロキシー [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -酢酸メチルエステル

MeOH (10 mL) 中の 12 (1 g, 2.9 mmol) の溶液に, Pd/C (10 wt %) を加え, 混合物を室温で H₂ 雰囲気下で攪拌した。反応終了後 (LCMS によりモニター), 混合物をセライトを通して濾過し, 濾液を蒸発させて, 黄色油状物を得, これは放置すると固化した。質量計算値 = 345. 質量実測値 = 345

【0381】

[4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -酢酸

黄色固体 (0.5 g) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解した。この溶液に, TFA (10 mL) および Et₃SiH (10 当量, 30 mmol) を加え, 混合物を室温で反応が完了するまで攪拌した (さらに 10 当量の Et₃SiH を加えた後, LCMS により判定)。溶媒を留去し, 残渣をヘキサン中で破碎した。沈殿した生成物を濾過し, ヘキサンで洗浄し, 真空下で乾燥し, MeOH/THF (1:1, 10 mL) 中に取り出した。この溶液に, 2M NaOH (2.2 mL) を加え, 混合物を室温で 4 時間攪拌した。混合物を 6M HCl で中和し, 蒸発させて, 褐色残渣を得た。残渣を再び最小量の MeOH 中に加え, 残留 NaCl から濾過した。溶媒を留去し, 酸を真空下で 50 °C で乾燥した。質量計算値 = 315. 質量実測値 = 315

【0382】

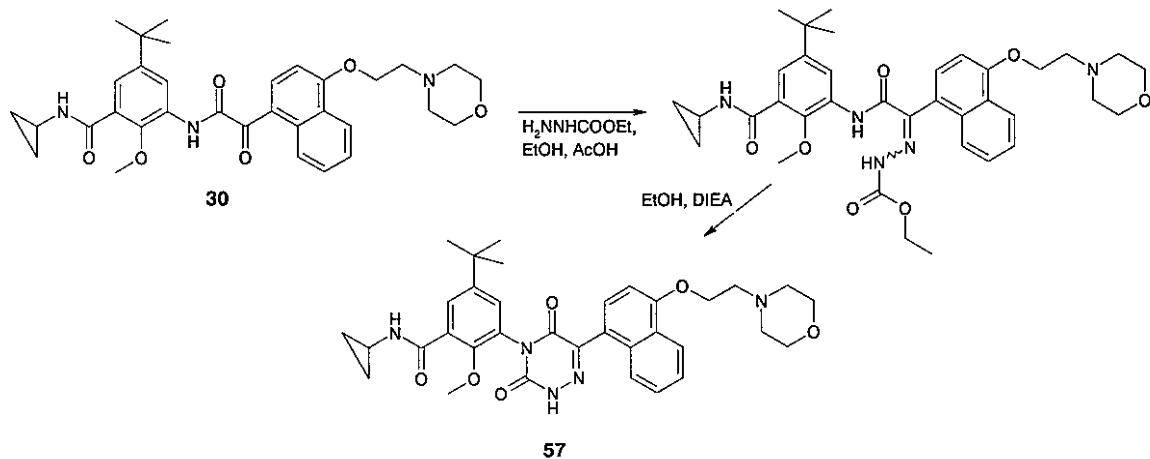
N- (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシフェニル) -2- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -ナフタレン-1-イル] -アセトアミド (56)

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の酸の懸濁液に, 塩化オキサリル (10 当量) および 1 滴の DMF を加えた。混合物はガスを発生して急速に透明になり, これを室温で 4 時間攪拌した。溶媒を留去して, 泡状残渣を得, これを真空下で乾燥し, 再び CH₂Cl₂ (5 mL) 中に加えた。この溶液に, DIEA (3 当量) および 14 (1.2 当量) を加え, 混合物を室温で 60 時間攪拌した。褐色溶液を H₂O で洗浄し, 乾燥し (MgSO₄), 蒸発させた。褐色残渣を EtOAc を溶出剤として用いるシリカカラムクロマトグラフィーで精製して, 最終生成物を淡黄色固体として得た。質量計算値 = 569. 質量実測値 = 569

【0383】

実施例 12

【化 77】



10

N' - { (5-tert-butyl-3-sec-butylcarbamoyl-2-methoxyphenylcarbamoyl) - [4-(2-morpholino-4-ylethoxy)-naphthalen-1-yl] - methylene } - hydrazinecarboxylic acid ethyl ester

化合物 30 (44 mg, 0.077 mmol) を EtOH (1 mL) に溶解し、ヒドラジンカルボン酸エチルエステル (24 mg, 0.231 mmol) および 1 滴の AcOH を加えた。反応混合物を 120 °C で 15 時間撹拌した後、粗混合物を LC/MS により精製した。異性体を分離し、所望の異性体を取り出して次の工程に用いた。質量計算値 = 660. 質量実測値 = 660

20

【0384】

5-tert-butyl-N-cyclopropyl-2-methoxy-3-{6-[4-(2-morpholino-4-ylethoxy)-naphthalen-1-yl]-3,5-dioxo-2,5-dihydro-3H-1,2,4-triazin-4-yl}-benzamide (57)

先の工程で得られた化合物 (約 8 mg, 0.1 mmol) を EtOH に溶解し、DIEA (0.1 mL, 0.6 mmol) を加えた。混合物を 120 °C で一晩撹拌し、次に LC/MS により精製して、2.5 mg の標的生成物を得た。質量計算値 = 614. 質量実測値 = 614

30

【0385】

実施例 13: THP 細胞における TNFα 産生の阻害

サイトカイン産生の阻害は、リポ多糖類刺激 THP-1 細胞において TNFα の阻害を測定することにより観測することができる (Prichett et al. J. Inflammation, 1995, 45, 97 を参照)。THP-1 細胞 (ATCC TIB 202, American Type Culture Collection, Rockville, MD) は、ATCC により示唆されるように、10% ウシ胎児血清、10 mM Hepes, 1 mM ビルビン酸ナトリウム、4.5 g/L グルコースおよび 0.05 mM 2-メルカプトエタノールを含む RPMI 1640 培地中で、37 °C, 5% CO₂ で維持した。アッセイのためには、細胞および化合物を 1% ウシ胎児血清を除く上述の培地 (アッセイ培地) で希釈した。試験化合物の DMSO 中保存物をアッセイ培地で最終アッセイ濃度の 6 倍に希釈し、アッセイ中の最終 DMSO 濃度を 0.3% とした。96 ウェル組織培養プレートに THP-1 細胞を 1 × 10⁵ / ウェルで播種した。希釈した化合物 (または DMSO 対照) を加え、細胞とともに 37 °C, 5% CO₂ で 30 分間プレインキュベートした後、LPS (Sigma) を最終濃度 1 μg/mL で加えた。次に、細胞を 37 °C / 5% CO₂ で 18-20 時間インキュベートした。アッセイは、プレートを室温で 10 分間遠心分離することによりアッセイを終了した。上清を除去して清浄な培養プレートに入れ、アリコートを取り出して、市販の ELISA キット (R&D Systems #DY210, Minneapolis, MN) により TNFα を分析した。データは

40

50

、Graphpad Software (San Diego, CA) のPRISM4ソフトウェアを用いる非線形回帰により分析した。計算した IC_{50} は、最大TNF α 産生の50%の低下を引き起こす試験化合物の濃度である。

【0386】

実施例14

表1は、実施例1-13の方法を用いて製造した本発明の化合物の一覧を示す。各化合物は、LC-MSにより分析し、予測された分子イオンを示した。表1のそれぞれの化合物は、TNF α ELISAアッセイ（実施例13）で試験して、活性を有することが認められ、このうちいくつかの化合物はこのアッセイで10 μ M未満の IC_{50} を有していた。

【0387】

【表 1】

表1

化合物 番号	化合物名	MW 計算値
2	1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	373
7	3-tert-ブチル-5-フェニル-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	330
13	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541
15	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	584
17	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	634
22	N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	576
23	N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	491
24	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	505
26	N-(5-tert-ブチル-3-クロロ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	525
28	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	559
29	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	575

【 0 3 8 8 】

【表 2】

30	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	574
31	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(ピペリジン-1-カルボニル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	602
32	5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-安息香酸	521
33	N-(2-ベンゼンスルホニル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	591
35	2-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541
40	1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-5-フェニルアミノ-3-p-トリル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	411
41	3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	330
42	1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-3-p-トリル-5-p-トリルアミノ-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	425
45	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2,2-ジフルオロ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	563
46	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-N'-ナフタレン-1-イル-オキサリルアミド	427
47	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	556
48	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-メトキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	570
49	2-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノ)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-エタノール	529

【表 3】

50	1-(3-tert-ブチル-フェニル)-4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン	489
51	4-(3-tert-ブチル-フェニル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン	489
52	(E)-3-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アクリル酸 メチル エステル	640
54	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド	608
55	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド	610
56	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	570
57	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	632
58	3-tert-ブチル-1-p-トリル-5-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	398
59	1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド	530
60	N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-2-(2,4,6-トリメチル-フェニル)-アセトアミド	447
61	1-フェニル-シクロプロパンカルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	373
62	N-[5-tert-ブチル-2-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	563

【表 4】

63	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	491
64	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセトアミド	485
65	N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-ベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	589
66	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	605
67	4-[(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-メチル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	455
68	N-[3-(ベンゼンスルホニル-カルバモイルメチル-アミノ)-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル]-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソ-アセトアミド	574
69	N-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	452
70	N-(5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-コハク酸 メチル エステル	656
71	2-(2-ベンジル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541
72	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	590
73	5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アミド	533
74	2-(3-ブromo-4-メトキシ-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド	456
75	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[3-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-アセトアミド	495

【表 5】

76	(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-(2,2-ジメチル-プロピル)-アミン	299
77	2-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド	454
78	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	543
79	N-[5-tert-ブチル-2-(4-スルファモイル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	606
80	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(1-ナフタレン-1-イル-3,5-ジオキソ-[1,2,4]トリアゾリジン-4-イル)-ベンズアミド	432
81	2-(4-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド	414
82	5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-[2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ]-ベンズアミド	520
83	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	444
84	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	631
85	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	484
86	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	498
87	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-[2-(1-オキソ-1 λ^4 -チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	573

【表 6】

88	5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフエン-2-カルボン酸 メチル エステル	540
89	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	607
90	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-[2-((2R,6R)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	569
91	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	512
92	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	618
93	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	599
94	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	538
95	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-[2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ]-ベンズアミド	475
96	4-tert-ブチル-N-[4-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ベンズアミド	431
97	N-(2-アセチル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	493
98	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-3-[2-ヒドラゾノ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ]-2-メトキシ-ベンズアミド	588
99	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-プロピオンアミド	408

10

20

30

40

【表 7】

100	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-フェニル-アセトアミド	361
101	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドラゾノ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	598
102	2,3-ジヒドロ-インドール-1-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	374
103	N-(3,4-ジメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	433
104	N-(5-tert-ブチル-2-シクロヘキシル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	533
105	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド	383
106	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン-3-イル-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	439
107	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	467
108	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	570
109	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-[2-(3-オキソ-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-エチル]-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	552
110	5-tert-ブチル-N-エチル-2-メトキシ-3-[2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ]-ベンズアミド	463
111	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-[4-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	538
112	5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ベンズアミド	570
113	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-N-m-トリル-アセトアミド	299
114	N-(2,5-ジメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	433

【表 8】

115	ピロリジン-1-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-アミド	603
116	2-(4-ブromo-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	376
117	N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-{4-[2-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ナフタレン-1-イル}-アセトアミド	589
118	5-tert-ブチル-3-[1-(2,3-ジメチル-フェニル)-3,5-ジオキソ-[1,2,4]トリアゾリジン-4-イル]-2-メトキシ-ベンズアミド	410
119	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ナフタレン-2-イル-アセトアミド	398
120	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	534
121	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシ-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-プロピオンアミド	472
122	5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルメチル]-3-ニトロ-ベンズアミド	522
123	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-ベンズアミド	610
124	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,5-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド	383
125	N-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	562
126	N'-[1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボキサミド	522

【表 9】

127	N-[2-(4-アミノ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	544
128	5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-メトキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 アミド	539
129	エタンスルホン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル}-フェニル)-アミド	622
130	5-tert-ブチル-N-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	588
131	5-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	391
132	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(2-メトキシ-アセチルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	578
133	7-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-9-p-トリル-2-p-トリルアミノ-7,9-ジヒドロ-プリン-8-オン	426
134	N-(5-tert-ブチル-2-イソプロポキシ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	612
135	N-[5-tert-ブチル-2-(3,4-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	555
136	3-tert-ブチル-1-(3,4-ジクロロ-フェニル)-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	385
137	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-(2-チオモルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	557

【表 10】

138	5-ニトロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	368
139	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	591
140	1-(2-アミノ-4-tert-ブチル-6-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-ピリジニウム	554
141	N-(5-tert-ブチル-2-イソプロポキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	519
142	N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2,5-ビス-トリフルオロメチル-ベンズアミド	512
143	2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	508
144	N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	556
145	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ]-ベンズアミド	434
146	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-フェニル-アセトアミド	361
147	5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-(2-メトキシ-エチル)-3-[2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ]-ベンズアミド	592
148	(E)-3-(5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アクリル酸 メチル エステル	654
149	1-イソプロピル-3-フェニル-5-フェニルアミノ-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	344
150	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	501
151	2-(2-ベンジル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	556

【表 1 1】

152	2-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	491
153	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,4-ジメトキシ-フェニル)-アセトアミド	408
154	(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸 メチル エステル	564
155	3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸 アダマンタン-1-イルアミド	628
156	3-tert-ブチル-5-フェニル-1-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	384
157	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2,4,5-トリオキソ-イミダゾリジン-1-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド	625
158	3-tert-ブチル-1-(3-クロロ-フェニル)-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	351
159	5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 アミド	510
160	2-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	543
161	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-{4-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エチル]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド	553
162	N-(5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	451
163	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	598

【 0 3 9 8 】

【表 1 2】

164	3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチルアミド	550
165	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-(2,3-ジクロロフェニル)-3'-(カルバミン酸 エチル エステル)-ウレア	428
166	2-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	440
167	3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸 アミド	494
168	N-アリル-5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	574
169	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[(Z)-メトキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	481
170	3-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ピロール-2,5-ジオン	489
171	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	480
172	3-tert-ブチル-5-o-トリル-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	344
173	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(E)-ヒドロキシイミノ]-2-フェニル-アセトアミド	376
174	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセトアミド	313
175	N-(3-アセチルアミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	548
176	1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-アミド	417
177	5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-ニトロ-ベンズアミド	508

【表 1 3】

178	5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 アミド	575
179	N-[3-(4-アセチル-ピペラジン-1-カルボニル)-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	645
180	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	515
181	N-(5-tert-ブチル-4-メチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	570
182	2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-(2-フェニル-シクロプロピル)-アセトアミド	445
183	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	499
184	N-(5-tert-ブチル-2,3-ジメトキシ-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	536
185	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2-クロロ-フェニル)-アセトアミド	382
186	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	538
187	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド	444
188	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	539
189	N-(4-tert-ブチル-6-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	531

【表 1 4】

190	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-o-トリル-アセトアミド	361
191	5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-ホルホルン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 メチルアミド	539
192	N-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-ホルホルン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	596
193	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-{4-[2-((2R,6S)-2,6-ジメチル-ホルホルン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド	569
194	3-tert-ブチル-1,5-ジフェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	316
195	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エチル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	506
196	3-tert-ブチル-5-(3-クロロ-フェニル)-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	365
197	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-フェニルメタンスルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-ホルホルン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	660
198	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピリジン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	533
199	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-(4-{2-[(ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-4-イルオキシ}-ナフタレン-1-イル)-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	603
200	N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-ホルホルン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	561
201	5-メトキシ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	403

【表 15】

202	N-[5-tert-ブチル-2-(6-クロロ-ピリダジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	563
203	N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541
204	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	377
205	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	623
206	[(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-メタンスルホニル-アミノ]-酢酸 エチル エステル	670
207	N-(5-tert-ブチル-4-メチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	570
208	N-[5-tert-ブチル-2-(2,5-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	596
209	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-[1,4]オキサゼパン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	555
210	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ベンズアミド)-3-(4-メトキシ-フェニル)-3'-(カルバミン酸 エチル エステル)-ウレア	459
211	N-[5-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	444
212	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-ベンズアミド	368
213	N-(2-ブロモ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	551

【表 1 6】

214	3-イソプロピル-5-フェニル-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	316
215	3,5-ジ-tert-ブチル-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	310
216	5-tert-ブチル-N-シクロペンチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	602
217	2-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	559
218	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-アセトアミド	391
219	1,3-ジ-tert-ブチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	296
220	4-(4-ブromo-ナフタレン-1-イル)-1-(3-tert-ブチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン	438
221	N-[5-tert-ブチル-2-(モルホリン-4-カルボニル)-チオフェン-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	580
222	3-tert-ブチル-5-(3-メトキシ-フェニル)-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	360
223	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541
224	1-tert-ブチル-5-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルアミノ]-3-p-トリル-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	552
225	2-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	560

【表 17】

226	5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸 [4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルメチル]-アミド	527
227	2-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	545
228	5-tert-ブチル-N-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-3-[2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ]-ベンズアミド	489
229	N-[5-tert-ブチル-3-(3,3-ジエチル-ウレイド)-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	605
230	N-[5-tert-ブチル-2-(4-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	545
231	N-(2-ベンジル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541
232	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	583
233	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	632
234	(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ]-フェニル)-カルバミン酸 イソプロピルエステル	592
235	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	540
236	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	633
237	4-(3-tert-ブチル-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール-5-イル)-2-メトキシ-フェノール	376

【表 18】

238	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アセトアミド	416
239	N-[3-(3-アリル-ウレイド)-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	589
240	5-tert-ブチル-N,N-ジエチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	590
241	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-[1,4]オキサゼパン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	598
242	N-(3-tert-ブチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	461
243	5-tert-ブチル-N-エチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-ベンズアミド	548
244	N-[5-tert-ブチル-2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	542
245	N-[5-tert-ブチル-2-(4-ウレイド-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	585
246	N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	499
247	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-[4-(2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	539
248	N-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	559
249	インダゾール-1-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	373

【表 19】

250	N-[3,5-ビス-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	575
251	1-ベンジル-3-tert-ブチル-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	330
252	2-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ニトロ-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	536
253	4-{2-[4-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イルオキシ]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸エチル エステル	655
254	2-ヒドロキシ-N-(5-イソプロピル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	529
255	1-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-3-フェニル-5-フェニルアミノ-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	396
256	N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	555
257	N-[5-tert-ブチル-3-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	591
258	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-3H-[1,2,4]トリアジン-4-イル}-フェニル)-メタンスルホンアミド	624
259	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	465
260	(R)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセトアミド	363
261	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	542

【表 20】

262	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	465
263	N-[2-(3-アミノ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	544
264	2-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	561
265	1,5-ジフェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	260
266	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	484
267	N-(5-tert-ブチル-3-{2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-エチルアミノ}-2-メトキシ-フェニル)-メタン スルホンアミド	622
268	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-ベンズアミド	368
269	N-(5-tert-ブチル-2-エトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	505
270	(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸 2-メトキシ-エチル エステル	608
271	(R)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド	377
272	2-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	543
273	2-アミノ-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド	413

【表 2 1】

274	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アクリルアミド	582
275	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	522
276	N-(4-ブロモ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	551
277	4-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-1-(3-tert-ブチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン	415
278	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[8-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	618
279	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-クロロ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	533
280	5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフエン-2-カルボン酸 ジメチルアミド	538
281	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	493
282	N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	507
283	1-ベンゾイル-3-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-ウレア	326
284	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(Z)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	648
285	3-tert-ブチル-5-(3-フルオロ-フェニル)-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	348
286	2-[3-ブロモ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド	556
287	2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	507

【表 2 2】

288	N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-ベンゼンスルホニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	625
289	(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 p-トリル エステル	363
290	N-(5-tert-ブチル-2-ジエチルアミノ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	625
291	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	527
292	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセトアミド	513
293	プロパン-1-スルホン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3,5-ジオキソ-[1,2,4]トリアゾリジン-1-イル}-フェニル)-アミド	640
294	3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルメチル]-ベンズアミド	492
295	2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	472
296	4-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-6-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2H-[1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン	505
297	N-[5-tert-ブチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	595
298	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	619
299	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-フェニル-アセトアミド	347

【表 2 3】

300	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	662
301	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	612
302	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	428
303	3-tert-ブチル-1-シクロヘキシル-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	322
304	3-tert-ブチル-5-(4-フルオロ-フェニル)-1-p-トリル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	348
305	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[4-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3,5-ジオキソ-[1,2,4]トリアゾリジン-1-イル]-フェニル)-メタンスルホンアミド	612
306	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-[2-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	538
307	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-[4-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	547
308	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	603
309	N-[5-tert-ブチル-2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	605
310	2-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-2,5-ジヒドロ-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	425
311	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-イミダゾール-1-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	565

【表 2 4】

312	N-[5-tert-ブチル-2-(3,5-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	555
313	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	589
314	N-{5-tert-ブチル-3-[カルバモイルメチル-(プロパン-1-スルホニル)-アミノ]-2-メトキシ-フェニル}-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソ-アセトアミド	540
315	N'-[1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(Z)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	551
316	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-ベンズアミド	560
317	N-[5-tert-ブチル-2-(3-ニトロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	572
318	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[3-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-オキソ-アセトアミド	525
319	N-(3-ベンゼンスルホニルアミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	646
320	3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸 シクロヘキシルアミド	576
321	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(2,2,2-トリフルオロ-エタンスルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	652
322	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-カルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	620
323	5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-ベンズアミド	584

【表 2 5】

324	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	393
325	(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸 2-ジメチルアミノ-エチル エステル	621
326	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[7-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	602
327	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	500
328	3-tert-ブチル-1-(4-クロロ-フェニル)-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	351
329	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセトアミド	365
330	2-[5-tert-ブチル-2-(3,4-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	570
331	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセトアミド	352
332	N-[5-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	557
333	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	564
334	N-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	507
335	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[2,3-ジクロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-オキソ-アセトアミド	603
336	N-(3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	542

【表 2 6】

337	4-{2-[4-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イル]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸 エチル エステル	596
338	(1-ベンジル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミン	436
339	N-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	533
340	N-(5-tert-ブチル-2-ナフタレン-1-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	577
341	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	540
342	4-{2-[4-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イルオキシ]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸 エチル エステル	612
343	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	583
344	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド	458
345	4-フェニル-ピペリジン-4-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-アミド	367
346	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-ベンズアミド	520
347	N-[2-(4-アセチル-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	569
348	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	582
349	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,3-ジフルオロ-フェニル)-アセトアミド	383
350	N-[5-tert-ブチル-3-(カルバモイルメチル-メタンスルホニル-アミノ)-2-メトキシ-フェニル]-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソ-アセトアミド	512

【表 27】

351	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[2-メチル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-オキソ-アセトアミド	429
352	N-[2-(4-アミノ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	542
353	(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸 フェニル エステル	626
354	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	451
355	N-(5-tert-ブチル-2-イソブトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	533
356	N-(4-tert-ブチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	461
357	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メチル-ベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	569
358	5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 アミド	525
359	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-クロロ-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	531
360	(S)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセトアミド	363
361	N-[5-tert-ブチル-2-(2,3-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	555
362	N-[5-tert-ブチル-2-(4-ニトロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	572
363	2-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541

【表 28】

364	2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-(3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-5-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	557
365	N-[5-tert-ブチル-2-(モルホリン-4-カルボニル)-チオフェン-3-イル]-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	595
366	N-(5-tert-ブチル-2-フェニル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	527
367	N'-[1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	551
368	N'-[1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(Z)-イリデン]-ヒドラジンカルボキサミド	522
369	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	557
370	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-N-ピリジン-2-イル-ベンズアミド	611
371	N-[5-tert-ブチル-3-(3,3-ジメチル-ウレイド)-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	577
372	5-tert-ブチル-3-{2-[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-2-メトキシ-ベンズアミド	568
373	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-m-トリル-アセトアミド	361
374	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ピロリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	566
375	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-プロピオンアミド	377

【表 29】

376	2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-キノリン-3-イル-アセトアミド	456
377	1-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	582
378	(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミン	387
379	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(モルホリン-4-カルボニル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	604
380	N-[5-tert-ブチル-3-(3-イソプロピル-ウレイド)-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	591
381	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-メトキシ-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	458
382	N-(3-アミノ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	487
383	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	515
384	3-Mエチル-1,5-ジフェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	274
385	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	454
386	N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-2-(2-フェニル-シクロプロピル)-アセトアミド	445
387	2-{4-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-アセトアミド	625
388	2-(1H-インドール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	444

【0416】

【表 3 0】

389	N-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2- モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	545
390	2-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル- エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	506
391	N-[5-tert-ブチル-2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イ ル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセ トアミド	596
392	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピ リミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	502
393	N-[5-tert-ブチル-2-(2,5-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イ ル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセ トアミド	555
394	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モ ルホリン-4-イル-エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-2-オキ ソ-アセトアミド	588
395	1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-ピリジン-2-イル-2H-ピラ ゾール-3-イル)-アミド	360
396	N-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イ ル)-2-オキソ-アセトアミド	408
397	N-[5-(1,1-ジメチル-ブチル)-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モ ルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	569
398	1H-インダゾール-3-カルボン酸 [5-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニ ル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミド	389
399	1H-インダゾール-3-カルボン酸 [5-tert-ブチル-2-(4-ヒドロキシ-フェニ ル)-2H-ピラゾール-3-イル]-アミド	375
400	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバ モイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)- イリデン]-ヒドラジンカルボキサミド	641

【表 3 1】

401	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-N'-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-オキサリアミド	556
402	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	577
403	N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-メトキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	570
404	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-3-[2-[(E)-ヒドロキシイミノ]-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセチルアミノ]-2-メトキシ-ベンズアミド	490
405	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	569
406	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[8-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	602
407	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	365
408	5-tert-ブチル-N-フラン-2-イルメチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	614
409	N-[5-tert-ブチル-2-(3-トリフルオロメチル-ベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	623
410	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	661
411	1-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	543
412	1-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-3'-(カルバミン酸 エチル エステル)-ウレア	539

【表 3 2】

413	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-{4-[2-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-アセトアミド	597
414	2-{4-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-ナフタレン-1-イル}-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド	566
415	N-(5-tert-ブチル-2-フェニルアセチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	569
416	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-{4-[2-(3-オキソ-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-アセトアミド	554
417	2-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	556
418	N-[5-tert-ブチル-2-(3-ウレイド-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	585
419	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[(Z)-メトキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	663
420	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(3-オキソ-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	617
421	3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸 プロピルアミド	536
422	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	624
423	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-{4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-2-オキソ-アセトアミド	554

【表 3 3】

424	N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	556
425	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-N-プロピル-ベンズアミド	576
426	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	393
427	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	480
428	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(3-フェノキシ-フェニル)-アセトアミド	440
429	N-(5-イソプロピル-2-メチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	461
430	7-イソプロピル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7,9-ジヒドロ-プリン-8-オン	345
431	(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-フェニル)-カルバミン酸 ピリジン-3-イルメチル エステル	641
432	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-エチルアミノ-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	542
433	N-(3,5-ジ-tert-ブチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	517
434	2-アミノ-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ナフタレン-2-イル-アセトアミド	413
435	N-[5-tert-ブチル-2-(3-フルオロ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	561
436	2-[5-tert-ブチル-2-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	563

【表 3 4】

437	N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	499
438	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	591
439	N-[5-tert-ブチル-2-(2,3-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	596
440	N-[3,5-ビス-(1,1-ジメチル-プロピル)-2-ヒドロキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	561
441	4-{2-[4-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イルオキシ]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	683
442	3-tert-ブチル-1-ナフタレン-2-イル-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	366
443	2-ビフェニル-4-イル-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド	424
444	5-tert-ブチル-N-イソプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	576
445	N-(5-tert-ブチル-3-ジエチルアミノメチル-2-ヒドロキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	562
446	6-ヒドロキシ-ニコチン酸 3-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニルカルバモイル]-1H-インダゾール-5-イル エステル	582
447	N-(5-tert-ブチル-2-m-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	590
448	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	514

【 0 4 2 1 】

【表 3 5】

449	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(4-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	633
450	N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	506
451	1,3,5-トリフェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	336
452	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-シクロヘキシル-アセトアミド	354
453	2-[5-tert-ブチル-2-(2-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	561
454	7-シクロヘキシルメチル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7,9-ジヒドロ-プリン-8-オン	399
455	5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 メチルアミド	524
456	5-tert-ブチル-N-シクロプロピルメチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-ベンズアミド	574
457	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	606
458	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-カルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(Z)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	620
459	4-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1-(2,3-ジメチル-フェニル)-[1,2,4]トリアゾリジン-3,5-ジオン	341
460	N-(4-フルオロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	490

【表 3 6】

461	1-ベンジル-3-フェニル-5-フェニルアミノ-1,3-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン	392
462	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ナフタレン-2-イル-アセトアミド	347
463	2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イルカルバモイル]-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	466
464	N-(2,5-ジ-tert-ブチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	517
465	2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-((1S,2R)-2-フェニル-シクロプロピル)-アセトアミド	445
466	2-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-1-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	389
467	N-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	502
468	N-[2-(4-ブロモ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	606
469	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	582
470	5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-メチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	548
471	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	588
472	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソ-アセトアミド	361
473	N-(2,5-ジ-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	507
474	(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-カルバミン酸 4-メトキシ-フェニル エステル	379

【表 3 7】

475	N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-ナフタレン-1-イル-2-オキソ-アセトアミド	376	
476	5-tert-ブチル-N-エチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-2-メトキシ-ベンズアミド	577	
477	4-{2-[4-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イルアミノオキサリル)-ナフタレン-1-イル]-エチル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル	624	10
478	5-tert-ブチル-N-エチル-2-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	548	
479	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド	398	
480	N-(5-tert-ブチル-2-エトキシ-3-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	598	20
481	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボキサミド	619	
482	2-[4-[2-(4-アセチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル]-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-アセトアミド	582	30
483	5-tert-ブチル-N-エチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	562	
484	5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-安息香酸	535	
485	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	590	40
486	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	459	

【表 3 8】

487	5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフエン-2-カルボン酸 アミド	558
488	2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-N-m-トリル-アセトアミド	418
489	5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフエン-2-カルボン酸 メチル エステル	525
490	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(Z)-イリデン]-ヒドラジンカルボキサミド	641
491	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	605
492	N-(5-イソプロピル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	527
493	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	452
494	N-(2-ベンゾイル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	555
495	6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	452
496	5-tert-ブチル-N-エチル-3-{2-ヒドラゾノ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-2-メトキシ-ベンズアミド	576
497	N-(5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	613
498	N-(3-アミノ-5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	513

【表 3 9】

499	N-(5-tert-ブチル-チオフェン-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	467
500	N-[5-tert-ブチル-2-(4-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	561
501	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-カルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボキサミド	591
502	N-[5-tert-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	557
503	5-tert-ブチル-3-[2-[7-クロロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ]-N-シクロプロピル-2-メトキシ-ベンズアミド	608
504	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	597
505	1-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2-オン	554
506	N-(5-tert-ブチル-チオフェン-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	482
507	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-3-[2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-(4-メトキシ-ナフタレン-1-イル)-アセチルアミノ]-2-メトキシ-ベンズアミド	490
508	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(4-モルホリン-4-イル-ピリミジン-2-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	514
509	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	572
510	N-[2-メトキシ-5-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	553

【表 4 0】

511	2-[5-tert-ブチル-2-(3,4-ジメチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	555
512	5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 アミド	559
513	5-tert-ブチル-N-イソブチル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベンズアミド	590
514	2-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	556
515	3-tert-ブチル-1-(2,3-ジクロロ-フェニル)-5-フェニル-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	385
516	N-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	547
517	5-tert-ブチル-3-{2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 ジメチルアミド	553
518	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-メチル-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	520
519	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-シクロプロピルカルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	660
520	N-インダン-5-イル-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	445
521	N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-4-フルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	579
522	N-[5-tert-ブチル-3-(イミダゾール-1-カルボニル)-2-メトキシ-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	585

【表 4 1】

523	2-(2,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	540
524	N-[5-tert-ブチル-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	563
525	1H-インダゾール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-アミド	323
526	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-{4-[2-(5-オキソ-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル}-アセトアミド	568
527	3-tert-ブチル-1-p-トリル-5-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-1,6-ジヒドロ-イミダゾ[4,5-c]ピラゾール	398
528	N-(5-tert-ブチル-3-エタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	598
529	3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸 イソプロピルアミド	536
530	N-(5-tert-ブチル-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	471
531	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	649
532	N-[2-(3-アミノ-フェニル)-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	542
533	3-tert-ブチル-5-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ピラゾール-1-カルボン酸 フェニルアミド	570
534	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-フラン-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	465

【表 4 2】

535	N-(5-tert-ブチル-2-o-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	541
536	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	438
537	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-(3-メトキシ-フェニル)-アセトアミド	327
538	5-tert-ブチル-3-{2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-チオフェン-2-カルボン酸 アミド	560
539	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	586
540	N-[5-tert-ブチル-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	596
541	N-(5-tert-ブチル-イソオキサゾール-3-イル)-2-[4-(3-ヒドロキシ-プロポキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	396
542	N-(3-tert-ブチル-イソオキサゾール-5-イル)-2-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	467
543	1H-インドール-3-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-アミド	322
544	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	612
545	7-ビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7,9-ジヒドロ-プリン-8-オン	397
546	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-(2,4-ジクロロ-フェニル)-アセトアミド	416
547	5-tert-ブチル-2-メトキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-ベンズアミド	463
548	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[2,3-ジメチル-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2-オキソ-アセトアミド	443
549	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-(3-フルオロ-フェニル)-アセトアミド	315

【表 4 3】

550	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-ベンズアミド)-3-(2,3-ジメチルフェニル)-3'-(カルバミン酸 エチル エステル)-ウレア	457
551	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-N-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド	353
552	7-ベンジル-9-フェニル-2-フェニルアミノ-7,9-ジヒドロ-プリン-8-オン	393
553	2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸 (5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	324
554	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-[4-[2-(5-オキソ-[1,4]ジアゼピン-1-イル)-エトキシ]-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	611
555	N-[5-tert-ブチル-2-(3-シアノ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	552
556	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-フェニルアセチルアミノ-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	624
557	2-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	557
558	1-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-3-[4-(2-ピペリジン-1-イル-ピリミジン-4-イルオキシ)-ナフタレン-1-イル]-イミダゾリジン-2,4,5-トリオン	580
559	2-(2-ベンジル-5-tert-ブチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-ヒドロキシ-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	543
560	5-tert-ブチル-3-[2-[4-(2-ジメチルアミノ-ピリミジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ]-チオフェン-2-カルボン酸 アミド	517
561	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-エチルカルバモイル-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	648
562	N-(3-メタンスルホニルアミノ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	566
563	N-(5-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	574

【表 4 4】

564	2-(1-Mエチル-1H-インドール-3-イル)-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	458
565	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ-2-[4-[2-((S)-1-フェニル-エチルアミノ)-ピリミジン-4-イルアミノ]-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	574
566	N-[5-tert-ブチル-2-(4-シアノ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	552
567	N'-[1-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニルカルバモイル)-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-メト-(E)-イリデン]-ヒドラジンカルボン酸 エチル エステル	670
568	N-[5-tert-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-ヒドロキシ-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-アセトアミド	559
569	N-(5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-[2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ]-フェニル)-イソブチルアミド	576
570	N-[5-tert-ブチル-2-(4-メチル-ベンゾイル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	569
571	N-[5-tert-ブチル-2-(2-クロロ-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	561
572	N-[5-tert-ブチル-2-(3-クロロ-4-メチル-フェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	575
573	2-(4-ブromo-フェニル)-N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-アセトアミド	426
574	2-(5-tert-ブチル-2-メチル-フラン-3-イル)-N-[4-(6-モルホリン-4-イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	512
575	4-(4-[4-[2-(5-tert-ブチル-2-メチル-フラン-3-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ]-ナフタレン-1-イルアミノ]-フェノキシ)-ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	577
576	N-[5-tert-ブチル-2-メトキシ-3-(プロパン-1-スルホニルアミノ)-フェニル]-2-[4-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	660

【表 4 5】

577	5-tert-ブチル-N-シクロプロピル-2-メトキシ-3-{2-[4-(2-ホルホルン-4-イル- ピリジン-4-イルアミノ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセチルアミノ}-ベン ズアミド	622
578	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ -2-[4-[6-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-ピリジン-3-イル]-ナフタレン-1- イル]-アセトアミド	631
579	3-[2-(4-ブromo-ナフタレン-1-イル)-2-オキソ-アセチルアミノ]-5-tert-ブチル -N-シクロプロピル-2-メトキシ-ベンズアミド	523
580	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-[4-(6-モ ルホルン-4-イル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミ ド	617
581	N-(5-tert-ブチル-2-p-トリル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-[4-(6-ホルホルン-4- イルメチル-ピリジン-3-イル)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	588
582	N-(5-tert-ブチル-3-メタンスルホニルアミノ-2-メトキシ-フェニル)-2-オキソ -2-(4-ピリジン-3-イル-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	532
583	N-(5-tert-ブチル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-2-オキソ-2-(4-ピリジン -3-イル-ナフタレン-1-イル)-アセトアミド	412
584	2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-(2-ホルホルン-4-イル-エ トキシ)-ナフタレン-1-イル]-2-オキソ-アセトアミド	507
585	4-[4-[2-(4-クロロ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-2-オキソ-アセチルアミ ノ]-フェノキシ]-ピリジン-2-カルボン酸 メチルアミド	478

【0 4 3 2】

当業者には理解されるように、すべての目的、特に明細書の記載を提供する目的のために、本明細書に開示されるすべての範囲はまた、すべての可能な副範囲および副範囲の組み合わせを包含する。挙げられる任意の範囲は、十分に記述しており、同じ範囲を少なくとも等しい半分ずつ、 $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 、 $1/10$ 等に分けることを可能とするものとして、容易に理解することができる。非限定的例として、本明細書で議論される各範囲は、下から $1/3$ 、真中の $1/3$ および上から $1/3$ 等に容易に分けることができる。また、当業者には理解されるように、全ての言語、例えば、"～まで"、"少なくとも"、"～より大きい"、"～より小さい"、等の言語は、記載される数字を含み、上述したように次に副範囲に分けることができる範囲を表す。最後に、当業者には理解されるように、範囲はそれぞれの個々のメンバーを含む。すなわち、例えば、1－3個の原子を有する基は、1、2、または3個の原子を有する基を表す。同様に、1－5個の原子を有する基は、1、2、3、4、または5個の原子を有する基を表し、以下同様である。

【0 4 3 3】

ある種の態様を例示し記述してきたが、当業者には、特許請求の範囲に定義されるそのより広い観点における本発明から逸脱することなく、変更および改変をなすことができることが理解されるはずである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 261/06 (2006.01)

C 0 7 D 253/06

F

C 0 7 D 295/08 (2006.01)

C 0 7 D 261/06

C 0 7 D 333/16 (2006.01)

C 0 7 D 295/08

Z

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 333/16

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/415 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/415

A 6 1 K 31/5375 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5375

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/00

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 5/48 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 5/48

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/14

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 11/10 (2006.01)

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/10

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 17/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/10

A 6 1 P 19/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 19/06

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/14

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/14	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/14	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/08	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/08	
A 6 1 P 33/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/06	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 39/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
		A 6 1 P 39/00	
		A 6 1 P 43/00	1 0 5
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 60/575,704

(32)優先日 平成16年5月28日(2004.5.28)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/585,012

(32)優先日 平成16年7月2日(2004.7.2)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ボーマン, エリック

アメリカ合衆国 9 1 9 1 5 カリフォルニア州 チュラ ビスタ, ポーチ スウィング ストリート 2 3 4 8

(72)発明者 セイデ, スサナ, シー

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サン ディエゴ, ノベル ドライブ 3 9 4 1, # 3 2 1

(72)発明者 ダール, ラッセル

アメリカ合衆国 9 2 0 0 9 カリフォルニア州 カールズバッド, アベニダ ラ シマ 3 2 2 7

(72)発明者 ディレート, ナンシー, ジー, ジェイ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 6 カリフォルニア州 サン ディエゴ, ロック キャニオン ドライブ 7 2 8 5

(72)発明者 アーンスト, ジャスティン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 2 カリフォルニア州 サン ディエゴ, レボン ドライブ 3 5 3 5, # 5 1 0 5

(72)発明者 モンタルバン, アントニオ, ジー

アメリカ合衆国 9 2 1 2 9 カリフォルニア州 サン ディエゴ, アズアガ ストリート 1 0 3 3 9, # 2 1 3

(72)発明者 カール, ジェフリー, ディー

アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ, ジェブソン レーン 1 0 5 0 2

(72)発明者 ラーソン, クリストファー

アメリカ合衆国 9 2 1 2 3 カリフォルニア州 サン ディエゴ, チャンティリー アベニュー

8 7 6 1

- (72)発明者 ミラー, スティーブン
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サン ディエゴ, トレビス コート 1 3 7 0
5
- (72)発明者 ナカニシ, ヒロシ
アメリカ合衆国 9 2 1 3 1 カリフォルニア州 サン ディエゴ, メルトン コート 1 1 0 9
4
- (72)発明者 ロバーツ, エドワード
アメリカ合衆国 9 2 0 2 8 カリフォルニア州 フォールブルック, ローリング ビュー レー
ン 1
- (72)発明者 セイア, エディース
アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州 ラ ホヤ, イーズ アベニュー 7 2 1 4
- (72)発明者 サリバン, ロバート
アメリカ合衆国 9 2 0 8 4 カリフォルニア州 ビスタ, ティエラ ベルデ ロード 2 2 3 5
- (72)発明者 ワン, ジージュン
アメリカ合衆国 9 2 1 2 8 カリフォルニア州 サン ディエゴ, チカリタ クリーク ロード
1 4 1 4 0

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2002-513017 (JP, A)
特表2004-512337 (JP, A)
英国特許出願公開第02137993 (GB, A)
Il Farmaco, 1991年, 46, 357-367
J. Med. Chem., 2003年, 46, 1706-1715
J. Med. Chem., 1996年, 39, 5083-5091
Chem. Ber., 1961年, 94, 2353-2355
Justus Liebig's Annalen der Chemie, 1925年, 442, 254-305

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 207/40
C07D 231/38
C07D 239/47
C07D 249/12
C07D 253/06
C07D 261/06
C07D 295/08
C07D 333/16
C07D 403/12
C07D 417/12
C07D 471/04
C07D 487/04
A61K 31/415~5377
A61P 1/02~18
A61P 3/00~10
A61P 5/48
A61P 7/00~02
A61P 9/00~14
A61P 11/00~10
A61P 13/02~12

A61P 15/00
A61P 17/00~10
A61P 19/02~10
A61P 21/00
A61P 25/00~30
A61P 27/02~14
A61P 29/00
A61P 31/04~18
A61P 33/06
A61P 35/00
A61P 37/00~02
A61P 39/00
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)