

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-511541

(P2013-511541A)

(43) 公表日 平成25年4月4日(2013.4.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 471/04 (2006.01)	C07D 471/04 104Z	4C050
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 140	4C065
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/519	
A61K 31/437 (2006.01)	A61K 31/5377	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 261 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-540066 (P2012-540066)	(71) 出願人	505324881
(86) (22) 出願日	平成22年11月18日 (2010.11.18)		プレキシコン インコーポレーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成24年7月10日 (2012.7.10)		PLEXIXION INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/057293		アメリカ合衆国 94710 カリフォル
(87) 国際公開番号	W02011/063159		ニア州 バークレイ, ポリバー ドライブ
(87) 国際公開日	平成23年5月26日 (2011.5.26)		91, スイート エー
(31) 優先権主張番号	61/262, 510	(74) 代理人	100068526
(32) 優先日	平成21年11月18日 (2009.11.18)		弁理士 田村 恭生
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	61/383, 310		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成22年9月15日 (2010.9.15)	(74) 代理人	100138900
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 新田 昌宏
		(74) 代理人	100162684
			弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ調節のための化合物および方法、ならびにその適応

(57) 【要約】

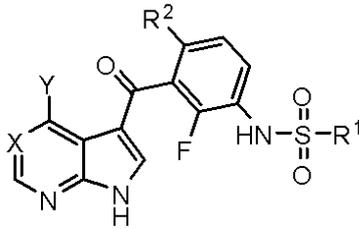
化合物ならびにその塩、その製剤、その抱合体、その誘導体、その形態およびその使用が記載されている。特定の態様および実施態様では、記載されている化合物またはその塩、その製剤、その抱合体、その誘導体、もしくはその形態は、少なくとも1つのRafタンパク質キナーゼに対して活性を有する。特定の態様および実施態様では、記載されている化合物は、Ras変異体細胞株の増殖を阻害する活性がある。疾患および状態、例えばB-Raf V600E変異体タンパク質キナーゼの活性と関連する疾患および状態、例えばメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、および胆管細胞癌を治療するためのその使用方法も記載されている。疾患および状態、例えばc-Raf-1タンパク質キナーゼの活性と関連する疾患および状態、例えば急性疼痛、慢性疼痛または多発性嚢胞腎疾患を治療するためのその使用方法も記載されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I、

【化 1】



式 I

[式中 :

X は - N = または - C (R ⁵) = であり ;Y はフルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、CN、- OH、シクロアルキル、- OR ⁸、および - N (R ³) (R ⁴) からなる群から選択され ; ここで :

R ³ は水素であり、かつ R ⁴ は (i) 水素、- OR ⁸ および 1 個以上の R ^{1 1} で任意に置換された低級アルキル ; (i i) シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが 1 個以上の R ^{1 2} で任意に置換されたシクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル ; (i i i) ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが 1 個以上の R ^{1 3} で任意に置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル ; (i v) アリールまたはアリールアルキルであって、そのそれぞれが 1 個以上の R ^{1 4} で任意に置換され、任意に、アリール環上の 2 個の隣接する R ^{1 4} 基が一緒になって O および N から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員ヘテロ環式芳香族環を形成しているアリールまたはアリールアルキル ; ならびに (v) ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであって、そのそれぞれが 1 個以上の R ^{1 5} で任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル、からなる群から選択され ; または

R ³ および R ⁴ はいずれも低級アルキルであり ; またはR ³ および R ⁴ はそれらが結合している窒素原子と組み合わせさせて O、N および S から選択される 0 ~ 1 個の付加的な環ヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し、ここで窒素または硫黄原子は任意に酸化されており ;R ¹ は低級アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロ置換低級アルキル、1 個以上の R ⁷ で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1 個以上の R ⁶ で任意に置換されたアリールおよび 1 個以上の R ⁷ で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され ;R ² は水素、フルオロ、クロロ、または 1 個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり ;R ⁵ は水素、フルオロ、クロロ、- CN、1 個以上の R ^{1 6} で任意に置換された低級アルキル、および 1 個以上の R ^{1 7} で任意に置換された低級アルコキシからなる群から選択され ;各 R ⁶ は、存在する場合、フルオロ、クロロ、- CN、- NO ₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、- C (O) - O - R ^{1 5}、- N (H) - C (O) - R ^{1 6}、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され ; または隣接する炭素上の 2 個の R ⁵ は組み合わせさせて 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し ;各 R ⁷ は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、

10

20

30

40

50

- C (O) - O - R ^{2 0}、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R ⁸ は水素、1 個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキル、もしくは、R ⁸ が C ₂ - ₆ アルキルである場合、1 個以上の R ^{2 1} で任意に置換されていてよい該アルキル；1 個以上の R ^{2 1} で任意に置換されたシクロアルキル、または 1 個以上の R ^{2 1} で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

各 R ^{1 1} は、存在する場合、フルオロ、- O H、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、- N H ₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1 個以上の R ^{1 2} で任意に置換されたシクロアルキル、1 個以上の R ^{1 3} で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1 個以上の R ^{1 4} で任意に置換されたアリアル、および 1 個以上の R ^{1 5} で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

各 R ^{1 2} は、存在する場合、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、- O H、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、- N H ₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、- N (H) - C (O) - R ^{2 2}、- N (H) - S (O) ₂ - R ^{2 3}、C (O) - R ^{2 4}、および S (O) ₂ - R ^{2 5} からなる群から独立して選択され；

各 R ^{1 3} は、存在する場合、フルオロ、- O H、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、- N H ₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、- N (H) - C (O) - R ^{2 6}、- N (H) - S (O) ₂ - R ^{2 7}、C (O) - R ^{2 8}、S (O) ₂ - R ^{2 9}、および 1 個以上の R ^{3 0} で任意に置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R ^{1 4} および R ^{1 5} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、- O H、- N H ₂、- C N、- N O ₂、- N (H) - C (O) - R ^{3 1}、- N (H) - S (O) ₂ - R ^{3 2}、C (O) - R ^{3 3}、S (O) ₂ - R ^{3 4}、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1 個以上の R ^{3 5} で任意に置換されたアリアル、および 1 個以上の R ^{3 6} で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

各 R ^{1 6} は、存在する場合、独立してフルオロ、- O H、低級アルコキシ、- N H ₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R ^{1 7} は、存在する場合、独立してフルオロ、- O H、低級アルコキシ、- N H ₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R ^{1 8} および R ^{2 0} は、存在する場合、独立して水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R ^{1 9}、R ^{2 2}、R ^{2 3}、R ^{2 6}、R ^{2 7}、R ^{3 1} および R ^{3 2} は、存在する場合、独立して低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R ^{2 1} は、存在する場合、フルオロ、- O H、低級アルコキシ、- N H ₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R ^{2 4}、R ^{2 5}、R ^{2 8}、R ^{2 9}、R ^{3 3}、および R ^{3 4} は、存在する場合、独立して低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、- O H、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、- N H ₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R ^{3 0} は、存在する場合、独立してフルオロ、1 個以上の R ^{3 5} で任意に置換されたアリアルまたは 1 個以上の R ^{3 6} で任意に置換されたヘテロアリアルであり；かつ

各 R ^{3 5} および R ^{3 6} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、- O H、- N H ₂、- C N、- N O ₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換

10

20

30

40

50

低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択される]

の化学構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

【請求項2】

Xが-N=または-C(R⁵)=であり、ここでR⁵が水素、フルオロ、クロロ、-CN、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選択され、ここで低級アルキルまたは低級アルコキシがフルオロ、-OH、低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノから選択される1~3個の(from one or three)基で任意に置換されており；

Yがフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、CN、-OH、シクロアルキル、-OR⁸、および-N(R³)(R⁴)からなる群から選択され；ここで：

R³が水素であり、かつR⁴が(i)水素、-OR⁸および1~3個のR^{1 1}で任意に置換された低級アルキル；(ii)シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが1~3個のR^{1 2}で任意に置換されたシクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル；(iii)ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが1~3個のR^{1 3}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；(iv)アリールまたはアリールアルキルであって、そのそれぞれが1~3個のR^{1 4}で任意に置換され、任意に、アリール環上の2個の隣接するR^{1 4}基が一緒になってOおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環式芳香族環を形成しているアリールまたはアリールアルキル；ならびに(v)ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであって、そのそれぞれが1~3個のR^{1 5}で任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル、からなる群から選択され；または

R³およびR⁴がいずれも低級アルキルであり；または

R³およびR⁴が、それらが結合している窒素原子と組み合わせさせてO、NおよびSから選択される0~1個の付加的な環ヘテロ原子を有する3~7員環を形成し、ここで窒素または硫黄原子が任意に酸化されており；

R¹が低級アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロ置換低級アルキル、1~3個のR⁷で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1~3個のR⁶で任意に置換されたアリールおよび1~3個のR⁷で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R²が水素、フルオロ、クロロ、または1~5個のフッ素原子で任意に置換された低級アルキルであり；

各R⁶が、存在する場合、フルオロ、クロロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-C(O)-O-R^{1 5}、-N(H)-C(O)-R^{1 6}、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；または隣接する炭素上の2個のR⁵が組み合わせさせて1個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し；

各R⁷が、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、-C(O)-O-R^{2 0}、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R⁸が水素、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキル、もしくは、R⁸がC₂.₆アルキルである場合、1個以上のR^{2 1}で任意に置換されていてよい該アルキル；1個以上のR^{2 1}で任意に置換されたシクロアルキル、または1個以上のR^{2 1}で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

各R^{1 1}が、存在する場合、フルオロ、-OH、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アル

10

20

30

40

50

コキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{12} で任意に置換されたシクロアルキル、1個以上の R^{13} で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたアリール、および1個以上の R^{15} で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R^{12} が、存在する場合、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 、 $C(O)-R^{24}$ 、および $S(O)_2-R^{25}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{13} が、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{26}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{27}$ 、 $C(O)-R^{28}$ 、 $S(O)_2-R^{29}$ 、および1個以上の R^{30} で任意に置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R^{14} および R^{15} が、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{31}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{32}$ 、 $C(O)-R^{33}$ 、 $S(O)_2-R^{34}$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1~3個の R^{35} で任意に置換されたアリール、および1~3個の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R^{18} および R^{20} が、存在する場合、独立して水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} および R^{32} が、存在する場合、独立して低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{21} が、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{33} 、および R^{34} が、存在する場合、独立して低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{30} が、存在する場合、独立してフルオロ、1個以上の R^{35} で任意に置換されたアリールまたは1~3個の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリールであり；かつ

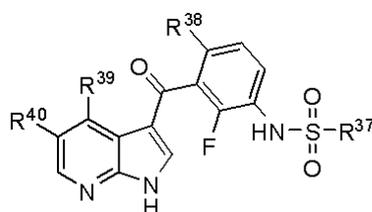
各 R^{35} および R^{36} が、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択される、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式II：

【化2】



II

10

20

30

40

50

[式中 :

R^{37} は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{41} で任意に置換されたフェニルおよび1個以上の R^{42} で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され;

R^{38} は水素、フルオロ、クロロ、または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり;

R^{39} および R^{40} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、1個以上の R^{43} で任意に置換された低級アルキル、 $C(O)-O-R^{44}$ で任意に置換された低級アルケニル、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルで任意に置換された低級アルキニル、または、その非アルキニル炭素上で、 R^{45} で任意に置換された低級アルキニル (lower alkynyl optionally substituted with lower alkyl optionally substituted with one or more fluorine, or, on a non-alkynyl carbon thereof, R^{45})、 R^{46} で任意に置換された低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル-NH-、ヘテロシクロアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアルキル-NH- からなる群からそれぞれ独立して選択され;

各 R^{41} は、存在する場合、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{47}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{48}$ 、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され; または、2個の隣接する炭素上の R^{41} は組み合わせさせて1個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し;

各 R^{42} は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{49}$ 、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され;

各 R^{43} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され;

各 R^{44} は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり;

各 R^{45} は、存在する場合、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され;

各 R^{46} は、存在する場合、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され;

各 R^{47} は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり;

各 R^{48} は、存在する場合、独立して1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり; かつ

各 R^{49} は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルである]

を有する、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

R^{37} が低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルまたは1~3個の R^{41} 基で任意に置換されたフェニルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^{37} が低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルまたはフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低

10

20

30

40

50

級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{47}$ および $-N(H)-C(O)-R^{48}$ から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されたフェニルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{37} が低級アルキルまたはフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシから選択される 1 ~ 2 個の基で置換されたフェニルである、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{38} が H、 $-F$ またはフルオロ置換低級アルキルである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^{39} がフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、1 個以上の R^{43} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル $-NH-$ 、ヘテロシクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアルキル $-NH-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

10

【請求項 9】

R^{40} が H、1 個以上の R^{43} で任意に置換された低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシまたは $-CN$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{37} が低級アルキルまたは CF_3 およびハロゲンから選択される 1 ~ 2 個のメンバーで任意に置換されたフェニルである、請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^{37} がプロピル、2 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニルまたは 2, 5 - ジフルオロ - 置換フェニルである、請求項 10 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

R^{37} がプロピル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニルまたは 2, 5 - ジフルオロ - 置換フェニルである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{38} が H、F または CF_3 である、請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R^{38} が F である、請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{39} がフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、フルオロで任意に置換された低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル $-NH-$ 、ヘテロシクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアルキル $-NH-$ である、請求項 3 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

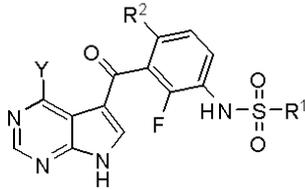
R^{39} がフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CH_3 、 CH_3O- 、 CF_3 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、2 - テトラヒドロフランアミノ、3 - テトラヒドロフランアミノまたは 4 - テトラヒドロピラニルアミノである、請求項 15 に記載の化合物。

40

【請求項 17】

式 I I I :

【化 3】



I I I

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 18】

X が - N =、- C H =、- C (C H ₃) =、- C (O C H ₃) =、- C (F) =、- C (C N) =、- C (C H ₂ O H) = および - C (C l) = からなる群から選択される、請求項 1、2 または 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 19】

X が - N =、- C H =、- C (C H ₃) =、- C (F) = または - C (C N) = である、請求項 1、2 または 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

X が - N = である、請求項 1、2 または 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

Y がフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、C N、- O H、シクロアルキル、- O R ⁸ または - N H (R ⁴) である、請求項 1、2 または 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 22】

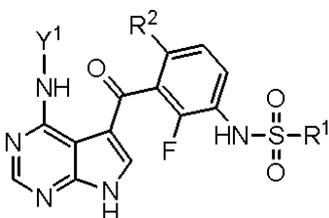
Y が C H ₃、エチル、メトキシ、エトキシ (ethoxy)、イソブチル、C N、O H、F、C l、B r、I、N H ₂、ブトキシ (butyox)、2 - メチルプロポキシ、4 - テトラヒドロピラニルオキシ、2 - テトラヒドロフラニルオキシ、3 - テトラヒドロフラニルオキシ、アルコキシアミノまたは H O - N H - である、請求項 1、2 または 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

式 I I I a :

30

【化 4】



I I I a

[式中、Y ¹ は 1 ~ 3 個の R ¹ ¹ で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで：(v) シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個の R ¹ ² で任意に置換されており；

40

(v i) ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個の R ¹ ³ で任意に置換されており；

(v i i) アリールおよびアリールアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個の R ¹ ⁴ で任意に置換されており、任意に、アリール環上の 2 個の隣接する R ¹ ⁴ 基は一緒になって O および N から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員ヘテロ芳香族環を形成しており；かつ

(v i i i) ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個の R ¹ ⁵

50

で任意に置換されている]

を有する、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

Y¹ が低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、2-ヒドロキシエチル、シクロプロピルアミノ、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、2-オキセタニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニル、3-オキセタニルメチル、2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニル、3-テトラヒドロピラニル、4-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニルメチル、3-テトラヒドロフラニルメチル、2-テトラヒドロピラニルメチル、3-テトラヒドロピラニルメチル、4-テトラヒドロピラニルメチル、1-メチル-2-アジリジニル、1-メチル-2-アジリジニルメチル、1-メチル-2-アゼチジニル、1-メチル-2-アゼチジニルメチル、1-メチル-3-アゼチジニル、1-メチル-3-アゼチジニルメチル、1-メチル-2-ピロリジニル、1-メチル-2-ピロリジニルメチル、1-メチル-3-ピロリジニル、1-メチル-3-ピロリジニルメチル、1-メチル-2-ピペリジニル、1-メチル-2-ピペリジニルメチル、1-メチル-3-ピペリジニル、1-メチル-3-ピペリジニルメチル、1-メチル-4-ピペリジニル、1-メチル-4-ピペリジニルメチル、1-メチルスルホニル-2-ピペリジニル、1-メチルスルホニル-2-ピペリジニルメチル、1-メチルスルホニル-3-ピペリジニル、1-メチルスルホニル-3-ピペリジニルメチル、1-メチルスルホニル-4-ピペリジニル、1-メチルスルホニル-4-ピペリジニルメチル、1, 1-ジオキソ-4-チエニル (1,1-dioxo-4-thianyl)、1, 1-ジオキソ-4-チエニルメチル (1,1-dioxo-4-thianylmethyl)、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-ピリジル、2-ピリジルメチル、3-ピリジル、3-ピリジルメチル、4-ピリジル、4-ピリジルメチル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-ジメチルアミノベンジル、2-ジメチルアミノベンジル、3-ジメチルアミノベンジル、4-ジメチルアミノベンジル、2-ヒドロキシフェニル (2-hydroxyphenyl)、3-ヒドロキシフェニル (3-hydroxyphenyl)、4-ヒドロキシフェニル (4-hydroxyphenyl)、2-ヒドロキシベンジル、3-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシベンジル、2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2-カルボキシベンジル、3-カルボキシベンジル、4-カルボキシベンジル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、2-メトキシカルボニルベンジル、3-メトキシカルボニルベンジル、4-メトキシカルボニルベンジル、1-アルキル-4-ピラゾリル、1-アルキル-4-ピラゾリルメチル、3-ピリダジニル、ピリダジニルメチル、4-ピリダジニル、4-ピリダジニルメチル、トリアゾリル、トリアゾリルメチル (triazolymethyl)、テトラゾリル、テトラゾリルメチル (tetrazolymethyl)、2, 1, 3, -ベンゾオキサジアゾリル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル、2, 1, 3, -ベンゾオキサジアゾリル-メチル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾール-5イルメチル、2, 1, 3, -ベンゾチアジアゾリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5-イル、2, 1, 3, -ベンゾチアジアゾリル-メチル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-5イルメチル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-メチル、2-オキソベンズイミダゾール-4-イル、2-オキソベンズイミダゾール-4-メチル、2-オキソベンズイミダゾール-5-イル、2-オキソベンズイミダゾール-5-メチル、1, 1, -ジオキソ-チオラン-3-イル、1, 1-ジオキソチオラン-3-メチル、3-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)フェニル、3-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)ベンジル、3-(5-メチル-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル)フェニル、3-(1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)フェニル、3-(1, 2, ,

4 - トリアゾール - 5 - イル) ベンジル、3 - 3 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - メチルおよび 2 - (3 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチルから選択される、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R² が H または F である、請求項 17 ~ 23 または 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

R¹ が低級アルキル、ハロゲンおよび低級アルキルから選択される 1 ~ 2 個の基で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、低級アルキルもしくは低級アルコキシで任意に置換されたヘテロアリール、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシおよび CN から選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである、請求項 17 ~ 23 または 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 27】

R¹ がメチル、プロピル、イソブチル、2 - メチルプロピル、CF₃、CF₃CH₂-、CHF₂CH₂-、4 - トリフルオロフェニル、2 - トリフルオロフェニル、3 - トリフルオロフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、4 - プロピルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、5 - メトキシ - 2 - ピリジル、3 - メトキシ - 2 - ピリジル、4 - メトキシ - 2 - ピリジル、6 - メチル - 2 - ピリジル、5 - メチル - 2 - ピリジル、4 - メチル - 2 - ピリジル、3 - メチル - 2 - ピリジル、ジアルキルアミノ、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、シクロプロピル (cyclopropyl)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル、1 - メチル - 4 - ピラゾリル、1 - エチル - 4 - ピラゾリル、1 - メチル - 3 - ピラゾリル、1 - エチル - 3 - ピラゾリル、6 - メチル - 3 - ピリジル、5 - メチル - 3 - ピリジル、4 - メチル - 3 - ピリジルまたは 2 - メチル - 3 - ピリジルである、請求項 26 に記載の化合物。

20

【請求項 28】

R¹ が 2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであって、低級アルキルが 1 個以上のフッ素で任意に置換されている、請求項 27 に記載の化合物。

30

【請求項 29】

Y が - NR³R⁴ であって、R³ および R⁴ が、それらが結合している窒素原子と組み合わせあって O、N および S から選択される 0 ~ 1 個の付加的なヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成しており、窒素および硫黄原子が任意に酸化されている、請求項 17 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 30】

Y が 1 - アジリジニル、1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - モルホリニルまたは 1 - アゼパニルである、請求項 29 に記載の化合物。

40

【請求項 31】

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1001)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1002)

、
2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1003)、

50

- 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 0 4) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 5) 、
- N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 6) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 7) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 8) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 9) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 0) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 2) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 4) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 5) 、
- N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 6) 、
- 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 8) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 9) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 1) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 2 2) 、
- N - [3 - (4 - シアノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 3) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P

- 1025)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1027)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1028)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1029)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1030)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1033)、
 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1034)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1036)、
 N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1038)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1053)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1070)、
 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1071)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1107)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1181)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1182)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1183)、
 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1184)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 2

10

20

30

40

50

015)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(P-2016)、および

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド(P-2017)、

からなる群から選択される化合物、ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩。

【請求項32】

請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物および医薬的に許容される賦形剤または担体を含む組成物。

10

【請求項33】

請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物および別の薬物を含む医薬組成物。

【請求項34】

請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物または請求項32もしくは33に記載の組成物を含むキット。

【請求項35】

治療を必要としている対象において、Rafタンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物または請求項32もしくは33に記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

20

【請求項36】

治療を必要としている対象において、Rafタンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物および別の薬物またはその医薬的に許容される塩の有効量を該対象に投与することを含む方法。

【請求項37】

疾患または状態が多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病、発作およびてんかん；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌(例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌(胆管細胞癌)、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌)、リンパ腫(例えば組織球性リンパ腫)、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫、および褐色細胞腫；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛；心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症(例えば血栓性微小血管症候群)、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害；炎症および/または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、瘢痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患(IBD)；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVと関連するカポジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIVならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患(COPD)および急性呼吸窮迫症候群(ARDS)；遺伝性発達障害(genetic developmental diseases)、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コステロ症候群、(顔面皮膚骨格(faciocutaneous)症候群)、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚(cardio-faciocutaneous)症候群(CFC)、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患および内

30

40

50

分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常 (neural crest syndrome abnormalities) ; 筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー (例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー)、運動ニューロン疾患 (例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症)、炎症性筋疾患 (例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎)、神経筋接合部の疾患 (例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群)、内分泌異常によるミオパシー (例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー)、末梢神経の疾患 (例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症)、他のミオパシー (例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺)、ならびに筋肉の代謝疾患 (例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (carnitine palmatyl transferase) 欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症) からなる群から選択される、請求項 35 または 36 に記載の方法。

10

20

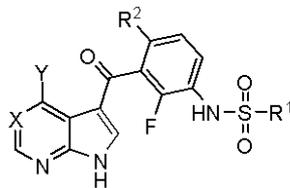
【請求項 38】

疾患または状態がメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、精巣癌、および胆管細胞癌からなる群から選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

請求項 1 に記載の式 I

【化 5】

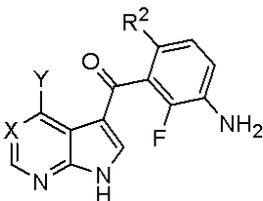


I

の化合物を製造する方法であって、

式 I V c :

【化 6】



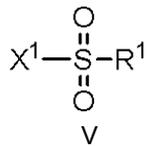
I V c

の化合物を式 V :

30

40

【化7】



[式中：X¹はハロゲンである]

の化合物と、式Iの化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることを含む方法。

【請求項40】

Xが-N=、-CH=、-C(CH₃)=、-C(OCH₃)=、-C(F)=、-C(CN)=、-C(CH₂OH)=または-C(Cl)=である、請求項39に記載の方法。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

新規化合物およびその使用が開示される。特定の実施態様では、開示される化合物はキナーゼ阻害剤である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

発明の概略

本明細書で開示される特定の態様および実施態様では、化合物、ならびに様々なその塩、その製剤、その抱合体、その誘導体、その形態およびその使用が提供される。いくつかの実施態様では、化合物は下記の式I、式II、式IIIおよび式IIIaの構造を有する。特定の実施態様では、該化合物は1つ以上のRafタンパク質キナーゼ、例えばA-Raf、B-Raf、およびc-Raf-1の1つ以上、ならびにそのいずれかの変異を阻害する。特定の実施態様では、該化合物はc-Raf-1タンパク質キナーゼを阻害する。特定の実施態様では、該化合物は他のRafタンパク質キナーゼに対して選択的にc-Raf-1タンパク質キナーゼを阻害する。特定の実施態様では、該化合物はB-Raf V600X変異体タンパク質キナーゼ(ここで、Xはバリン以外のアミノ酸、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン酸、グリシン、リジンまたはメチオニンである)を阻害する。特定の実施態様では、該化合物はB-Raf V600E変異体タンパク質キナーゼを阻害する。特定の実施態様では、該化合物は他のRafタンパク質キナーゼ、例えばB-Rafタンパク質キナーゼと比較して、B-Raf V600E変異体タンパク質キナーゼを選択的に阻害する。特定の実施態様では、該化合物はc-Raf-1、B-Raf、B-Raf V600X、およびB-Raf V600Eタンパク質キナーゼのそれぞれを阻害する。 30

【0003】

本発明に従ってさらに検討されるのは、1つ以上のRafタンパク質キナーゼ、例えばA-Raf、B-Raf、およびc-Raf-1の1つ以上、ならびにそのいずれかの変異の活性の制御と関連する疾患および状態の治療における該化合物の使用方法である。それゆえ、タンパク質キナーゼの調節を含む治療方法のための該化合物の使用が提供される。特定の実施態様では、該化合物は1つ以上のRafキナーゼ、例えばA-Raf、B-Rafおよび/またはc-Raf-1、ならびにそのいずれかの変異に対する活性を阻害する。特定の実施態様では、該化合物は1つ以上のRafタンパク質キナーゼの調節を含む治療方法、例えば様々な適応症、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、胆管細胞癌、急性疼痛、慢性疼痛および多発性嚢胞腎疾患の治療方法のために用いられる。特定の実施態様では、該化合物はB-Raf V600E変異体タンパク質キナーゼの調節を含む治療方法、例えば様々 40 50

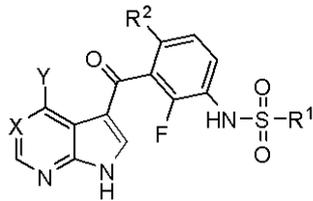
な適応症、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、および胆管細胞癌の治療方法のために用いられる。特定の実施態様では、該化合物は c - R a f - 1 タンパク質キナーゼの調節を含む治療方法、例えば様々な適応症、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛および多発性嚢胞腎疾患の治療のために用いられる。

【課題を解決するための手段】

【0004】

第一の態様では、下記の式 I :

【化 1】



式 I

[式中 :

X は - N = または - C (R ⁵) = であり ;

Y はフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、CN、- OH、フルオロ置換アルキル、シクロアルキル、- O R ⁸、および - N (R ³) - R ⁴ からなる群から選択され ;

R ¹ は低級アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロ置換低級アルキル、1 個以上の R ⁷ で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1 個以上の R ⁶ で任意に置換されたアリール (例えば、R ¹ は 2 - フルオロ - 置換フェニル、3 - フルオロ - 置換フェニル、2 , 5 - ジフルオロ - 置換フェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであり、ここで低級アルキルは 1 個以上のフッ素で任意に置換されている)、および 1 個以上の R ⁷ で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され ;

R ² は水素、フルオロ、クロロまたは 1 個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり ;

R ³ は水素であり、かつ R ⁴ は水素、- O R ⁸、1 個以上の R ¹¹ で任意に置換された低級アルキル、1 個以上の R ¹² で任意に置換されたシクロアルキル、1 個以上の R ¹² で任意に置換されたシクロアルキルアルキル、1 個以上の R ¹³ で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1 個以上の R ¹³ で任意に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、1 個以上の R ¹⁴ で任意に置換されたアリール、1 個以上の R ¹⁴ で任意に置換されたアリールアルキル、および 1 個以上の R ¹⁵ で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され ;

または R ³ および R ⁴ はいずれも低級アルキルであり ;

または R ³ および R ⁴ はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、または R ³ および R ⁴ はそれらが結合している窒素原子と組み合わせさせて O および N から選択される 0 ~ 1 個の付加的なヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し ;

R ⁵ は水素、フルオロ、クロロ、- CN、1 個以上の R ¹⁶ で任意に置換された低級アルキル、および 1 個以上の R ¹⁷ で任意に置換された低級アルコキシからなる群から選択され ;

各 R ⁶ は、存在する場合、フルオロ、クロロ、- CN、- N O ₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、- C (O) - O - R ¹⁸、- N (H) - C (O) - R ¹⁹、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され ; または、隣接する炭素上の 2 個の R ⁶ は組み合わせさせて 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キルを形成し；

各 R^7 は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、
 $-C(O)-O-R^{20}$ 、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^8 は水素、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキル、もしくは、 R^8 が C_{2-6} アルキルである場合、1個以上の R^{21} で任意に置換されていてよい該アルキル；1個以上の R^{21} で任意に置換されたシクロアルキル、または1個以上の R^{21} で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{11} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{12} で任意に置換されたシクロアルキル、1個以上の R^{13} で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたアリール、および1個以上の R^{15} で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R^{12} は、存在する場合、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 、 $C(O)-R^{24}$ 、および $S(O)_2-R^{25}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{13} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{26}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{27}$ 、 $C(O)-R^{28}$ 、 $S(O)_2-R^{29}$ 、および1個以上の R^{30} で任意に置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R^{14} および R^{15} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{31}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{32}$ 、 $C(O)-R^{33}$ 、 $S(O)_2-R^{34}$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{35} で任意に置換されたアリール、および1個以上の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R^{16} は、存在する場合、独立してフルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{17} は、存在する場合、独立してフルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{18} および R^{20} は、存在する場合、独立して水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} および R^{32} は、存在する場合、独立して低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{21} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{33} 、および R^{34} は、存在する場合、独立して低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{30} は、存在する場合、独立してフルオロ、1個以上の R^{35} で任意に置換されたアリールまたは1個以上の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリールであり；かつ

10

20

30

40

50

各 R^{35} および R^{36} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択される] の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩が提供される。

【0005】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では：

X は $-N$ = または $-C(R^5)$ = であり；ここで R^5 は水素、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選択され、ここで低級アルキルまたは低級アルコキシはフルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノから選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換されており；

Y はフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル（例えば、フルオロ置換アルキル）、 CN 、 $-OH$ 、シクロアルキル、 $-OR^8$ 、および $-N(R^3) - R^4$ からなる群から選択され；

R^1 は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1 ~ 3 個の R^6 で任意に置換されたフェニル（例えば、 R^1 は 2 - フルオロ - 置換フェニル、3 - フルオロ - 置換フェニル、2, 5 - ジフルオロ - 置換フェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであり、ここで低級アルキルは 1 ~ 3 個のフッ素原子で任意に置換されている）、および 1 ~ 3 個の R^7 で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され；
 R^2 は水素、フルオロ、クロロ、または 1 個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

R^3 は水素であり、かつ R^4 は (i) 水素、 $-OR^8$ および 1 ~ 3 個の R^{11} で任意に置換された低級アルキル；(ii) シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが 1 ~ 3 個の R^{12} で任意に置換されたシクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル；(iii) ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが 1 ~ 3 個の R^{13} で任意に置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；(iv) アリアルまたはアリアルアルキルであって、そのそれぞれが 1 ~ 3 個の R^{14} で任意に置換され、任意に、アリアル環上の 2 個の隣接する R^{14} 基が一緒になって O および N から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員ヘテロ芳香族環を形成しているアリアルまたはアリアルアルキル；ならびに (v) ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであって、そのそれぞれが 1 ~ 3 個の R^{15} で任意に置換されたヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキル、からなる群から選択され；

または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり；

または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素原子と組み合わせさせて O、N および S から選択される 0 ~ 1 個の付加的なヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し、ここで窒素および硫黄原子は任意に酸化されており；

各 R^6 は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-C(O) - O - R^{18}$ 、 $-N(H) - C(O) - R^{19}$ 、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；または、隣接する炭素上の 2 個の R^6 は組み合わせさせて 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^7 は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O) - O - R^{20}$ 、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11} は、存在する場合、シクロアルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノから

10

20

30

40

50

なる群から選択され；

各 R^{14} および R^{15} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択され；

各 R^{18} は、存在する場合、独立して水素または低級アルキルであり；

各 R^{19} は、存在する場合、独立して低級アルキルであり；かつ

各 R^{20} は、存在する場合、独立して水素または低級アルキルである。

【0006】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどである。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどであり；かつ R^2 は水素である。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどであり；かつ R^2 はフルオロである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0007】

いくつかの実施態様では、X は $-N=$ 、 $-CH=$ 、 $-C(CH_3)=$ 、 $-C(OCH_3)=$ 、 $-C(F)=$ 、 $-C(CN)=$ 、 $-C(CH_2OH)=$ および $-C(Cl)=$ からなる群から選択される。特定の場合では、X は $-N=$ 、 $-CH=$ 、 $-C(CH_3)=$ 、 $-C(F)=$ または $-C(CN)=$ である。好ましい実施態様では、X は $-N=$ である。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0008】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどであり；かつ R^2 は水素である。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどであり；かつ R^2 はフルオロである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0009】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどであり、かつ R^8 は水素、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキル、または1個以上のフッ素で任意に置換されたシクロアルキルである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは *n*-プロピル、*i*-プロピル、*sec*-ブチル、および *i*-ブチルなどであり、かつ R^8 は水素、1個以上のフッ素で任意に置換され

10

20

30

40

50

た低級アルキル、または1個以上のフッ素で任意に置換されたシクロアルキルであり；かつ R^2 は水素である。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくはn-プロピル、i-プロピル、sec-ブチル、およびi-ブチルなどであり、かつ R^8 は水素または低級アルキルであり；かつ R^2 はフルオロである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0010】

式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくはn-プロピル、i-プロピル、sec-ブチル、およびi-ブチルなどである。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくはn-プロピル、i-プロピル、sec-ブチル、およびi-ブチルなどであり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくはn-プロピル、i-プロピル、sec-ブチル、およびi-ブチルなどであり、 R^3 は水素であり、かつ R^4 は水素、-OH、 R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたフェニル、および1個以上の低級アルキルで任意に置換された5~6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてO、NおよびSから選択される0~1個の付加的なヘテロ原子を有する3~7員環を形成し、ここで窒素および硫黄原子は任意に酸化されており、ここで R^{11} および R^{14} は式Iについて定義されたとおりであり、好ましくは、 R^{11} はシクロアルキル、-OH、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R^{14} はフルオロ、クロロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0011】

式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yはフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yはフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yはフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0012】

式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロア

10

20

30

40

50

ルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0013】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり、かつ R^8 は水素または低級アルキルである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0014】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり、 R^3 は水素であり、かつ R^4 は水素、 $-OH$ 、 R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたフェニル、および1個以上の低級アルキルで任意に置換された5~6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R^{11} および R^{14} は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、 R^{11} はシクロアルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R^{14} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0015】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨ-

10

20

30

40

50

ド、好ましくはフルオロであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または2個のフルオロ、2個の低級アルキル、もしくは1個のフルオロおよび1個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

10

【0016】

式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

20

30

【0017】

式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-OR^8$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-OR^8$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-OR^8$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または2個のフルオロ、2個の低級アルキル、もしくは1個のフルオロおよび1個の低級

40

50

アルコキシで二置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり、かつ R^8 は水素または低級アルキルである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0018】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 は水素である。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり、 R^3 は水素であり、かつ R^4 は水素、 $-OH$ 、 R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1 個以上の R^{14} で任意に置換されたフェニル、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R^{11} および R^{14} は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、 R^{11} はシクロアルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R^{13} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルであり、 R^3 は水素であり、かつ R^4 は水素、 $-OH$ 、 R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1 個以上の R^{14} で任意に置換されたフェニル、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R^{11} および R^{14} は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、 R^{11} はシクロアルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R^{14} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

【0019】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨー

10

20

30

40

50

ド、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yはフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yはフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

10

【0020】

式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

20

30

【0021】

式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは $-OR^8$ であり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは $-OR^8$ であり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R^2 は水素である。式Iの化合物のいくつかの実施態様では、Yは $-OR^8$ であり； R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R^8 は水素または低級アルキルである。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に

40

50

記載されている。

【0022】

式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は - N (R ³) - R ⁴ であり； R ¹ は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は - N (R ³) - R ⁴ であり； R ¹ は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R ² は水素である。式 I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は - N (R ³) - R ⁴ であり； R ¹ は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり；かつ R ² はフルオロである。いくつかの実施態様では、R ¹ は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり、R ³ は水素であり、かつ R ⁴ は水素、- OH、R ^{1 1} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1 個以上の R ^{1 4} で任意に置換されたフェニル、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルからなる群から選択され、または R ³ および R ⁴ はいずれも低級アルキルであり、または R ³ および R ⁴ はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R ^{1 1} および R ^{1 4} は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、R ^{1 1} はシクロアルキル、- OH、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R ^{1 4} はフルオロ、クロロ、- CN、- NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、上記実施態様のいずれかで定義され、または以下に記載されている。

10

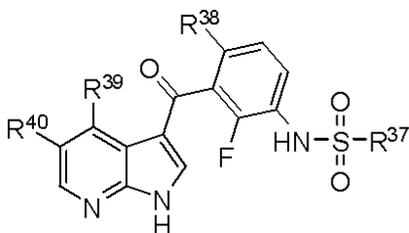
20

【0023】

第二の態様では、下記の式 I I :

30

【化 2】



式 I I

40

[式中 :

R ^{3 7} は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1 個以上の R ^{4 1} で任意に置換されたフェニル (例えば、R ^{3 7} は 2 - フルオロ - 置換フェニル、3 - フルオロ - 置換フェニル、2 , 5 - ジフルオロ - 置換フェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであり、ここで低級アルキルは 1 個以上のフッ素で任意に置換されている)、および 1 個以上の R ^{4 2} で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から選択され；

R ^{3 8} は水素、フルオロ、クロロ、または 1 個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

R ^{3 9} および R ^{4 0} はフルオロ、クロロ、- CN、- OH、- NH₂、1 個以上の R ^{4 3}

50

で任意に置換された低級アルキル、 $C(O)-O-R^{44}$ で任意に置換された低級アルケニル、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルで任意に置換された低級アルキニル、または、その非アルキニル炭素上で、 R^{45} で任意に置換された低級アルキニル(lower alkynyl optionally substituted with lower alkyl optionally substituted with one or more fluorine, or, on a non-alkynyl carbon thereof, R^{45})、 R^{46} で任意に置換された低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され；

各 R^{41} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{47}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{48}$ 、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアールからなる群から独立して選択され；または、2個の隣接する炭素上の R^{41} は組み合わせあって1個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^{42} は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{49}$ 、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアールからなる群から独立して選択され；

各 R^{43} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され；

各 R^{44} は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

各 R^{45} は、存在する場合、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され；

各 R^{46} は、存在する場合、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され；

各 R^{47} は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

各 R^{48} は、存在する場合、独立して1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；かつ

各 R^{49} は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルである]

の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩が提供される。

【0024】

式IIの化合物のいくつかの実施態様では、 R^{37} は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくはn-プロピル、i-プロピル、sec-ブチル、およびi-ブチルなどである。いくつかの実施態様では、 R^{37} は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくはn-プロピル、i-プロピル、sec-ブチル、およびi-ブチルなどであり、 R^{39} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ R^{40} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシである。いくつかの実施態様では、 R^{37} は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルまたは1~3個の R^{41} 基で任意に置換されたフェニルである。他の実施態様では、 R^{37} は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルまたはフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{47}$ および $-N(H)-C(O)-R^{48}$ から選択される1~3個の基で置換されたフェニルである。さらに他の実施態様では、 R^{37} は低級アルキルまたはフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシから選択される1~2個の基で置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^{3}

10

20

30

40

50

⁷ は低級アルキルまたは CF_3 およびハロゲンから選択される 1 ~ 2 個のメンバーで任意に置換されたフェニルである。他の実施態様では、 $R^{3,7}$ はプロピルである。さらに他の実施態様では、 $R^{3,7}$ は 2 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニルまたは 2, 5 - ジフルオロ - 置換フェニルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I I の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【 0 0 2 5 】

式 I I の化合物のいくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり、 $R^{3,9}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ $R^{4,0}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシである。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり、 $R^{3,9}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ $R^{4,0}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり；かつ $R^{3,8}$ は水素である。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり、 $R^{3,9}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ $R^{4,0}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり；かつ $R^{3,8}$ はフルオロである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I I の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【 0 0 2 6 】

式 I I の化合物のいくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり、 $R^{3,9}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ $R^{4,0}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシである。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルであり、 $R^{3,9}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ $R^{4,0}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシである。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルであり、 $R^{3,9}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ $R^{4,0}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシであり；かつ $R^{3,8}$ は水素である。いくつかの実施態様では、 $R^{3,7}$ はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルであり、 $R^{3,9}$ はフルオロ、クロロ、-CN、低級アルキル、または低級アルコキシ

10

20

30

40

50

シであり、かつ R^{40} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシであり；かつ R^{38} はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^{37} は4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニルまたは2, 5 - ジフルオロ - 置換フェニルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I I の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0027】

式 I I の化合物のいくつかの実施態様では、 R^{37} は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5 ~ 6員ヘテロアリールであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。いくつかの実施態様では、 R^{37} は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5 ~ 6員ヘテロアリールであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり、 R^{39} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ R^{40} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシである。いくつかの実施態様では、 R^{37} は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5 ~ 6員ヘテロアリールであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり、 R^{39} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ R^{40} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシであり；かつ R^{38} は水素である。いくつかの実施態様では、 R^{37} は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5 ~ 6員ヘテロアリールであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり、 R^{39} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシであり、かつ R^{40} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、低級アルキル、または低級アルコキシであり；かつ R^{38} はフルオロである。

【0028】

式 I I の化合物のいくつかの実施態様では、 R^{38} はH、 $-F$ またはフルオロ置換低級アルキルである。特定の場合では、 R^{38} はH、Fまたは CF_3 である。別の場合では、 R^{38} はFである。他の実施態様では、 R^{39} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、低級アルコキシ、1個以上の R^{43} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル $-NH-$ 、ヘテロシクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアルキル $-NH-$ である。いくつかの実施態様では、 R^{39} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、フルオロで任意に置換された低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル $-NH-$ 、ヘテロシクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアルキル $-NH-$ である。さらなる実施態様では、 R^{39} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CH_3 、 CH_3O- 、 CF_3 、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、2 - テトラヒドロフラニルアミノ、3 - テトラヒドロフラニルアミノまたは4 - テトラヒドロピラニルアミノである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I I の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0029】

式 I I の化合物のいくつかの実施態様では、 R^{40} はH、1個以上の R^{43} で任意に置換された低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシまたは $-CN$ である。いくつかの実施態様では、 R^{43} はフルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロヘブチルアミノ、2 - テトラヒドロフラニルアミノ、3 - テトラヒドロフラニルアミノ、2 - テトラヒドロピラニルアミノ、3 - テトラヒドロピラニルア

10

20

30

40

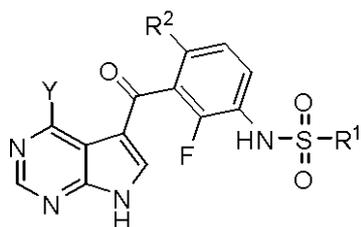
50

ミノまたは4-テトラヒドロピラニルアミノである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式IIの化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0030】

第三の態様では、下記の式III:

【化3】



式III

[式III中、Y、R¹およびR²は本明細書に記載されている式IIの化合物の実施態様のいずれかで定義されている]の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩が提供される。いくつかの実施態様では:

Yはフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、CN、-OH、フルオロ置換アルキル、シクロアルキル、-OR⁸、および-N(R³)-R⁴からなる群から選択され;

R¹は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上のR⁶で任意に置換されたフェニル(例えば、R¹は2-フルオロ-置換フェニル、3-フルオロ-置換フェニル、2,5-ジフルオロ-置換フェニルまたは4-低級アルキル-置換フェニルであり、ここで低級アルキルは1個以上のフッ素で任意に置換されている)、および1個以上のR⁷で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され;

R²は水素、フルオロ、クロロ、または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり;

R³は水素であり、かつR⁴は水素、-OR⁸、1個以上のR¹¹で任意に置換された低級アルキル、1個以上のR¹²で任意に置換されたシクロアルキル、1個以上のR¹³で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上のR¹⁴で任意に置換されたアリール、および1個以上のR¹⁵で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され;

またはR³およびR⁴はいずれも低級アルキルであり;

またはR³およびR⁴はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し;

各R⁶は、存在する場合、フルオロ、クロロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-C(O)-O-R¹⁸、-N(H)-C(O)-R¹⁹、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され;または、隣接する炭素上の2個のR⁶は組み合わせさせて1個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し;

各R⁷は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、-C(O)-O-R²⁰、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され;

R⁸は水素、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキル、もしくは、R⁸がC₂₋₆アルキルである場合、1個以上のR²¹で任意に置換されてよい該アルキル;1個以上のR²¹で任意に置換されたシクロアルキル、または1個以上のR²¹で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり;

各R¹¹は、存在する場合、フルオロ、-OH、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上のR¹²で任意に置換されたシクロアルキル、1個

10

20

30

40

50

以上の R^{13} で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたアリール、および1個以上の R^{15} で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R^{12} は、存在する場合、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 、 $C(O)-R^{24}$ 、および $S(O)_2-R^{25}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{13} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{26}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{27}$ 、 $C(O)-R^{28}$ 、 $S(O)_2-R^{29}$ 、および1個以上の R^{30} で任意に置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R^{14} および R^{15} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{31}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{32}$ 、 $C(O)-R^{33}$ 、 $S(O)_2-R^{34}$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{35} で任意に置換されたアリール、および1個以上の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R^{17} は、存在する場合、独立してフルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{18} および R^{20} は、存在する場合、独立して水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} および R^{32} は、存在する場合、独立して低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{21} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{33} 、および R^{34} は、存在する場合、独立して低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{30} は、存在する場合、独立してフルオロ、1個以上の R^{35} で任意に置換されたアリールまたは1個以上の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリールであり；かつ

各 R^{35} および R^{36} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択される。

【0031】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどである。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフル

10

20

30

40

50

オロであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式I、IIおよびIIIの化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0032】

式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどである。式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 は水素である。式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式I、IIおよびIIIの化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

10

20

【0033】

式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-OR^8$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどである。式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-OR^8$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 は水素である。式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-OR^8$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり、かつ R^8 は水素または低級アルキルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式I、IIおよびIIIの化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

30

【0034】

式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどである。式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 は水素である。式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3)-R^4$ であり； R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルまたはシクロアルキル、好ましくは低級アルキル、好ましくは n -プロピル、 i -プロピル、 sec -ブチル、および i -ブチルなどであり、 R^3 は水素であり、かつ R^4 は水素、 $-OH$ 、 R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたフェニル、および1個以上の低級アルキルで任意に置換された5~6員

40

50

ヘテロアールからなる群から選択され、または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R^{11} および R^{14} は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、 R^{11} はシクロアルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R^{14} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0035】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0036】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0037】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノ

10

20

30

40

50

であり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり、かつ R^8 は水素または低級アルキルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0038】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3) - R^4$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノである。

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3) - R^4$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3) - R^4$ であり； R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はモノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり、好ましくはジアルキルアミノまたはシクロアルキルアミノであり、 R^3 は水素であり、かつ R^4 は水素、 $-OH$ 、 R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたフェニル、および1個以上の低級アルキルで任意に置換された5~6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R^{11} および R^{14} は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、 R^{11} はシクロアルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R^{14} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0039】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または2個のフルオロ、2個の低級アルキル、もしくは1個のフルオロおよび1個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換されたフェニルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III

の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0040】

式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 は水素である。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、I I および I I I の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

10

20

【0041】

式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり；かつ R^2 は水素である。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、もしくは $-CF_3$ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルであり；かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり、かつ R^8 は水素または低級アルキルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、I I および I I I の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

30

40

【0042】

式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-N(R^3) - R^4$ であり； R^1 はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-N(R^3)$

50

) - R⁴ であり; R¹ はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり; かつ R² は水素である。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y は - N (R³) - R⁴ であり; R¹ はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり; かつ R² はフルオロである。いくつかの実施態様では、R¹ はフルオロ、低級アルキル、もしくは - C F₃ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、R¹ はフルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり、R³ は水素であり、かつ R⁴ は水素、- O H、R¹ で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1 個以上の R¹ で任意に置換されたフェニル、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、または R³ および R⁴ はいずれも低級アルキルであり、または R³ および R⁴ はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R¹ および R¹ は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、R¹ はシクロアルキル、- O H、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R¹ はフルオロ、クロロ、- C N、- N O₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。いくつかの実施態様では、R¹ はフルオロ、低級アルキル、もしくは - C F₃ で一置換された、または 2 個のフルオロ、2 個の低級アルキル、もしくは 1 個のフルオロおよび 1 個の低級アルコキシで二置換されたフェニルであり、R³ は水素であり、かつ R⁴ は水素、- O H、R¹ で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1 個以上の R¹ で任意に置換されたフェニル、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、または R³ および R⁴ はいずれも低級アルキルであり、または R³ および R⁴ はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R¹ および R¹ は式 I について定義されたとおりであり、好ましくは、R¹ はシクロアルキル、- O H、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R¹ はフルオロ、クロロ、- C N、- N O₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、I I および I I I の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【 0 0 4 3 】

式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり; R¹ は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり; R¹ は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり; かつ R² は水素である。式 I I I の化合物のいくつかの実施態様では、Y はフルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード、好ましくはフルオロであり; R¹ は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換

10

20

30

40

50

されたピリジニル (pyrdinyl) であり ; かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0044】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり ; かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は低級アルキル、フルオロ置換アルキル、またはシクロアルキルであり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり ; かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0045】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり ; かつ R^2 は水素である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-OR^8$ であり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり ; かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) であり、かつ R^8 は水素または低級アルキルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II および III の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0046】

式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-N(R^3) - R^4$ であり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl) である。式 III の化合物のいくつかの実施態様では、Y は $-N(R^3) - R^4$ であり ; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される 1 または 2 個の置換基で任意に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル (pyrdinyl)

10

20

30

40

50

)であり;かつ R^2 は水素である。式IIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y は $-N(R^3)-R^4$ であり; R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5~6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル(pyrdinyl)であり;かつ R^2 はフルオロである。いくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から独立して選択される1または2個の置換基で任意に置換された5~6員ヘテロアリアルであり、好ましくはメトキシで一置換または二置換されたピリジニル(pyrdinyl)であり、 R^3 は水素であり、かつ R^4 は水素、 $-OH$ 、 R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、低級アルキルで任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたフェニル、および1個以上の低級アルキルで任意に置換された5~6員ヘテロアリアルからなる群から選択され、または R^3 および R^4 はいずれも低級アルキルであり、または R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素と組み合わせさせてシクロアルキルアミノを形成し、ここで R^{11} および R^{14} は式Iについて定義されたとおりであり、好ましくは、 R^{11} はシクロアルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、かつ R^{14} はフルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、およびフルオロ置換低級アルコキシからなる群から選択される。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式I、IIおよびIIIの化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

10

20

【0047】

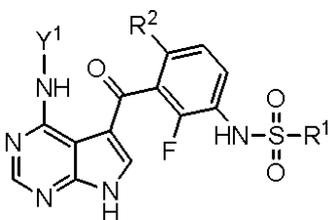
式I、IIおよびIIIの化合物のいくつかの実施態様では、 Y はフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、 CN 、 $-OH$ 、シクロアルキル、 $-OR^8$ または $-NH(R^4)$ である。好ましい実施態様では、 Y は CH_3 、エチル、メトキシ、エトキシ(ethoxy)、イソブチル、 CN 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、ブトキシ(butyoxy)、2-メチルプロポキシ、4-テトラヒドロピラニルオキシ、2-テトラヒドロフラニルオキシ、3-テトラヒドロフラニルオキシ、アルコキシアミノまたは $HO-NH-$ である。

【0048】

別の態様では、本発明は下位式(subformula)IIIa:

30

【化4】



III a

[式中、 Y^1 は1~3個の R^{11} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アリアルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、ここで:シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルはそれぞれ1~3個の R^{12} で任意に置換されており;

40

ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ1~3個の R^{13} で任意に置換されており;

アリアルおよびアリアルアルキルはそれぞれ1~3個の R^{14} で任意に置換されており、任意に、アリアル環上の2個の隣接する R^{14} 基は一緒になってOおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ芳香族環を形成しており;かつ、ヘテロアリアルおよびヘテロアリアルアルキルはそれぞれ1~3個の R^{15} で任意に置換されている]を有する化合物を提供する。他の変数 R^1 および R^2 は、本明細書に記載されている式I、IIおよびIIIの化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

50

【 0 0 4 9 】

式 I I I a の化合物のいくつかの実施態様では、Y¹ は低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、2 - ヒドロキシエチル、シクロプロピルアミノ、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、2 - オキセタニル、2 - オキセタニルメチル、3 - オキセタニル、3 - オキセタニルメチル、2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロピラニル、3 - テトラヒドロピラニル、4 - テトラヒドロピラニル、2 - テトラヒドロフラニルメチル、3 - テトラヒドロフラニルメチル、2 - テトラヒドロピラニルメチル、3 - テトラヒドロピラニルメチル、4 - テトラヒドロピラニルメチル、1 - メチル - 2 - アジリジニル、1 - メチル - 2 - アジリジニルメチル、1 - メチル - 2 - アゼチジニル、1 - メチル - 2 - アゼチジニルメチル、1 - メチル - 3 - アゼチジニル、1 - メチル - 3 - アゼチジニルメチル、1 - メチル - 2 - ピロリジニル、1 - メチル - 2 - ピロリジニルメチル、1 - メチル - 3 - ピロリジニル、1 - メチル - 3 - ピロリジニルメチル、1 - メチル - 2 - ピペリジニル、1 - メチル - 2 - ピペリジニルメチル、1 - メチル - 3 - ピペリジニル、1 - メチル - 3 - ピペリジニルメチル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニルメチル、1 - メチルスルホニル - 2 - ピペリジニル、1 - メチルスルホニル - 2 - ピペリジニルメチル、1 - メチルスルホニル - 3 - ピペリジニル、1 - メチルスルホニル - 3 - ピペリジニルメチル、1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジニル、1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジニルメチル、1, 1 - ジオキソ - 4 - チエニル (1,1-dioxo-4-thianyl)、1, 1 - ジオキソ - 4 - チエニルメチル (1,1-dioxo-4-thianylmethyl)、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - ベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - ピリジル、2 - ピリジルメチル、3 - ピリジル、3 - ピリジルメチル、4 - ピリジル、4 - ピリジルメチル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - ジメチルアミノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、2 - ジメチルアミノベンジル、2 - ジメチルアミノベンジル、3 - ジメチルアミノベンジル、4 - ジメチルアミノベンジル、2 - ヒドロキシフェニル (2-hydroxyphenyl)、3 - ヒドロキシフェニル (3-hydroxyphenyl)、4 - ヒドロキシフェニル (4-hydroxyphenyl)、2 - ヒドロキシベンジル、3 - ヒドロキシベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、2 - カルボキシフェニル、3 - カルボキシフェニル、4 - カルボキシフェニル、2 - カルボキシベンジル、3 - カルボキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、2 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - メトキシカルボニルベンジル、3 - メトキシカルボニルベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、1 - アルキル - 4 - ピラゾリル、1 - アルキル - 4 - ピラゾリルメチル、3 - ピリダジニル、ピリダジニルメチル、4 - ピリダジニル、4 - ピリダジニルメチル、トリアゾリル、トリアゾリルメチル (triazolymethyl)、テトラゾリル、テトラゾリルメチル (tetrazolymethyl)、2, 1, 3, - ベンゾオキサジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル、2, 1, 3, - ベンゾオキサジアゾリル - メチル、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 イルメチル、2, 1, 3, - ベンゾチアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル、2, 1, 3, - ベンゾチアジアゾリル - メチル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 イルメチル、1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - メチル、2 - オキソベンズイミダゾール - 4 - イル、2 - オキソベンズイミダゾール - 4 - メチル、2 - オキソベンズイミダゾール - 5 - イル、2 - オキソベンズイミダゾール - 5 - メチル、1, 1, - ジオキソ - チオラン - 3 - イル、1, 1 - ジオキソチオラン - 3 - メチル、3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) フェニル、3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル、3 - (5 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル、3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) フェニル、3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) ベンジル、3 - 3 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - メチルおよび 2 - (3 - メチ

ル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチルから選択される。特定の場合では、 Y^1 はシクロプロピルメチルである。他の変数 R^1 および R^2 は、本明細書に記載されている式 I、II、III および III a の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0050】

式 III a の化合物のいくつかの実施態様では、 R^2 は H または F である。他の変数 R^1 および Y^1 は、本明細書に記載されている式 I、II、III および III a の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0051】

式 I、II、III および III a の化合物のいくつかの実施態様では、 R^1 は低級アルキル、ハロゲンおよび低級アルキルから選択される 1 ~ 2 個の基で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、低級アルキルもしくは低級アルコキシで任意に置換されたヘテロアリアル、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシおよび CN から選択される 1 ~ 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルである。いくつかの実施態様では、 R^1 はメチル、プロピル、イソブチル、2 - メチルプロピル、 CF_3 、 CF_3CH_2- 、 CHF_2CH_2- 、4 - トリフルオロフェニル、2 - トリフルオロフェニル、3 - トリフルオロフェニル、3, 5 - ジメチルフェニル、4 - プロピルフェニル、3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル、2 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、4 - シアノフェニル、4 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、2, 4 - ジフルオロフェニル、2 - 10
ピリジル、3 - ピリジル、5 - メトキシ - 2 - ピリジル、3 - メトキシ - 2 - ピリジル、4 - メトキシ - 2 - ピリジル、6 - メチル - 2 - ピリジル、5 - メチル - 2 - ピリジル、4 - メチル - 2 - ピリジル、3 - メチル - 2 - ピリジル、ジアルキルアミノ、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、4 - モルホリニル、シクロプロピル (cyclopropyl)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4 - ジフルオロシクロヘキシル、1 - メチル - 4 - ピラゾリル、1 - エチル - 4 - ピラゾリル、1 - メチル - 3 - ピラゾリル、1 - エチル - 3 - ピラゾリル、6 - メチル - 3 - ピリジル、5 - メチル - 3 - ピリジル、4 - 20
メチル - 3 - ピリジルまたは 2 - メチル - 3 - ピリジルである。さらなる実施態様では、 R^1 は 2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであり、ここで低級アルキルは 1 個以上のフッ素で 30
任意に置換されている。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II、III および III a の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。

【0052】

式 I、II、III および III a の化合物の実施態様の特定の群では、 Y は $-NR^3R^4$ であり、ここで R^3 および R^4 はそれらが結合している窒素原子と組み合わせさせて O、N および S から選択される 0 ~ 1 個の付加的な環ヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員環を形成し、ここで窒素または硫黄原子は任意に酸化されている。特定の場合では、 Y は 1 - アジリジニル、1 - アゼチジニル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - モルホリニルまたは 1 - アゼパニルである。他の全ての変数は、本明細書に記載されている式 I、II、III および III a の化合物の実施態様のいずれかで定義されている。 40

【0053】

様々な態様および実施態様では、下記の表 I に示す化合物、および / または表 I に示す化合物の医薬的に許容される塩が提供される。

【表 1 - 1】

表 I

化合物番号	構造	名称	MS
P-1001		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	496.9
P-1002		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-エトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド	424.9
P-1003		2-メチル-プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	409.3
P-1004		2-メチル-プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	425.1
P-1005		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	486.95
P-1006		N-[3-(4-エトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	526.95
P-1007		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	470.95

10

20

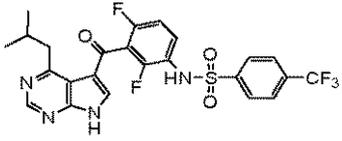
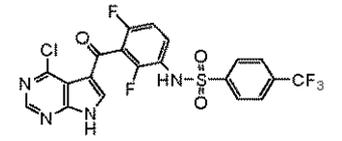
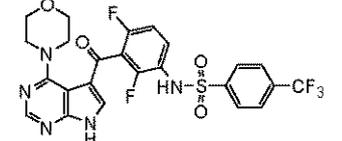
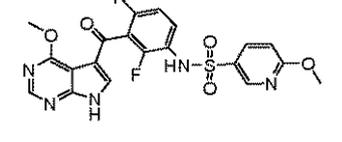
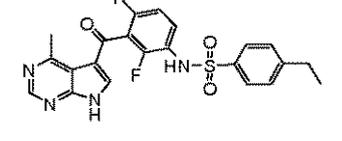
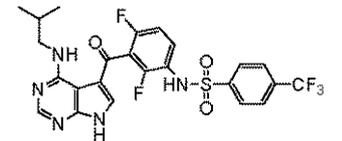
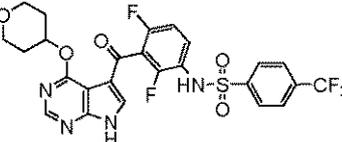
30

40

【表 1 - 2】

P-1008		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド	473.0	
P-1009		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド	471.3	10
P-1010		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド	486.8	
P-1011		N-[3-(4-シクロプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	537.8	20
P-1012		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	499.0	30
P-1013		N-[2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	581.8; 582.0	
P-1014		プロパン-1-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	436.7	40

【表 1 - 3】

P-1015		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	538.6
P-1016		N-[3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	516.9
P-1017		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-モルホリン-4-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	567.8
P-1018		6-メトキシ-ピリジン-3-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	476.0
P-1019		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド	457.2
P-1020		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	554.4; 554.0
P-1021		N-[2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	581.2

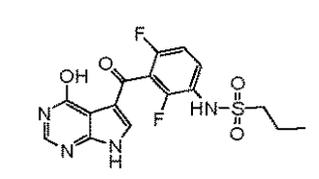
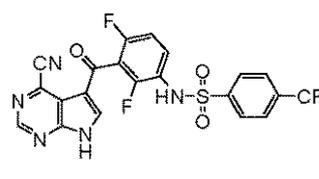
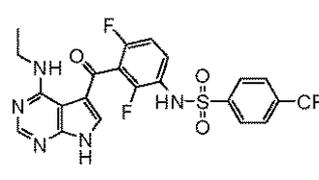
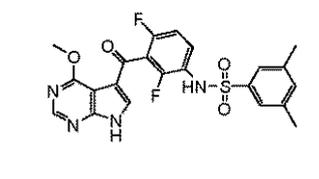
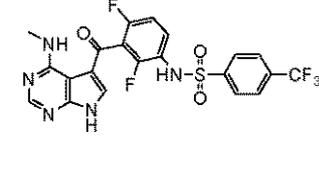
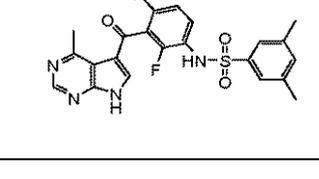
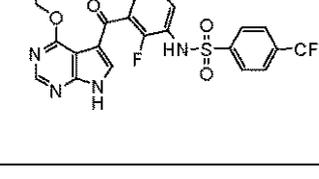
10

20

30

40

【表 1 - 4】

P-1022		プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	397.0	
P-1023		N-[3-(4-シアノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	508.1	10
P-1024		N-[3-(4-エチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	525.95	20
P-1025		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-3,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド	473.0	
P-1026		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	512.0	30
P-1027		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-3,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド	456.95	
P-1028		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	553.2	40

【表 1 - 5】

P-1029		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	525.2
P-1030		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	472.9
P-1031		N-[3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	497.9
P-1032		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	539.95
P-1033		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド	414.8
P-1034		N-[3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	490.9
P-1035		N-[3-(4-シクロペンチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	566.3

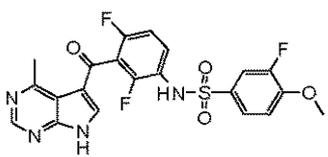
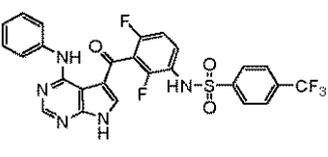
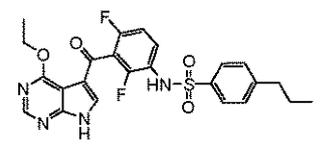
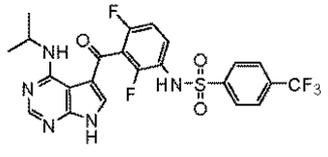
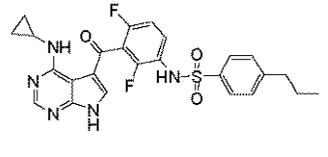
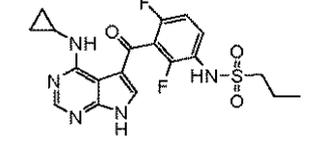
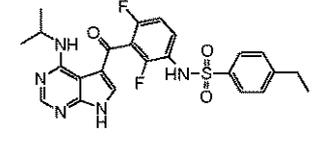
10

20

30

40

【表 1 - 6】

P-1036		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	477.0
P-1037		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-フェニルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	573.9
P-1038		N-[3-(4-エトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	501.0
P-1039		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	540.0
P-1040		N-[3-(4-シクロプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	512.0
P-1041		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-シクロプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-アミド	435.95
P-1042		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド	500.27

10

20

30

40

【表 1 - 7】

P-1043		N- {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(2-ヒドロキシーエチルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	541.95
P-1044		N-[2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド	514.0
P-1045		N-[2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-3, 5-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド	500.05
P-1046		N-{2, 4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド	556.0
P-1047		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	479.95
P-1048		プロパン-1-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-フェニルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	473.95

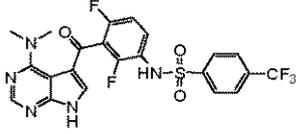
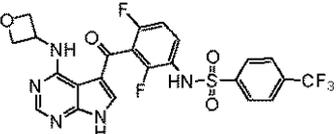
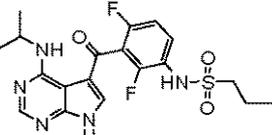
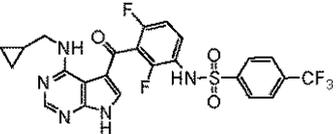
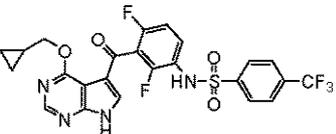
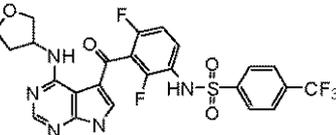
10

20

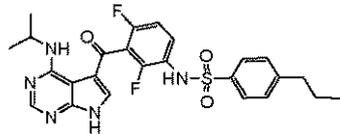
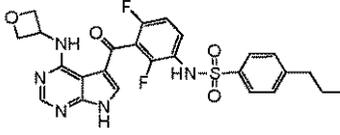
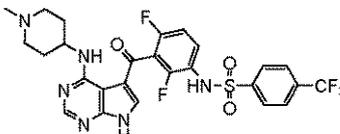
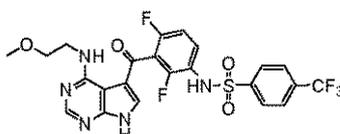
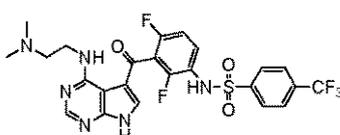
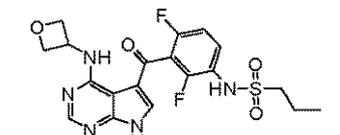
30

40

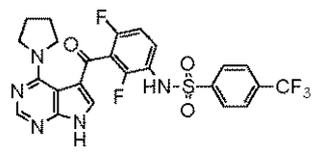
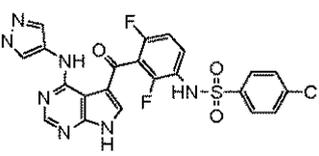
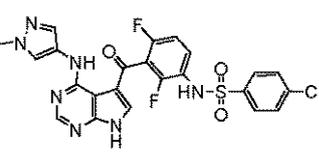
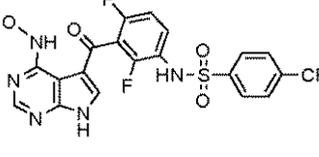
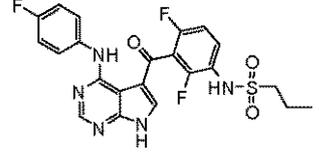
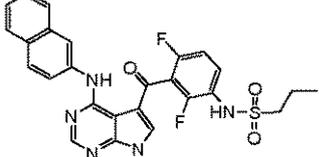
【表 1 - 8】

P-1049		N-[3-(4-ジメチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	525.95	
P-1050		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(オキセタン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	554.0	10
P-1051		プロパン-1-スルホン酸[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	437.95	20
P-1052		N-{3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	552.2	
P-1053		N-[3-(4-シクロプロピルメトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	553.2	30
P-1054		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	568.0	40

【表 1 - 9】

P-1055		N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド	514.0	
P-1056		N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド	528.0	10
P-1057		N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - ペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド	595.0	20
P-1058		N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド	556.3	
P-1059		N - { 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド	569.5	30
P-1060		プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド	451.95	40

【表 1 - 10】

P-1061		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ピロリジン-1-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	552.5
P-1062		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	578.1
P-1063		N-{3-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロ-フェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	592.5
P-1064		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ヒドロキシアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	513.9
P-1065		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	490.0
P-1067		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(ナフタレン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	522.25

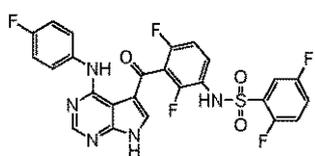
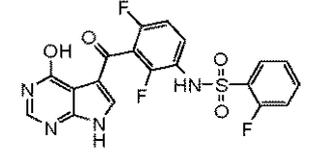
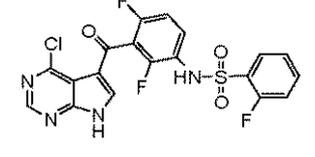
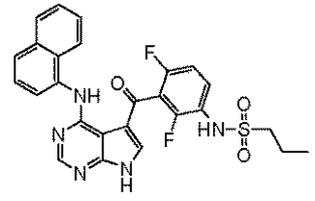
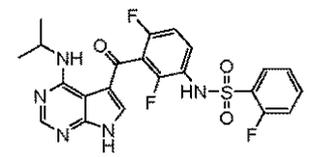
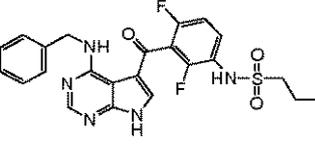
10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

P-1068		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-[(オキサタン-3-イルメチル)-アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル}-フェニル}-アミド	513.9
P-1069		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(4-フルオロフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	559.9
P-1070		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	448.9
P-1071		N-[3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	466.9/ 468.9
P-1072		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(ナフタレン-1-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	522.0
P-1073		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	490.0
P-1074		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-ベンジルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-アミド	486.5

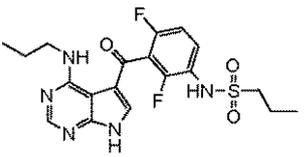
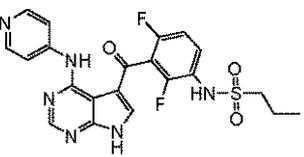
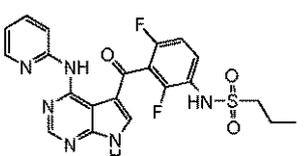
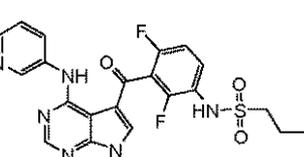
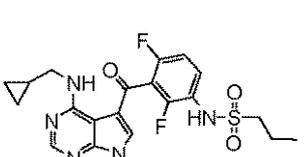
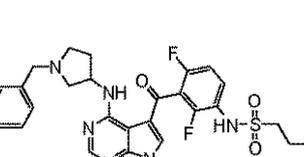
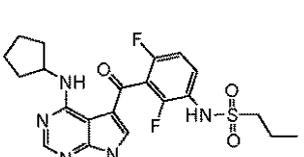
10

20

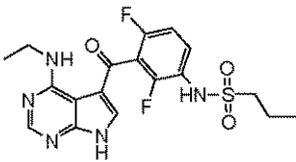
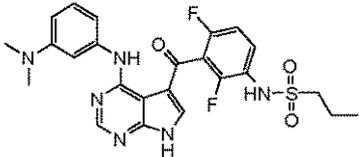
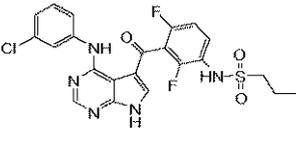
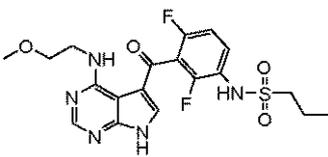
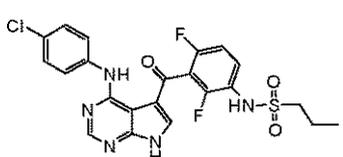
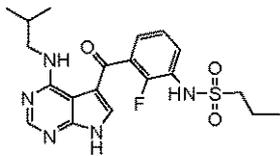
30

40

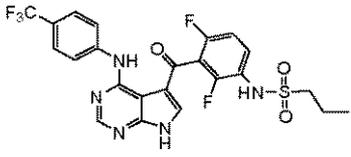
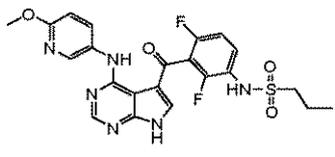
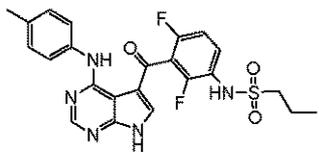
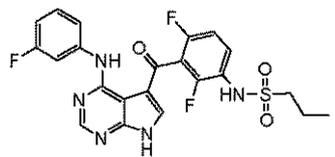
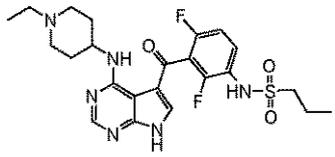
【表 1 - 1 2】

P-1075		プロパン-1-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	438.0	
P-1076		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(ピリジン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	473.0	10
P-1077		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	473.0	20
P-1078		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(ピリジン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	473.0	
P-1079		プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル}-アミド	450.0	30
P-1080		プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(1-ベンジル-ピロリジン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル}-アミド	555.5	40
P-1081		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-シクロペンチルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2, 4-ジフルオロ-フェニル]-アミド	464.0	

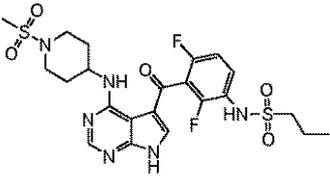
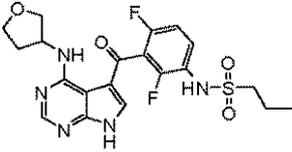
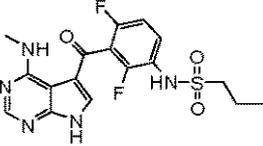
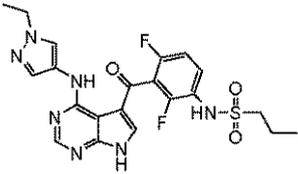
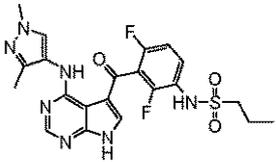
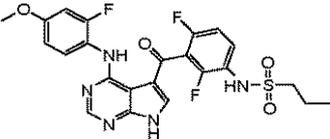
【表 1 - 13】

P-1082		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-エチルアミノ- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-5-カルボニ ル)-2,4-ジフルオロ- フェニル]-アミド	424.0	
P-1083		プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(3-ジメチル アミノ-フェニルアミノ)- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-5-カルボニ ル]-2,4-ジフルオロ- フェニル}-アミド	515.5	10
P-1084		プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(3-クロロ- フェニルアミノ)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル} -アミド	506.0	20
P-1085		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3- [4-(3-メトキシ-フェ ニルアミノ)-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン- 5-カルボニル]-フェニル} -アミド	502.5	
P-1086		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3- [4-(2-メトキシ-エチ ルアミノ)-7H-ピロ ロ[2,3-d]ピリミジン- 5-カルボニル]-フェニル} -アミド	454.0	30
P-1087		プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(4-クロロ- フェニルアミノ)-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル} -アミド	506.0	40
P-1088		プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3- (4-イソブチルアミノ-7 H-ピロロ[2,3-d]ピ リミジン-5-カルボニル)- フェニル]-アミド	452.0	

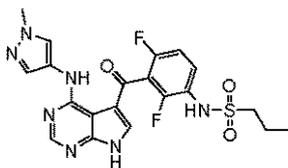
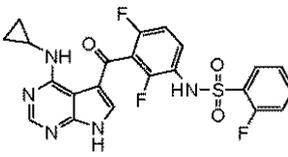
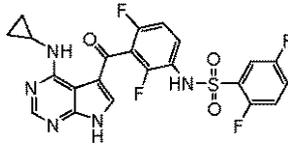
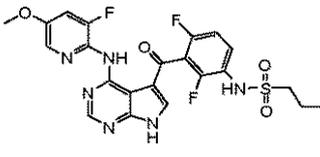
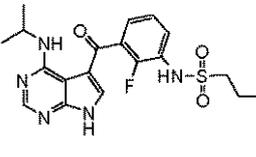
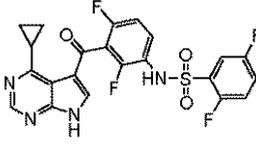
【表 1 - 1 4】

P-1089		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	540.5	
P-1090		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(6-メトキシピリジン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	503.0	10
P-1091		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	540.5	20
P-1092		プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-m-トリルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	486.5	
P-1093		プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-p-トリルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	486.5	30
P-1094		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(3-フルオロフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	490.5	
P-1095		プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(1-エチルピペリジン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	507.5	40

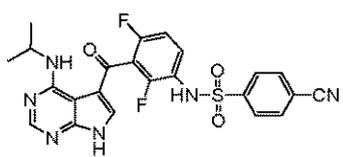
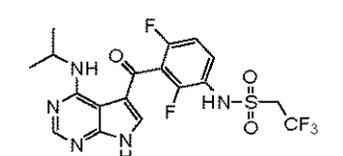
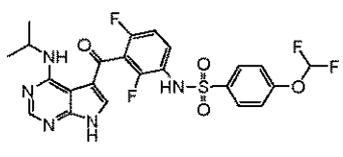
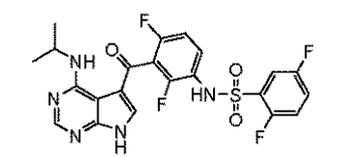
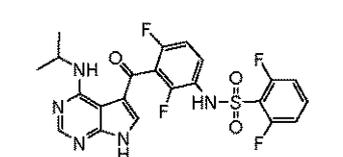
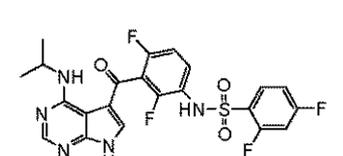
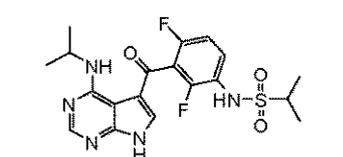
【表 1 - 15】

P-1096		プロパン-1-スルホン酸 { 2, 4-ジフルオロ-3-[4-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル }-アミド	557.5	10
P-1097		プロパン-1-スルホン酸 { 2, 4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル }-アミド	466.5	20
P-1098		プロパン-1-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-メチルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	410.0	30
P-1099		プロパン-1-スルホン酸 { 3-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル }-アミド	490.5	40
P-1100		プロパン-1-スルホン酸 { 3-[4-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル }-アミド	490.5	40
P-1101		プロパン-1-スルホン酸 { 2, 4-ジフルオロ-3-[4-(2-フルオロ-4-メトキシ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル }-アミド	520.5	40

【表 1 - 16】

P-1102		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	476.0	
P-1103		N-[3-(4-シクロプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-2-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	488.0	10
P-1104		N-[3-(4-シクロプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-2,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	506.0	20
P-1105		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(3-フルオロ-5-メトキシ-ピリジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	521.0	
P-1106		プロパン-1-スルホン酸 [2-フルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	420.0	30
P-1107		N-[3-(4-シクロプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-2,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	491.4	40

【表 1 - 17】

P-1108		4-シアノ-N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド	497.5
P-1109		2,2,2-トリフルオロエタンスルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	478.0
P-1110		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-ジフルオロメトキシベンゼンスルホンアミド	538.5
P-1111		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	508.0
P-1112		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	508.0
P-1113		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	508.0
P-1114		プロパン-2-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	438.0

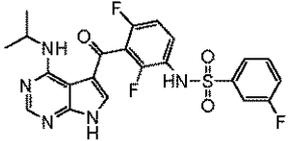
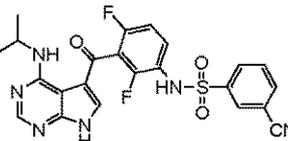
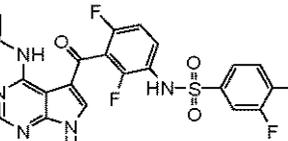
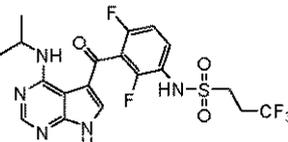
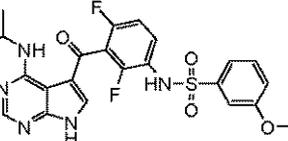
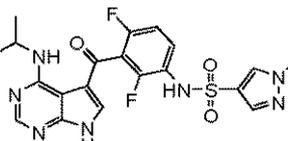
10

20

30

40

【表 1 - 18】

P-1115		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-3-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	490.5
P-1116		3-シアノ-N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド	497.5
P-1117		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-3-フルオロ-4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	520.5
P-1118		3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	492.0
P-1119		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-3-ジフルオロメトキシ-ベンゼンスルホンアミド	538.5
P-1120		1-エチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	490.5

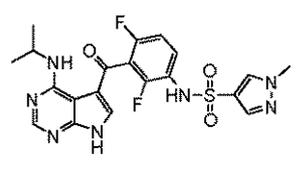
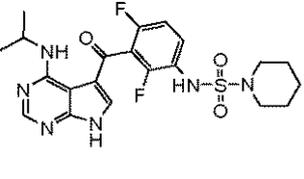
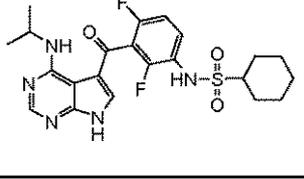
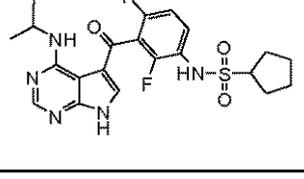
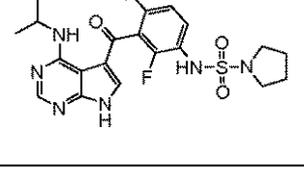
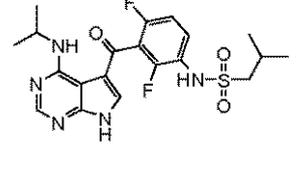
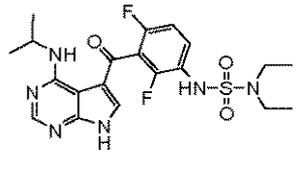
10

20

30

40

【表 1 - 19】

P-1121		1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	476.0
P-1122		ピペリジン-1-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	479.0
P-1123		シクロヘキサンスルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	478.0
P-1124		シクロペンタンスルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	464.0
P-1125		ピロリジン-1-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	465.0
P-1126		2-メチル-プロパン-1-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	452.0
P-1127		ジエチルアミン-1-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	467.5

10

20

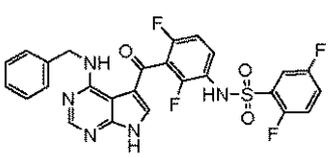
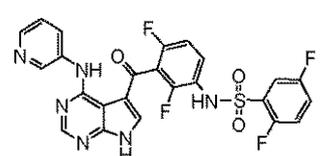
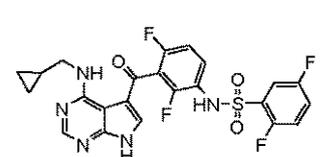
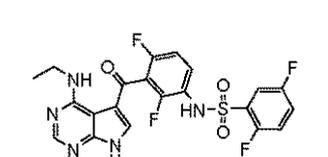
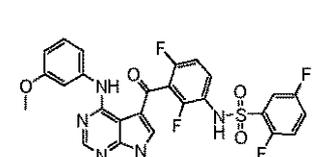
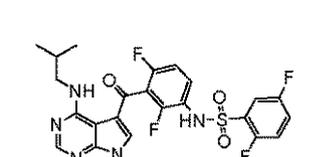
30

40

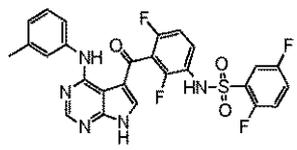
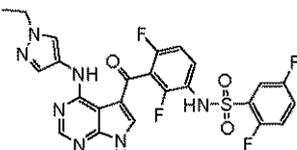
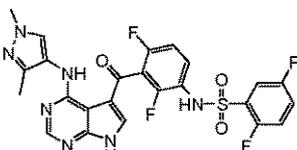
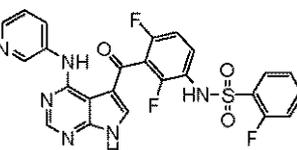
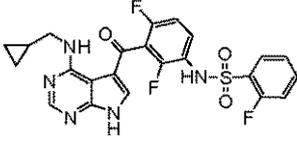
【表 1 - 20】

P-1128		シクロブタンスルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	450.0	
P-1129		モルホリン-4-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	481.0	10
P-1130		6-メトキシ-ピリジン-3-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	503.0	
P-1131		6-メチル-ピリジン-2-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	487.5	20
P-1132		ピリジン-3-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	473.0	30
P-1133		ピリジン-2-スルホン酸 [2, 4-ジフルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド	473.0	
P-1134		プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(ベンゾ[1, 2, 5]チアジアゾール-5-イルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2, 4-ジフルオロフェニル}-アミド	530.0	40

【表 1 - 2 1】

P-1135		N-[3-(4-ベンジルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	556.0	
P-1136		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(ピリジン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	543.5	10
P-1137		N-{3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	520.5	20
P-1138		N-[3-(4-エチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	494.0	
P-1139		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(3-メトキシフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	572.0	30
P-1140		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	522.0	40

【表 1 - 2 2】

P-1141		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-m-トリルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	556.0	
P-1142		N-{3-[4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	560.0	10
P-1143		N-{3-[4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	560.0	20
P-1144		N-[3-(4-ベンジルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	538.5	
P-1145		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(ピリジン-3-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	525.5	30
P-1146		N-{3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	502.0	40

【表 1 - 2 3】

P-1147		N-[3-(4-シクロペンチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	516.5
P-1148		N-[3-(4-エチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	476.0
P-1149		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(3-メトキシフェニルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]フェニル}-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	554.0
P-1150		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(2-メトキシエチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]フェニル}-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	506.0
P-1151		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)フェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	504.0
P-1152		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-m-トリフルオロメチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)フェニル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	538.5

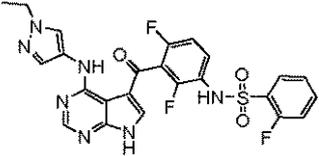
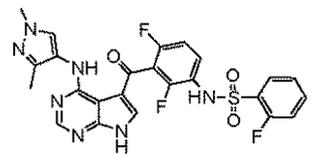
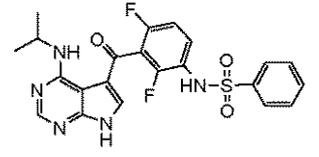
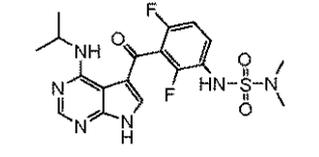
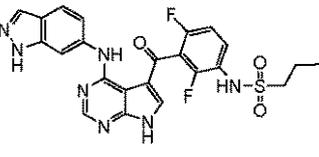
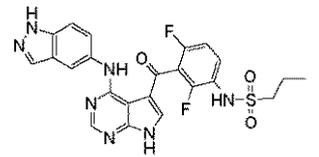
10

20

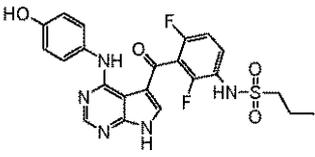
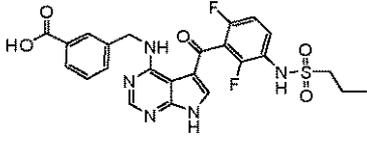
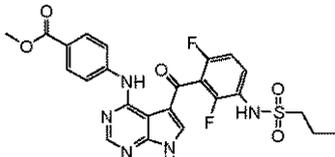
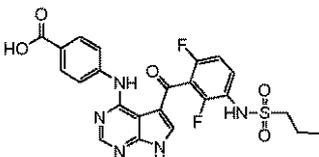
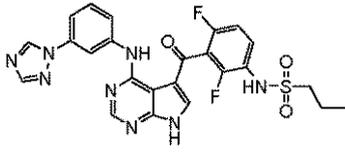
30

40

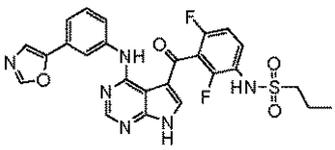
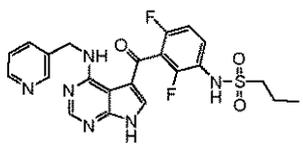
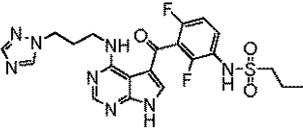
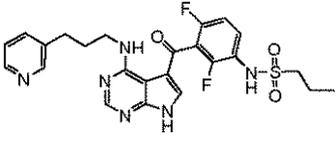
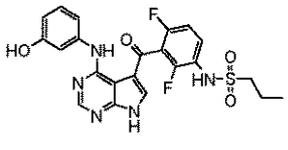
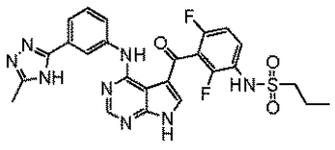
【表 1 - 2 4】

P-1153		N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド	542.0	
P-1154		N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 - フルオロベンゼンスルホンアミド	542.0	10
P-1155		N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド	472.5	20
P-1156		ジメチルアミン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド	439.0	
P-1157		プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド	512.0	30
P-1158		プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド	512.0	40

【表 1 - 25】

P-1159		プロパン-1-スルホン酸 { 2, 4-ジフルオロ-3-[4-(4-ヒドロキシフェ ニルアミノ)-7H-ピロ ロ[2, 3-d]ピリミジン -5-カルボニル]-フェ ニル}-アミド	489.1	
P-1160		プロパン-1-スルホン酸 (2, 4-ジフルオロ-3- { 4-[(5-メチル-1H -ピラゾール-3-イルメ チル)-アミノ]-7H-ピ ロロ[2, 3-d]ピリミジ ン-5-カルボニル}- フェニル)-アミド	488.0 [M-H ⁺]	10
P-1161		3-({ 5-[2, 6-ジフル オロ-3-(プロパン-1 -スルホニルアミノ)- ベンゾイル]-7H-ピロ ロ[2, 3-d]ピリミジン -4-イルアミノ}-メチ ル)-安息香酸	530.0	20
P-1162		4-({ 5-[2, 6-ジフル オロ-3-(プロパン-1 -スルホニルアミノ)- ベンゾイル]-7H-ピロ ロ[2, 3-d]ピリミジン -4-イルアミノ}-安息 香酸メチル エステル	530.0	
P-1163		4-({ 5-[2, 6-ジフル オロ-3-(プロパン-1 -スルホニルアミノ)- ベンゾイル]-7H-ピロ ロ[2, 3-d]ピリミジン -4-イルアミノ}-安息 香酸	516.0	30
P-1164		プロパン-1-スルホン酸 { 2, 4-ジフルオロ-3- [4-(3-[1, 2, 4] トリアゾール-1-イル フェニルアミノ)-7H- ピロロ[2, 3-d]ピリミ ジン-5-カルボニル]- フェニル}-アミド	539.5	40

【表 1 - 26】

P-1165		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(3-オキサゾール-5-イル-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	539.5
P-1166		プロパン-1-スルホン酸 (2, 4-ジフルオロ-3-[4-[(ピリジン-3-イルメチル)-アミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル)-アミド	487.5
P-1167		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(3-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル-プロピルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	505.0
P-1168		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(3-ピリジン-3-イル-プロピルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	515.5
P-1169		プロパン-1-スルホン酸 {2, 4-ジフルオロ-3-[4-(3-ヒドロキシ-フェニルアミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-アミド	488.0
P-1170		プロパン-1-スルホン酸 (2, 4-ジフルオロ-3-[4-[3-(5-メチル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-フェニルアミノ]-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル)-アミド	553.5

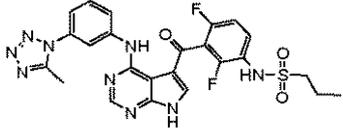
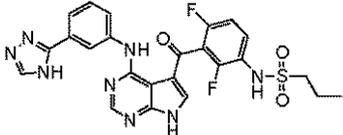
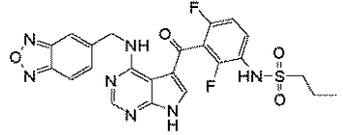
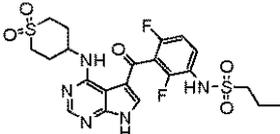
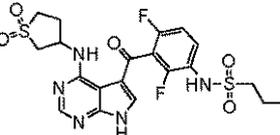
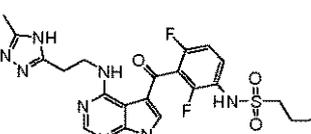
10

20

30

40

【表 1 - 27】

P-1171		<p>プロパン-1-スルホン酸 (2,4-ジフルオロ-3- {4-[3-(5-メチル- テトラゾール-1-イル)- フェニルアミノ]}-7H-ピ ロロ[2,3-d]ピリミジ ン-5-カルボニル}-フェ ニル)-アミド</p>	554.0
P-1172		<p>プロパン-1-スルホン酸 (2,4-ジフルオロ-3- {4-[3-(4H-[1, 2,4]トリアゾール-3- イル)-フェニルアミノ]}- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-5-カルボニ ル}-フェニル)-アミド</p>	539.5
P-1173		<p>プロパン-1-スルホン酸 (3-{4-[(ベンゾ[1, 2,5]オキサジアゾール- 5-イルメチル)-アミノ]}- 7H-ピロロ[2,3-d] ピリミジン-5-カルボニ ル}-2,4-ジフルオロ- フェニル)-アミド</p>	528.0
P-1174		<p>プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(1,1-ジオ キソ-ヘキサヒドロ-1* 6*-チオピラン-4-イル アミノ)}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カル ボニル]-2,4-ジフル オロ-フェニル}-アミド</p>	528.0
P-1175		<p>プロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(1,1-ジオ キソ-テトラヒドロ-1* 6*-チオフエン-3-イル アミノ)}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カル ボニル]-2,4-ジフル オロ-フェニル}-アミド</p>	514.5
P-1176		<p>プロパン-1-スルホン酸 (2,4-ジフルオロ-3- {4-[2-(5-メチル- 4H-[1,2,4]トリア ゾール-3-イル)-エチル アミノ]}-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-5-カル ボニル}-フェニル)-ア ミド</p>	505.0

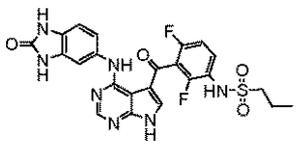
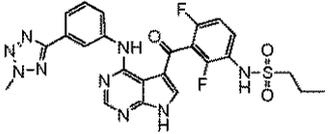
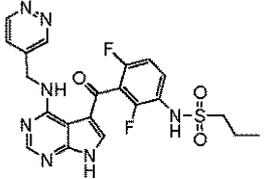
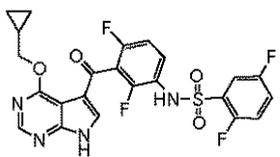
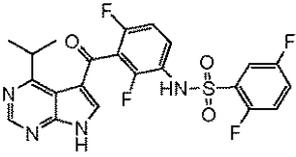
10

20

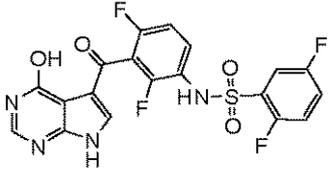
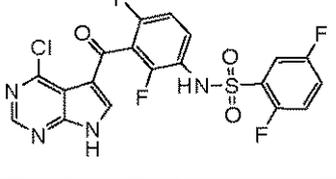
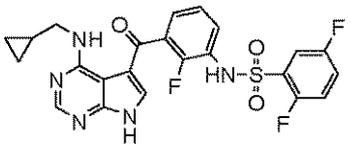
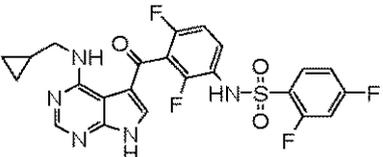
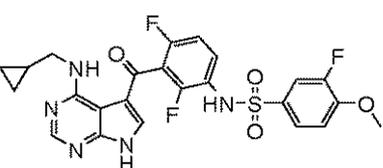
30

40

【表 1 - 28】

P-1177		プロパン-1-スルホン酸 { 2, 4-ジフルオロ-3- [4-(2-オキソ-2, 3- ジヒドロ-1H-ベンゾイ ミダゾール-5-イルアミ ノ) - 7H-ピロロ [2, 3- d] ピリミジン-5-カル ボニル } - フェニル } - アミ ド	528.0	10
P-1178		プロパン-1-スルホン酸 (2, 4-ジフルオロ-3- { 4-[3-(2-メチル- 2H-テトラゾール-5-イル) - フェニルアミノ] - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピ リミジン-5-カルボニル } - フェニル) - アミド	554.0	20
P-1179		プロパン-1-スルホン酸 (2, 4-ジフルオロ-3- { 4-[3-(5-メチル- [1, 3, 4] オキサジアゾ ール-2-イル) - フェニル アミノ] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-5-カル ボニル } - フェニル) - ア ミド	554.0	30
P-1180		プロパン-1-スルホン酸 (2, 4-ジフルオロ-3- { 4-[(ピリダジン-4- イルメチル) - アミノ] - 7 H-ピロロ [2, 3-d] ピ リミジン-5-カルボニル } - フェニル) - アミド	488.0	40
P-1181		N-[3-(4-シクロプロ ピルメトキシ-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン- 5-カルボニル) - 2, 4- ジフルオロ-フェニル] - 2, 5-ジフルオロ-ベンゼンス ルホンアミド	521.0	40
P-1182		N-[2, 4-ジフルオロ- 3-(4-イソプロピル-7 H-ピロロ [2, 3-d] ピ リミジン-5-カルボニル) - フェニル] - 2, 5-ジフ ルオロ-ベンゼンスルホンア ミド	493.0	40

【表 1 - 29】

P-1183		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	466.9
P-1184		N-[3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	
P-1185		N-{3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2-フルオロフェニル}-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	502.0
P-1186		N-{3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-2,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	520.5
P-1187		N-{3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロベンゼンスルホンアミド	502.0
P-1188		N-{3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-3-フルオロ-4-メトキシベンゼンスルホンアミド	

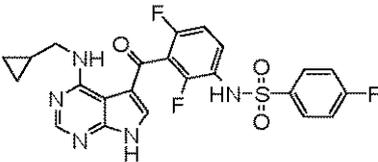
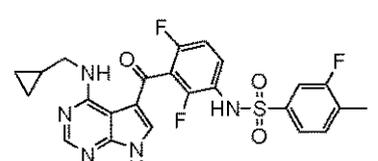
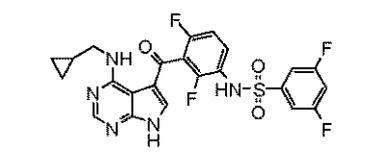
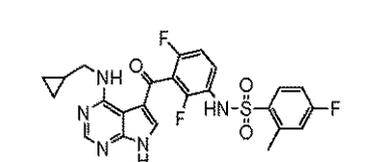
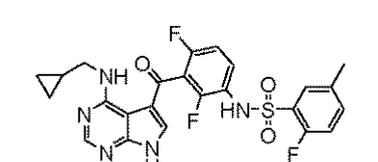
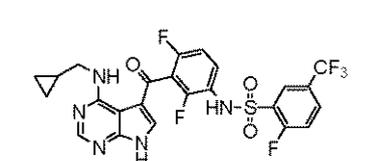
10

20

30

40

【表 1 - 30】

P-1189		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 4 - フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	502.0
P-1190		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 3 - フルオロ-4 - メチル-ベンゼンスルホンアミド	516.5
P-1191		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 3, 5 - ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	520.5
P-1192		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 4 - フルオロ-2 - メチル-ベンゼンスルホンアミド	516.5
P-1193		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 2 - フルオロ-5 - メチル-ベンゼンスルホンアミド	516.5
P-1194		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 2 - フルオロ-5 - トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	570.5

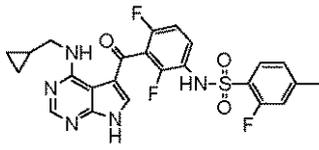
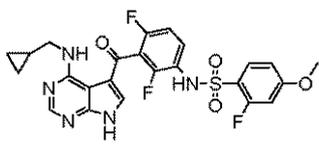
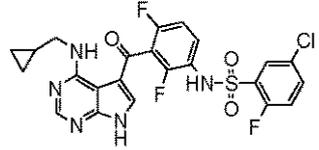
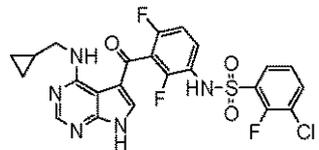
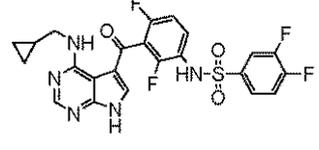
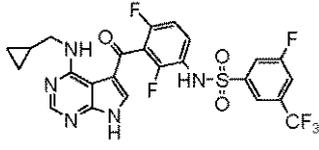
10

20

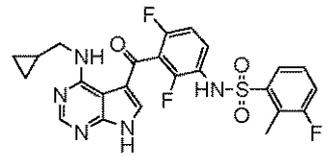
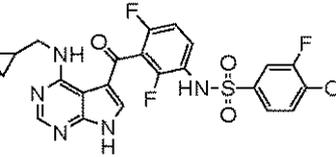
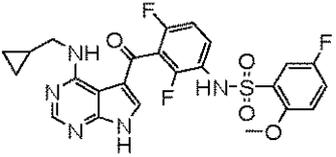
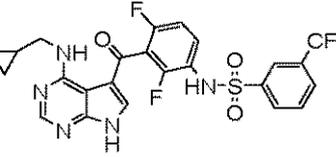
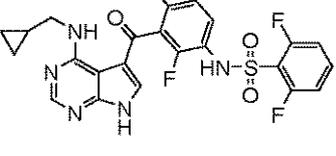
30

40

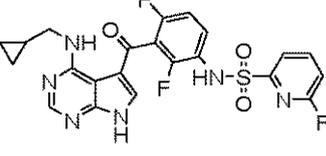
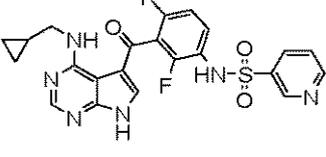
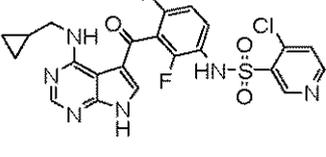
【表 1 - 3 1】

P-1195		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 2 - フルオロ- 4 - メチル-ベンゼンスルホンアミド	516.5	10
P-1196		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 2 - フルオロ- 4 - メトキシ-ベンゼンスルホンアミド	532.0	
P-1197		5-クロロ-N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 2 - フルオロ-ベンゼンスルホンアミド		20
P-1198		3-クロロ-N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 2 - フルオロ-ベンゼンスルホンアミド	536.0	30
P-1199		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 3, 4 - ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	520.5	
P-1200		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7 H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - 3 - フルオロ- 5 - トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	570.5	40

【表 1 - 3 2】

P-1201		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 3 - フルオロ - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド	516.5	
P-1202		4 - クロロ - N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド	536.0	10
P-1203		N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 5 - フルオロ - 2 - メチル - ベンゼンスルホンアミド	516.5	20
P-1204		N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 5 - フルオロ - 2 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド	532.0	30
P-1205		N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 3 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド	552.5	40
P-1206		N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド	520.5	

【表 1 - 3 3】

P-1207		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - ベンゼンスルホンアミド	484.5
P-1208		ピリジン- 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - アミド	485.5
P-1209		4-メチル-ピリジン- 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - アミド	
P-1210		6-フルオロ-ピリジン- 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - アミド	
P-1211		ピリジン- 3 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - アミド	
P-1212		4-クロロ-ピリジン- 3 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル-アミノ) - 7H-ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン- 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ-フェニル } - アミド	

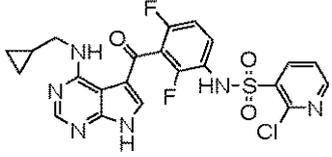
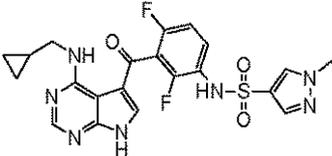
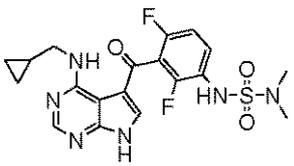
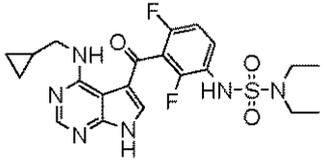
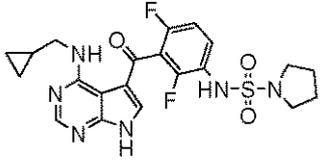
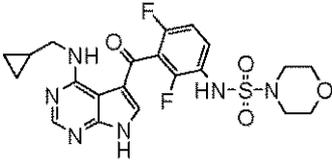
10

20

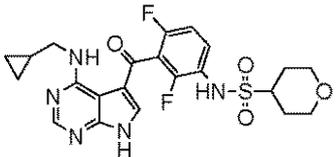
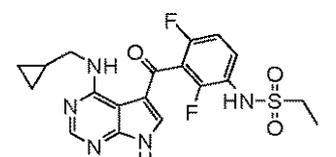
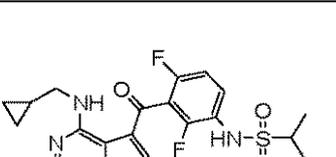
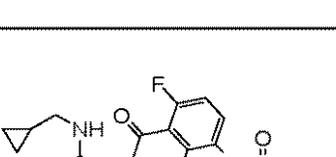
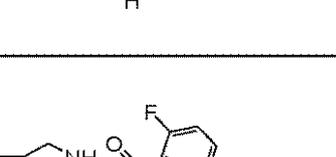
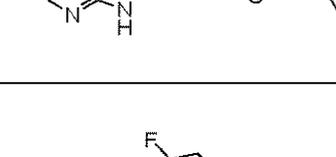
30

40

【表 1 - 3 4】

P-1213		2-クロロピリジン-3-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	519.0	10
P-1214		1-メチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	488.5	20
P-1215		N,N-ジメチルアミノ-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	451.0	30
P-1216		N,N-ジエチルアミノ-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	479.0	40
P-1217		ピロリジン-1-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド		
P-1218		モルホリン-4-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	493.5	

【表 1 - 3 5】

P-1219		テトラヒドロピラン-4-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	
P-1220		エタンスルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	10
P-1221		プロパン-2-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	450.0
P-1222		ブタン-2-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	20
P-1223		2-メチルプロパン-1-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	464.0
P-1224		ブタン-1-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	464.0
P-1225		ペンタン-2-スルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	478.0

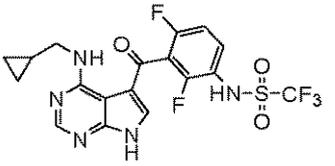
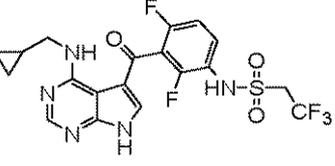
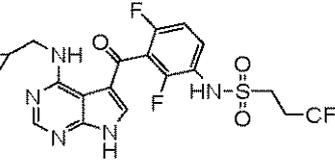
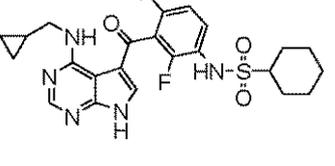
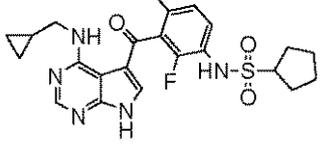
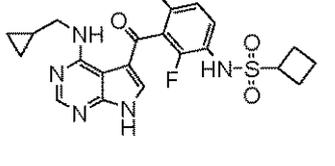
10

20

30

40

【表 1 - 3 6】

P-1226		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - C , C , C - トリフルオロメタン - スルホンアミド	
P-1227		2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - アミド	490.0
P-1228		3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - アミド	504.0
P-1229		シクロヘキサン - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - アミド	490.5
P-1230		シクロペンタン - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - アミド	476.0
P-1231		シクロブタン - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - アミド	462.5

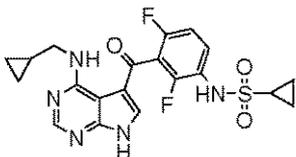
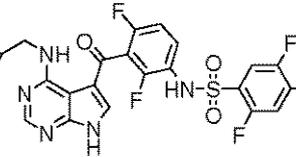
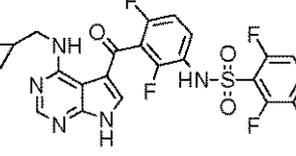
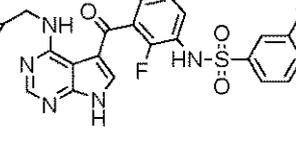
10

20

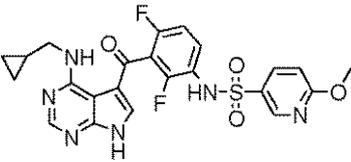
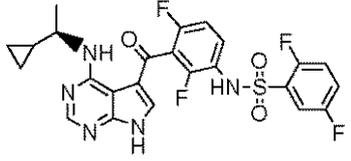
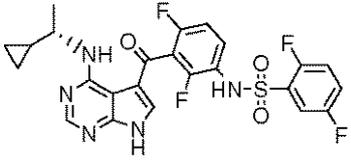
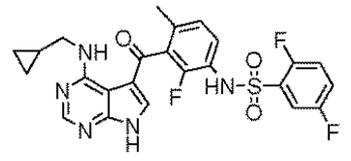
30

40

【表 1 - 37】

P-1232		シクロプロパンスルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	448.0	
P-1233		4,4-ジフルオロシクロヘキサンズルホン酸 {3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル}-アミド	10	
P-1234		N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-2,4,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミド	538.5	20
P-1235		N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-2,3,5-トリフルオロベンゼンスルホンアミド	538.5	30
P-1236		N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-2,3,6-トリフルオロベンゼンスルホンアミド	538.5	
P-1237		3-シアノ-N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]ベンゼンスルホンアミド	509.0	40

【表 1 - 38】

P-1238		N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-6-メトキシピリジン-3-スルホンアミド	
P-1239		N-[3-[4-[[(1R) -1-シクロプロピルエチル] アミノ] -7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	534.5
P-1240		N-[3-[4-[[(1S) -1-シクロプロピルエチル] アミノ] -7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	534.5
P-1241		N-[3-[4-(シクロプロピルメチルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-2-フルオロ-4-メチルフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	

10

20

30

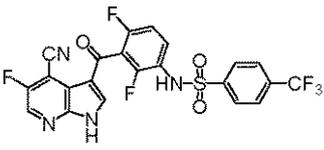
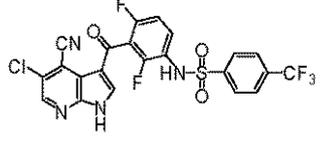
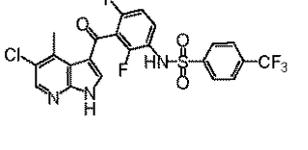
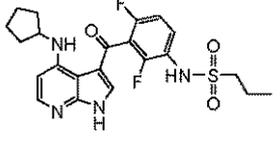
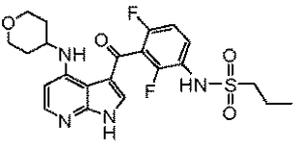
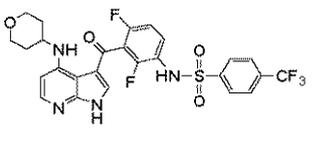
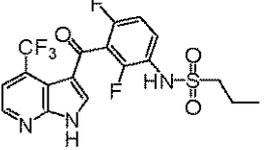
【0054】

様々な態様および実施態様では、下記表 I I に示す化合物、および/または表 I I に示す化合物の医薬的に許容される塩が提供される。

【表 2 - 1】

P-2001		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-クロロ-5-メ チル-1H-ピロロ[2,3 -b]ピリジン-3-カルボ ニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	427.9/ 429.9	
P-2002		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-クロロ-5-メ トキシ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カル ボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	443.9/ 446.1	10
P-2003		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-シアノ-5-フ ルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カル ボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	421.4	
P-2004		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-クロロ-5-シ アノ-1H-ピロロ[2,3 -b]ピリジン-3-カルボ ニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	439.1	20
P-2005		プロパン-1-スルホン酸 [3-(5-シアノ-4-メ トキシ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カル ボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	435.1	30
P-2006		プロパン-1-スルホン酸 [3-(5-クロロ-4-メ トキシ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カル ボニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	444.1	
P-2007		プロパン-1-スルホン酸 [3-(5-クロロ-4-シ アノ-1H-ピロロ[2,3 -b]ピリジン-3-カルボ ニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	437.4/ 439.5	40
P-2008		プロパン-1-スルホン酸 [3-(5-クロロ-4-メ チル-1H-ピロロ[2,3 -b]ピリジン-3-カルボ ニル)-2,4-ジフルオ ロフェニル]-アミド	428.1/ 430.1	

【表 2 - 2】

P-2009		N-[3-(4-シアノ-5-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	523.3
P-2010		N-[3-(5-クロロ-4-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	539.3/ 541.3
P-2011		N-[3-(5-クロロ-4-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	530.0/ 532.4
P-2012		プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-シクロペンチルアミノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-アミド	463.8
P-2013		プロパン-1-スルホン酸 {2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-アミド	479.1
P-2014		N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル]-フェニル}-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド	581.4
P-2015		プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-アミド	447.9

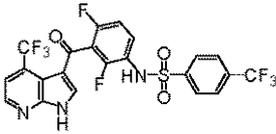
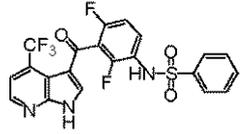
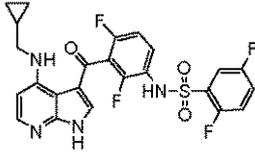
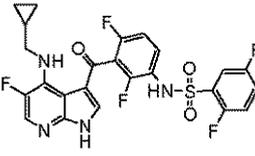
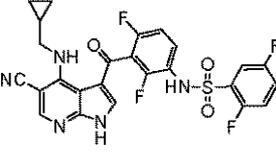
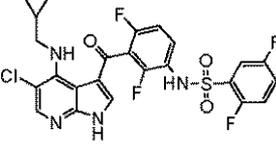
10

20

30

40

【表 2 - 3】

P-2016		N- [2, 4-ジフルオロ-3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド	549.9
P-2017		N- [2, 4-ジフルオロ-3-(4-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド	481.9
P-2018		N- {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル}-2, 5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	519.1
P-2019		N- {3-[4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-5-フルオロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル}-2, 5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	535.1
P-2020		N- {3-[5-シアノ-4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル}-2, 5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	544.0
P-2021		N- {3-[5-クロロ-4-(シクロプロピルメチル-アミノ)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-カルボニル]-2, 4-ジフルオロ-フェニル}-2, 5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド	

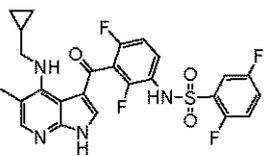
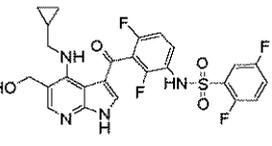
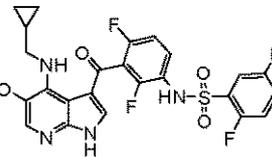
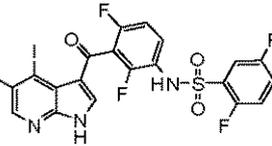
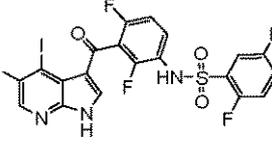
10

20

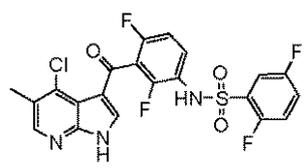
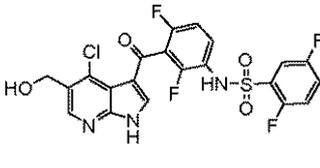
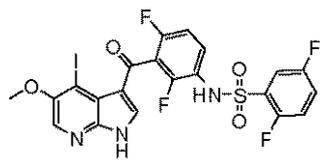
30

40

【表 2 - 4】

P-2022		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド	
P-2023		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド	10
P-2024		N- { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロフェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド	20
P-2025		N- [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - フルオロ - 4 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド	593.8
P-2026		N- [3 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド	508.9/ 510.9
P-2027		N- [3 - (5 - クロロ - 4 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド	40

【表 2 - 5】

P-2028		N-[3-(4-クロロ-5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	
P-2029		N-[3-(4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	10
P-2030		N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ヨード-5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニル)フェニル]-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド	20

【0055】

本明細書で検討される化合物の1つの実施態様では、化合物は：

N-[3-(4-シクロプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1011)、

N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロピラン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]フェニル}-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1013)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-モルホリン-4-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1017)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1020)、

N-[3-(4-エチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1024)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1026)、

N-[3-(4-アミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1031)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-プロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)フェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド(P-1032)、

N-[3-(4-シクロペンチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル]-4-トリフルオロメチルベンゼンス

30

40

50

ルホンアミド (P - 1 0 3 5)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 7)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 9)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 0)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 2)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 3)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 4)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 5)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 6)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 4 7)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 8)、

N - [3 - (4 - ジメチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 9)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 5 1)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 4)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d

10

20

30

40

50

]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1055)、

N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1056)、

N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1057)、

N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1058)、

N - { 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1059)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1060)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1061)、

N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1062)、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1063)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1064)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1065)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドラジノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1066)

、
プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1067)、

プロパン - 1 - スルホン酸 (2, 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(オキシタン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1068)、

N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1069)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ナフタレン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1072)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1073)、

10

20

30

40

50

- プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 7
 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 7
 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルア
 ミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミ
 ド (P - 1 0 7 6)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルア
 ミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミ
 ド (P - 1 0 7 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルア
 ミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミ
 ド (P - 1 0 7 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } -
 アミド (P - 1 0 7 9)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ)
) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ -
 フェニル } - アミド (P - 1 0 8 0)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3
 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P -
 1 0 8 1)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 8 2
)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - フェニルアミノ) - 7
 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェ
 ニル } - アミド (P - 1 0 8 3)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - ア
 ミド (P - 1 0 8 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェ
 ニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } -
 アミド (P - 1 0 8 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチ
 ルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - ア
 ミド (P - 1 0 8 6)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - ア
 ミド (P - 1 0 8 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H
 - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0
 8 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメ
 チル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] -
 フェニル } - アミド (P - 1 0 8 9)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (6 - メトキシ - ピリ
 ジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フ

エニル} - アミド (P - 1 0 9 0)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 0 9 1)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 2)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - p - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 3)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 0 9 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル} - アミド (P - 1 0 9 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 0 9 6)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 0 9 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル} - アミド (P - 1 0 9 9)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル} - アミド (P - 1 1 0 0)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 0 1)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 0 2)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 3)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 0 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 - フルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 0 6)、
 4 - シアノ - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ

10

20

30

40

50

[2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 8)、

2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタンスルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 0 9)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 0)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 2)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 3)、

プロパン - 2 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 1 4)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 5)、

3 - シアノ - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 6)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 7)、

3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 1 8)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 9)、

1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 0)、

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 1)、

ピペリジン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 2)、

シクロヘキサンスルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 3)、

シクロペンタンスルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 4)、

10

20

30

40

50

- ピロリジン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 5)、
- 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 6)、
- ジエチルアミン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 7)、
- シクロブタン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 8)、
- モルホリン - 4 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 9)、
- 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 3 0)、
- 6 - メチル - ピリジン - 2 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 3 1)、
- ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 3 2)、
- ピリジン - 2 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 3 3)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 3 4)、
- N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 5)、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 6)、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 7)、
- N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 8)、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 9)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 0)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンア

- ミド (P - 1 1 4 1)、
 N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 2)、
 N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 3)、
 N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 4)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 5)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 6)、
 N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 7)、
 N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 8)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 9)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 0)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 1)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 2)、
 N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 3)、
 N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 4)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 5)、
 ジメチルアミン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 5 6)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 5 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール -

- 5 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1158)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1159)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1160)、
- 3 - ({ 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 安息香酸 (P - 1161)、
- 4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸メチルエステル (P - 1162)、
- 4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸 (P - 1163)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1164)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1165)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1166)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1167)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1168)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1169)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - 4H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1170)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1171)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (4H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1172)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (3 - { 4 - [(ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - アミド (P - 1173)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 * 6 * - チオピラン - 4 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1174)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 * 6 *
 - チオフェン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
 ニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 7 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 4 H
 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 6)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - オキソ - 2 , 3 -
 ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 7 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (2 - メチル - 2 H
 - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
 ン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - [1
 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 9)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(ピリダジン - 4 - イル
 メチル) - アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェ
 ニル) - アミド (P - 1 1 8 0)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 - フルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼン
 スルホンアミド (P - 1 1 8 5)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 4 - ジフルオロ - ベ
 ンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 6)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 3 - フルオロ - ベンゼン
 スルホンアミド (P - 1 1 8 7)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 3 - フルオロ - 4 - メト
 キシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 8)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - フルオロ - ベンゼン
 スルホンアミド (P - 1 1 8 9)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 3 - フルオロ - 4 - メチ
 ル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 9 0)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 3 , 5 - ジフルオロ - ベ
 ンゼンスルホンアミド (P - 1 1 9 1)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - フルオロ - 2 - メチ
 ル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 9 2)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - 5 - メチ
 ル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 9 3)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - 5 - トリ
 フルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 9 4)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - 4 - メチ

10

20

30

40

50

-) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 2) 、
 2 - クロロ - ピリジン - 3 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 3) 、
 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 4) 、
 N , N - ジメチルアミノ - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 5) 、
 N , N - ジエチルアミノ - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 6) 、
 ピロリジン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 7) 、
 モルホリン - 4 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 8) 、
 テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 9) 、
 エタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 0) 、
 プロパン - 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 1) 、
 ブタン - 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 2) 、
 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 3) 、
 ブタン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 4) 、
 ペンタン - 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 5) 、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - C , C , C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド (P - 1 2 2 6) 、
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 7) 、
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 8) 、

- シクロヘキサンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 9)、
- シクロペンタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 0)、
- シクロブタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 1)、
- シクロプロパンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 2)、
- 4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキサンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 3)、
- 3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 4)、
- 3 - フルオロ - シクロペンタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 5)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 1 2)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 2 0 1 3)、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 4)、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 8)、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 9)、
- N - { 3 - [5 - シアノ - 4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 0)、
- N - { 3 - [5 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 1)、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 2)、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 3)、および
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジ

フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 4)

、ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 5 6 】

本明細書で検討される化合物の 1 つの実施態様では、化合物は：

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 1)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 3)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 0)、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 4)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 6)、

N - [3 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 2)、

N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 5)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 7)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 9)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 0)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 2)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 3)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 4)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7

10

20

30

40

50

H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル -
ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 6)、

N - [3 - (4 - ジメチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
アミド (P - 1 0 4 9)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル -
ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル
- ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7
H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオ
ロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 4)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド
(P - 1 0 5 5)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンス
ルホンアミド (P - 1 0 5 6)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) -
7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフル
オロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 7)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル -
ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 8)、

N - { 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメ
チル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 9)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イル
アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - ア
ミド (P - 1 0 6 0)、および

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1
H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロ
メチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 4)、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 5 7 】

本明細書で検討される化合物の 1 つの実施態様では、化合物は：

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンス
ルホンアミド (P - 1 0 1 1)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7
H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオ
ロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 3)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスル
ホンアミド (P - 1 0 2 0)、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニ
ル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
ミド (P - 1 0 2 4)、

10

20

30

40

50

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 6) 、

N - [3 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 1) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 2) 、

N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 5) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 7) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 9) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 3) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 4) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 6) 、

N - [3 - (4 - ジメチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 9) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0) 、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 6) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 2) 、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 3) 、

4 - シアノ - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 8) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスル

10

20

30

40

50

ホンアミド (P - 1110)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]
]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスル
 ホンアミド (P - 1119)、および
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イ
 ソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニ
 ル] - アミド (P - 1121)、
 ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【0058】

本明細書で検討される化合物の1つの実施態様では、化合物は：

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 -
 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P -
 1041)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イル
 アミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - ア
 ミド (P - 1060)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニ
 ルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} -
 アミド (P - 1065)、
 N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロ
 ロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - 2, 5 - ジフルオロ - ベ
 ンゼンスルホンアミド (P - 1069)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ナフタレン - 1 - イル
 アミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - ア
 ミド (P - 1072)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d
]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド
 (P - 1073)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 107
 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H -
 ピロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 107
 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルア
 ミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミ
 ド (P - 1077)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルア
 ミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミ
 ド (P - 1078)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル} -
 アミド (P - 1079)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3
 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P -
 1081)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d]ピ
 リミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1082
)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - フェニルアミノ) - 7

10

20

30

40

50

H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 3) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 4) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 5) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 6) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 7) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 8 8) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 9) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 0) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 1) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 2) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - p - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 3) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 4) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 5) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 6) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 9) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 0) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 1) 、

10

20

30

40

50

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 2)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 3)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 5)、

N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 7)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 5)、

ピペリジン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 2)、

2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 6)、

ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 3 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 3 4)、

N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 5)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 6)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 7)、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 8)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 9)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]) ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンア

10

20

30

40

50

- ミド (P - 1 1 4 0)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 1 4 1)、
 N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5
 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 2)、
 N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } -
 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 3)、
 N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
 ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P
 - 1 1 4 4)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスル
 ホンアミド (P - 1 1 4 5)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼン
 スルホンアミド (P - 1 1 4 6)、
 N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
 カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミ
 ド (P - 1 1 4 7)、
 N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニ
 ル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P -
 1 1 4 8)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼン
 スルホンアミド (P - 1 1 4 9)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンス
 ルホンアミド (P - 1 1 5 0)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P
 - 1 1 5 1)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P
 - 1 1 5 2)、
 N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フ
 ルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 3)、
 N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } -
 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール -
 6 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニ
 ル } - アミド (P - 1 1 5 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール -
 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニ
 ル } - アミド (P - 1 1 5 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - ヒドロキシ - フェ

10

20

30

40

50

ニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル }
- アミド (P - 1 1 5 9)、

4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイ
ル] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸メチルエス
テル (P - 1 1 6 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - テト
ラゾール - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5
- カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 1)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - オキソ - 2 , 3 -
ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 7 7)、および

プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - [1
, 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 -
d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 9)、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 5 9 】

本明細書で検討される化合物の 1 つの実施態様では、化合物は：

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7H - ピロ
ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベ
ンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 9)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミ
ド (P - 1 0 7 3)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミ
ド (P - 1 1 0 3)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホ
ンアミド (P - 1 1 0 4)、

N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミ
ド (P - 1 1 0 7)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホ
ンアミド (P - 1 1 1 1)、

N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミ
ド (P - 1 1 3 5)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2
, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼ
ンスルホンアミド (P - 1 1 3 6)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベ
ンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 7)、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミ
ド (P - 1 1 3 8)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロ
ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベ
ンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 9)、

10

20

30

40

50

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンア
ミド (P - 1 1 4 0) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンア
ミド (P - 1 1 4 1) 、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5
- ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 2) 、

N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピ
ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } -
2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 3) 、

N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P
- 1 1 4 4) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスル
ホンアミド (P - 1 1 4 5) 、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼン
スルホンアミド (P - 1 1 4 6) 、

N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミ
ド (P - 1 1 4 7) 、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニ
ル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P -
1 1 4 8) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロ
ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼン
スルホンアミド (P - 1 1 4 9) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ
[2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンス
ルホンアミド (P - 1 1 5 0) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P
- 1 1 5 1) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P
- 1 1 5 2) 、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フ
ルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 3) 、 および

N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピ
ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } -
2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 4) 、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 6 0 】

本明細書で検討される化合物の 1 つの実施態様では、化合物は：

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロ
ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベ

10

20

30

40

50

ンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 9)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 4)、

N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 7)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 1)、

N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 5)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 6)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 7)、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 8)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 9)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 0)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 1)、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 2)、および

N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 3)、

ならびにそのいずれかの塩、プロドラッグ、互変異性体、および立体異性体からなる群から選択される。

【 0 0 6 1 】

本明細書で検討される化合物の 1 つの実施態様では、化合物は：

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 1)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 3)、

10

20

30

40

50

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - シアノ - 4 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 5)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 6)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 7)、

10

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 8)、

N - [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 0 9)、

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 0)、

20

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - フルオロ - 4 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 5)、

N - [3 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 6)、

30

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 7)、

N - [3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 8)、

N - [3 - (4 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 9)、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヨード - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 3 0)、

40

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 6 2 】

第四の態様では、化合物が提供され、ここで化合物は：

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 1)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 0 2)、

50

- 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 0 3) 、
- 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 0 4) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 5) 、
- N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 6) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 7) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 8) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 9) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 0) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 2) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 4) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 5) 、
- N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 6) 、
- 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 8) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 9) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 1) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 2 2) 、
- N - [3 - (4 - シアノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (

P - 1023)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1025)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3, 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1027)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1028)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1029)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1030)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1033)、
 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1034)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1036)、
 N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1038)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1053)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1070)、
 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1071)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1107)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1181)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1182)、
 N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1183)、
 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P -

10

20

30

40

50

1184)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1
 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 2 0
 1 5)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b
] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホ
 ンアミド (P - 2 0 1 6)、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b
] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 7)

、
 ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 6 3 】

第四の態様の 1 つの実施態様では、化合物は：

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
 - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジ
 ン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0
 0 5)、

N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル)
 - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド
 (P - 1 0 0 6)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン
 - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0
 7)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミ
 ジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミ
 ド (P - 1 0 1 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 4)

、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミ
 ジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミ
 ド (P - 1 0 1 5)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 2 8)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 2 9)、

N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) -
 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3
 4)、

N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル)
 - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0
 3 8)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5
 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼン
 スルホンアミド (P - 1 0 5 3)、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b

10

20

30

40

50

]ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2016)、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【0064】

第四の態様の1つの実施態様では、化合物は：

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1001)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1005)、

N - [3 - (4 - エトキシ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1006)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1007)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1012)、および

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロトキシ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1028)、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【0065】

第四の態様の1つの実施態様では、化合物は：

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1009)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1015)、

N - [3 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1016)、

N - {2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1021)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1029)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1033)、および

N - [3 - (4 - エトキシ - 7H - ピロロ[2, 3 - d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1038)、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【0066】

第四の態様の1つの実施態様では、化合物は：

10

20

30

40

50

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 2 2)

、
N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 7 0)、

N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 7 1)、

N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 7)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 1)、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 2)、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される。

【 0 0 6 7 】

上記態様および実施態様のいずれか 1 つの実施態様では、化合物はそのいずれかのプロドラッグを含む。

【 0 0 6 8 】

上記態様および実施態様のいずれか 1 つの実施態様では、化合物はそのいずれかの互変異性体を含む。

【 0 0 6 9 】

上記態様および実施態様のいずれか 1 つの実施態様では、化合物はそのいずれかの立体異性体を含む。

【 0 0 7 0 】

上記態様および実施態様のいずれか 1 つの実施態様では、化合物はそのいずれかの医薬的に許容される製剤を含む。

【 0 0 7 1 】

上記態様および実施態様のいずれか 1 つの実施態様では、化合物はそのいずれかの抱合体を含む。

【 0 0 7 2 】

上記態様および実施態様のいずれか 1 つの実施態様では、化合物はそのいずれかの誘導体を含む。

【 0 0 7 3 】

上記態様および実施態様のいずれか 1 つの実施態様では、化合物はそのいずれかの形態を含む。

【 0 0 7 4 】

本明細書に記載されている化合物に言及する場合、明確に反対の表示をしない限り、化合物または化合物の群の特定は、該化合物の塩（例えば医薬的に許容される塩）、該化合物の製剤（例えば医薬的に許容される製剤）、その抱合体、その誘導体、その形態、そのプロドラッグ、およびその全ての立体異性体を含む。本明細書に記載されている化合物、すなわち本発明の化合物の組成物、キット、および使用方法などに言及する場合、（反対の表示をしない限り）本明細書に記載されている化合物はその全ての下位実施態様を含む式 I の化合物、その全ての下位実施態様を含む式 II の化合物、およびその全ての下位実施態様を含む上記第三の態様に列挙されている化合物を含むと理解されるであろう。

【 0 0 7 5 】

10

20

30

40

50

第五の態様では、治療を必要としている動物対象において、いずれかの R a f タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を該対象に投与することを含む方法が提供される。特定の実施態様では、該方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を、該疾患または状態のための1つ以上の他の治療と組み合わせて該対象に投与することを含む。

【0076】

第六の態様では、治療を必要としている動物対象において、いずれかの B - R a f タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態、例えばいずれかの B - R a f 変異体キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を該対象に投与することを含む方法が提供される。特定の実施態様では、該方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を、該疾患または状態のための1つ以上の他の治療と組み合わせて該対象に投与することを含む。

10

【0077】

第七の態様では、治療を必要としている動物対象において、いずれかの B - R a f V 6 0 0 E 変異体タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を該対象に投与することを含む方法が提供される。特定の実施態様では、該方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を、該疾患または状態のための1つ以上の他の治療と組み合わせて該対象に投与することを含む。

20

【0078】

第八の態様では、治療を必要としている動物対象において、いずれかの c - R a f - 1 タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態、例えばいずれかの c - R a f - 1 変異体キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を該対象に投与することを含む方法が提供される。特定の実施態様では、該方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物の有効量を、該疾患または状態のための1つ以上の他の治療と組み合わせて該対象に投与することを含む。

【0079】

第九の態様では、本明細書に記載されている化合物は R a f キナーゼ阻害剤であり、一般的に許容されている R a f キナーゼ活性アッセイで決定すると、500 nM未滿、100 nM未滿、50 nM未滿、20 nM未滿、10 nM未滿、5 nM未滿、または1 nM未滿の I C ₅₀ を有する。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物は、B - R a f、c - R a f - 1、または B - R a f V 6 0 0 E 変異体について、500 nM未滿、100 nM未滿、50 nM未滿、20 nM未滿、10 nM未滿、5 nM未滿、または1 nM未滿の I C ₅₀ を有するであろう。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物は、1つ以上の他の非 R a f キナーゼと比較して、1つ以上の R a f キナーゼを選択的に阻害するであろう。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物は、1つ以上の他の R a f キナーゼと比較して、1つの R a f キナーゼを選択的に阻害するであろう。いくつかの実施態様では、本明細書に記載されている化合物は、野生型キナーゼと比較して R a f キナーゼの変異を選択的に阻害し、例えば野生型 B - R a f と比較して B - R a f V 6 0 0 E 変異体を選択的に阻害するであろう。

30

40

【0080】

第10の態様では、本明細書に記載されている化合物は B - R a f V 6 0 0 E 阻害剤であり、一般的に許容されている B - R a f V 6 0 0 E 変異体キナーゼ活性アッセイで決定すると、500 nM未滿、100 nM未滿、50 nM未滿、20 nM未滿、10 nM未滿、5 nM未滿、または1 nM未滿の I C ₅₀ を有する。いくつかの実施態様では、化合物は他のタンパク質キナーゼと比較して選択的であるため、B - R a f V 6 0 0 E 変異体キナーゼについての I C ₅₀ で割った比較のために評価された別のキナーゼについての I C ₅₀ の比は、> 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50

50

、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 であり、ここで他のタンパク質キナーゼは、限定されるものではないが、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFR または VEGFR を含む。いくつかの実施態様では、化合物は1つ以上の他の Raf キナーゼと比較しても選択的であるため、B-Raf V600E 変異体キナーゼについての IC₅₀ で割った比較のために評価された別の Raf キナーゼについての IC₅₀ の比は、> 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 である。

【0081】

第11の態様では、本明細書に記載されている化合物は c-Raf-1 阻害剤であり、一般的に許容されている c-Raf-1 キナーゼ活性アッセイで決定すると、500 nM 未満、100 nM 未満、50 nM 未満、20 nM 未満、10 nM 未満、5 nM 未満、または 1 nM 未満の IC₅₀ を有する。いくつかの実施態様では、化合物は他のタンパク質キナーゼと比較して選択的であるため、c-Raf-1 キナーゼについての IC₅₀ で割った比較のために評価された別のキナーゼについての IC₅₀ の比は、> 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 であり、ここで他のタンパク質キナーゼは、限定されるものではないが、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFR または VEGFR を含む。いくつかの実施態様では、化合物は1つ以上の他の Raf キナーゼと比較しても選択的であるため、c-Raf-1 キナーゼについての IC₅₀ で割った比較のために評価された別の Raf キナーゼについての IC₅₀ の比は、> 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 である。いくつかの実施態様では、c-Raf-1 阻害剤は、少なくとも B-Raf および B-Raf V600E と比較して選択的である。1つの実施態様では、c-Raf-1 阻害剤は：

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド (P-1009)、

N-[3-(4-シクロプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド (P-1011)、

N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド (P-1013)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド (P-1015)、

N-[3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド (P-1016)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-イソブチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド (P-1020)、

N-{2,4-ジフルオロ-3-[4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル]-フェニル}-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド (P-1021)、

N-[3-(4-エチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド (P-1024)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ

10

20

30

40

50

- ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 2 6)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 2 8)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 2 9)、
 N - [3 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) -
 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (10
 P - 1 0 3 1)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
 アミド (P - 1 0 3 2)、
 N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
 カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンス
 ルホンアミド (P - 1 0 3 5)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
 アミド (P - 1 0 3 7)、
 N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル)
 - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0
 3 8)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスル
 ホンアミド (P - 1 0 3 9)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル
 - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 3)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 4 4)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7
 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル -
 ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 6)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン
 - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェ
 ニル } - アミド (P - 1 0 4 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 4
 8)、
 N - [3 - (4 - ジメチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
 ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
 アミド (P - 1 0 4 9)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル -
 ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル
 - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2)、
 50

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 6) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 2) 、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 3) 、

4 - シアノ - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 8) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 0) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 9) 、

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 1) 、

N - [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 0 9) 、

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 0) 、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 7)

、
ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 0 0 8 2 】

1 つの実施態様では、 c - R a f - 1 阻害剤は：

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 1) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 3) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 5) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 0) 、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 4) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア

10

20

30

40

50

ミド (P - 1 0 2 6) 、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 2 8) 、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 2 9) 、
 N - [3 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) -
 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 1) 、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
 アミド (P - 1 0 3 2) 、
 N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 -
 カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンス
 ルホンアミド (P - 1 0 3 5) 、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
 アミド (P - 1 0 3 7) 、
 N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル)
 - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0
 3 8) 、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスル
 ホンアミド (P - 1 0 3 9) 、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル
 - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 3) 、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d
] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンア
 ミド (P - 1 0 4 4) 、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7
 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル -
 ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 6) 、
 N - [3 - (4 - ジメチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボ
 ニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
 アミド (P - 1 0 4 9) 、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル -
 ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0) 、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル
 - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2) 、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンス
 ルホンアミド (P - 1 0 5 6) 、および
 N - [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カル
 ボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホ
 ンアミド (P - 2 0 1 0) 、
 ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 3 】

1つの実施態様では、c - R a f - 1阻害剤は：

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 1) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 3) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 0) 、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 4) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 6) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 8) 、

N - [3 - (4 - アミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 1) 、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 9) 、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 0 0 8 4 】

第12の態様では、本明細書に記載されている化合物はpan R a f阻害剤、すなわちB - R a f V 6 0 0 E変異体キナーゼ、B - R a fキナーゼおよびc - R a f - 1キナーゼのそれぞれを阻害し、一般的に許容されているB - R a f V 6 0 0 E変異体キナーゼ活性アッセイ、B - R a fキナーゼ活性アッセイ、およびc - R a f - 1キナーゼ活性アッセイのそれぞれで決定すると、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満、または1nM未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、化合物はB - R a f V 6 0 0 E、B - R a fおよびc - R a f - 1のそれぞれに対して等しい効果を有する、すなわちB - R a f V 6 0 0 E、B - R a fおよびc - R a f - 1の他のいずれかについてのIC₅₀で割ったB - R a f V 6 0 0 E、B - R a fおよびc - R a f - 1のいずれかについてのIC₅₀の比(例えばB - R a f V 6 0 0 E IC₅₀で割ったB - R a f IC₅₀)は、10~0.1、さらには5~0.2の範囲内にある。いくつかの実施態様では、化合物は他のタンパク質キナーゼと比較して選択的であるため、B - R a f V 6 0 0 E、B - R a fおよびc - R a f - 1のいずれかについてのIC₅₀で割った比較のために評価された別のキナーゼについてのIC₅₀の比は、>10、さらに>20、さらに>30、さらに>40、さらに>50、さらに>60、さらに>70、さらに>80、さらに>90、さらに>100であり、ここで他のタンパク質キナーゼは、限定されるものではないが、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRを含む。1つの実施態様では、pan R a f阻害剤は：

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 2 2)

、

10

20

30

40

50

- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 2) 、
- N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 5) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 9) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 1) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 2) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 4 7) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 8) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 5 1) 、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 4) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキシタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 6 0) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 2) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 6 5) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 9) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ナフタレン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 7 2) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド

- (P - 1 0 7 3)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 7
 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 7
 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルア
 ミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミ
 ド (P - 1 0 7 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルア
 ミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミ
 ド (P - 1 0 7 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } -
 アミド (P - 1 0 7 9)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3
 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P -
 1 0 8 1)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ
 リミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 8 2
)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - フェニルアミノ) - 7
 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニ
 ル } - アミド (P - 1 0 8 3)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - ア
 ミド (P - 1 0 8 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニ
 ルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } -
 アミド (P - 1 0 8 5)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチル
 アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - ア
 ミド (P - 1 0 8 6)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - ア
 ミド (P - 1 0 8 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H
 - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0
 8 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチ
 ル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フ
 ェニル } - アミド (P - 1 0 8 9)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (6 - メトキシ - ピリジ
 ン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フ
 ェニル } - アミド (P - 1 0 9 0)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチ
 ル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フ
 ェニル } - アミド (P - 1 0 9 1)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H

- ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - p - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 3)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 5)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 6)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 9)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 0)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 1)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 2)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 3)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 5)、

N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 7)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 5)、

ピペリジン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 2)、

2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 2 6)、

10

20

30

40

50

ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 3 2) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 3 4) 、

N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 5) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 6) 、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 7) 、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 8) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 9) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 0) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 1) 、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 2) 、

N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 3) 、

N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 4) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 5) 、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 6) 、

N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 7) 、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 8) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼン

10

20

30

40

50

- スルホンアミド (P - 1 1 4 9)、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンス
 ルホンアミド (P - 1 1 5 0)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 1)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 2)、
 N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フ
 ルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 3)、
 N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } -
 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 4)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール -
 6 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニ
 ル } - アミド (P - 1 1 5 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール -
 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニ
 ル } - アミド (P - 1 1 5 8)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - ヒドロキシ - フェ
 ニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル }
 - アミド (P - 1 1 5 9)、
 4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイ
 ル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸メチルエス
 テル (P - 1 1 6 2)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - テト
 ラゾール - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5
 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 1)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - オキソ - 2 , 3 -
 ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 7 7)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - [1
 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 9)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5
 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスル
 ホンアミド (P - 1 1 8 1)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ
 ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド
 (P - 1 1 8 2)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 -
 b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0
 0 1)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3
 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2
 0 0 2)、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3

10

20

30

40

50

- b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 3) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 4) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - シアノ - 4 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 5) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 6) 、

10

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 7) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 8) 、

N - [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 0 9) 、

20

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 0) 、および

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 2 0 1 3) 、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 0 0 8 5 】

1 つの実施態様では、pan Raf 阻害剤は：

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 1) 、

30

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 2) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 5 1) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 4) 、

40

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 6 0) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 1) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 2) 、

50

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 3) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 4) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - シアノ - 4 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 5) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 6) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 7) 、 および

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 8) 、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 0 0 8 6 】

1 つの実施態様では、 p a n R a f 阻害剤は：

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 2) 、

N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 5) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 9) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 1) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 2) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0) 、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 4) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキセタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 6 0) 、 および

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホ

10

20

30

40

50

ル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1138)、

N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1139)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1140)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1141)、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1142)、

N - { 3 - [4 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1143)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1181)、および

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2, 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1182)、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【0089】

1つの実施態様では、pan Raf阻害剤は：

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1070)、

N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1071)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1073)、

N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1103)、

N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1144)、

N - { 2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1145)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1146)、

N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1147)、

10

20

30

40

50

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 8) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 9) 、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 0) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 1) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 2) 、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 3) 、 および

N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 4) 、

ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩からなる群から選択される化合物である。

【 0 0 9 0 】

第 1 3 の態様では、本明細書に記載されているいずれか 1 つ以上の化合物の治療的有効量、ならびに少なくとも 1 つの医薬的に許容される担体、賦形剤、および / または希釈剤を含む組成物が提供され、例えば本明細書に記載されているいずれか 2 つ以上の化合物の組み合わせを含む組成物が提供される。該組成物は複数の異なる薬理活性化合物をさらに含んでよく、本明細書に記載されている複数の化合物を含んでよい。特定の実施態様では、該組成物は、本明細書に記載されているいずれか 1 つ以上の化合物を、同一の疾患適応症に治療的に有効な 1 つ以上の化合物と共に含んでよい。1 つの実施態様では、該組成物は、本明細書に記載されているいずれかの 1 つ以上の化合物を、同一の疾患適応症に治療的に有効な 1 つ以上の化合物と共に含み、ここで化合物は該疾患適応症に対して相乗効果を有する。1 つの実施態様では、該組成物は、癌を治療するのに有効な本明細書に記載されているいずれかの 1 つ以上の化合物、および同一の癌を治療するのに有効な 1 つ以上の他の化合物を含み、さらに化合物は該癌を治療するのに相乗的に有効である。

【 0 0 9 1 】

第 1 4 の態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、本明細書に記載されているいずれか 1 つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、1 つ以上の R a f キナーゼ (例えば A - R a f 、 B - R a f 、 および c - R a f - 1 キナーゼ) 、 例えばその変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。1 つの実施態様では、本発明は、該疾患を治療するための 1 つ以上の他の適切な治療と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか 1 つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、1 つ以上の R a f キナーゼ、例えばその変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。

【 0 0 9 2 】

第 1 5 の態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、本明細書に記載されているいずれか 1 つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、A - R a f キナーゼ、例えばそのいずれかの変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。1 つの実施態様では、本発明は、該疾患を治療するための 1 つ以上の他の適切な治療と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか 1 つ以上の

化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、A - R a f キナーゼ、例えばそのいずれかの変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。

【0093】

第16の態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、B - R a f キナーゼ、例えばそのいずれかの変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。1つの実施態様では、本発明は、該疾患を治療するための1つ以上の他の適切な治療と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、B - R a f キナーゼ、例えばそのいずれかの変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。

10

【0094】

第17の態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、B - R a f V 6 0 0 E 変異体キナーゼによって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。1つの実施態様では、本発明は、該疾患を治療するための1つ以上の他の適切な治療と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、B - R a f V 6 0 0 E 変異体キナーゼによって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。1つの実施態様では、本発明は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、B - R a f V 6 0 0 E 変異体によって媒介される癌を治療する方法を提供する。1つの実施態様では、本発明は、1つ以上の適切な抗癌治療、例えば1つ以上の化学療法薬と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、B - R a f V 6 0 0 E 変異体によって媒介される癌を治療する方法を提供する。

20

【0095】

第18の態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、c - R a f - 1 キナーゼ、例えばそのいずれかの変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。1つの実施態様では、本発明は、該疾患を治療するための1つ以上の他の適切な治療と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、c - R a f - 1 キナーゼ、例えばそのいずれかの変異によって媒介される疾患または状態を治療する方法を提供する。

30

【0096】

第19の態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、癌を治療する方法を提供する。1つの実施態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、該癌を治療するのに有効な1つ以上の他の治療または医療処置と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって、癌を治療する方法を提供する。他の治療または医療処置は、適切な抗癌治療（例えば薬物療法、ワクチン療法、遺伝子治療、光線力学療法）、または医療処置（例えば手術、放射線治療、温熱療法（hyperthermia heating）、骨髄もしくは幹細胞移植）を含む。1つの実施態様では、1つ以上の適切な抗癌治療または医療処置は、化学療法剤（例えば化学療法薬）による治療、放射線治療（例えばx線、 γ 線、または電子線、陽子線、中性子線、もしくは粒子線）、温熱療法（hyperthermia heating）（例えばマイクロ波、超音波、高周波アブレーション）、ワクチン療法（例えばAFP遺伝子肝細胞癌ワクチン、AFPアデノウイルスベクターワクチン、AG - 858、同種GM - CSF - 分泌乳癌ワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン）、遺伝子治療（例えばAd5CMV - p53ベクター、MDA7をコードするアデノベクター、アデノウイルス5 - 腫瘍壊死因子）、光線力学療法（例えばアミノレプリン酸、モテキサフィンルテチウム

40

50

)、手術、ならびに骨髄および幹細胞移植から選択される。

【0097】

第20の態様では、本発明は化合物および別の薬物/薬剤を含む医薬組成物を提供し、ここで、組み合わせて用いられる化合物は、本明細書に記載されている化合物、例えば、請求項で定義されている化合物、および式I、式II、式III、式IIIIa、表I、または表IIに記載されている化合物を含む。本発明は、治療を必要としている対象において、Rafタンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、化合物および別の薬物またはその医薬的に許容される塩の有効量を該対象に投与することを含む方法をさらに提供し、ここで組み合わせて用いられる化合物は、本明細書に記載されている化合物、例えば、請求項で定義されている化合物、および式I、式II、式III、式IIIIa、表I、または表IIに記載されている化合物を含む。いくつかの実施態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、1つ以上の適切な化学療法剤と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することによって癌を治療するための、組成物または方法を提供する。1つの実施態様では、1つ以上の適切な化学療法剤は、アルキル化剤、例えば限定されるものではないが、アドゼレシン、アルトレタミン、ベンダムスチン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルモフル、カルムスチン、クロランブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、エトグルシド、フォテムスチン、ヘブスルファミン、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、マンノスルファン、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ネダプラチン、ニムスチン、オキサリプラチン、ピボスルファン、プレドニムスチン、プロカルバジン、ラニムスチン、サトラプラチン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロマイド、チオテパ、トレオスルファン、トリアジコン、トリエチレンメラミン、四硝酸トリプラチン、トロホスファミド、およびウラムスチン；抗生物質、例えば限定されるものではないが、アクラルピシン、アムルピシン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エルサミトルシン、エピルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ネオカルチノスタチン、ペントスタチン、ピラルピシン、プリカマイシン、バルルピシン、およびゾルピシン；代謝拮抗剤、例えば限定されるものではないが、アミノプテリン、アザシチジン、アザチオプリン、カペシタピン、クラドリピン、クロファラビン、シタラビン、デシタピン、フロキシウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキセート、ネララビン、ペメトトレキセド、アザチオプリン、ラルチトレキセド、テガフル-ウラシル、チオグアニン、トリメトプリム、トリメトトレキセート、およびビダラビン；免疫療法剤 (immunotherapy)、例えば限定されるものではないが、アレムツズマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、パニツムマブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、90Yイブリツモマブチウキセタン、イピリムマブ、およびトレメリムマブ；ホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、例えば限定されるものではないが、アナストロゾール、アンドロゲン、プセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、メゲストロール (mestrol)、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフェン；タキサン、例えば限定されるものではないが、DJ-927、ドセタキセル、TPI287、ラロタキセル、オルタタキセル、パクリタキセル、DHA-パクリタキセル、およびテセタキセル；レチノイド、例えば限定されるものではないが、アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノイン、およびトレチノイン；アルカロイド、例えば限定されるものではないが、デメコルシン、ホモハリントニン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピンフルニン、およびピノレルピン；抗血管新生剤、例えば限定されるものではないが、AE-941 (GW786034、ネオバスタット (Neovastat))、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドマイド、およびサリドマイド；トポイソメラーゼ阻害剤、例えば限定されるものではないが、アムサクリン、ベロテカン、エドテカリン、エトボシド、リン酸エト

10

20

30

40

50

ポシド、エキサテカン、イリノテカン（さらには、活性代謝物SN-38（7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン）、ルカントン、ミトキサントロン、ピクサントロン、ルビテカン、テニポシド、トポテカン、および9-アミノカンプトテシン；キナーゼ阻害剤、例えば限定されるものではないが、アキシチニブ（AG013736）、ダサチニブ（BMS354825）、エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパチニブ、モテサニブニリン酸（AMG706）、ニロチニブ（AMN107）、セリシクリブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、AEE-788、BMS-599626、UCN-01（7-ヒドロキシスタウロスポリン）、およびバタラニブ；標的シグナル伝達阻害剤、例えば限定されるものではないが、ボルテゾミブ、ゲルダナマイシン、およびラパマイシン；生物学的応答調節物質、例えば限定されるものではないが、イミキモド、インターフェロン- α 、およびインターロイキン-2；ならびに他の化学療法剤、例えば限定されるものではないが、3-AP（3-アミノ-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン）、アトラセンタン（altrasentan）、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、プリオスタチン-1、シレンジタイド、エレスクロモール、エリブリンメシル酸塩（E7389）、イクサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアゾン（mitoguanazone）、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、mTOR阻害剤（例えばテムシロリムス、エベロリムス、デフォロリムス）、PI3K阻害剤（例えばBEZ235、GDC-0941、XL147、XL765）、Cdk4阻害剤（例えばPD-332991）、Akt阻害剤、Hsp90阻害剤（例えばタネスピマイシン）ならびにファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（例えばチピファルニブ）から選択される。好ましくは、癌を治療する方法は、カペシタピン、5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、SN-38、テモゾロマイド、ピンラスチン、ペバシズマブ、セツキシマブ、インターフェロン- α 、インターロイキン-2、およびエルロチニブから選択される化学療法剤と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を該対象に投与することを含む。

【0098】

第21の態様では、本発明は、治療を必要としている対象において、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物、該化合物のプロドラッグ、該化合物もしくはプロドラッグの医薬的に許容される塩、または該化合物もしくはプロドラッグの医薬的に許容される製剤の治療的有効量を該対象に投与することによって、疾患または状態を治療する方法を提供する。該化合物は単独であってもよく、または組成物の一部であってもよい。1つの実施態様では、本発明は、対象において、疾患または状態のための1つ以上の他の適切な治療と組み合わせて、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物、該化合物のプロドラッグ、該化合物もしくはプロドラッグの医薬的に許容される塩、または該化合物もしくはプロドラッグの医薬的に許容される製剤の治療的有効量を該対象に投与することによって、疾患または状態を治療する方法を提供する。

【0099】

第22の態様では、本発明は、本明細書に記載されている化合物またはその組成物を含むキットを提供する。いくつかの実施態様では、該化合物または組成物は、例えばバイアル、ボトル、またはフラスコにパッケージ化されており、例えば箱、エンベロープ（envelope）、またはバッグ内にさらにパッケージ化されてよい；該化合物または組成物は、哺乳類、例えばヒトへの投与について、米国食品医薬品局または類似の規制当局によって認可されている；該化合物または組成物は、タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態のために、哺乳類、例えばヒトへの投与について認可されている；本発明のキットは、Rafタンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態のために、該化合物または組成物が哺乳類、例えばヒトへの投与に適切な、または認可されている、書面の使用説明書および/または他の指示を含む；さらに、該化合物または組成物は、単位用量または単回用量形態、例えば、単回用量丸剤、またはカプセル剤などにパッケージ化されている。

【0100】

10

20

30

40

50

本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物による疾患または状態の治療を含む態様および実施態様では、本発明は、治療を必要としている対象（例えば哺乳類、例えばヒト、他の霊長類、スポーツ動物（sports animals）、商業的関心のある動物、例えばウシ、家畜、例えばウマ、またはペット、例えばイヌおよびネコ）において、A-Raf媒介性の、B-Raf媒介性の、および/またはc-Raf-1媒介性の疾患または状態、例えば、異常なA-Raf、B-Raf、および/またはc-Raf-1活性（例えばキナーゼ活性）によって特徴付けられる疾患または状態を治療する方法を提供する。いくつかの実施態様では、発明の方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上のRaf阻害剤の有効量を、A-Raf媒介性の、B-Raf媒介性の、および/またはc-Raf-1媒介性の疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に投与することを含んでよい。1つの実施態様では、A-Raf媒介性の、B-Raf媒介性の、および/またはc-Raf-1媒介性の疾患は、神経疾患、例えば限定されるものではないが、多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、発作およびてんかん；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌（例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌（胆管細胞癌）、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌）、リンパ腫（例えば組織球性リンパ腫）神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カボジ肉腫、および褐色細胞腫；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛；心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症（例えば血栓性微小血管症候群）、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害；炎症および/または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、瘢痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患（IBD）；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVと関連するカボジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIV、ならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；遺伝性発達障害（genetic developmental diseases）、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コストロ症候群、（顔面皮膚骨格（faciocutaneouskeletal）症候群）、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚（cardio-faciocutaneous）症候群（CFC）、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患および内分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常（neural crest syndrome abnormalities）；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾患（例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症）、炎症性筋疾患（例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、内分泌異常によるミオパシー（例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）、末梢神経の疾患（例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・ト

10

20

30

40

50

ウス病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症)、他のミオパシー(例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺)、ならびに筋肉の代謝疾患(例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(carnitine palmitoyl transferase)欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症)からなる群から選択される。1つの実施態様では、該疾患または状態は、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、肝臓癌、胆道癌、胆管細胞癌、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌、組織球性リンパ腫、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カボジ肉腫、褐色細胞腫、急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される。好ましい実施態様では、該疾患または状態は、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、胆管細胞癌、急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される。

10

【0101】

本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物による疾患または状態の治療を含む態様および実施態様では、本発明は、治療を必要としている対象(例えば哺乳類、例えばヒト、他の霊長類、スポーツ動物(sports animals)、商業的関心のある動物、例えばウシ、家畜、例えばウマ、またはペット、例えばイヌおよびネコ)において、c-Raf-1媒介性の疾患または状態、例えば異常なc-Raf-1活性(例えばキナーゼ活性)によって特徴付けられる疾患または状態を治療する方法を提供する。いくつかの実施態様では、発明の方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上のc-Raf-1阻害剤の有効量を、c-Raf-1媒介性の疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に投与することを含んでよい。1つの実施態様では、c-Raf-1媒介性の疾患は、多発性嚢胞腎疾患、急性疼痛、および慢性疼痛からなる群から選択される。

20

【0102】

本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物による疾患または状態の治療を含む態様および実施態様では、本発明は、治療を必要としている対象(例えば哺乳類、例えばヒト、他の霊長類、スポーツ動物(sports animals)、商業的関心のある動物、例えばウシ、家畜、例えばウマ、またはペット、例えばイヌおよびネコ)において、B-Raf V600E変異体媒介性の疾患または状態、例えば異常なB-Raf V600E変異体活性(例えばキナーゼ活性)によって特徴付けられる疾患または状態を治療する方法を提供する。いくつかの実施態様では、発明の方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上のB-Raf V600E阻害剤の有効量を、B-Raf V600E変異体媒介性の疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に投与することを含んでよい。1つの実施態様では、B-Raf V600E変異体媒介性の疾患は癌であり、好ましくはメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、および胆管細胞癌からなる群から選択される癌である。

30

40

【0103】

本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物による疾患または状態の治療を含む態様および実施態様では、本発明は、治療を必要としている対象(例えば哺乳類、例えばヒト、他の霊長類、スポーツ動物(sports animals)、商業的関心のある動物、例えばウシ、家畜、例えばウマ、またはペット、例えばイヌおよびネコ)において、癌を治療する方法を提供する。いくつかの実施態様では、発明の方法は、本明細書に記載されているいずれか1つ以上のpan Raf阻害剤の有効量を、癌を患い、またはそのリスクがあ

50

る対象に投与することを含んでよく、ここで該癌は、メラノーマ、神経膠腫、神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肝臓癌、胆道癌、胆管細胞癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、腫瘍血管新生、急性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、形質細胞性白血病、および多発性骨髄腫からなる群から選択される。

【0104】

第23の態様では、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物は、神経疾患、例えば限定されるものではないが、多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、発作およびてんかん；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫肉腫、癌（例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌（胆管細胞癌）、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌）、リンパ腫（例えば組織球性リンパ腫）神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫、および褐色細胞腫；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛；心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症（例えば血栓性微小血管症候群）、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害；炎症および/または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、瘢痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患（IBD）；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVと関連するカポジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIVならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；遺伝性発達障害（genetic developmental diseases）、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コステロ症候群、（顔面皮膚骨格（faciocutaneouskeletal）症候群）、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚（cardio-faciocutaneous）症候群（CFC）、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患および内分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常（neural crest syndrome abnormalities）；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾患（例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症）、炎症性筋疾患（例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、内分泌異常によるミオパシー（例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）、末梢神経の疾患（例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症）、他のミオパシー（例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺）、ならびに筋肉の代謝疾患（例えば限定されるものではないが

10

20

30

40

50

、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (carnitine palmatyl transferase) 欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症) からなる群から選択される A - R a f 媒介性の、B - R a f 媒介性の、または c - R a f - 1 媒介性の疾患または状態の治療のための薬剤の製造に用いられてよい。1つの実施態様では、該疾患または状態は、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫 肉腫、肝臓癌、胆道癌、胆管細胞癌、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌、組織球性リンパ腫、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カボジ肉腫、褐色細胞腫、疼痛、および多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される。好ましい実施態様では、該疾患または状態は、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、胆管細胞癌、急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される。

10

【0105】

第24の態様では、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の c - R a f - 1 阻害剤は、急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎疾患からなる群から選択される c - R a f - 1 媒介性の疾患または状態の治療のための薬剤の製造に用いられてよい。

20

【0106】

第25の態様では、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の B - R a f V 6 0 0 E 阻害剤は、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、および胆管細胞癌からなる群から選択される B - R a f - V 6 0 0 E 媒介性の疾患または状態の治療のための薬剤の製造に用いられてよい。

【0107】

第26の態様では、本明細書に記載されているいずれか1つ以上の p a n R a f 阻害剤は、メラノーマ、神経膠腫、神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肝臓癌、胆道癌、胆管細胞癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、腫瘍血管新生、急性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、形質細胞性白血病、および多発性骨髄腫からなる群から選択される癌の治療のための薬剤の製造に用いられてよい。

30

【0108】

様々な態様および実施態様では、本明細書で開示されている化合物(例えば式 I、式 I I、式 I I I、式 I I I a、表 I、もしくは表 I I のいずれかの化合物、または本明細書で具体的に開示されている他のいずれかの化合物)は、p a n R a f 阻害剤である。様々な態様および実施態様では、本明細書で開示されている化合物(例えば式 I、式 I I、式 I I I、式 I I I a、表 I、もしくは表 I I のいずれかの化合物、または本明細書で具体的に開示されている他のいずれかの化合物)は、R a s 活性阻害剤である。いくつかの実施態様では、本明細書で開示されている化合物(例えば式 I、式 I I、式 I I I、式 I I I a、表 I、もしくは表 I I のいずれかの化合物、または本明細書で具体的に開示されている他のいずれかの化合物)は、p a n R a f 阻害剤であって、かつ R a s 活性阻害剤でもある。特定の実施態様では、本明細書で開示されている化合物(例えば式 I、式 I I、式 I I I、式 I I I a、表 I、もしくは表 I I のいずれかの化合物、または本明細書で具体的に開示されている他のいずれかの化合物)は、B - R a f、c - R a f - 1 および B - R a f V 6 0 0 E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 5 0 0 n M 未満の I C₅₀ を有する p a n R a f 阻害剤であり、かつ 1 μ M 未満の I C₅₀ で変異体 R a s 細胞株の増殖を阻害する R a s 活性阻害剤でもある。

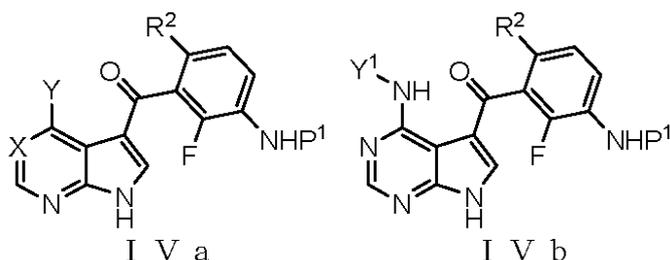
40

50

【 0 1 0 9 】

別の態様では、本発明は、式 I V a および I V b :

【 化 5 】



10

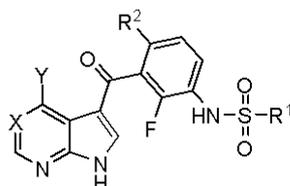
[式中、 P^1 は独立して H または アミノ 保護基である] の中間体化合物を提供する。1つの実施態様では、 P^1 は H である。別の実施態様では、 P^1 は *t*-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルである。別の実施態様では、X は - N =、- C H =、- C (C H ₃) =、- C (O C H ₃) =、- C (F) =、- C (C N) =、- C (C H ₂ O H) = または - C (C l) = である。特定の場合では、X は - C H = である。他の場合では、X は - N = である。その他の置換基 X、Y、Y¹ および R² は、本明細書に記載されている式 I、I I、I I I および I I I a の化合物についての実施態様のいずれかで定義されている。

【 0 1 1 0 】

別の態様では、本発明は、式 I :

20

【 化 6 】

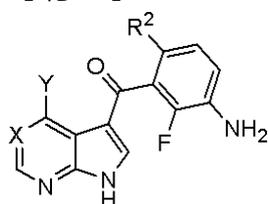


の化合物を製造する方法を提供する。

該方法は、式 I V c :

30

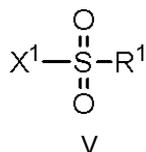
【 化 7 】



の化合物を、式 V :

40

【 化 8 】



の化合物と、式 I の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることを含む [式中、X¹ はハロゲン、例えば C l、B r または I であり、その他の変数 R¹、R²、X および Y は、本明細書に記載されている式 I、I I、I I I および I I I a の化合物についての実施態様のいずれか、ならびに下記の実施例で定義されている]。いくつかの実施態様では、X は - N =、- C H =、- C (C H ₃) =、- C (O C H ₃) =、- C (F) =、- C (C N) =、- C (C H ₂ O H) = または - C (C l) = である。好ましい実施態様で

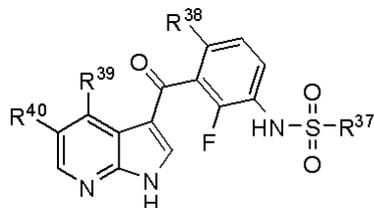
50

は、 R^1 は 2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであり、ここで低級アルキルは 1 個以上のフッ素で任意に置換されている。

【0111】

いくつかの実施態様では、本発明は、式 I I :

【化 9】



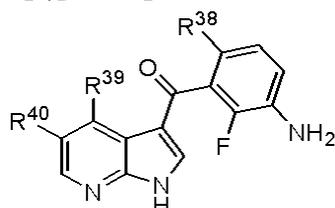
10

I I

の化合物を製造する方法を提供する。

該方法は、式 I V d :

【化 1 0】

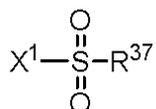


20

I V d

の化合物を、式 V a :

【化 1 1】



V a

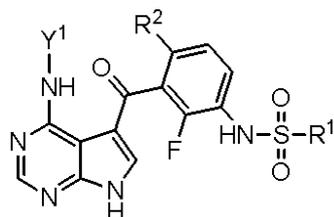
の化合物と、式 I の化合物を形成するのに適切な条件下で接触させることを含む [式中、 X^1 はハロゲン、例えば Cl、Br または I であり、その他の変数 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} および R^{40} は、本明細書に記載されている式 I I の化合物についての実施態様のいずれかおよび下記の実施例で定義されている。好ましい実施態様では、 R^{37} は 2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであり、ここで低級アルキルは 1 個以上のフッ素で任意に置換されている。

30

【0112】

いくつかの実施態様では、本発明は、式 I I I a :

【化 1 2】



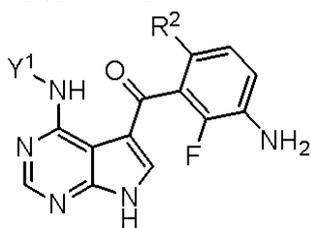
40

I I I a

の化合物を製造する方法を提供する。

該方法は、式 I V e :

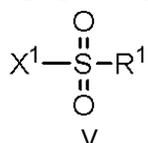
【化 1 3】



I V e

の化合物を、式 V :

【化 1 4】



の化合物と、式 I の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることを含む [式中、 X^1 はハロゲン、例えば Cl、Br または I であり、その他の変数 Y^1 、 R^1 および R^2 は、式 I および I I I a の化合物についての上記実施態様のいずれか、ならびに下記の実施例で定義されている]。好ましい実施態様では、 R^1 は 2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2, 5 - ジフルオロフェニルまたは 4 - 低級アルキル - 置換フェニルであり、ここで低級アルキルは 1 個以上のフッ素で任意に置換されている。

【0 1 1 3】

さらなる態様および実施態様は、下記の発明の詳細な記載および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0 1 1 4】

発明の詳細な記載

明確に別段の指示がない限り、本明細書で用いられる下記の定義が適用される：

【0 1 1 5】

本明細書に記載されている式中の提供されている構造中、または該構造と関連する変数の定義中で指定されている全ての原子は、明確に反対の表示をしない限り、そのいずれかの同位体を含むことが意図されている。いずれか特定の原子について、同位体は、本質的にそれらの自然発生に従う比率で存在してよく、または 1 個以上の特定の原子は、当業者に周知の合成方法を用いて、1 個以上の同位体について増加してよいと理解されるべきである。それゆえ、水素は、例えば ^1H 、 ^2H 、 ^3H を含み；炭素は、例えば ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C を含み；酸素は、例えば ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O を含み；窒素は、例えば ^{14}N 、 ^{15}N を含み；硫黄は、例えば ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{36}S 、 ^{37}S 、 ^{38}S を含み；フルオロは、例えば ^{19}F 、 ^{18}F 、 ^{17}F を含み；クロロは、例えば ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{36}Cl 、 ^{38}Cl 、 ^{39}Cl を含む；などである。

【0 1 1 6】

「ハロゲン」は、全てのハロゲン、すなわちクロロ (Cl)、フルオロ (F)、ブromo (Br)、またはヨード (I) を指す。

【0 1 1 7】

「ハロアルキルまたはハロゲン置換低級アルキル」は、1 ~ 7 個のハロゲン原子によって置換されたアルキルを含む。ハロアルキルは、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含む。例えば、用語「ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、 CF_3CH_2- 、 CF_2HCH_2- 、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、4 - クロロブチル、および 3 - ブロモプロピルなどを含むことが意図されている。

【0 1 1 8】

「ハロアルコキシ」は、R が上で定義したとおりのハロアルキル基である - OR ラジカ

10

20

30

40

50

ルを指し、例えばトリフルオロメトキシ、2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ、およびジフルオロメトキシなどである。

【0119】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、-OH基を指す。

【0120】

「チオール」は、-SH基を指す。

【0121】

単独または組み合わせにおける「低級アルキル」は、(特に定義しない限り)1~6個の炭素原子を含有するアルカン由来ラジカルを意味し、直鎖アルキルまたは分岐鎖アルキルを含む。直鎖または分岐鎖低級アルキル基は化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な点で結合し、安定な化合物を提供する。多くの実施態様では、低級アルキルは、1~6、1~4、または1~2個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、およびt-ブチルなどである。反対の表示をしない限り、低級アルキルは、本明細書に記載されている1個以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、さらには1、2、または3個の置換基で独立して置換されていてよく、ここで置換基は示されているとおりのものである。例えば「フルオロ置換低級アルキル」は、1個以上のフルオロ原子で置換された低級アルキル基、例えばパーフルオロアルキルを意味し、好ましくは、低級アルキルは1、2、3、4または5個のフルオロ原子、さらには1、2、または3個のフルオロ原子で置換されている。いずれかの該置換、または別の部分における低級アルキルの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

10

20

【0122】

単独または別の置換基の一部としての「アルキレン」は、前に示された数の炭素原子を有するアルカンに由来する、直鎖または分岐鎖の二価の飽和炭化水素ラジカルを意味する。例えば、(C₁-C₆)アルキレンは、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレン、およびヘキシレンなどを含むことが意図されている。典型的には、アルキル(またはアルキレン)基は1~24個の炭素原子を有するであろうが、本発明では10、8、6、または4個以下の炭素原子を有する基が好ましい。アルキルまたはアルキレン部分の炭素原子の数を示す表示が前に含まれていない場合、ラジカルまたはその部分は、8個以下の主鎖炭素原子、6個以下の主鎖炭素原子、または4個以下の主鎖炭素原子を有するであろう。

30

【0123】

単独または組み合わせにおける「低級アルケニル」は、(特に定義しない限り)2~6個の炭素原子、および少なくとも1個の、好ましくは1~3個の、より好ましくは1~2個の、最も好ましくは1個の炭素-炭素二重結合を含有する直鎖または分岐鎖炭化水素を意味する。炭素-炭素二重結合は、直鎖または分岐鎖部分内に含有されていてよい。直鎖または分岐鎖低級アルケニル基は化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な点で結合し、安定な化合物を提供する。低級アルケニル基の例は、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、およびブテニルなどを含む。「置換(された)低級アルケニル」は、反対の表示をしない限り、1個以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、さらには1、2、または3個の置換基で独立して置換された低級アルケニルを意味し、ここで置換基は示されているとおりのものである。例えば「C(O)-O-R^{2,8}で任意に置換された低級アルケニル」は、カルボン酸部分で置換されていてよい低級アルケニル基、すなわちアルケニル基上でC(O)-O-R^{2,8}が置換され、C(O)-O-R^{2,8}の炭素がアルケニル基の炭素に結合している基を意味する。いずれかの該置換、または別の部分における低級アルケニルの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

40

【0124】

単独または組み合わせにおける「低級アルキニル」は、(特に定義しない限り)少なくとも1個の、好ましくは1個の炭素-炭素三重結合を含有する2~6個の炭素原子を含有

50

する直鎖または分岐鎖炭化水素を意味する。直鎖または分岐鎖低級アルキニル基は化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な点で結合し、安定な化合物を提供する。アルキニル基の例は、エチニル、プロピニル、およびブチニルなどを含む。「置換(された)低級アルキニル」は、反対の表示をしない限り、1個以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、さらには1、2、または3個の置換基で独立して置換された低級アルキニルを意味し、ここで置換基は示されているとおりのものである。例えば「R⁹で任意に置換された低級アルキニル」は、置換基R⁹で置換されていてよい低級アルキニル基を意味する。いずれかの該置換、または別の部分における低級アルキニルの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

10

【0125】

「シクロアルキル」は、環あたりの環員が3~10個、さらには3~8個、より好ましくは3~6個の飽和または不飽和の非芳香族単環式炭素環系、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルなどを指す。「置換シクロアルキル」は、反対の表示をしない限り、1個以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、さらには1、2、または3個の置換基で独立して置換されたシクロアルキルであり、ここで置換基は示されているとおりのものである。シクロアルキル上の置換、または別の部分におけるシクロアルキルの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

20

【0126】

「シクロアルキルアルキル」は、Rが上で定義したとおりのシクロアルキルである - (アルキレン) - Rラジカル、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、およびシクロブチルメチルなどを指す。

【0127】

「ヘテロシクロアルキル」は、環内の1~3個の炭素原子がO、SまたはNのヘテロ原子によって交換され、ベンゾまたは5~6環員のヘテロアリアルと任意に縮合した、5~10個の原子を有する飽和または不飽和の非芳香族シクロアルキル基を指す。ヘテロシクロアルキルは、酸化されたSまたはN、例えばスルフィニル、スルホニルおよび第三級環窒素のN-オキシドを含むことも意図されている。ヘテロシクロアルキルは、環炭素がオキソ置換されていてよい化合物、すなわち環炭素がカルボニル基である化合物、例えばラクトンおよびラクタムを含むことも意図されている。ヘテロシクロアルキル環の結合点は炭素または窒素原子にあるため、安定な環が保持される。ヘテロシクロアルキル基の例は、限定されるものではないが、モルホリノ、テトラヒドロフラニル、ジヒドロピリジニル、ペペリジニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ペペラジニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロインドリル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ブチロラクタムラジカル、バレロラクタムラジカル、イミダゾリジノンラジカル、ヒダントイン、ジオキサランラジカル、フタルイミドラジカル、1,4-ジオキサランラジカル、チオモルホリニル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S, S-オキシド、ペペラジニル、ピラニル、3-ピロリニル、チオピラニル、ピロンラジカル、テトラヒドロチオフエニル、およびキヌクリジニルなどを含む。「置換(された)ヘテロシクロアルキル」は、反対の表示をしない限り、1個以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、さらには1、2、または3個の置換基で独立して置換されたヘテロシクロアルキルであり、ここで置換基は示されているとおりのものである。ヘテロシクロアルキル上の置換、または別の部分におけるヘテロシクロアルキルの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、Rが本明細書で定義されているヘテロシクロアルキルである - (アルキレン) - Rラジカルを指す。

30

40

【0128】

単独または組み合わせにおける「アリアル」は、好ましくは5~7個の、より好ましくは5~6個の環員のシクロアルキルと任意に縮合していてよい、芳香族炭化水素、例えば

50

フェニルまたはナフチルを含有する単環式または二環式環系を指す。「置換アリール」は、反対の表示をしない限り、1個以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、さらには1、2、または3個の置換基で独立して置換されたアリールであり、ここで置換基は示されているとおりのものである。アリール上の置換、または別の部分におけるアリールの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

【0129】

「アラルキル」は、Rが上で定義したとおりのアリール、例えばベンジルおよびフェネチルなどである - (アルキレン) - Rラジカルを指す。

【0130】

単独または組み合わせにおける「ヘテロアリール」は、O、S、およびNからなる群から独立して選択される1個以上の、好ましくは1~4個の、より好ましくは1~3個の、さらに好ましくは1~2個のヘテロ原子を含有する、5もしくは6個の環原子を含有する単環式芳香族環構造、または8~10個の原子を有する二環式芳香族基を指す。ヘテロアリールは酸化されたSまたはN、例えばスルフィニル、スルホニルおよび第三級環窒素のN-オキッドを含むことも意図されている。炭素または窒素原子がヘテロアリール環構造の結合点であるため、安定な化合物が提供される。ヘテロアリール基の例は、限定されるものではないが、ピリジニル、ピリダジニル、ピラジニル、キノキサリル (quinoxalyl)、インドリジニル、ベンゾ [b] チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フラニル、ベンゾフリル、およびインドリルを含む。「置換(された)ヘテロアリール」は、反対の表示をしない限り、1個以上の、好ましくは1、2、3、4または5個の、さらには1、2、または3個の置換基で独立して置換されたヘテロアリールであり、ここで置換基は示されているとおりのものである。ヘテロアリール上の置換、または別の部分におけるヘテロアリールの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

【0131】

「ヘテロアリールアルキル」は、Rが本明細書で定義されているヘテロアリール基である - (アルキレン) - Rラジカルを指す。ヘテロアリールアルキルの例は、2-ピリジリルメチル、2-チアゾリルエチル、4H、および1,2,4-トリアゾリルエチル (triazolyethyl) などを含む。

【0132】

「低級アルコキシ」は、R^aが低級アルキルである - OR^a基を意味する。「置換(された)低級アルコキシ」は、R^aが本明細書で示されている1個以上の置換基で置換された低級アルキルである低級アルコキシを意味する。好ましくは、置換低級アルコキシは、1、2、3、4、または5個の置換基、さらには1、2、または3個の置換基を有する。例えば「フルオロ置換低級アルコキシ」は、低級アルキルが1個以上のフルオロ原子で置換された低級アルコキシを意味し、好ましくは、低級アルコキシは1、2、3、4または5個のフルオロ原子で、さらには1、2、または3個のフルオロ原子で置換されている。アルコキシ上の置換、または別の部分におけるアルコキシの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

【0133】

「低級アルキルチオ」は、R^bが低級アルキルである - SR^b基を意味する。「置換(された)低級アルキルチオ」は、R^bが本明細書で示されている1個以上の置換基で置換された低級アルキルである低級アルキルチオを意味する。好ましくは、低級アルキルチオの置換は、1、2、3、4、または5個の置換基、さらには1、2、または3個の置換基による。例えば「フルオロ置換低級アルキルチオ」は、低級アルキルが1個以上のフルオロ原子で置換された低級アルキルチオを意味し、好ましくは、低級アルキルチオは1、2

10

20

30

40

50

、3、4または5個のフルオロ原子、さらには1、2、または3個のフルオロ原子で置換されている。アルキルチオ上の置換、または別の部分におけるアルキルチオの置換は、化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

【0134】

本明細書で用いられている「1個以上の置換基」は、とりわけ、その原子価を満たすような特定の基上の1～7個の、より好ましくは1～5個の、さらに好ましくは1～3個の置換基を具体的に意図する。例えば、置換基の数は1、2、3、4、5、6または7個であってよい。

【0135】

「モノアルキルアミノ」は、 R^c が低級アルキルである $-NHR^c$ 基を意味する。「ジアルキルアミノ」は、 R^c および R^d が独立して低級アルキルである $-NR^cR^d$ 基を意味する。「シクロアルキルアミノ」は、 $-NR^eR^f$ 基であって、 R^e および R^f が窒素と組み合わせさせて5～7員ヘテロシクロアルキルを形成している基を意味し、ヘテロシクロアルキルはO、N、またはSなどの付加的なヘテロ原子を環内に含有してよく、かつ低級アルキルでさらに置換されていてもよい。5～7員ヘテロシクロアルキルの例は、限定されるものではないが、ピペリジン、ピペラジン、4-メチルピペラジン、モルホリン、およびチオモルホリンを含む。モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、またはシクロアルキルアミノが他の部分上の置換基である場合、これらは化学的に実現可能であり、いずれかの利用可能な原子で結合し、安定な化合物を提供すると理解されるべきである。

10

20

【0136】

本明細書で用いられている「保護基」は、分子内の反応性基に結合した場合に、その反応性を遮蔽し、減少させ、または防ぐ原子の集団を指す。保護基の例は、T.W. Greene and P.G. Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC CHEMISTRY, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, Tetrahedron 48:2223-2311 (1992)、およびHarrison and Harrison et al., COMPENDIUM OF SYNTHETIC ORGANIC METHODS, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971-1996)に見ることができる。代表的なアミノ保護基は、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)、tert-ブトキシカルボニル(Boc)、トリメチルシリル(TMS)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル(SEs)、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル(Nvoc)、トリ-イソプロピルシリル(TIPS)、ならびにフェニルスルホニルなどを含む(Boyle, A. L. (Editor), CURRENT PROTOCOLS IN NUCLEIC ACID CHEMISTRY, John Wiley and Sons, New York, Volume 1, 2000も参照のこと)。

30

【0137】

本明細書で用いられている「治療する」、「治療すること」、「治療(therapy)」、および「治療(therapies)」などの用語は、疾患または状態、すなわち適応症の1つ以上の症状を予防し、軽減し、もしくは改善する、および/または治療されている対象の生存時間を延ばすために、物質、例えば本明細書に記載されているいずれか1つ以上の化合物を有効量で投与することを指す。

40

【0138】

本明細書で用いられている用語「Rafタンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態」は、Rafタンパク質キナーゼ(Rafキナーゼ、またはRafとも呼ぶ)、例えばA-Rafタンパク質キナーゼ、B-Rafタンパク質キナーゼもしくはc-Raf-1タンパク質キナーゼのいずれか、もしくはそのいずれかの変異の生物学的機能が、疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状に影響する疾患もしくは状態、および/またはRafの調節が疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状を変化させる疾患もしくは状態を指す。Raf媒介性の疾患または状態は、Raf調節が治療効果を提供する疾患または状態、例えばRaf阻害剤、例えば本明細書に記載されている1つ以上の化合物による治療が、該疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に治療効果

50

を提供する疾患または状態を含む。

【0139】

本明細書で用いられている用語「A - R a f タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態」などは、A - R a f タンパク質キナーゼ (A - R a f キナーゼ、または A - R a f と呼ぶ)、例えばそのいずれかの変異の生物学的機能が、疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状に影響する疾患もしくは状態、および/または A - R a f の調節が疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状を変化させる疾患もしくは状態を指す。A - R a f 媒介性の疾患または状態は、A - R a f 阻害が治療効果をj提供する疾患または状態、例えば A - R a f を阻害する化合物、例えば本明細書に記載されている1つ以上の化合物による治療が、該疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に治療効果を提供する疾患または状態を含む。

10

【0140】

本明細書で用いられている用語「B - R a f タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態」などは、B - R a f タンパク質キナーゼ (B - R a f キナーゼ、または B - R a f と呼ぶ)、例えばそのいずれかの変異の生物学的機能が、疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状に影響する疾患もしくは状態、および/または B - R a f の調節が疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状を変化させる疾患もしくは状態を指す。B - R a f 媒介性の疾患または状態は、B - R a f 阻害が治療効果を提供する疾患または状態、例えば B - R a f を阻害する化合物、例えば本明細書に記載されている1つ以上の化合物による治療が、該疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に治療効果を提供する疾患または状態を含む。

20

【0141】

本明細書で用いられている用語「B - R a f V 6 0 0 E 変異体タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態」などは、B - R a f V 6 0 0 E 変異体タンパク質キナーゼ (B - R a f V 6 0 0 E キナーゼ、または B - R a f V 6 0 0 E と呼ぶ) の生物学的機能が、疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状に影響する疾患もしくは状態、および/または B - R a f V 6 0 0 E の調節が疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状を変化させる疾患もしくは状態を指す。B - R a f V 6 0 0 E 媒介性の疾患または状態は、B - R a f V 6 0 0 E 阻害が治療効果を提供する疾患または状態、例えば B - R a f V 6 0 0 E を阻害する化合物、例えば本明細書に記載されている1つ以上の化合物による治療が、該疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に治療効果を提供する疾患または状態を含む。

30

【0142】

本明細書で用いられている用語「c - R a f - 1 タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態」などは、c - R a f - 1 タンパク質キナーゼ (c - R a f - 1 キナーゼ、または c - R a f - 1 と呼ぶ)、例えばそのいずれかの変異の生物学的機能が、疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状に影響する疾患もしくは状態、および/または c - R a f - 1 の調節が疾患もしくは状態の発症、経過、および/もしくは症状を変化させる疾患もしくは状態を指す。c - R a f - 1 媒介性の疾患または状態は、c - R a f - 1 阻害が治療効果を提供する疾患または状態、例えば c - R a f - 1 を阻害する化合物、例えば本明細書に記載されている1つ以上の化合物による治療が、該疾患または状態を患い、またはそのリスクがある対象に治療効果を提供する疾患または状態を含む。

40

【0143】

本明細書で用いられている用語「R a f 阻害剤」は、A - R a f、B - R a f、c - R a f - 1、またはそのいずれかの変異の少なくとも1つを阻害する化合物、すなわち一般的に許容されている R a f キナーゼ活性アッセイで決定すると、500 nM 未満、100 nM 未満、50 nM 未満、20 nM 未満、10 nM 未満、5 nM 未満、または 1 nM 未満の I C₅₀ を有する化合物を指す。必ずしも必要であるわけではないが、該化合物は好ましくは、他のタンパク質キナーゼに対して選択的、すなわち別のタンパク質キナーゼと比較した場合、R a f キナーゼについての I C₅₀ で割ったその他のキナーゼについての I

50

IC_{50} が > 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 である。好ましくは、該化合物は他のタンパク質キナーゼ、例えば限定されるものではないが、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFR または VEGFR と比較して選択的である。

【0144】

本明細書で用いられている用語「c-Raf-1 阻害剤」は、c-Raf-1 タンパク質キナーゼを阻害する化合物、すなわち一般的に許容されている c-Raf-1 キナーゼ活性アッセイで決定すると、500 nM 未満、100 nM 未満、50 nM 未満、20 nM 未満、10 nM 未満、5 nM 未満、または 1 nM 未満の IC_{50} を有する化合物を指す。該化合物は、c-Raf-1 媒介性の疾患または状態を治療するのに有効である。必ずしも必要であるわけではないが、該化合物は好ましくは、他のタンパク質キナーゼに対して選択的、すなわち別のタンパク質キナーゼと比較した場合、c-Raf-1 キナーゼについての IC_{50} で割ったその他のキナーゼについての IC_{50} が > 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 である。好ましくは、化合物は他のタンパク質キナーゼ、例えば限定されるものではないが、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFR または VEGFR と比較して選択的である。必ずしも必要であるわけではないが、該化合物は好ましくは、他の Raf タンパク質キナーゼに対しても選択的、すなわち別の Raf タンパク質キナーゼと比較した場合、c-Raf-1 キナーゼについての IC_{50} で割ったその他の Raf キナーゼについての IC_{50} が > 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 である。好ましくは、該化合物は B-Raf および B-Raf V600E と比較して少なくとも選択的である。c-Raf-1 阻害剤がいずれかの c-Raf-1 媒介性の疾患または状態を治療するために用いられてよいことは理解されるであろうが、c-Raf-1 の阻害、好ましくは c-Raf-1 の選択的阻害は、急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎疾患の治療に有益な効果を提供する。

【0145】

本明細書で用いられている用語「B-Raf V600E 阻害剤」は、B-Raf V600E 変異体タンパク質キナーゼを阻害する化合物、すなわち一般的に許容されている B-Raf V600E キナーゼ活性アッセイで決定すると、500 nM 未満、100 nM 未満、50 nM 未満、20 nM 未満、10 nM 未満、5 nM 未満、または 1 nM 未満の IC_{50} を有する化合物を指す。該化合物は、B-Raf V600E 媒介性の疾患または状態を治療するのに有効である。必ずしも必要であるわけではないが、該化合物は好ましくは、他のタンパク質キナーゼに対して選択的、すなわち別のタンパク質キナーゼと比較した場合、B-Raf V600E キナーゼについての IC_{50} で割ったその他のキナーゼについての IC_{50} が、> 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 である。好ましくは、化合物は他のタンパク質キナーゼ、例えば限定されるものではないが、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFR または VEGFR と比較して選択的である。必ずしも必要であるわけではないが、該化合物は好ましくは、他の Raf タンパク質キナーゼに対しても選択的、すなわち別の Raf タンパク質キナーゼと比較した場合、B-Raf V600E キナーゼについての IC_{50} で割ったその他の Raf キナーゼについての IC_{50} が、> 10、さらに > 20、さらに > 30、さらに > 40、さらに > 50、さらに > 60、さらに > 70、さらに > 80、さらに > 90、さらに > 100 である。B-Raf V600E 阻害剤がいずれかの B-Raf V600E 媒介性の疾患または状態を治療するために用いられてよいことは理解されるであろうが、B-Raf V600E の阻害はメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、および胆管細胞癌の治療に有益な効果を提供する。

【0146】

本明細書で用いられている用語「pan Raf阻害剤」は、少なくともB-Raf、c-Raf-1およびB-Raf V600Eタンパク質キナーゼのそれぞれを阻害する化合物、すなわち一般的に許容されているB-Rafキナーゼ活性アッセイで決定すると100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満、または1nM未満のIC₅₀を有し、かつ、同様の一般的に許容されているc-Raf-1キナーゼ活性アッセイで決定すると、500nM未満、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満、または1nM未満のIC₅₀を有し、かつ、同様の一般的に許容されているB-Raf V600Eキナーゼ活性アッセイで決定すると、500nM未満、100nM未満、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満、または1nM未満のIC₅₀を有する化合物を指す。必ずしも必要であるわけではないが、pan Raf阻害剤は、B-Raf、c-Raf-1およびB-Raf V600Eのそれぞれに対しておおよそ等しい効力を有してよい。B-Raf V600E、B-Rafおよびc-Raf-1の他のいずれかについてのIC₅₀で割ったB-Raf V600E、B-Rafおよびc-Raf-1のいずれかについてのIC₅₀（例えばB-Raf V600E IC₅₀で割ったB-Raf IC₅₀）の比が、10~0.1、さらには5~0.2の範囲内にある場合、化合物はB-Raf V600E、B-Rafおよびc-Raf-1のそれぞれに対しておおよそ等しい効力を有していると考えられる。必ずしも必要であるわけではないが、該化合物は好ましくは、他のタンパク質キナーゼに対して選択的、すなわち別のタンパク質キナーゼと比較した場合、B-Raf、c-Raf-1またはB-Raf V600EのいずれかについてのIC₅₀で割ったその他のキナーゼについてのIC₅₀が、>10、さらに>20、さらに>30、さらに>40、さらに>50、さらに>60、さらに>70、さらに>80、さらに>90、さらに>100である。好ましくは、化合物は他のタンパク質キナーゼ、例えば限定されるものではないが、CSK、インスリン受容体キナーゼ、AMPK、PDGFRまたはVEGFRと比較して選択的である。pan Raf阻害剤がいずれかのB-Raf、c-Raf-1またはB-Raf V600Eキナーゼ媒介性の疾患または状態を治療するために用いられてよいことは理解されるであろうが、B-Raf、c-Raf-1およびB-Raf V600Eのそれぞれの阻害は、癌、特にRas経路変異を有する癌、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肝臓癌、胆道癌、胆管細胞癌、結腸直腸癌、肺癌、膀胱癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、腫瘍血管新生、急性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、形質細胞性白血病、および多発性骨髄腫の治療に有益な効果を提供する。該化合物は、B-Raf V600E選択的阻害剤に耐性を持つようになるB-Raf V600E媒介性の癌を治療するのにも有益である。

10

20

30

【0147】

本明細書で用いられている用語「Ras活性阻害剤」は、変異体Ras細胞株の増殖を阻害する化合物；すなわち、1μM未満、100nM、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満、または1nM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する化合物を指す。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、1μM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、100nM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、50nM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、20nM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、10nM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、5nM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、1nM未満のIC₅₀で変異体Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、変異体Ras細胞株は、N-Ras

40

50

変異体細胞株、K-Ras変異体細胞株、またはH-Ras変異体細胞株である。様々な実施態様では、Ras活性阻害剤は、1 μ M未満、100nM、50nM未満、20nM未満、10nM未満、5nM未満、または1nM未満のIC₅₀で変異体N-Ras細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、1 μ M未満のIC₅₀でN-Ras変異体細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、100nM未満のIC₅₀でN-Ras変異体細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、50nM未満のIC₅₀でN-Ras変異体細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、20nM未満のIC₅₀でN-Ras変異体細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、10nM未満のIC₅₀でN-Ras変異体細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、5nM未満のIC₅₀でN-Ras変異体細胞株の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、1nM未満のIC₅₀でN-Ras変異体細胞株の増殖を阻害する。特定の実施態様では、N-Ras変異体細胞株は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、IPC-298、S'117、M296、SK-MEL-30、SK-MEL-173、およびHL-60からなる群から選択される1つ以上の細胞株である。いくつかの実施態様では、N-Ras変異体細胞株は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される1つ以上の細胞株である。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される変異体Ras細胞株の増殖を1 μ M未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される変異体Ras細胞株の増殖を100nM未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される変異体Ras細胞株の増殖を50nM未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される変異体Ras細胞株の増殖を20nM未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される変異体Ras細胞株の増殖を10nM未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される変異体Ras細胞株の増殖を5nM未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、およびIPC298からなる群から選択される変異体Ras細胞株の増殖を1nM未満のIC₅₀で阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、1 μ M未満のIC₅₀でIPC298細胞の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、100nM未満のIC₅₀でIPC298細胞の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、50nM未満のIC₅₀でIPC298細胞の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、20nM未満のIC₅₀でIPC298細胞の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、10nM未満のIC₅₀でIPC298細胞の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、5nM未満のIC₅₀でIPC298細胞の増殖を阻害する。いくつかの実施態様では、Ras活性阻害剤は、1nM未満のIC₅₀でIPC298細胞の増殖を阻害する。

10

20

30

40

【0148】

本明細書で用いられている用語「固体形態」は、対象とする動物対象に治療目的で投与するのに適切な医薬活性化合物の固体製剤（すなわち気体でも液体でもない製剤）を指す。固体形態はいずれかの錯体、例えば化合物の塩、共結晶または非晶質錯体、およびいず

50

れかの多形を含む。固体形態は、実質的に結晶性、半結晶性または実質的に非晶質であってよい。固体形態は直接投与されてよく、または改善された薬剤学的性質を有する適切な組成物の製剤内で用いられてよい。例えば、固体形態は、少なくとも1つの医薬的に許容される担体または賦形剤を含む製剤内で用いられてよい。

【0149】

本明細書で用いられている用語「実質的に結晶性」の物質は、約90%を超える結晶化度を有する物質を包含し；かつ、「結晶性」物質は、約98%を超える結晶化度を有する物質を包含する。

【0150】

本明細書で用いられている用語「実質的に非晶質」の物質は、約10%以下の結晶化度を有する物質を包含し；かつ、「非晶質」物質は、約2%以下の結晶化度を有する物質を包含する。

10

【0151】

本明細書で用いられている用語「半結晶性」物質は、結晶化度が10%を超えるが結晶化度が90%以下の物質を包含する；好ましくは、「半結晶性」物質は、結晶化度が20%を超えるが結晶化度が80%以下の物質を包含する。本発明の1つの態様では、化合物の固体形態の混合物、例えば、非晶質と結晶性の固体形態の混合物が製造されてよく、例えば「半結晶性」の固体形態を提供してよい。該「半結晶性」の固体形態は、当該技術分野で周知の方法によって、例えば非晶質の固体形態を結晶性の固体形態と所望の比率で混合することによって製造されてよい。いくつかの場合では、酸または塩基と混合された化合物は非晶質錯体を形成する；半結晶性の固体は、非晶質錯体中で化合物の化学量論を超える一定量の化合物成分および酸または塩基を使用することによって製造することができ、それによってその化学量論に基づいて、過剰な結晶形態の化合物を有する一定量の非晶質錯体をもたらす。錯体の製造に用いられる過剰な化合物の量は、生じた固体形態の混合物中で結晶性化合物に対する非晶質錯体の所望の比を提供するように調整することができる。例えば、酸または塩基と化合物の非晶質錯体が1：1の化学量論を有する場合、2：1のモル比の化合物と酸または塩基を有する該錯体を製造すると、50%の非晶質錯体と50%の結晶性化合物の固体形態をもたらすであろう。固体形態の該混合物は、例えば、結晶性成分と共に改善された生物薬剤学的特性を有する非晶質成分を提供することによって、製剤として有益になるであろう。非晶質成分はより容易に生物が利用可能であろうし、一方、結晶性成分は遅延性のバイオアベイラビリティを有するであろう。該混合物は、活性化化合物に対する速効性かつ持続性の曝露を提供しうる。

20

30

【0152】

本明細書で用いられている用語「錯体」は、固体形態内で新たな化学種を形成または産生する医薬活性化合物と付加的な分子種の組み合わせを指す。いくつかの場合では、錯体は塩であってよく、すなわち付加的な分子種が化合物の酸/塩基の基に対する酸/塩基対イオンを提供すると、典型的な塩を形成する酸：塩基相互作用をもたらす。該塩形態は典型的には実質的に結晶性であるが、それらは部分的に結晶性、実質的に非晶質、または非晶質形態であってもよい。いくつかの場合では、付加的な分子種は、医薬活性化合物と組み合わせさせて、非塩の共結晶を形成する、すなわち化合物および分子種が典型的な酸：塩基相互作用によって相互作用しているのではないが、依然として実質的な結晶性構造を形成している。共結晶は、化合物の塩および付加的な分子種から形成されてもよい。いくつかの場合では、錯体は、実質的に非晶質錯体であり、典型的な塩結晶を形成しないが、その代わりに実質的に非晶質の固体、すなわちX線粉末回折パターンが鋭いピークを示さない（例えば非晶質八口を示す）固体を形成する塩様の酸：塩基相互作用を含有してよい。

40

【0153】

本明細書で用いられている用語「化学量論」は、2つ以上の成分の組み合わせのモル比、例えば、非晶質錯体を形成する酸または塩基と化合物のモル比を指す。例えば、酸または塩基と化合物の1：1混合物（すなわち1モルの化合物当たり1モルの酸または塩基）は、1：1の化学量論を有する非晶質の固体形態をもたらす。

50

【0154】

本明細書で用いられている用語「組成物」は、少なくとも1つの医薬活性化合物、例えばそのいずれかの固体形態を含有する、治療目的のために意図されている対象に投与するのに適切な医薬製剤を指す。該組成物は、改善された化合物の製剤を提供するための少なくとも1つの医薬的に許容される成分、例えば適切な担体または賦形剤を含んでよい。

【0155】

本明細書で用いられている用語「対象」は、本明細書に記載されている化合物で治療される生物、例えば限定されるものではないが、いずれかの哺乳類、例えばヒト、他の霊長類、スポーツ動物 (sports animals)、商業的関心のある動物、例えばウシ、家畜、例えばウマ、またはペット、例えばイヌおよびネコを指す。

10

【0156】

本明細書で用いられている用語「生物薬剤学的特性」は、本発明の化合物または錯体の薬物動態作用、例えば対象に投与された化合物の溶解、吸収および分布を指す。それ自体、本発明の化合物の特定の固体形態、例えば本発明の化合物の非晶質錯体は、活性化合物の改善された溶解および吸収を提供することが意図されており、これは典型的には改善された C_{max} (すなわち薬物投与後の血漿中の最大到達濃度) および改善された AUC (すなわち薬物投与後の時間に対する薬物血漿濃度の濃度曲線下面積) に反映される。

【0157】

用語「医薬的に許容される」は、合理的に賢明な開業医が治療される疾患または状態およびそれぞれの投与経路を考慮して、患者への物質の投与を避ける原因となるであろう性質を、示された物質が有さないことを示す。例えば、一般的に、該物質は本質的に、例えば注射剤用に無菌であることが要求される。

20

【0158】

本明細書の文脈において、用語「治療的に有効な」または「有効量」は、物質または物質の量が、疾患または医学的状态の1つ以上の症状を予防し、軽減し、もしくは改善するために、および/または治療されている対象の生存時間を延ばすために有効であることを示す。

【0159】

本明細書の文脈において、用語「相乗効果のある」または「相乗効果」は、治療的に有効な2つ以上の化合物が組み合わせて用いられた場合、各化合物が単独で用いられた場合の効果に基づいて予想されるであろう添加の効果を超える改善された治療効果を提供することを示す。

30

【0160】

「アッセイすること」は、実験条件の作製および特定の実験条件への曝露の特定の結果についてのデータの収集を意図している。例えば、酵素は、検出可能な基質に対して作用するそれらの能力に基づいてアッセイすることができる。化合物は、特定の標的分子または分子 (molecule or molecules) に結合するその能力に基づいてアッセイすることができる。

【0161】

本明細書で用いられている用語「調節すること」または「調節する」は、生物学的活性、特に特定の生体分子、例えばタンパク質キナーゼと関連する生物学的活性を変化させる (すなわち活性を増加または減少させる) 効果を指す。例えば、特定の生体分子の阻害剤は、その生体分子、例えば酵素の活性を、生体分子、例えば酵素の活性を減少させることによって調節する。該活性は、典型的には、例えば酵素に対する阻害剤についての化合物の阻害濃度 (IC_{50}) の観点から示される。

40

【0162】

修飾因子であり、またはあってよい化合物の使用、試験、またはスクリーニングの文脈において、用語「接触させること」は、化合物と他の特定の物質の間の潜在的な結合相互作用および/または化学反応が生じうるように、化合物が特定の分子、錯体、細胞、組織、生物、または他の特定の物質と十分に近接することを意味する。

50

【0163】

「疼痛」または「疼痛状態」は、急性および/または慢性疼痛、例えば限定されるものではないが、くも膜炎；関節炎（例えば骨関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎、痛風）；背部疼痛（例えば坐骨神経痛、椎間板ヘルニア（ruptured disc）、脊椎すべり症、神経根障害）；熱傷による疼痛；癌疼痛；月経困難症；頭痛（例えば片頭痛、群発頭痛、緊張性頭痛）；頭部および顔面の疼痛（例えば頭蓋神経痛、三叉神経痛）；痛覚過敏；痛覚過敏；炎症性疼痛（例えば過敏性腸症候群、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、膀胱炎と関連する疼痛、細菌、真菌またはウイルス感染に起因する疼痛）；ケロイドまたは癒痕組織形成；陣痛または分娩痛；筋肉痛（例えば多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎、反復性ストレス障害（例えば書痙、手根管症候群、腱炎、腱鞘炎）の結果としての）；筋筋膜疼痛症候群（例えば線維筋痛症）；神経因性疼痛（例えば糖尿病性神経障害、灼熱痛、エントラップメント神経障害、腕神経叢裂離、後頭神経痛、痛風、反射性交感神経性ジストロフィー症候群、幻肢痛または切断後の疼痛、ヘルペス後神経痛、中枢性疼痛症候群、または外傷（例えば神経損傷）、もしくは疾患（例えば糖尿病、多発性硬化症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、神経変性疾患、例えばパーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、もしくは癌治療）に起因する神経疼痛；皮膚障害（例えば帯状疱疹、単純ヘルペス、皮膚腫瘍、嚢胞、神経線維腫症）と関連する疼痛；スポーツ障害（例えば切り傷、捻挫、筋挫傷、挫傷、脱臼、骨折、脊髄（spinal chord）、頭部）；脊柱管狭窄症；術後疼痛；接触性アロディニア；顎関節症；血管性の疾患または傷害（例えば血管炎、冠動脈疾患、再灌流傷害（例えば虚血、脳卒中、または心筋梗塞後の））；他の特定の臓器または組織の疼痛（例えば眼痛、角膜痛、骨痛、心臓痛、内臓痛（例えば腎臓、胆嚢、胃腸の）、関節痛、歯痛、骨盤過敏症、骨盤痛、腎臓痛、尿失禁）；他の疾患関連疼痛（例えば鎌状赤血球貧血、AIDS、帯状疱疹、乾癬、子宮内膜症、喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、ケイ肺症、肺サルコイドーシス、食道炎、胸焼け、胃食道逆流症、胃および十二指腸潰瘍、機能性消化不良、骨吸収疾患、骨粗鬆症、脳マラリア、細菌性髄膜炎）；または移植片対宿主拒絶もしくは同種移植拒絶による疼痛であってよい。

10

20

【0164】

本発明のキナーゼ標的および適応症

タンパク質キナーゼは、多様な生物学的経路における伝播性の生化学的シグナルにおいて重要な役割を果たす。500種を超えるキナーゼが記載され、特定のキナーゼは広範な疾患または状態（すなわち、適応症）、例えば限定されるものではないが、癌、心血管疾患、炎症疾患、神経学的疾患、および他の疾患に関係している。それ自体、キナーゼは小分子治療介入についての重要な制御点を表す。本発明によって検討される特定の標的タンパク質キナーゼは、当該技術分野で記載されており、例えば限定されるものではないが、米国特許出願第11/473,347号（PCT公報WO2007002433も参照のこと）に記載されているタンパク質キナーゼがあり、その開示は下記と同様の該キナーゼ標的に関するため、参照することによって本明細書に援用される：

30

【0165】

A - R a f : 標的キナーゼ A - R a f（すなわち、v - r a fマウス肉腫3611ウイルス癌遺伝子相同体1）は、染色体Xp11.4 - p11.2（記号：A R A F）によってコードされている67.6 k D aのセリン/スレオニンキナーゼである。成熟タンパク質は、R B D（すなわち、R a s結合ドメイン）およびホルボールエステル/D A G型ジンクフィンガードメインを含み、細胞膜から核への細胞増殖シグナルの伝達に関係している。A - R a f阻害剤は、神経疾患、例えば多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病（A D）、パーキンソン病；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、肉腫、癌（例えば結腸直腸癌、肺癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌）、リンパ腫（例えば組織球性リンパ腫）、神経線維腫症、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛および片頭痛；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、血管再狭窄、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定

40

50

されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー)、運動ニューロン疾患(例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症)、炎症性筋疾患(例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎)、神経筋接合部の疾患(例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群)、内分泌異常によるミオパシー(例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー)、末梢神経の疾患(例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症)、他のミオパシー(例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺)、ならびに筋肉の代謝疾患(例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ(carnitine palmatyl transferase)欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症)の治療に有用でありうる。

10

20

【0166】

B - R a f : 標的キナーゼ B - R a f (すなわち、v - r a f マウス肉腫ウイルス癌遺伝子相同体 B 1) は、染色体 7 q 3 4 (記号: B R A F) によってコードされている 8 4 . 4 k D a のセリン/スレオニンキナーゼである。成熟タンパク質は、R B D (すなわち、R a s 結合ドメイン)、C 1 (すなわち、タンパク質キナーゼ C 保存領域 1) および S T K (すなわち、セリン/スレオニンキナーゼ) ドメインを含む。

【0167】

標的キナーゼ B - R a f は、細胞膜から核への細胞増殖シグナルの伝達に関係しており、海馬ニューロンのシナプス後応答において役割を果たしうる。それ自体、R a f ファミリーの遺伝子は、R a s によって制御され、細胞応答を増殖シグナルへ媒介するキナーゼをコードしている。実際、B - R a f キナーゼは、R A S - > R a f - > M E K - > E R K / M A P キナーゼシグナル伝達経路の重要な成分であり、細胞増殖、分裂および増殖の制御において基礎的な役割を果たし、かつ、構成的に活性化されると、腫瘍形成を引き起こす。R a f キナーゼのいくつかのアイソフォーム中で、B 型、または B - R a f が下流の M A P キナーゼシグナル伝達の最も強い活性化因子である。

30

【0168】

B R A F 遺伝子は、様々なヒト腫瘍、特に悪性メラノーマおよび結腸癌において頻繁に変異している。最もよく報告されている変異は、80%の悪性メラノーマ腫瘍に観察される、ヌクレオチド 1796 でのチミン (T) からアデニン (A) へのミスセンストランスバージョンであった (T 1796 A ; B - R a f タンパク質におけるアミノ酸変化は V a l < 6 0 0 > から G l u < 6 0 0 > である)。機能解析により、このトランスバージョンが B - R a f を優性形質転換タンパク質に変換することによって、R A S 活性化と無関係に B - R a f キナーゼ活性の構成的活性化を引き起こす、唯一の検出される変異であることが明らかになった。前例に基づくと、ヒト腫瘍は「ゲートキーパー」としての触媒ドメイン内の特定のアミノ酸を変異させることによって、キナーゼ阻害剤に対する耐性を生じる (Balak, et. al., Clin Cancer Res. 2006, 12:6494-501)。それゆえ B R A F の T h r - 5 2 9 の I l e への変異は、B R A F 阻害剤に対する耐性のメカニズムとして予測され、これはコドン 529 における A C C から A T C への転移であると想定することができる。

40

【0169】

50

ニイホリ (Niihori) らは、心臓・顔・皮膚 (cardio-facio-cutaneous) (CFC) 症候群を有する 43 人の個人を調査し、3 人の個人において 2 個のヘテロ接合性 KRAS 変異を同定し、16 人の個人において 8 個の BRAF 変異を同定したと報告しているが、これは RAS - RAF - ERK 経路の調節不全が、3 つの関連障害についての共通の分子基盤であることを示唆している (Niihori et al., Nat Genet. 2006, 38(3):294-6)。

【0170】

RAS - RAF - ERK 経路の調節不全と関連する多くの癌、例えば B - Raf V600E 変異または NRAS 変異を有する癌は、本明細書に記載されている Raf キナーゼ阻害剤、例えば Pan Raf キナーゼ阻害剤で治療されうる。これらの化合物が複数の Raf キナーゼ標的、例えば c - Raf - 1、B - Raf、および B - Raf V600E を阻害する能力は、この経路の活性化変異を阻害する付加的な利益を提供し、該経路のいくつかの点を標的にしているため該癌が該阻害剤に対する耐性を生じる可能性が低い。本明細書に記載されている Pan Raf キナーゼ阻害剤は、様々な癌、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、癌 (例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌 (胆管細胞癌)、結腸直腸癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌)、消化管間質腫瘍、甲状腺髄様癌、腫瘍血管新生、急性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、形質細胞性白血病、および多発性骨髄腫の治療に有用でありうる。McDermott et al., PNAS, 2007, 104(50): 19936-19941; および Jaiswal et al., PLoS One, 2009, 4(5):e5717 を参照のこと。

10

20

【0171】

c - Raf - 1 : 標的キナーゼ c - Raf - 1 (すなわち、v - raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子相同体 1) は、染色体 3 p 25 (記号: RAF1) によってコードされている 73.0 kDa の STK である。c - Raf - 1 は、アポトーシス性細胞死の制御因子である BCL2 (すなわち、癌遺伝子 B 細胞白血病 2) によってミトコンドリアを標的にすることができる。活性 c - Raf - 1 はアポトーシスに対する BCL2 媒介性の耐性を改善し、かつ、c - Raf - 1 は BAD (すなわち、BCL2 - 結合タンパク質) をリン酸化する。c - Raf - 1 は癌、例えば結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌および腎細胞癌に関係する。c - Raf - 1 は、腫瘍血管新生の重要なメディエーターとしても関係している (Hood, J.D. et al., 2002, Science 296, 2404)。c - Raf - 1 阻害剤は、急性骨髄性白血病および骨髄異形性症候群の治療にも有用でありうる (Crump, Curr Pharm Des 2002, 8(25):2243-8)。c - Raf - 1 活性化因子は、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌および褐色細胞腫の治療に有用でありうる (Kunnimalaiyaan et al., Anticancer Drugs 2006, 17(2):139-42)。

30

【0172】

Raf 阻害剤 (A - Raf および / または B - Raf および / または c - Raf - 1) は、神経疾患、例えば限定されるものではないが、多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病、発作およびてんかん; 腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌 (例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌 (胆管細胞癌)、結腸直腸癌、肺癌、脳癌、膀胱癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌)、リンパ腫 (例えば組織球性リンパ腫) 神経線維腫症、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、白血病、慢性骨髄単球性白血病、小児急性リンパ芽球性白血病、形質細胞性白血病、多発性骨髄腫、腫瘍血管新生、消化管間質腫瘍、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カボジ肉腫、および褐色細胞腫; 神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛; 心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症 (例えば血栓性微小血管症候群)、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害; 炎症および / または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、

40

50

癍痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患（IBD）；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVと関連するカポジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIV、ならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；遺伝性発達障害（genetic developmental diseases）、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コストロ症候群、（顔面皮膚骨格（faciocutaneouskeletal）症候群）、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚（cardio-faciocutaneous）症候群（CFC）、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患および内分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常（neural crest syndrome abnormalities）；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾患（例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症）、炎症性筋疾患（例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、内分泌異常によるミオパシー（例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）、末梢神経の疾患（例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症）、他のミオパシー（例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリニンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺）、ならびに筋肉の代謝疾患（例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（carnitine palmatyl transferase）欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症）からなる群から選択されるA-Raf媒介性の、B-Raf媒介性の、またはc-Raf-1媒介性の疾患または状態の治療に有用でありうる。

10

20

30

40

50

【0173】

キナーゼ活性アッセイ

活性修飾因子についてアッセイするために、および/または特定のキナーゼもしくはキナーゼの群（group or kinases）に対する修飾因子の特異性を決定するために、キナーゼ活性についての多数の異なるアッセイが利用されてよい。下記の実施例で言及するアッセイに加えて、当業者は利用されてよい他のアッセイを知ることができるであろうし、特定の適用のためにアッセイを修飾することができるであろう。例えば、キナーゼに関する多数の論文が、用いられてよいアッセイを記載している。

【0174】

さらなる代替的アッセイが結合決定を利用することができる。例えば、この種のアッセイは、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）フォーマットにフォーマットすることができ、またはストレプトアビジンもしくはリン酸特異的（phosphor-specific）抗体に結合しているドナーおよびアクセプター試薬を変えることによってAlphaScreen（増幅ルミネッセンス近接ホモジニアスアッセイ（amplified luminescent proximity homogeneous assa

y)) フォーマットを用いることができる。

【 0 1 7 5 】

有機合成技術

広範な有機合成技術が当該技術分野に存在し、潜在的な修飾因子の作成を促進することができる。これらの有機合成方法の多くは、当業者によって利用されている標準的な参考文献に詳細に記載されている。そのような参考文献の一例は、March, 1994, Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, New York, McGraw Hillである。それゆえ、キナーゼ機能の潜在的な修飾因子を合成するために有用な技術は、有機化学合成の当業者に容易に利用可能である。

【 0 1 7 6 】

代替的化合物形態または誘導体

本明細書で検討される化合物は、一般式および特定の化合物の両方を参照して記載されている。さらに、発明の化合物は多数の異なる形態または誘導体で存在してよく、全て本発明の範囲内に含まれる。代替的形態または誘導体は、例えば、(a) プロドラッグ、および活性代謝物、(b) 互変異性体、異性体 (例えば立体異性体および位置異性体)、およびラセミ混合物、(c) 医薬的に許容される塩、ならびに(d) 固体形態、例えば異なる結晶形態、多形性または非晶質性固体、例えばその水和物および溶媒和物、ならびに他の形態を含む。

【 0 1 7 7 】

(a) プロドラッグおよび代謝物

本明細書に記載されている本発明の式および化合物に加えて、本発明はプロドラッグ (一般的に医薬的に許容されるプロドラッグ)、活性代謝誘導体 (活性代謝物)、およびそれらの医薬的に許容される塩も含む。

【 0 1 7 8 】

プロドラッグは化合物またはその医薬的に許容される塩であって、生理的条件下で代謝され、または加溶媒分解によって変換された場合に、所望の活性化合物を産生する。プロドラッグは、限定されるものではないが、活性化合物のエステル、アミド、カルバミン酸塩、炭酸塩、ウレイド、溶媒和物、または水和物を含む。典型的には、プロドラッグは不活性であるか、または活性化合物よりも活性が低い、1つ以上の有利な操作、投与、および/または代謝性を提供しうる。例えば、いくつかのプロドラッグは活性化合物のエステルである ; 代謝 (metabolism) の間、エステル基は切断されて活性薬物を産生する。エステルは、例えば、カルボン酸基のエステル、またはチオール、アルコール、もしくはフェノール基の S - アシルもしくは O - アシル誘導体を含む。この文脈において、一般的な例はカルボン酸のアルキルエステルである。プロドラッグは、例えばピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン環の 7 位、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン環の 1 位、または本明細書に記載されている化合物のスルホンアミド基の窒素で化合物の - NH 基がアシル化を受けている変異形であって、アシル基の切断が活性薬物の遊離 - NH 基を提供する変異形も含んでよい。いくつかのプロドラッグは酵素的に活性化されて活性化合物を産生し、または化合物はさらなる化学反応を受けて活性化合物を産生してよい。プロドラッグは、プロドラッグ形態から活性形態へ段階で進んでよく、またはそれら自身は活性を有してよく、または不活性であってよい 1 つ以上の中間体形態を有してよい。

【 0 1 7 9 】

The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001) に記載されているように、プロドラッグは概念的に 2 つの非排他的カテゴリー、生物学的前駆体 (bioprecursor) プロドラッグおよび担体プロドラッグに分けることができる。一般的に、生物学的前駆体 (bioprecursor) プロドラッグは不活性であるか、または対応する活性薬物化合物と比較して低活性を有する化合物であって、1つ以上の保護基を含有し、かつ代謝または加溶媒分解によって活性形態に変換される。活性薬物形態およびいずれかの放出された代謝産物は、いずれも許容できる低毒性を有すべきである。典型的には、活性薬物化合物の形成は、下記のタイプの 1 つの代謝過程または

10

20

30

40

50

反応を含む：

【0180】

酸化反応：酸化反応は、限定されるものではないが、反応、例えばアルコール、カルボニル、および酸官能性の酸化、脂肪族炭素のヒドロキシル化、脂環式炭素原子のヒドロキシル化、芳香族炭素原子の酸化、炭素 - 炭素二重結合の酸化、窒素含有官能基の酸化、ケイ素、リン、ヒ素、および硫黄の酸化、酸化的 N - 脱アルキル化、酸化的 O - および S - 脱アルキル化、酸化的脱アミノ化、ならびに他の酸化反応によって例示される。

【0181】

還元反応：還元反応は、限定されるものではないが、反応、例えばカルボニル官能性の還元、アルコール官能性および炭素 - 炭素二重結合の還元、窒素含有官能基の還元、ならびに他の還元反応によって例示される。

10

【0182】

酸化状態に変化がない反応：酸化状態に変化がない反応は、限定されるものではないが、反応、例えばエステルおよびエーテルの加水分解、炭素 - 窒素単結合の加水分解的切断、非芳香族ヘテロ環の加水分解的切断、複数の結合での水和および脱水、脱水反応に起因する新たな原子結合、加水分解的脱ハロゲン化、ハロゲン化水素分子の除去、ならびに他のそのような反応によって例示される。

【0183】

担体プロドラッグは、例えば、取り込みおよび/または作用部位への局所的送達を改善する輸送部分を含有する薬物化合物である。そのような担体プロドラッグに望ましいのは、薬物部分と輸送部分の間の結合が共有結合であり、プロドラッグが不活性であるか、または薬物化合物より低活性であり、プロドラッグおよびいずれかの放出された輸送部分が許容できる無毒性を有するものである。輸送部分が取り込みを増強するように意図されているプロドラッグについては、典型的には、輸送部分の放出が急速であるべきである。他の場合では、持続放出を提供する部分、例えば特定のポリマー、または他の部分、例えばシクロデキストリンを利用することが望ましい（例えば、Cheng et al., 米国特許公開第 20040077595 号、出願番号 10/656,838 号を参照のこと（参照することによって本明細書に援用される））。該担体プロドラッグは、しばしば経口投与される薬物に利点がある。いくつかの場合では、輸送部分は薬物の標的送達を提供し、例えば薬物は抗体または抗体断片に抱合されていてよい。担体プロドラッグは、例えば、下記の性質の 1 つ以上を改善するために用いられてよい：親油性の増加、薬理効果の持続時間の増加、部位特異性の増加、毒性および有害反応の減少、ならびに/または製剤の改善（例えば、安定性、水溶性、望ましくない感覚受容性または生理化学的性質の抑制）。例えば、親油性は、親油性カルボン酸によるヒドロキシル基のエステル化、またはアルコール、例えば脂肪族アルコールによるカルボン酸基のエステル化によって増加しうる。Wermuth（上記を参照）。

20

30

【0184】

代謝物、例えば活性代謝物は、上記のプロドラッグ、例えば生物学的前駆体 (bioprecursor) プロドラッグと重複する。それゆえ、該代謝物は対象の体内の代謝過程に起因する誘導体である薬理活性化合物、または薬理活性化合物にさらに代謝される化合物である。これらのうち、活性代謝物は該薬理活性誘導体化合物である。プロドラッグについては、プロドラッグ化合物は一般的に不活性、または代謝産物より低活性である。活性代謝物について、親化合物は活性化合物であってよく、または不活性プロドラッグであってよい。例えば、いくつかの化合物では、1 つ以上のアルコキシ基はヒドロキシル基に代謝される一方で薬理活性を保持しており、および/またはカルボキシ基はエステル化され得、例えばグルクロン酸抱合される。いくつかの場合では、2 つ以上の代謝物があってよく、代謝中間体はさらに代謝されて活性代謝物を提供する。例えば、いくつかの場合では、代謝的グルクロン酸抱合に起因する誘導体化合物は不活性または低活性であってよく、かつ、さらに代謝されて活性代謝物を提供してよい。

40

【0185】

50

化合物の代謝物は当該技術分野で周知の通常の技術を用いて同定されてよく、かつ、それらの活性は本明細書に記載されているような試験を用いて決定されてよい。例えば、Bertolini et al., 1997, J. Med. Chem., 40:2011-2016; Shan et al., 1997, J Pharm Sci 86(7):756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34:220-230; Wermuth (上記を参照) を参照のこと。

【0186】

(b) 互変異性体、立体異性体、および位置異性体

いくつかの化合物は互変異性を示しうると理解されるべきである。そのような場合には、本明細書で提供されている式は、可能な互変異性型のうちの1つのみを明確に示している。それゆえ、本明細書で提供されている式は示された化合物のいずれかの互変異性型を表すことを意図しており、かつ、式の図によって示された特定の互変異性型のみ限定されることを意図していないと理解されるべきである。

10

【0187】

同様に、本発明の化合物のいくつかは立体異性体として存在してよく、すなわち共有結合した原子の同一の原子結合性を有するが、原子の空間的配向が異なっている。例えば、化合物は1つ以上のキラル中心を含有する光学立体異性体であってよく、それゆえ、2つ以上の立体異性型（例えばエナンチオマーまたはジアステレオマー）で存在してよい。それゆえ、該化合物は単一の立体異性体（すなわち、他の立体異性体が本質的にない）、ラセミ化合物、ならびに/またはエナンチオマーおよび/もしくはジアステレオマーの混合物として存在してよい。別の例としては、立体異性体は幾何異性体、例えば隣接する炭素二重結合についての置換基のシスまたはトランス配向を含む。そのような全ての単一の立体異性体、ラセミ化合物およびその混合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。特に反対の表示をしない限り、そのような全ての立体異性型は、本明細書で提供されている式の中に含まれる。

20

【0188】

いくつかの実施態様では、本発明のキラル化合物は、少なくとも80%の単一異性体（60%エナンチオマー過剰率（「e.e.」）もしくはジアステレオマー過剰率（「d.e.」））、または少なくとも85%（70% e.e. もしくは d.e. ）、90%（80% e.e. もしくは d.e. ）、95%（90% e.e. もしくは d.e. ）、97.5%（95% e.e. もしくは d.e. ）、もしくは99%（98% e.e. もしくは d.e. ）の単一異性体を含有する形態にある。当業者によって一般的に理解されているように、1つのキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は2つの可能なエナンチオマーのうち1つから本質的になる化合物（すなわち、エナンチオマー的に純粋な）であり、2つ以上のキラル中心を有する光学的に純粋な化合物はジアステレオマー的に純粋で、かつエナンチオマー的に純粋な化合物である。いくつかの実施態様では、化合物は光学的に純粋な形態で存在し、そのような光学的に純粋な形態は、当該技術分野で周知の方法（例えば再結晶技術、キラル合成技術（例えば光学的に純粋な出発物質からの合成）、およびキラルカラムを用いるクロマトグラフィー分離）によって製造および/または単離される。

30

【0189】

(c) 医薬的に許容される塩

特に反対の表示をしない限り、本明細書の化合物の特定は、医薬的に許容される該化合物の塩を含む。それゆえ、本明細書に記載されている化合物は医薬的に許容される塩の形態であってよく、または医薬的に許容される塩として製剤化されてよい。検討される医薬的に許容される塩形態は、限定されるものではないが、モノ、ビス、トリス、およびテトラキスなどを含む。医薬的に許容される塩は、それらが投与される量および濃度で無毒性である。該塩の製剤は、その生理的効果の発揮を妨げることなく化合物の物理的特性を変化させることによって、薬理的使用を促進しう。物理的性質の有用な変更は、融点を低下させて経粘膜投与を促進し、溶解度を増加させてより高濃度の薬物の投与を促進することを含む。本発明の化合物は十分に酸性の、十分に塩基性の、または両方の官能基を有してよく、従って、多数の無機または有機塩基、ならびに無機および有機酸のいずれかと反

40

50

応し、医薬的に許容される塩を形成することができる。

【0190】

医薬的に許容される塩は酸付加塩、例えば塩化物、臭化物、ヨウ化物、塩酸塩、酢酸塩、フェニル酢酸塩、アクリル酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、2-フェノキシ安息香酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、炭酸水素塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、カブロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、桂皮酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グルカル酸塩、グルクロン酸塩、グルコース-6-リン酸塩、グルタミン酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、 α -ヒドロキシ酪酸塩、フェニル酪酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、イソニコチン酸塩、オクタン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、オルトリン酸塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、2-ホスホグリセリン酸塩、3-ホスホグリセリン酸塩、フタル酸塩、プロピオン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、プロピオール酸塩、ピルピン酸塩、キナ酸塩、サリチル酸塩、4-アミノサリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スベリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルファミン酸塩、スルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(すなわちベシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(すなわちエシル酸塩)、エタン-1,2-ジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩(すなわちイセチオン酸塩)、メタンスルホン酸塩(すなわちメシル酸塩)、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩(すなわちナプシル酸塩)、プロパンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(すなわちトシル酸塩)、キシレンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、酒石酸塩、およびトリフルオロ酢酸塩を含有する塩を含む。これらの医薬的に許容される酸付加塩は、適切な対応する酸を用いて製造することができる。

10

20

30

【0191】

酸性の官能基、例えばカルボン酸またはフェノールが存在している場合、医薬的に許容される塩は塩基付加塩、例えばベンザチン、クロロプロカイン、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、*t*-ブチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、メグルミン、ヒドロキシエチルピロリジン、ペペリジン、モルホリン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、カルシウム、銅、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛、アンモニウム、およびモノ、ジ、もしくはトリ-アルキルアミン(例えばジエチルアミン)を含有する塩、またはアミノ酸、例えばL-ヒスチジン、L-グリシン、L-リジン、およびL-アルギニンに由来する塩も含む。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995を参照のこと。これらの医薬的に許容される塩基付加塩は、適切な対応する塩基を用いて製造することができる。

40

【0192】

医薬的に許容される塩は、標準的な技術によって製造することができる。例えば、化合物の遊離塩基形態は、適切な溶媒、例えば適切な酸を含有する水溶液またはアルコール水溶液に溶解し、次いで溶液を蒸発させることによって単離することができる。別の例では、塩は、遊離塩基と酸を有機溶媒中で反応させることによって製造することができる。特定の化合物が酸である場合、所望の医薬的に許容される塩は、いずれかの適切な方法、例えば、適切な無機または有機塩基による遊離酸の処理によって製造されてよい。

【0193】

(d)他の化合物形態

固体の薬剤の場合、当業者であれば、化合物および塩が異なる結晶もしくは多形体で存在してよく、または共結晶として製剤化されてよく、または非晶質形態にあってよく、またはそのいずれかの組み合わせ(例えば部分的に結晶性、部分的に非晶質、または多形の

50

混合物)であってよく、その全てが本発明および特定の式の範囲内に含まれることが意図されていると理解できるであろう。塩が酸/塩基付加によって形成される、すなわちの興味のある化合物の遊離塩基または遊離酸がそれぞれ対応する付加塩基または付加酸と酸/塩基反応を形成し、イオン電荷相互作用をもたらす一方、共結晶は中性の化合物間で形成される新たな化学種であり、同一の結晶構造内で化合物と付加的な分子種が存在する結果となる。

【0194】

いくつかの場合では、本発明の化合物は酸または塩基、例えば塩基付加塩、例えばアンモニウム、ジエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、ジエタノールアミン、*t*-ブチルアミン、ピペラジン、メグルミン；酸付加塩、例えば酢酸塩、アセチルサリチル酸塩、ベシル酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルタル酸塩、塩酸塩 (hydrochlorate)、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩およびトシル酸塩；ならびにアミノ酸、例えばアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンと錯体を形成している。本発明の化合物を酸または塩基と組み合わせると、典型的な塩または共結晶などの結晶性物質よりも非晶質錯体が好んで形成される。いくつかの場合では、錯体の非晶質形態は、付加的処理によって、例えば酸または塩基と混合した親化合物の噴霧乾燥、機械化学的方法、例えばローラー圧縮、またはマイクロ波照射によって促進される。該方法は、イオン性および/または非イオン性ポリマー系、例えば限定されるものではないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート (HPMCAS) およびメタクリル酸コポリマー (例えばオイドラギット (Eudragit (登録商標)) L100-55) の添加も含んでよく、錯体の非晶質性をさらに安定化する。該非晶質錯体は、いくつかの利点を提供する。例えば、遊離塩基と比較した融解温度の低下は付加的処理、例えばホットメルト押し出し (hot melt extrusion) を促進し、化合物の生物薬学的特性をさらに改善する。さらに、非晶質錯体は容易に砕けるため、固体をカプセル剤または錠剤形態へ充填するための改善された圧縮を提供する。

10

20

【0195】

さらに、該式は、同定された構造の水和または溶媒和形態、および非水和または非溶媒和形態を含むことが意図されている。例えば、示された化合物は水和および非水和形態の両方を含む。溶媒和物の他の例は、適切な溶媒、例えばイソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、またはエタノールアミンと組み合わせた構造を含む。

30

【0196】

製剤および投与

方法および化合物は、典型的にはヒト対象の治療に用いられるであろう。しかしながら、それらは、他の動物対象の類似のまたは同一の適応症を治療するために用いられてもよい。本明細書に記載されている化合物は様々な経路、例えば注射 (すなわち非経口、例えば静脈内、腹腔内、皮下、および筋肉内)、経口、経皮、経粘膜的、直腸、または吸入によって投与されてよい。該剤形は、化合物が標的細胞に達することを可能にするであろう。他の因子は当該技術分野で周知であり、化合物または組成物はその効果を発揮する妨げとなる毒性および剤形などの考察を含む。技術および製剤は、一般的に Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (参照することによって本明細書に援用される) に見ることができる。

40

【0197】

いくつかの実施態様では、組成物は、医薬的に許容される担体または賦形剤、例えば充填剤、結合剤、崩壊剤、流動促進剤、滑沢剤、錯化剤、可溶化剤、および界面活性剤を含み、特定の経路による化合物の投与を促進するように選択されてよい。担体の例は、炭酸

50

カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、例えばラクトース、グルコース、またはスクロース、様々なデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、脂質、リポソーム、およびナノ粒子などを含む。担体は溶媒または懸濁液として生理的に適合する液体、例えば、注射用水(WFI)の無菌溶液、生理食塩水溶液、デキストロース溶液、ハンス液、リンガー溶液、植物油、鉱油、動物油、ポリエチレングリコール、および流動パラフィンなども含む。賦形剤は、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、シリカゲル、タルク、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、アルミノケイ酸ナトリウム、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、微結晶性(macrocrystalline)セルロース、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、安息香酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、シロイド(syloid)、ステアロウエット(stearowet)C、酸化マグネシウム、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリル、ジベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素化植物油、水素化綿実油、ヒマシ油(castor seed oil)鉱油、ポリエチレングリコール(例えばPEG4000~8000)、ポリオキシエチレングリコール、ポロキサマー、ポビドン、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸、カゼイン、メタクリル酸ジビニルベンゼンコポリマー、ドクサートナトリウム、シクロデキストリン(例えば2-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン)、ポリソルベート(例えばポリソルベート80)、セトリミド、TPGS(d-トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステル)、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコールエーテル、ポリエチレングリコールのジ脂肪酸エステル、またはポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンエステル ツイン(Tween(登録商標)))、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、例えばオレイン酸、ステアリン酸またはパルミチン酸などの脂肪酸由来のソルビタン脂肪酸エステル、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、マルトース、ラクトース、ラクトース-水和物または噴霧乾燥ラクトース、スクロース、フルクトース、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、三塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デキストレート、デキストラン、デキストリン、デキストロース、セルロースアセテート、マルトデキストリン、シメチコン、ポリデキストロース、キトサン、ゼラチン、HPMC(ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、およびHPC(ヒドロキシプロピルセルロース)、ヒドロキシエチルセルロースなども含んでよい。

10

20

30

【0198】

いくつかの実施態様では、経口投与が用いられてよい。経口使用のための医薬製剤は、通常の経口剤形、例えばカプセル剤、錠剤、および液体製剤、例えばシロップ剤、エリキシル剤、および濃縮ドロップに製剤化されてよい。本明細書に記載されている化合物は固体賦形剤と組み合わせられてよく、適切な助剤を添加した後、必要に応じて、生じた混合物を任意に粉碎し、顆粒の混合物を処理し、例えば、錠剤、コーティングされた錠剤、ハードカプセル剤、ソフトカプセル剤、および溶液(例えば水溶性、アルコール性、または油性溶液)などを得る。適切な賦形剤は、特に、充填剤、例えば糖、例えばラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール、またはソルビトール；セルロース製剤、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル-セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)、および/またはポリビニルピロリドン(PVP:ポビドン)；油性賦形剤、例えば植物油および動物油、例えばヒマワリ油、オリーブ油、または肝油である。経口製剤は、崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸、もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウム；滑沢剤、例えばタルクもしくはステアリン酸マグネシウム；可塑剤、例えばグリセロールもしくはソルビトール；甘味剤、例えばスクロース、フルクトース、ラクトース、もしくはアスパルテーム；天然もしくは人工香味剤、例えばペパーミント、ウィンターグリーン油、もしくはサ

40

50

クランボ香味料；または色素 (dye-stuffs) もしくは色素 (pigments) を含有してもよく、異なる用量または組み合わせの同定または特徴づけのために用いられてよい。適切なコーティングを有する糖衣錠コア (dragee cores) も提供される。この目的のために、濃縮した糖溶液が用いられてよく、任意に、例えば、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有してよい。

【0199】

経口的に用いられてよい医薬製剤は、ゼラチンで作られている押し込み型 (push-fit) カプセル剤 (「ジェルキャップ」)、ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えばグリセロールまたはソルビトールで作られているソフト密封カプセル剤を含む。押し込み型 (push-fit) カプセル剤は充填剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン、および/または滑沢剤、例えばタルクもしくはステアリン酸マグネシウム、ならびに任意に安定剤と混合して、有効成分を含有してよい。ソフトカプセル剤内では、活性化化合物は適切な液体、例えば脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールに溶解または懸濁されてよい。

10

【0200】

いくつかの実施態様では、注射 (非経口投与)、例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、および/または皮下投与が用いられてよい。本明細書に記載されている注射用化合物は、無菌溶液、好ましくは生理的に適合する緩衝液または溶液、例えば生理食塩水溶液、ハンクス液、またはリンガー溶液中で製剤化されてよい。分散液は非水溶液、例えばグリセロール、プロピレングリコール、エタノール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン、および植物油中で製造されてもよい。溶液は防腐剤、例えばメチルパラベン、プロピルパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサルなどを含ってもよい。さらに、化合物は固体形態、例えば、凍結乾燥形態に製剤化されてよく、使用前に再溶解または懸濁されてよい。

20

【0201】

いくつかの実施態様では、経粘膜投与、局所投与または経皮投与が用いられてよい。本明細書に記載されている化合物の該製剤中では、透過されるべきバリアに対して適切な浸透剤が用いられる。該浸透剤は一般的に当該技術分野で周知であり、例えば経粘膜投与用には、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が含まれる。さらに、浸透を促進するために、界面活性剤が用いられてよい。経粘膜投与は、例えば、鼻腔用スプレーまたは坐剤 (直腸もしくは膣) を通じて成されてよい。局所投与のための本明細書に記載されている化合物の組成物は、当該技術分野で周知の適切な担体を選択することによって、油、クリーム剤、ローション剤、および軟膏剤などとして製剤化されてよい。適切な担体は、植物油または鉱油、白色ワセリン (白色ソフトパラフィン)、分岐鎖脂肪または油、動物脂肪および高分子量アルコール (C_{12} を超える) を含む。いくつかの実施態様では、担体は有効成分が可溶性になるように選択される。乳化剤、安定剤、湿潤剤および抗酸化剤も含まれてよく、さらに必要に応じて、色または芳香を与える薬剤も含まれてよい。局所適用のためのクリーム剤は、好ましくは鉱油、自己乳化性蜜蝋および水の混合物から製剤化され、その混合物の中で、少量の溶媒 (例えば油) に溶解された有効成分が混合される。さらに、経皮的方法による投与は、経皮パッチまたは包帯、例えば有効成分および任意に当該技術分野で周知の1つ以上の担体または希釈剤を含浸させた絆創膏を含んでよい。経皮送達系の形態で投与されるために、投薬は、投与計画を通して間欠的ではなく継続的になされるであろう。

30

40

【0202】

いくつかの実施態様では、化合物は吸入剤として投与される。本明細書に記載されている化合物は、乾燥粉末または適切な溶液、懸濁液、もしくはエアロゾルとして製剤化されてよい。粉末および溶液は、当該技術分野で周知の適切な添加剤と共に製剤化されてよい。例えば粉末は、適切な粉末ベース、例えばラクトースまたはデンプンを含んでよく、溶液は、プロピレングリコール、無菌の水、エタノール、塩化ナトリウムならびに他の添加

50

剤、例えば酸、アルカリおよび緩衝塩を含んでよい。該溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、アトマイザー、またはネブライザーなどを用いて吸入によって投与されてよい。本明細書に記載されている化合物は、他の吸入療法剤 (inhaled therapies)、例えば副腎皮質ステロイド、例えばプロピオン酸フルチカゾン (fluticasone propionate)、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、およびフロ酸モメタゾン； アゴニスト、例えばアルブテロール、サルメテロール、およびホルモテロール；抗コリン剤、例えば臭化イプラトロピウム (ipratropium bromide) またはチオトロピウム；血管拡張剤、例えばトレプロスチニル (treprostinil) およびイロプロスト；酵素、例えば DNA アーゼ；治療用タンパク質；免疫グロブリン抗体；オリゴヌクレオチド、例えば一本鎖または二本鎖の DNA または RNA、siRNA；抗生物質、例えばトブラマイシン；ムスカリン受容体アンタゴニスト；ロイコトリエンアンタゴニスト；サイトカインアンタゴニスト；プロテアーゼ阻害剤；クロモグリク酸ナトリウム (cromolyn sodium)；ネドクロミルナトリウム (nedocril sodium)；ならびにクロモグリク酸ナトリウム (sodium cromoglycate) と組み合わせて用いられてもよい。

10

【0203】

投与される様々な化合物の量は、因子、例えば化合物活性 (インビトロ、例えば標的に対する化合物 IC_{50} 、または動物有効性モデルにおけるインビボ活性)、動物モデルにおける薬物動態結果 (例えば生物学的半減期またはバイオアベイラビリティ)、対象の年齢、大きさ、および体重、ならびに対象と関連する障害を考慮して、標準的な手順によって決定することができる。これらの因子および他の因子の重要性は、当業者に周知である。一般的に、投与量は治療されている対象 1 kg 当たり約 0.01 ~ 50 mg / kg、さらには約 0.1 ~ 20 mg / kg の範囲内にあるであろう。複数回投与が用いられてよい。

20

【0204】

本明細書に記載されている化合物は、同一の疾患を治療するための他の治療と組み合わせて用いられてもよい。該組み合わせ使用は、化合物および 1 つ以上の他の治療の異なる時間での投与、または化合物および 1 つ以上の他の治療の同時投与を含む。いくつかの実施態様では、当業者に周知の方法によって、組み合わせて用いられる本発明の 1 つ以上の化合物または他の治療について投与量が修正されてよく、例えば、用いられる化合物または治療単独と比較して投与量を減少させてよい。

30

【0205】

組み合わせの使用は、他の治療、薬物、または医療処置などと共に使用されることを含み、該他の治療または処置は本明細書に記載されている化合物と異なる時間で (例えば短時間内、例えば数時間内 (例えば 1、2、3、もしくは 4 ~ 24 時間)、もしくはより長時間内で (例えば 1 ~ 2 日間、2 ~ 4 日間、4 ~ 7 日間、もしくは 1 ~ 4 週間)) 投与されてよく、または本明細書に記載されている化合物と同時に投与されてよいと理解されるべきである。組み合わせの使用は、1 回またはまれに投与される治療または医療処置、例えば手術と共に、本明細書に記載されている化合物を、該他の治療または処置の前または後の短時間内またはより長時間内に投与する使用も含む。いくつかの実施態様では、本発明は、異なる投与経路または同一の投与経路によって送達される、本明細書に記載されている化合物および 1 つ以上の他の薬物治療の送達を提供する。いずれかの投与経路についての組み合わせの使用は、本明細書に記載されている化合物および 1 つ以上の他の薬物治療がいずれかの製剤、例えば投与された時にそれらの治療活性を維持する様式で 2 つの化合物が化学的に結合している製剤中で一緒に、同一の投与経路によって送達される送達を含む。1 つの態様では、該他の薬物療法は、本明細書に記載されている化合物と同時に投与されてよい。同時投与による組み合わせの使用は、共製剤 (co-formulations) もしくは化学的に結合した化合物の製剤の投与、または同一のもしくは異なる経路によって投与される、別々の製剤中の 2 つ以上の化合物の、互いに短時間内 (例えば 1 時間、2 時間、3 時間、もしくは最大 24 時間以内) での投与を含む。別々の製剤の同時投与は、1 つの装置、例えば同一の吸入装置もしくは同一のシリンジなどを用いた送達による同時投与、

40

50

または互いに短時間内の別々の装置からの投与を含む。同一の経路によって送達される本明細書に記載されている化合物および1つ以上の付加的な薬物治療の共製剤 (Co-formulations) は、1つの装置によって投与することができるように一緒になった物質の製剤を含み、1つの製剤中で組み合わせられた別々の化合物、または化学的に結合しているが依然としてそれらの生物学的活性を維持するように修飾された化合物を含む。そのような化学的に結合した化合物は、インピボで実質的に維持される結合を有してよく、または該結合はインピボで切断されて2つの活性成分に分離してよい。

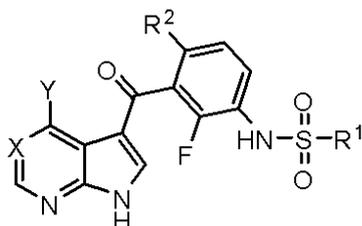
【0206】

本明細書の開示に加えて、下記の非限定的実施態様が本明細書で検討される：

1. 式 I、

10

【化15】



式 I

20

[式中：

Xは - N = または - C (R ⁵) = であり；

Yはフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、CN、-OH、シクロアルキル、-OR⁸、および - N (R ³) (R ⁴) からなる群から選択され；ここで：

R³は水素であり、かつR⁴は(i)水素、-OR⁸および1個以上のR¹¹で任意に置換された低級アルキル；(ii)シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが1個以上のR¹²で任意に置換されたシクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル；(iii)ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが1個以上のR¹³で任意に置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；(iv)アリールまたはアリールアルキルであって、そのそれぞれが1個以上のR¹⁴で任意に置換され、任意に、アリール環上の2個の隣接するR¹⁴基が一緒になってOおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子を有する5または6員ヘテロ環式芳香族環を形成しているアリールまたはアリールアルキル；ならびに(v)ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであって、そのそれぞれが1個以上のR¹⁵で任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル、からなる群から選択され；または

30

R³およびR⁴はいずれも低級アルキルであり；または

R³およびR⁴はそれらが結合している窒素原子と組み合わせさせてO、NおよびSから選択される0~1個の付加的な環ヘテロ原子を有する3~7員環を形成し、ここで窒素または硫黄原子は任意に酸化されており；

40

R¹は低級アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロ置換低級アルキル、1個以上のR⁷で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上のR⁶で任意に置換されたアリールおよび1個以上のR⁷で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R²は水素、フルオロ、クロロ、または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

R⁵は水素、フルオロ、クロロ、-CN、1個以上のR¹⁶で任意に置換された低級アルキル、および1個以上のR¹⁷で任意に置換された低級アルコキシからなる群から選択され；

50

各 R^6 は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{15}$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{16}$ 、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；または隣接する炭素上の2個の R^5 は組み合わせあって1個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^7 は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、 $-C(O)-O-R^{20}$ 、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^8 は水素、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキル、もしくは、 R^8 が C_{2-6} アルキルである場合、1個以上の R^{21} で任意に置換されていてよい該アルキル；1個以上の R^{21} で任意に置換されたシクロアルキル、または1個以上の R^{21} で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{11} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{12} で任意に置換されたシクロアルキル、1個以上の R^{13} で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたアリアル、および1個以上の R^{15} で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

各 R^{12} は、存在する場合、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{22}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{23}$ 、 $C(O)-R^{24}$ 、および $S(O)_2-R^{25}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{13} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、 $-N(H)-C(O)-R^{26}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{27}$ 、 $C(O)-R^{28}$ 、 $S(O)_2-R^{29}$ 、および1個以上の R^{30} で任意に置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R^{14} および R^{15} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(H)-C(O)-R^{31}$ 、 $-N(H)-S(O)_2-R^{32}$ 、 $C(O)-R^{33}$ 、 $S(O)_2-R^{34}$ 、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{35} で任意に置換されたアリアル、および1個以上の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

各 R^{16} は、存在する場合、独立してフルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{17} は、存在する場合、独立してフルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{18} および R^{20} は、存在する場合、独立して水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} および R^{32} は、存在する場合、独立して低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{21} は、存在する場合、フルオロ、 $-OH$ 、低級アルコキシ、 $-NH_2$ 、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{33} 、および R^{34} は、存在する場合、独立して

10

20

30

40

50

低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-OH、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{3 0} は、存在する場合、独立してフルオロ、1個以上の R^{3 5} で任意に置換されたアリールまたは1個以上の R^{3 6} で任意に置換されたヘテロアリールであり；かつ

各 R^{3 5} および R^{3 6} は、存在する場合、フルオロ、クロロ、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択される]

の化学構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物。

2. X が -N= または -C(R⁵)= であり、ここで R⁵ が水素、フルオロ、クロロ、-CN、低級アルキルおよび低級アルコキシからなる群から選択され、ここで低級アルキルまたは低級アルコキシがフルオロ、-OH、低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノから選択される 1~3 個の (from one or three) 基で任意に置換されており；

Y がフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、CN、-OH、シクロアルキル、-OR⁸、および -N(R³)(R⁴) からなる群から選択され；ここで：

R³ が水素であり、かつ R⁴ が (i) 水素、-OR⁸ および 1~3 個の R^{1 1} で任意に置換された低級アルキル；(ii) シクロアルキルまたはシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが 1~3 個の R^{1 2} で任意に置換されたシクロアルキルまたはシクロアルキルアルキル；(iii) ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであって、そのそれぞれが 1~3 個の R^{1 3} で任意に置換されたヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキル；(iv) アリールまたはアリールアルキルであって、そのそれぞれが 1~3 個の R^{1 4} で任意に置換され、任意に、アリール環上の 2 個の隣接する R^{1 4} 基が一緒になって O および N から選択される 1~4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員ヘテロ環式芳香族環を形成しているアリールまたはアリールアルキル；ならびに (v) ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであって、そのそれぞれが 1~3 個の R^{1 5} で任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル、からなる群から選択され；または

R³ および R⁴ がいずれも低級アルキルであり；または

R³ および R⁴ が、それらが結合している窒素原子と組み合わせさせて O、N および S から選択される 0~1 個の付加的な環ヘテロ原子を有する 3~7 員環を形成し、ここで窒素または硫黄原子が任意に酸化されており；

R¹ が低級アルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロ置換低級アルキル、1~3 個の R⁷ で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1~3 個の R⁶ で任意に置換されたアリールおよび 1~3 個の R⁷ で任意に置換されたヘテロアリールからなる群から選択され；

R² が水素、フルオロ、クロロ、または 1~5 個のフッ素原子で任意に置換された低級アルキルであり；

各 R⁶ が、存在する場合、フルオロ、クロロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-C(O)-O-R^{1 5}、-N(H)-C(O)-R^{1 6}、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリールからなる群から独立して選択され；または隣接する炭素上の 2 個の R⁵ が組み合わせさせて 1 個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R⁷ が、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、-C(O)-O-R^{2 0}、および 1 個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールからなる群から独立して選択され；

R^8 が水素、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキル、もしくは、 R^8 が C_{2-6} アルキルである場合、1個以上の R^{21} で任意に置換されていてよい該アルキル；1個以上の R^{21} で任意に置換されたシクロアルキル、または1個以上の R^{21} で任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり；

各 R^{11} が、存在する場合、フルオロ、-OH、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上の R^{12} で任意に置換されたシクロアルキル、1個以上の R^{13} で任意に置換されたヘテロシクロアルキル、1個以上の R^{14} で任意に置換されたアリーール、および1個以上の R^{15} で任意に置換されたヘテロアリーールからなる群から独立して選択され；

各 R^{12} が、存在する場合、フルオロ、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-OH、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、-N(H)-C(O)-R²²、-N(H)-S(O)₂-R²³、C(O)-R²⁴、およびS(O)₂-R²⁵ からなる群から独立して選択され；

各 R^{13} が、存在する場合、フルオロ、-OH、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、-N(H)-C(O)-R²⁶、-N(H)-S(O)₂-R²⁷、C(O)-R²⁸、S(O)₂-R²⁹、および1個以上の R^{30} で任意に置換された低級アルキルからなる群から独立して選択され；

各 R^{14} および R^{15} が、存在する場合、フルオロ、クロロ、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-N(H)-C(O)-R³¹、-N(H)-S(O)₂-R³²、C(O)-R³³、S(O)₂-R³⁴、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1~3個の R^{35} で任意に置換されたアリーール、および1~3個の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリーールからなる群から独立して選択され；

各 R^{18} および R^{20} が、存在する場合、独立して水素、低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{19} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{31} および R^{32} が、存在する場合、独立して低級アルキルまたはフルオロ置換低級アルキルであり；

各 R^{21} が、存在する場合、フルオロ、-OH、低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{33} 、および R^{34} が、存在する場合、独立して低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、-OH、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-NH₂、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、またはヘテロシクロアルキルアミノであり；

各 R^{30} が、存在する場合、独立してフルオロ、1個以上の R^{35} で任意に置換されたアリーールまたは1~3個の R^{36} で任意に置換されたヘテロアリーールであり；かつ

各 R^{35} および R^{36} が、存在する場合、フルオロ、クロロ、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択される、

実施態様1に記載の化合物。

3. 式 I I :

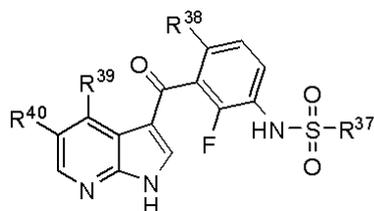
10

20

30

40

【化 16】



I I

[式中 :

R³⁷ は低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、シクロアルキル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、1個以上のR⁴¹で任意に置換されたフェニルおよび1個以上のR⁴²で任意に置換されたヘテロアリーールからなる群から選択され；

R³⁸ は水素、フルオロ、クロロ、または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

R³⁹ および R⁴⁰ はフルオロ、クロロ、-CN、-OH、-NH₂、低級アルコキシ、1個以上のR⁴³で任意に置換された低級アルキル、C(O)-O-R⁴⁴で任意に置換された低級アルケニル、1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルで任意に置換された低級アルキニル、または、その非アルキニル炭素上で、R⁴⁵で任意に置換された低級アルキニル (lower alkynyl optionally substituted with lower alkyl optionally substituted with one or more fluorine, or, on a non-alkynyl carbon thereof, R⁴⁵)、R⁴⁶で任意に置換された低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル-NH-、ヘテロシクロアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアルキル-NH-からなる群からそれぞれ独立して選択され；

各 R⁴¹ は、存在する場合、ハロゲン、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-C(O)-O-R⁴⁷、-N(H)-C(O)-R⁴⁸、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリーールからなる群から独立して選択され；または、2個の隣接する炭素上のR⁴¹は組み合わせさせて1個以上の低級アルキルで任意に置換された縮合ヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R⁴² は、存在する場合、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-C(O)-O-R⁴⁹、および1個以上の低級アルキルで任意に置換されたヘテロアリーールからなる群から独立して選択され；

各 R⁴³ は、存在する場合、フルオロ、-OH、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され；

各 R⁴⁴ は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

各 R⁴⁵ は、存在する場合、-OH、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され；

各 R⁴⁶ は、存在する場合、-OH、低級アルコキシ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から独立して選択され；

各 R⁴⁷ は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；

各 R⁴⁸ は、存在する場合、独立して1個以上のフッ素で任意に置換された低級アルキルであり；かつ

各 R⁴⁹ は、存在する場合、独立して水素または1個以上のフッ素で任意に置換された低

級アルキルである]

を有する実施態様 1 または 2 に記載の化合物。

4 . $R^{3,7}$ が低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルまたは 1 ~ 3 個の $R^{4,1}$ 基で任意に置換されたフェニルである、実施態様 3 に記載の化合物。

5 . $R^{3,7}$ が低級アルキル、フルオロ置換低級アルキルまたはフルオロ、クロロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシ、フルオロ置換低級アルコキシ、-C(O)-O- $R^{4,7}$ および -N(H)-C(O)- $R^{4,8}$ から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されたフェニルである、実施態様 4 に記載の化合物。

6 . $R^{3,7}$ が低級アルキルまたはフルオロ、クロロ、-CN、-NO₂、低級アルキル、フルオロ置換低級アルキル、低級アルコキシおよびフルオロ置換低級アルコキシから選択される 1 ~ 2 個の基で置換されたフェニルである、実施態様 5 に記載の化合物。

7 . $R^{3,8}$ が H、-F またはフルオロ置換低級アルキルである、実施態様 3 に記載の化合物。

8 . $R^{3,9}$ がフルオロ、クロロ、-CN、-OH、-NH₂、低級アルコキシ、1 個以上の $R^{4,3}$ で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル-NH-、ヘテロシクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアルキル-NH-である、実施態様 3 に記載の化合物。

9 . $R^{4,0}$ が H、1 個以上の $R^{4,3}$ で任意に置換された低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシまたは -CN である、実施態様 3 に記載の化合物。

10 . $R^{3,7}$ が低級アルキルまたは CF₃ およびハロゲンから選択される 1 ~ 2 個のメンバーで任意に置換されたフェニルである、実施態様 3 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

11 . $R^{3,7}$ がプロピル、2 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニルまたは 2, 5 - ジフルオロ - 置換フェニルである、実施態様 10 に記載の化合物。

12 . $R^{3,7}$ がプロピル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニルまたは 2, 5 - ジフルオロ - 置換フェニルである、実施態様 11 に記載の化合物。

13 . $R^{3,8}$ が H、F または CF₃ である、実施態様 3 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

14 . $R^{3,8}$ が F である、実施態様 3 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

15 . $R^{3,9}$ がフルオロ、クロロ、-CN、-OH、-NH₂、フルオロで任意に置換された低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルアルキル-NH-、ヘテロシクロアルキルアミノまたはヘテロシクロアルキルアルキル-NH-である、実施態様 3 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

16 . $R^{3,9}$ がフルオロ、クロロ、-CN、-OH、-NH₂、CH₃、CH₃O-、CF₃、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、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ、2 - テトラヒドロフラニルアミノ、3 - テトラヒドロフラニルアミノまたは 4 - テトラヒドロピラニルアミノである、実施態様 15 に記載の化合物。

17 . 式 IIII :

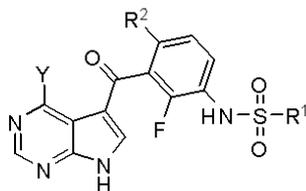
10

20

30

40

【化 17】



I I I

を有する実施態様 1 または 2 に記載の化合物。

18. X が -N=、-CH=、-C(CH₃)=、-C(OCH₃)=、-C(F)=、
、-C(CN)=、-C(CH₂OH)= および -C(Cl)= からなる群から選択され
る、実施態様 1、2 または 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

19. X が -N=、-CH=、-C(CH₃)=、-C(F)= または -C(CN)=
である、実施態様 1、2 または 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20. X が -N= である、実施態様 1、2 または 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

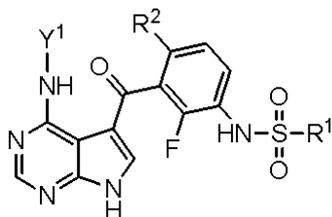
21. Y がフルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ
アルキル、CN、-OH、シクロアルキル、-OR⁸ または -NH(R⁴) である、実施
態様 1、2 または 17 のいずれか 1 つに記載の化合物。

22. Y が CH₃、エチル、メトキシ、エトキシ (ethoxy)、イソブチル、CN、O
H、F、Cl、Br、I、NH₂、ブトキシ (butyxy)、2-メチルプロポキシ、4-
テトラヒドロピラニルオキシ、2-テトラヒドロフラニルオキシ、3-テトラヒドロフラ
ニルオキシ、アルコシアミノまたは HO-NH- である、実施態様 1、2 または 17 の
いずれか 1 つに記載の化合物。

20

23. 式 I I I a :

【化 18】



I I I a

[式中、Y¹ は 1 ~ 3 個の R^{1 1} で任意に置換された低級アルキル、シクロアルキル、シ
クロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシ
クロアルキルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、ここで：

(i) シクロアルキルおよびシクロアルキルアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個の R^{1 2} で任意
に置換されており；

(i i) ヘテロシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個
の R^{1 3} で任意に置換されており；

(i i i) アリールおよびアリールアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個の R^{1 4} で任意に置換さ
れており、任意に、アリール環上の 2 個の隣接する R^{1 4} 基は一緒になって O および N から
選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 または 6 員ヘテロ芳香族環を形成しており
；かつ

40

(i v) ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルはそれぞれ 1 ~ 3 個の R^{1 5} で任
意に置換されている]

を有する実施態様 1 または 2 に記載の化合物。

24. Y¹ が低級アルキル、ハロゲン置換低級アルキル、2-ヒドロキシエチル、シク
ロプロピルアミノ、シクロブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロ
ペンチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシル、2-オキセ
タニル、2-オキセタニルメチル、3-オキセタニル、3-オキセタニルメチル、2-テ

50

トラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロピラニル、3 - テトラヒドロピラニル、4 - テトラヒドロピラニル、2 - テトラヒドロフラニルメチル、3 - テトラヒドロフラニルメチル、2 - テトラヒドロピラニルメチル、3 - テトラヒドロピラニルメチル、4 - テトラヒドロピラニルメチル、1 - メチル - 2 - アジリジニル、1 - メチル - 2 - アジリジニルメチル、1 - メチル - 2 - アゼチジニル、1 - メチル - 2 - アゼチジニルメチル、1 - メチル - 3 - アゼチジニル、1 - メチル - 3 - アゼチジニルメチル、1 - メチル - 2 - ピロリジニル、1 - メチル - 2 - ピロリジニルメチル、1 - メチル - 3 - ピロリジニル、1 - メチル - 3 - ピロリジニルメチル、1 - メチル - 2 - ピペリジニル、1 - メチル - 2 - ピペリジニルメチル、1 - メチル - 3 - ピペリジニル、1 - メチル - 3 - ピペリジニルメチル、1 - メチル - 4 - ピペリジニル、1 - メチル - 4 - ピペリジニルメチル、1 - メチルスルホニル - 2 - ピペリジニル、1 - メチルスルホニル - 2 - ピペリジニルメチル、1 - メチルスルホニル - 3 - ピペリジニル、1 - メチルスルホニル - 3 - ピペリジニルメチル、1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジニル、1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジニルメチル、1, 1 - ジオキソ - 4 - チエニル (1,1-dioxo-4-thianyl)、1, 1 - ジオキソ - 4 - チエニルメチル (1,1-dioxo-4-thianylmethyl)、フェニル、2 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、2 - ベンジル、2 - フルオロベンジル、3 - フルオロベンジル、4 - フルオロベンジル、2 - プリジル、2 - プリジルメチル、3 - プリジル、3 - プリジルメチル、4 - プリジル、4 - プリジルメチル、2 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、4 - クロロフェニル、2 - ジメチルアミノフェニル、3 - ジメチルアミノフェニル、4 - ジメチルアミノフェニル、2 - ジメチルアミノベンジル、2 - ジメチルアミノベンジル、3 - ジメチルアミノベンジル、4 - ジメチルアミノベンジル、2 - ヒドロキシフェニル (2-hydroxyphenyl)、3 - ヒドロキシフェニル (3-hydroxyphenyl)、4 - ヒドロキシフェニル (4-hydroxyphenyl)、2 - ヒドロキシベンジル、3 - ヒドロキシベンジル、4 - ヒドロキシベンジル、2 - カルボキシフェニル、3 - カルボキシフェニル、4 - カルボキシフェニル、2 - カルボキシベンジル、3 - カルボキシベンジル、4 - カルボキシベンジル、2 - メトキシカルボニルフェニル、3 - メトキシカルボニルフェニル、4 - メトキシカルボニルフェニル、2 - メトキシカルボニルベンジル、3 - メトキシカルボニルベンジル、4 - メトキシカルボニルベンジル、1 - アルキル - 4 - ピラゾリル、1 - アルキル - 4 - ピラゾリルメチル、3 - ピリダジニル、ピリダジニルメチル、4 - ピリダジニル、4 - ピリダジニルメチル、トリアゾリル、トリアゾリルメチル (triazolymethyl)、テトラゾリル、テトラゾリルメチル (tetrazolymethyl)、2, 1, 3, - ベンゾオキサジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル、2, 1, 3, - ベンゾオキサジアゾリル - メチル、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 イルメチル、2, 1, 3, - ベンゾチアジアゾリル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル、2, 1, 3, - ベンゾチアジアゾリル - メチル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 イルメチル、1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル、1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - メチル、2 - オキソベンズイミダゾール - 4 - イル、2 - オキソベンズイミダゾール - 4 - メチル、2 - オキソベンズイミダゾール - 5 - イル、2 - オキソベンズイミダゾール - 5 - メチル、1, 1, - ジオキソ - チオラン - 3 - イル、1, 1 - ジオキソチオラン - 3 - メチル、3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) フェニル、3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル) ベンジル、3 - (5 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル、3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) フェニル、3 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) ベンジル、3 - 3 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - メチルおよび 2 - (3 - メチル - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) エチルから選択される、実施態様 23 に記載の化合物。

10

20

30

40

25. R^2 が H または F である、実施態様 17 ~ 23 または 24 のいずれか 1 つに記載の化合物。

26. R^1 が低級アルキル、ハロゲンおよび低級アルキルから選択される 1 ~ 2 個の基で任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、低級アルキルもしくは低級

50

アルコキシで任意に置換されたヘテロアリール、または低級アルキル、ハロゲン、低級アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシおよびCNから選択される1~2個の置換基で任意に置換されたフェニルである、実施態様17~23または24のいずれか1つに記載の化合物。

27. R¹がメチル、プロピル、イソブチル、2-メチルプロピル、CF₃、CF₃CH₂-、CHF₂CH₂-、4-トリフルオロフェニル、2-トリフルオロフェニル、3-トリフルオロフェニル、3,5-ジメチルフェニル、4-プロピルフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、5-メトキシ-2-ピリジル、3-メトキシ-2-ピリジル、4-メトキシ-2-ピリジル、6-メチル-2-ピリジル、5-メチル-2-ピリジル、4-メチル-2-ピリジル、3-メチル-2-ピリジル、ジアルキルアミノ、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、シクロプロピル(cyclopropyl)、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、1-メチル-4-ピラゾリル、1-エチル-4-ピラゾリル、1-メチル-3-ピラゾリル、1-エチル-3-ピラゾリル、6-メチル-3-ピリジル、5-メチル-3-ピリジル、4-メチル-3-ピリジルまたは2-メチル-3-ピリジルである、実施態様26に記載の化合物。

28. R¹が2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニルまたは4-低級アルキル-置換フェニルであり、ここで低級アルキルが1個以上のフッ素で任意に置換されている、実施態様27に記載の化合物。

29. Yが-NR³R⁴であり、ここでR³およびR⁴が、それらが結合している窒素原子と組み合わせさせてO、NおよびSから選択される0~1個の付加的なヘテロ原子を有する3~7員環を形成し、ここで窒素および硫黄原子が任意に酸化されている、実施態様17~22のいずれか1つに記載の化合物。

30. Yが1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-モルホリニルまたは1-アゼパニルである、実施態様29に記載の化合物。

31. N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(P-1001)、

プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-エトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド(P-1002)、
2-メチル-プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド(P-1003)、

2-メチル-プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド(P-1004)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド(P-1005)、

N-[3-(4-エトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(P-1006)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド(P-1007)、

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド(P-1008)、

10

20

30

40

50

- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 9) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 0) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 2) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 4) 10
- 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 5) 、
- N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 6) 、
- 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 8) 、 20
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 9) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 1) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 2 2) 30
- 、
- N - [3 - (4 - シアノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 3) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 5) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 7) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 8) 、 40
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 9) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 0) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 3 3) 、 50

N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 4) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 6) 、

N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 8) 、

N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 3) 、

10

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 7 0) 、

N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 7 1) 、

N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 7) 、

20

N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 1) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 2) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 3) 、

30

N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 4) 、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 2 0 1 5) 、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 6) 、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 7) からなる群から選択される化合物、ならびにそのいずれかの医薬的に許容される塩。

40

3 2 . 実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物および医薬的に許容される賦形剤または担体を含む組成物。

3 3 . 実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物および別の薬物を含む医薬組成物。

3 4 . 実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物または実施態様 3 2 もしくは 3 3 に記載の組成物を含むキット。

3 5 . 治療を必要としている対象において、R a f タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物また

50

は実施態様 32 もしくは 33 の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

36. 治療を必要としている対象において、Raf タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の化合物および別の薬物またはその医薬的に許容される塩の有効量を該対象に投与することを含む方法。

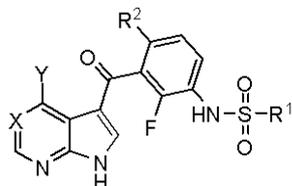
37. 疾患または状態が、多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病、発作およびてんかん；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌（例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌（胆管細胞癌）、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌）、リンパ腫（例えば組織球性リンパ腫）神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫、および褐色細胞腫；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛；心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症（例えば血栓性微小血管症候群）、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害；炎症および/または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、瘢痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患 (IBD)；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、および HIV と関連するカポジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIV ならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) および急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)；遺伝性発達障害 (genetic developmental diseases)、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コストロ症候群、(顔面皮膚骨格 (faciocutaneouskeletal) 症候群)、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚 (cardio-faciocutaneous) 症候群 (CFC)、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患 および内分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常 (neural crest syndrome abnormalities)；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾患（例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症）、炎症性筋疾患（例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、内分泌異常によるミオパシー（例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）、末梢神経の疾患（例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症）、他のミオパシー（例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺）、ならびに筋肉の代謝疾患（例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ (carnitine palmitoyl transferase) 欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠

損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症) からなる群から選択される、実施態様 35 または 36 に記載の方法。

38. 疾患または状態がメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、精巣癌、および胆管細胞癌からなる群から選択される、実施態様 37 に記載の方法。

39. 実施態様 1 に記載の式 I

【化 19】

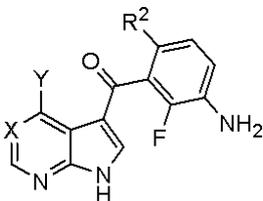


I

の化合物を製造する方法であって、

式 I V c :

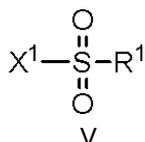
【化 20】



I V c

の化合物を、式 V :

【化 21】



[式中 : X¹ はハロゲンである] の化合物と、式 I の化合物を形成するのに十分な条件下で接触させることを含む方法。

40. X が - N = 、 - CH = 、 - C (CH₃) = 、 - C (OCH₃) = 、 - C (F) = 、 - C (CN) = 、 - C (CH₂OH) = または - C (Cl) = である、実施態様 39 に記載の方法。

41. 治療を必要としている対象においていずれかの R a f タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の化合物または実施態様 32 もしくは 33 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用

42. 治療を必要としている対象において R a f タンパク質キナーゼ媒介性の疾患または状態の治療に使用するための、実施態様 1 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の化合物または実施態様 32 もしくは 33 のいずれか 1 つに記載の組成物。

43. 治療を必要としている対象においてメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、精巣癌、および胆管細胞癌からなる群から選択される 1 つ以上の適応症を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 31 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 32 もしくは 33 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

10

20

30

40

50

44．治療を必要としている対象においてメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、精巣癌、および胆管細胞癌からなる群から選択される1つ以上の適応症を治療するための薬剤の製造のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の使用。

45．治療を必要としている対象においてメラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、結腸直腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肝臓癌、胆嚢癌、消化管間質腫瘍、胆道癌、精巣癌、および胆管細胞癌からなる群から選択される1つ以上の適応症の治療のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物。

46．メラノーマを治療する方法であって、治療を必要としている対象において、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物の有効量、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

47．治療を必要としている対象においてメラノーマを治療するための薬剤の製造のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の使用。

48．治療を必要としている対象においてメラノーマを治療するための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物。

49．治療を必要としている対象において神経膠腫を治療する方法であって、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物の有効量、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

50．治療を必要としている対象において神経膠腫を治療するための薬剤の製造のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の使用。

51．必要としている対象における神経膠腫のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物。

52．治療を必要としている対象において多形神経膠芽腫を治療する方法であって、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物の有効量、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

53．治療を必要としている対象において多形神経膠芽腫を治療するための薬剤の製造のための、1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の使用。

54．治療を必要としている対象において多形神経膠芽腫を治療するための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物。

55．毛様細胞性星状細胞腫を治療する方法であって、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物の有効量、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

56．治療を必要としている対象において毛様細胞性星状細胞腫を治療するための薬剤の製造のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の使用。

57．治療を必要としている対象において毛様細胞性星状細胞腫を治療するための、実

10

20

30

40

50

3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

7 3 . 治療を必要としている対象において肝臓癌を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

7 4 . 治療を必要としている対象において肝臓癌を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

7 5 . 治療を必要としている対象において肝臓癌を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。 10

7 6 . 治療を必要としている対象において胆嚢癌を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

7 7 . 治療を必要としている対象において胆嚢癌を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

7 8 . 治療を必要としている対象において胆嚢癌を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。 20

7 9 . 治療を必要としている対象において消化管間質腫瘍を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

8 0 . 治療を必要としている対象において消化管間質腫瘍を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

8 1 . 治療を必要としている対象において消化管間質腫瘍を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。 30

8 2 . 治療を必要としている対象において胆道癌を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

8 3 . 治療を必要としている対象において胆道癌を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

8 4 . 治療を必要としている対象において胆道癌を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。 40

8 5 . 治療を必要としている対象において胆管細胞癌を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

8 6 . 治療を必要としている対象において胆管細胞癌を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

8 7 . 治療を必要としている対象において胆管細胞癌を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態 50

様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

8 8 . 治療を必要としている対象において急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎からなる群から選択される 1 つ以上の適応症を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

8 9 . 治療を必要としている対象において急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎からなる群から選択される 1 つ以上の適応症を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

9 0 . 治療を必要としている対象において急性疼痛、慢性疼痛、および多発性嚢胞腎からなる群から選択される 1 つ以上の適応症を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

9 1 . 治療を必要としている対象において急性疼痛を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

9 2 . 治療を必要としている対象において急性疼痛を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

9 3 . 治療を必要としている対象において急性疼痛を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

9 4 . 治療を必要としている対象において慢性疼痛を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

9 5 . 治療を必要としている対象において慢性疼痛を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

9 6 . 治療を必要としている対象において慢性疼痛を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

9 7 . 治療を必要としている対象において多発性嚢胞腎を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

9 8 . 治療を必要としている対象において多発性嚢胞腎を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

9 9 . 治療を必要としている対象において多発性嚢胞腎を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

1 0 0 . 治療を必要としている対象において多発性脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病 (A D)、パーキンソン病、発作およびてんかん；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌 (例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌 (胆管細胞癌)、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌)、リンパ腫 (例えば組織球性リンパ腫)、神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血

10

20

30

40

50

病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫、および褐色細胞腫；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛；心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症（例えば血栓性微小血管症候群）、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害；炎症および/または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、瘢痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患（IBD）；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVと関連するカポジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIVならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；遺伝性発達障害（genetic developmental diseases）、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コステロ症候群、（顔面皮膚骨格（faciocutaneouskeletal）症候群）、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚（cardio-faciocutaneous）症候群（CFC）、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患および内分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常（neural crest syndrome abnormalities）；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾患（例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症）、炎症性筋疾患（例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、内分泌異常によるミオパシー（例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）、末梢神経の疾患（例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症）、他のミオパシー（例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺）、ならびに筋肉の代謝疾患（例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（carnitine palmatyl transferase）欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症）からなる群から選択される1つ以上の適応症を治療する方法であって、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物の有効量、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

10

20

30

40

50

101. 治療を必要としている対象において多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、発作およびてんかん；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌（例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌（胆管細胞癌）、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌）、リンパ腫（例えば組織球性リンパ腫） 神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血

病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫、および褐色細胞腫；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛；心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症（例えば血栓性微小血管症候群）、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害；炎症および/または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、瘢痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患（IBD）；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVと関連するカポジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIVならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；遺伝性発達障害（genetic developmental diseases）、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コステロ症候群、（顔面皮膚骨格（faciocutaneouskeletal）症候群）、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚（cardio-faciocutaneous）症候群（CFC）、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患および内分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常（neural crest syndrome abnormalities）；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾患（例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症）、炎症性筋疾患（例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、内分泌異常によるミオパシー（例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）、末梢神経の疾患（例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症）、他のミオパシー（例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺）、ならびに筋肉の代謝疾患（例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（carnitine palmatyl transferase）欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症）からなる群から選択される1つ以上の適応症を治療するための薬剤の製造のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の使用。

10

20

30

40

50

102. 治療を必要としている対象において多発脳梗塞性認知症、頭部外傷、脊髄損傷、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病、発作およびてんかん；腫瘍性疾患、例えば限定されるものではないが、メラノーマ、神経膠腫、多形神経膠芽腫、毛様細胞性星状細胞腫、肉腫、癌（例えば胃腸癌、肝臓癌、胆道癌、胆管癌（胆管細胞癌）、結腸直腸癌、肺癌、胆嚢癌、乳癌、膵臓癌、甲状腺癌、腎臓癌、卵巣癌、副腎皮質癌、前立腺癌）、リンパ腫（例えば組織球性リンパ腫）神経線維腫症、消化管間質腫瘍、急性骨髄性白血

病、骨髄異形性症候群、白血病、腫瘍血管新生、神経内分泌腫瘍、例えば甲状腺髄様癌、カルチノイド、小細胞肺癌、カポジ肉腫、および褐色細胞腫；神経因性の、または炎症に起因する疼痛、例えば限定されるものではないが、急性疼痛、慢性疼痛、癌関連疼痛、および片頭痛；心血管疾患、例えば限定されるものではないが、心不全、虚血性脳卒中、心肥大、血栓症（例えば血栓性微小血管症候群）、アテローム性動脈硬化症、および再灌流傷害；炎症および/または増殖、例えば限定されるものではないが、乾癬、湿疹、関節炎ならびに自己免疫性の疾患および状態、骨関節炎、子宮内膜症、瘢痕、血管再狭窄、線維性障害、関節リウマチ、炎症性腸疾患（IBD）；免疫不全疾患、例えば限定されるものではないが、臓器移植拒絶、移植片対宿主疾患、およびHIVと関連するカポジ肉腫；腎疾患、嚢胞性疾患、または前立腺疾患、例えば限定されるものではないが、糖尿病性腎症、多発性嚢胞腎疾患、腎硬化症、糸球体腎炎、前立腺過形成、多発性肝嚢胞症、結節性硬化症、フォン・ヒッペル・リンドウ病、腎髄質嚢胞症、ネフロン癆、および嚢胞性線維症；代謝障害、例えば限定されるものではないが、肥満症；感染、例えば限定されるものではないが、ヘリコバクター・ピロリ、肝炎およびインフルエンザウイルス、発熱、HIVならびに敗血症；肺疾患、例えば限定されるものではないが、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）；遺伝性発達障害（genetic developmental diseases）、例えば限定されるものではないが、ヌーナン症候群、コステロ症候群、（顔面皮膚骨格（faciocutaneouskeletal）症候群）、レオパード症候群、心臓・顔・皮膚（cardio-faciocutaneous）症候群（CFC）、ならびに心血管疾患、骨疾患、腸疾患、皮膚疾患、毛髪疾患および内分泌疾患を引き起こす神経堤症候群異常（neural crest syndrome abnormalities）；筋再生または筋変性と関連する疾患、例えば限定されるものではないが、サルコペニア、筋ジストロフィー（例えば限定されるものではないが、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、エメリ・ドレフュス型筋ジストロフィー、肢帯型筋ジストロフィー、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、眼咽頭型筋ジストロフィー、遠位型筋ジストロフィーおよび先天性筋ジストロフィー）、運動ニューロン疾患（例えば限定されるものではないが、筋萎縮性側索硬化症、乳児進行性脊髄性筋萎縮症、中間型脊髄性筋萎縮症、若年性脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、および成人型脊髄性筋萎縮症）、炎症性筋疾患（例えば限定されるものではないが、皮膚筋炎、多発性筋炎、および封入体筋炎）、神経筋接合部の疾患（例えば限定されるものではないが、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、および先天性筋無力症候群）、内分泌異常によるミオパシー（例えば限定されるものではないが、甲状腺機能亢進性ミオパシーおよび甲状腺機能低下性ミオパシー）、末梢神経の疾患（例えば限定されるものではないが、シャルコー・マリー・トゥース病、デジュリーヌ・ソッタス病、およびフリードライヒ失調症）、他のミオパシー（例えば限定されるものではないが、先天性筋強直症、先天性パラミオトニア、セントラルコア病、ネマリンミオパシー、筋細管ミオパシー、および周期性四肢麻痺）、ならびに筋肉の代謝疾患（例えば限定されるものではないが、ホスホリラーゼ欠損症、酸性マルターゼ欠損症、ホスホフルクトキナーゼ欠損症、脱分枝酵素欠損症、ミトコンドリアミオパシー、カルニチン欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ（carnitine palmatyl transferase）欠損症、ホスホグリセリン酸キナーゼ欠損症、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症、乳酸デヒドロゲナーゼ欠損症、およびミオアデニル酸デアミナーゼ欠損症）からなる群から選択される1つ以上の適応症を治療するための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物。

10

20

30

40

103. 治療を必要としている対象において精巣癌を治療する方法であって、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合物の有効量、または実施態様32もしくは33のいずれか1つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

104. 治療を必要としている対象において精巣癌を治療するための薬剤の製造のための、実施態様1～31のいずれか1つに記載の化合物、表Iもしくは表IIに記載の化合

50

物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

1 0 5 . 治療を必要としている対象において精巣癌を治療するための、実施態様 1 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

1 0 6 . 治療を必要としている対象においてヌーナン症候群を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

1 0 7 . 治療を必要としている対象においてヌーナン症候群を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

1 0 8 . 治療を必要としている対象においてヌーナン症候群を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

1 0 9 . 治療を必要としている対象において心臓・顔・皮膚 (cardio-faciocutaneous) 症候群 (C F C) を治療する方法であって、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物の有効量、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の有効量を該対象に投与することを含む方法。

1 1 0 . 治療を必要としている対象において心臓・顔・皮膚 (cardio-faciocutaneous) 症候群 (C F C) を治療するための薬剤の製造のための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物の使用。

1 1 1 . 治療を必要としている対象において心臓・顔・皮膚 (cardio-faciocutaneous) 症候群 (C F C) を治療するための、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

1 1 2 . 該化合物が p a n R a f 阻害剤である、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

1 1 3 . 該化合物が R a s 活性阻害剤である、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

1 1 4 . 該化合物が p a n R a f 阻害剤および R a s 活性阻害剤である、実施態様 1 ~ 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、表 I もしくは表 I I に記載の化合物、または実施態様 3 2 もしくは 3 3 のいずれか 1 つに記載の組成物。

1 1 5 . 該化合物が 1 μ M 未満の I C ₅₀ で変異体 R a s 細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

1 1 6 . 該化合物が 1 0 0 n M 未満の I C ₅₀ で変異体 R a s 細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

1 1 7 . 該化合物が 2 0 n M 未満の I C ₅₀ で変異体 R a s 細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

1 1 8 . 該化合物が 1 n M 未満の I C ₅₀ で変異体 R a s 細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

1 1 9 . 該化合物が 1 μ M 未満の I C ₅₀ で変異体 R a s 細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B - R a f 、 c - R a f - 1 および B - R a f V 6 0 0 E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 5 0 0 n M 未満の I C ₅₀ を有する p a n R a f 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

1 2 0 . 該化合物が 1 0 0 n M 未満の I C ₅₀ で変異体 R a s 細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B - R a f 、 c - R a f - 1 および B - R a f V 6 0 0 E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 5 0 0 n M 未満の I C ₅₀ を有する p

10

20

30

40

50

pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

121. 該化合物が 20 nM 未満の IC₅₀ で変異体 Ras 細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

122. 該化合物が 1 nM 未満の IC₅₀ で変異体 Ras 細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

123. 該化合物が 1 μM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

124. 該化合物が 100 nM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

125. 該化合物が 20 nM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

126. 該化合物が 1 nM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

127. 該化合物が 1 μM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

128. 該化合物が 100 nM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

129. 該化合物が 20 nM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

120. 該化合物が 1 nM 未満の IC₅₀ で N-Ras 変異体細胞株の増殖を阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

121. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 1 μM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

122. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 100 nM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

123. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 20 nM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

10

20

30

40

50

124. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 1 nM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

125. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 1 μM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

126. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 100 nM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

127. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 20 nM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

128. 該化合物が M244、M202、M207、SK-MEL-2、SK-MEL-173、および IPC298 からなる群から選択される変異体 Ras 細胞株の増殖を 1 nM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

129. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 1 μM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

130. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 100 nM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

131. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 20 nM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

132. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 1 nM 未満の IC₅₀ で阻害する、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

133. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 1 μM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

134. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 100 nM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

135. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 20 nM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼのそれぞれについての活性アッセイにおいて 500 nM 未満の IC₅₀ を有する pan Raf 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか 1 つに記載の化合物または組成物。

136. 該化合物が IPC298 細胞の増殖を 1 nM 未満の IC₅₀ で阻害し、かつ該化合物が B-Raf、c-Raf-1 および B-Raf V600E タンパク質キナーゼ

10

20

30

40

50

のそれぞれについての活性アッセイにおいて500 nM未満のIC₅₀を有するpan R a f 阻害剤である、前述の実施態様のいずれか1つに記載の化合物または組成物。

【実施例】

【0207】

本発明と関連する実施例が以下に記載されている。ほとんどの場合において、代替技術が用いられてよい。実施例は説明のために提供されていることを意図しており、本発明の範囲を限定または制限する意図はない。例えば、付加的な化合物が特定の化合物についてのスキームのプロトコールに従って製造される場合、例えば、溶媒、反応時間、試薬、温度、および後処理（work up）条件のいずれかの条件が変化してよく、または他の反応パラメーターが、当業者が容易に利用できる代替的な溶媒、試薬、反応時間、温度、および後処理（work up）条件などを使用して変化してよいことが理解されるであろう。いくつかの実施例では、ある化合物について示された質量分析結果は、分子内、例えばプロモまたはクロロ置換基を有する化合物内の原子の同位体分布によって2つ以上の値を有してよい。

10

【0208】

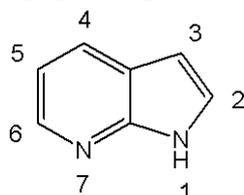
特に示さない限り、下記の実施例で用いられている式の列挙およびR基の列挙は、本出願の他のセクションにおける列挙とは関連しない。これらの実施例で用いられている試薬および溶媒は、当該技術分野で周知の適切な代替手段で容易に置換することができ、生成物の単離は当該技術分野で周知の方法、例えば限定されるものではないが、抽出、結晶化、およびクロマトグラフィー法によって容易に達成される。

20

【0209】

下記の実施例の1H - ピロロ[2,3-b]ピリジンについての環ナンバリングは、以下のとおりである。

【化22】

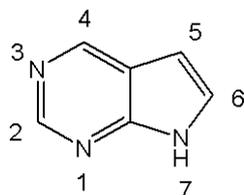


30

【0210】

下記の実施例の7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジンについての環ナンバリングは、以下のとおりである。

【化23】



40

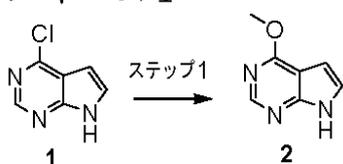
【0211】

実施例1：7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン化合物の合成。

スキーム1に示すように、4 - メトキシ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン2は、4 - クロロ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン1から1ステップで製造される。

【化24】

スキーム1



【0212】

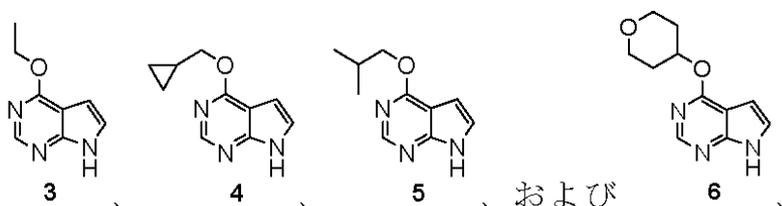
ステップ1 - 4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(2)の製造:

4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1、3.5g、23.0mmol)の70mLのメタノール溶液に、水酸化カリウム(2.3g、41.0mmol)を加え、反応を60℃で一晩攪拌し、次いで水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液減圧濃縮し、所望の化合物(2、3.20g)を得る。

【0213】

4-エトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン3、4-シクロプロピルメトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン4、4-イソブトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン5、および4-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルオキシ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン6は、

【化25】



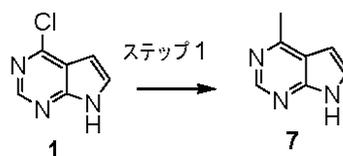
メタノールをそれぞれエタノール、シクロプロピル-メタノール、イソブチルアルコール、およびテトラヒドロ-ピラン-4-オールと交換して、スキーム1のプロトコールに従って製造される。MS(ESI)[M+H]⁺=164.9(3); 190.1(4); 192.1(5); および220.1(6)。

【0214】

スキーム1aに示すように、4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン7は、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン1から1ステップで合成される。

【化26】

スキーム1a



【0215】

ステップ1 - 4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(7)の製造:

丸底フラスコに、触媒[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)とジクロロメタンとの1:1錯体(70.0mg、0.09mmol)を、窒素下、15mLのトルエンと共に、攪拌子と一緒に入れる。4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1、1.47g、9.57mmol)の15mLのトルエン中懸濁液を室温に加える。10分間攪拌後、臭化メチルマグネシウム(17.00mL、エーテル中の3.00M溶液、51.00mmol)を滴下する。溶液をゆっくりと60℃まで加熱し、60℃で3時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌する。得られた濃いオレンジ色の反応混合物を1N塩酸でクエンチし、pH~5まで調整し、次いで酢酸エチルお

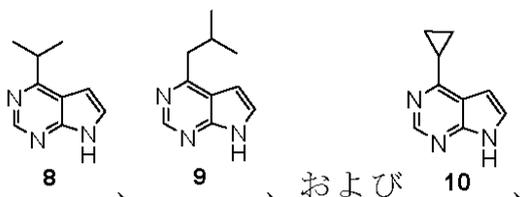
よび塩化ナトリウムで飽和した水で抽出する。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物を黄色固体（8、202 mg）として得る。¹H-NMR（dms-o-d6）は所望の化合物と一致する。MS（ESI）[M+H]⁺ = 134.3。

【0216】

4-イソプロピル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン8、4-イソブチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン9、および4-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン10は、

10

【化27】



臭化メチルマグネシウムをそれぞれ臭化イソプロピルマグネシウム、臭化イソブチルマグネシウム、および臭化シクロプロピルマグネシウムと交換して、スキーム1aのプロトコールに従って製造される。MS（ESI）[M+H]⁺ = 162.1（8）；および176.1（9）。

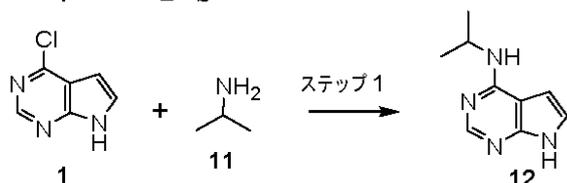
20

【0217】

スキーム1bに示すように、イソプロピル-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）-アミン12は、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン1から1ステップで合成される。

【化28】

スキーム1b



30

【0218】

ステップ1-イソプロピル-（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）-アミン（12）の製造：

4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（1、168 mg、1.09 mmol）に、2.00 mLのイソプロピルアルコールを加え、次いで2-プロパンアミン（11、0.280 mL、3.28 mmol）を加える。反応をマイクロ波によって120で20分間加熱し、次いでさらに40分間加熱する。さらに0.250 mLの2-プロパンアミンを加え、120で60分間加熱する。反応を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、1~5%メタノールのジクロロメタン溶液のグラジエントで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物（12、172 mg）を得る。MS（ESI）[M+H]⁺ = 176.85。

40

【0219】

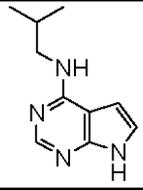
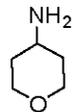
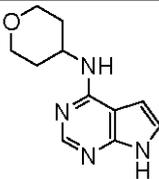
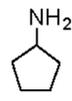
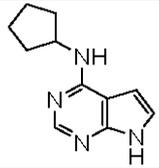
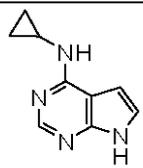
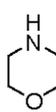
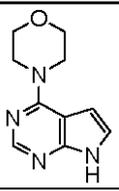
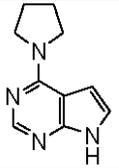
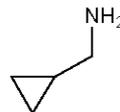
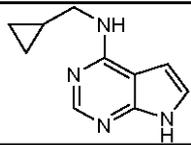
さらなる化合物はスキーム1bのプロトコールに従って製造される。いくつかの場合では、限定されるものではないが、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン1を液体アミン化合物中で付加的な溶媒（例えばイソプロピルアルコール）を用いずに直接反応させる。化合物は2-プロパンアミン11を適切なアミンと置換して製造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される：

50

イソブチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン (13)、
 (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (テトラヒドロ - ピラン - 4 -
 イル) - アミン (14)、
 シクロペンチル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン (15)、
 シクロプロピル - (7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - アミン (16)
 4 - モルホリン - 4 - イル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (17)、および
 4 - ピロリジン - 1 - イル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (18)。

下記の表は、所望の化合物 (第 3 欄) を得るために用いられるアミン化合物 (第 2 欄)
 を示す。化合物番号を第 1 欄に提供し、観測された質量を第 4 欄に提供する。

【表 3】

化合物番号	アミン	化合物構造	MS (ESI) [M+H] ⁺
13			191.1
14			219.1
15			203.0
16			175.1
17			205.0
18			189.0
19			189.0

【 0 2 2 0 】

4 位で同様に置換された 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン化合物、(1H - ピロロ
 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン 2
 0、シクロペンチル - (1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アミン 2 1

10

20

30

40

50

、およびシクロプロピルメチル - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アミン 2 1 - A も、

【化 2 9】



2 - プロパンアミン 1 1 をそれぞれテトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミン、シクロペンチルアミン、および c - シクロプロピル - メチルアミンと置換し、かつ 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 1 の代わりに 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを用いて、スキーム 1 b のプロトコールに従って製造される。これらの反応は、溶媒としてトルエンを用いて行われ、反応中に Pd (OR) (OAc) およびカリウム tert - ブトキシドを含む。Pd (OR) (OAc) は、R が 2 - (ジ tert - ブチルホスフィノ) ビフェニルであるパラジウム触媒であり、酢酸パラジウム (II) (2 2 5 mg、1 mmol) と 2 - (ジ tert - ブチルホスフィノ) ビフェニル (2 9 9 mg、1 mmol) を 1 5 mL のトルエン中で混合して製造される。上記反応に用いるために、溶液を室温で一晩振盪する。MS (ESI) [M + H ⁺] ⁺ = 2 1 8 . 1 (2 0)、2 0 2 . 4 (2 1)、および 1 8 7 . 8 (2 1 - A)。

10

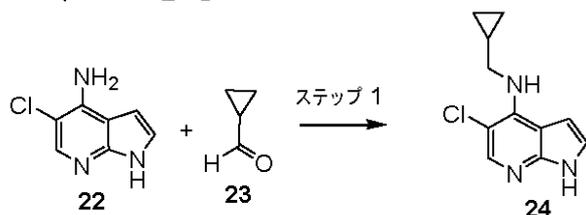
20

【 0 2 2 1】

スキーム 1 c に示すように、(5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - シクロプロピルメチル - アミン 2 4 は、5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミン 2 2 から 1 ステップで合成される。

【化 3 0】

スキーム 1 c



30

【 0 2 2 2】

ステップ 1 - (5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - シクロプロピルメチル - アミン (2 4) の製造 :

丸底フラスコ内で、5 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イルアミン (2 2、0 . 2 1 g、1 . 2 5 mmol) を 3 . 5 mL のエタノール、酢酸 (0 . 3 8 g、6 . 2 5 mmol)、シリカ結合 (silica bound) シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 . 1 g、1 . 0 2 mmol)、およびシクロプロパンカルバルデヒド (2 3、0 . 2 6 g、4 mmol) と混合する。反応混合物を室温で一晩攪拌し、反応が終了するまで 1 4 5 まで加熱し、濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製し、化合物を固体 (2 4、0 . 1 9 1 g ; 収率 = 6 9 %) として得た。

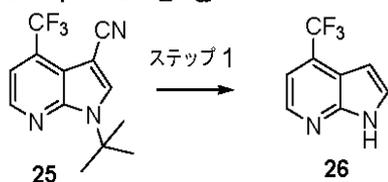
40

【 0 2 2 3】

スキーム 1 d に示すように、4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 2 6 は、1 - tert - ブチル - 4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニトリル 2 5 から 1 ステップで合成される。

【化31】

スキーム1d



ステップ1 - 4 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン(26)の製造:

【0224】

1-tert-ブチル-4-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボニトリル(25、1.071g、4.007mmol)を10mLの60%硫酸水溶液に溶解し、120℃で20時間攪拌する。反応を水酸化ナトリウムおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH~7まで調整し、次いで酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(26、373mg)を得る。MS(ESI)[M+H]⁺=187.1。

10

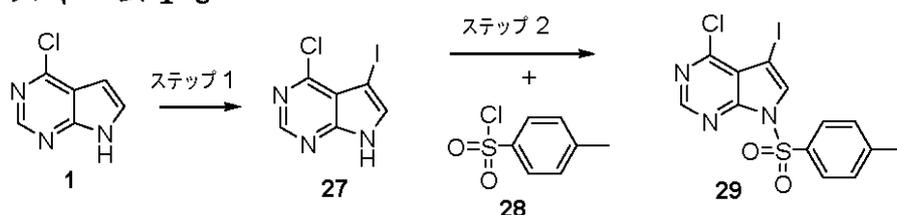
【0225】

スキーム1eに示すように、4-クロロ-5-ヨード-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン29は、4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン1から2ステップで合成される。

20

【化32】

スキーム1e



30

【0226】

ステップ1 - 4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(27)の製造:

50mLのジクロロメタンに溶解した4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(1、1.21g、7.88mmol)に、N-ヨードスクシンイミド(1.95g、8.67mmol)を加え、反応を室温で一晩攪拌する。反応を50%チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、混合物をセライト濾過する。水層を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせて、水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(27、1.383g)を得る。MS(ESI)[M+H]⁺=279.8、281.8。

40

【0227】

ステップ2 - 4-クロロ-5-ヨード-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(29)の製造:

4-クロロ-5-ヨード-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(27、2.45g、8.77mmol)の68mLのテトラヒドロフラン溶液に水素化ナトリウム(0.4208g、10.52mmol)を加え、反応を室温で30分間攪拌する。4-メチル-ベンゼンスルホニルクロライド(28、1.838g、9.643mmol)を加え、反応を室温で一晩攪拌する。水を加え、反応を酢酸エチルで抽出すると、いくらかの沈殿物が生

50

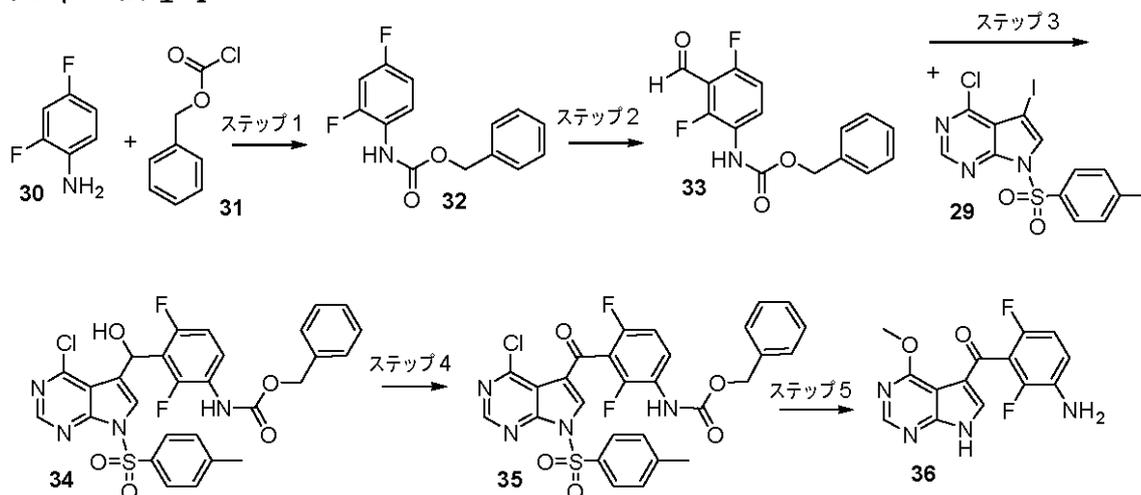
じ、それを濾過によって除去する。水層を分離し、酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせて、水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。残渣を酢酸エチル中に懸濁し、30分間超音波処理し、固体を濾過によって収集し、所望の化合物(29、3.325g)を得る。MS(E SI) $[M + H^+]^+ = 433.8$ 。

【0228】

スキーム1fに示すように、(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-メタノン36は、2,4-ジフルオロアニリン30から5ステップで合成される。

【化33】

スキーム1f



【0229】

ステップ1 - (2,4-ジフルオロ-フェニル)-カルバミン酸ベンジルエステル(32)の製造:

2,4-ジフルオロ-フェニルアミン(30、7.0mL、70.0mmol)の100mLのジクロロメタン溶液に、ピリジン(11mL、0.14mol)およびクロロギ酸ベンジル(31、11.9mL、83.4mmol)を加える。反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルと硫酸水素カリウム溶液に分配する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質をヘキサンから結晶化し、所望の化合物(32、15.6g、85%)を得る。

【0230】

ステップ2 - (2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-カルバミン酸ベンジルエステル(33)の製造:

丸底フラスコ内で、(2,4-ジフルオロ-フェニル)-カルバミン酸ベンジルエステル(30、3.83g、14.5mmol)を148mLのテトラヒドロフランと混合する。溶液を-78℃まで冷却し、n-ブチルリチウム(19.1mL、ヘキサン中の1.60M溶液、30.0mmol)を30分以上かけて加え、次いでN,N-ジメチルホルムアミド(1.12mL、14.5mmol)を加える。反応混合物を周囲温度まで温め、一晚攪拌し、次いで水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質をエーテルから結晶化し、所望の化合物(33、3.0g、71%)を得る。

【0231】

ステップ3 - (3-{[4-クロロ-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-ヒドロキシ-メチル}-2,4-ジフルオロ-フェニル)-カルバミン酸ベンジルエステル(34)の製造:

丸底フラスコ内で、4-クロロ-5-ヨード-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(29、1.549g、3.572mmol)を25

10

20

30

40

50

. 0 mL のテトラヒドロフランと混合し、窒素下で溶液を - 5 0 まで冷却する。イソプロピルマグネシウムクロライド (2.76 mL、テトラヒドロフラン中の 2.0 M 溶液、5.00 mmol) をゆっくりと加え、反応を 70 分以上かけて 5 まで温める、次いで - 4 5 まで冷却する。別の容器内で、(2, 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - カルバミン酸ベンジルエステル (33、805 mg、2.76 mmol) の 5 mL のテトラヒドロフラン溶液を - 5 まで冷却し、o - トリルマグネシウムクロライド (2.76 mL、テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液、2.76 mmol) をゆっくりと滴下し、温度を - 5 で 1 時間維持する。次いでこれを - 3 0 まで冷却し、上記 4 - クロロ - 5 - ヨード - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン反応混合物に加える。得られた反応混合物を室温まで 2 ~ 3 時間以上かけて温め、次いで 1 M クエン酸水溶液を加えてクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (34、445 mg) を得る。MS (ESI) [M + H]⁺ = 598.8。

【 0 2 3 2 】

ステップ 4 - { 3 - [4 - クロロ - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - カルバミン酸ベンジルエステル (35) の製造 :

丸底フラスコ内で、(3 - { [4 - クロロ - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - ヒドロキシ - メチル } - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - カルバミン酸ベンジルエステル (34、311 mg、0.519 mmol) を 35 mL のテトラヒドロフランに溶解し、デス・マーチン・ペルヨージナン (242 mg、0.571 mmol) を加える。生じた混合物を室温で攪拌し、さらにデス・マーチン・ペルヨージナンを加える。60 分後、反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (35、152 mg) を得る。MS (ESI) [M + H]⁺ = 596.8。

【 0 2 3 3 】

ステップ 5 - (3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン (36) の製造 :

{ 3 - [4 - クロロ - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル } - カルバミン酸ベンジルエステル (35、152 mg、0.255 mmol) を 15 mL のメタノールと混合し、水酸化カリウム (1.06 g、18.9 mmol) を加える。混合物を 70 で 36 時間加熱し、次いで 6 N 塩酸水溶液を加え、混合物を酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (36、0.03 mg) を得る。MS (ESI) [M + H]⁺ = 305.1。

【 0 2 3 4 】

スキーム 1 g に示すように、(3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン 39 は、7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オール 37 および (2, 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - カルバミン酸ベンジルエステル 33 から 2 ステップで合成される。

10

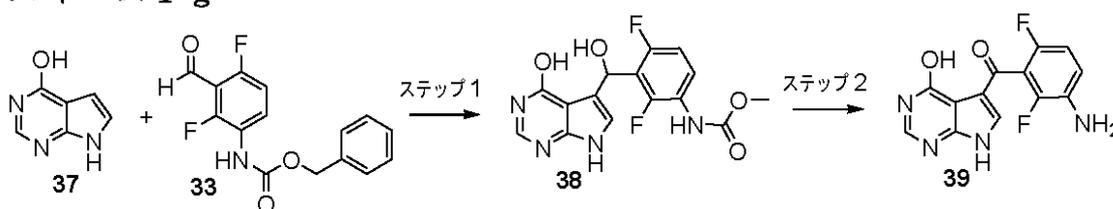
20

30

40

【化 3 4】

スキーム 1 g



【 0 2 3 5】

ステップ 1 - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [ヒドロキシ - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メチル] - フェニル } - カルバミン酸メチルエステル (3 8) の製造 :

反応容器内で、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール (3 7 、 8 5 5 m g 、 6 . 3 3 m m o l) を (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - カルバミン酸ベンジルエステル (3 3 、 2 . 0 3 g 、 6 . 9 6 m m o l) および水酸化カリウム (1 . 0 6 g 、 1 9 . 0 m m o l) と混合し、5 m L のメタノールを加える。得られた溶液を 5 0 で 2 日間攪拌する。反応を 1 N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出し、得られた固体を濾過によって収集し、真空乾燥する。有機層を濾液から分離し、水層を酢酸エチルでさらに 2 回抽出する。有機層を合わせて、水で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。濾液を減圧濃縮し、得られた物質をアセトニトリル中に懸濁し、1 時間超音波処理する。固体を濾過によって収集し、真空乾燥し、次いで収集した最初の固体と混合し、所望の化合物 (3 8 、 2 . 0 5 g) を得る。MS (E S I) [M - H ⁺] ⁻ = 3 4 9 . 0 。

【 0 2 3 6】

ステップ 2 - (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン (3 9) の製造 :

反応容器内で、{ 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [ヒドロキシ - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メチル] - フェニル } - カルバミン酸メチルエステル (3 8 、 6 9 0 m g 、 1 . 9 7 m m o l) を 2 0 0 m L のテトラヒドロフランに溶解し、デス・マーチン・ペルヨージナン (8 7 7 . 3 m g 、 2 . 0 6 8 m m o l) を加える。生じた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次いで 2 0 m L の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、5 m L の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、および 1 0 0 m L の酢酸エチルを抽出のために加える。有機層を単離し、水層を 5 0 m L の酢酸エチルで抽出する。有機画分を合わせて、水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質をアセトニトリル中に懸濁し、1 時間超音波処理し、次いで濾過によって固体物質を収集し、次いでそれをアセトニトリルで洗浄する。得られた物質を 1 5 m L のジオキサン中に懸濁し、1 5 m L の 1 0 N 水酸化ナトリウム水溶液と混合し、5 時間加熱還流する。反応混合物を 6 N 塩酸でおおよそ pH 6 まで調整し、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、得られた物質をメタノールおよびジクロロメタンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (3 9 、 2 8 7 m g) を得る。MS (E S I) [M - H ⁺] ⁻ = 2 8 9 . 1 。

【 0 2 3 7】

さらなる化合物は、適切な 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンまたは 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンをアルデヒド 3 3 と (あるいは (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - カルバミン酸メチルエステルと) 反応させて、スキーム 1 f または 1 g のプロトコールに従って製造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される :

(3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン (4 0) 、

(3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピ

10

20

30

40

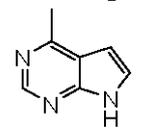
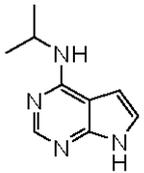
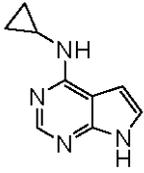
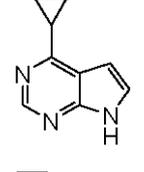
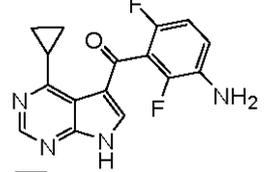
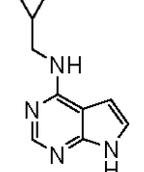
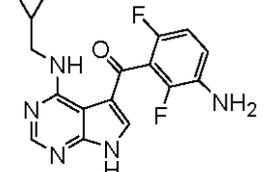
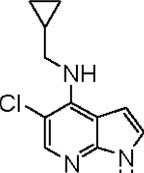
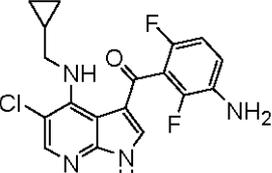
50

□□ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン (4 1) 、
 (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H -
 ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン (4 2) 、
 (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン (4 3) 、
 (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - [4 - (シクロプロピルメチル - アミ
 ノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル] - メタノン (4 4) 、 および
 (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - [5 - クロロ - 4 - (シクロプロピル
 メチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル] - メタノン (4 5
) 。

10

下記の表は、所望の化合物 (第 3 欄) を得るために用いられる 7 H - ピロロ [2 , 3 -
 d] ピリミジンまたは 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン化合物 (第 2 欄) を示す。化
 合物番号を第 1 欄に提供し、観測された質量を第 4 欄に提供する。

【表 4】

化合物番号	7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンまたは 1 H - ピロ ロ [2 , 3 - b] ピリジン	化合物構造	MS (ESI) [M+H] ⁺
40			20
41			331.9
42			329.9
43			314.9
44			343.9
45			40

30

40

40

50

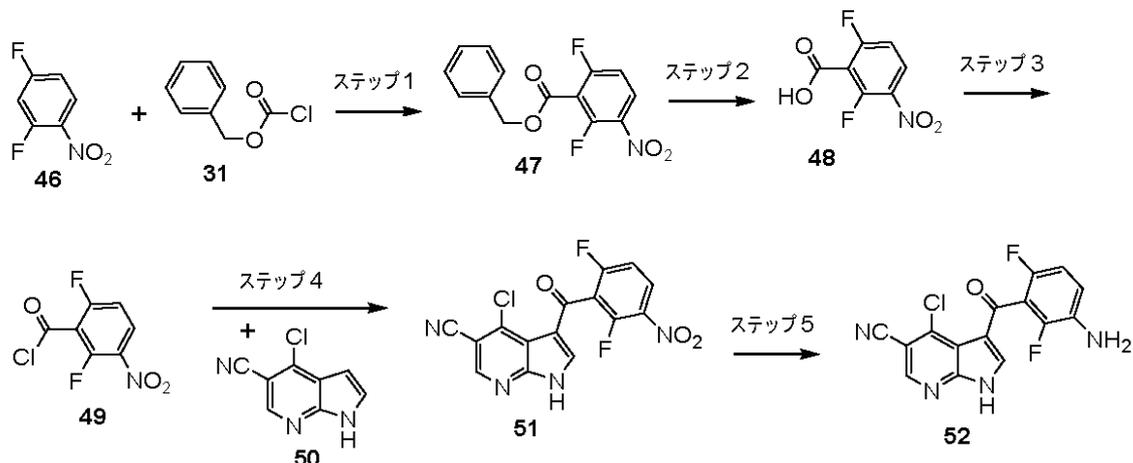
【 0 2 3 8 】

スキーム 1 h に示すように、3 - (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゾイル) -
 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル 5 2 は、2 , 4

- ジフルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン 46 およびクロロギ酸ベンジル 31 から 5 ステップで合成される。

【化 35】

スキーム 1 h



10

【0239】

ステップ 1 - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸ベンジルエステル (47) の製造:

2, 4 - ジフルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (46, 1.4 mL, 13.0 mmol) およびクロロギ酸ベンジル (31, 10.42 g, 61.1 mmol) の 20 mL のテトラヒドロフラン溶液を -78 まで冷却し、1 時間攪拌する。リチウムジイソプロピルアミン (1.5 g, 14.0 mmol) を滴下し、反応を -78 で 1 時間攪拌し、次いで 2 時間以上かけて室温まで温める。反応を、ヘキサン: 酢酸エチル 90:10 で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、次いでメタノールで洗浄し、固体を濾過によって収集し、所望の化合物 (47, 110 mg) を得る。

20

【0240】

ステップ 2 - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸 (48) の製造:

2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸ベンジルエステル (47, 750 mg, 2.6 mmol) の 4 mL のテトラヒドロフランおよび 2 mL の水の溶液に、水酸化ナトリウム (0.2 g, 5.0 mmol) を加え、反応を 2 時間攪拌する。反応を希塩酸で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、所望の化合物 (48, 300 mg) を得る。

30

【0241】

ステップ 3 - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾイルクロライド (49) の製造:

2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸 (48, 5.50 g, 27.1 mmol) に、塩化チオニル (20 mL, 300 mmol) を加え、次いで N, N - ジメチルホルムアミド (0.1 mL, 2.0 mmol) を加え、反応を 80 の油浴内で加熱する。一晩反応後、反応混合物を減圧濃縮し、トルエン (2 X) と共沸混合物 (azeotroped) し、所望の化合物 (49, 5.95 g) を得る。

40

【0242】

ステップ 4 - 4 - クロロ - 3 - (2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾイル) - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (51) の製造:

バイアル中の 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボニトリル (50, 500 mg, 2.82 mmol) を氷水浴内で冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸 (2.49 mL, 28.15 mmol) を加える。溶液を 0 ~ 5 で 5 分間攪拌し、次いで 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾイルクロライド (49, 748.5 mg, 3.38 mmol) を加える。反応を 0 ~ 5 で 1 時間攪拌し、次いで室温まで温め、

50

4日間攪拌する。反応を5 mLのメタノールでクエンチし、室温で1時間攪拌する。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、0～100%の酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(51、134 mg)を得る。

【0243】

ステップ5-3-(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル)-4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(52)の製造:

丸底フラスコ内で、4-クロロ-3-(2,6-ジフルオロ-3-ニトロ-ベンゾイル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル(51、0.15 g、0.42 mmol)の10 mLのエタノールおよび10 mLのテトラヒドロフラン溶液に、塩化スズ(II)(0.1 mL、2.1 mmol)を加える。さらに10 mLのテトラヒドロフランを加えて透明な溶液を得、反応を60℃で24時間加熱する。反応を10 mLの水および10 mLの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と混合し、20 mLの酢酸エチルを加える。混合しながらセライトを加え、次いで濾過する。食塩水を濾液に加え、層を分離する。有機層を水で洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、0～80%の酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(52、123 mg)を得る。MS(ESI)[M+H]⁺=332.8および334.8。

【0244】

さらなる置換(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン化合物は、スキーム1hのプロトコールに従って製造される。化合物は、ステップ4で4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボニトリル50を適切な置換1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンと置換して製造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される:

(3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(53)、
 (3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(5-フルオロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(54)、
 (3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(5-クロロ-4-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(55)、
 (3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(4-クロロ-5-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(56)、
 (3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(4-クロロ-5-ヒドロキシメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(57)、および
 (3-アミノ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-(4-ヨード-5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-メタノン(58)。

下記の表は、所望の化合物(第3欄)を得るためにステップ4で用いられる1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン化合物(第2欄)を示す。化合物番号を第1欄に提供し、観測された質量を第4欄に提供する。

【表 5】

化合物番号	1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン	化合物構造	MS (ESI) [M-H] ⁺
53			308.3
54			418.0
55			
56			
57			
58			

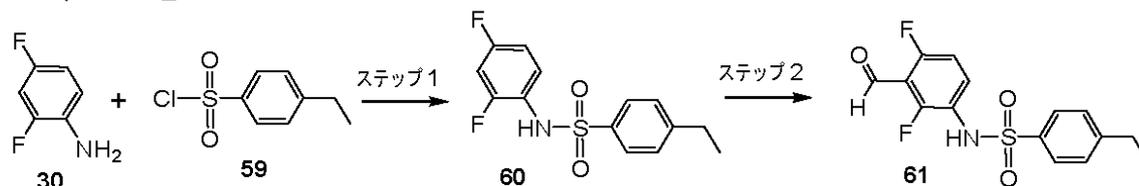
【0245】

実施例 2 : N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド 61 の合成。

スキーム 2 に示すように、N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド 61 は、2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミン 30 および 4 - エチル - ベンゼンスルホニルクロライド 59 から 2 ステップで合成される。

【化 36】

スキーム 2



【0246】

ステップ 1 - N - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (60) の製造 :

2 , 4 - ジフルオロ - フェニルアミン (30 、 2.0 g 、 15.5 mmol) の 20 mL のジクロロメタン溶液に、ピリジン (1.326 mL 、 16.4 mmol) およびジメチルアミノピリジン (0.076 g 、 0.62 mmol) を加え、次いで 4 - エチル - ベンゼンスルホニルクロライド (59 、 3.357 g 、 16.4 mmol) を滴下し、反応を一晩加

熱還流する。反応を減圧濃縮乾固し、次いで抽出のために酢酸エチルおよび水に入れる。有機層を単離し、減圧濃縮する。得られた物質を、10～20%の酢酸エチルのヘキサン溶液のグラジエントで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(60、4.344g)を得る。

【0247】

ステップ2-N-(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド(61)の製造:

N,N-ジイソプロピルアミン(4.50mL、32.1mmol)の130mLのテトラヒドロフラン溶液に、-78で窒素下、N-ブチルリチウム(12.8mL、ヘキサン中の2.50M溶液、32.1mmol)を加える。15分後、-78で窒素下、N-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-4-エチル-ベンゼンスルホンアミド(60、4.344g、14.61mmol)の20mLのテトラヒドロフラン溶液を加える。30分後、N,N-ジメチルホルムアミド(2.83mL、36.5mmol)を加え、反応を-78で窒素下、1時間継続し、次いで60分以上室温まで温める。反応を6mLの6N塩酸水溶液でクエンチする。水層を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、5～35%の酢酸エチルのヘキサン溶液のグラジエントで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(61、2.634g)を得る。MS(ESI)[M-H⁺]⁻=324.2。

10

【0248】

さらなるアルデヒド化合物は、スキーム2のプロトコールに従って製造される。化合物は、ステップ1で4-エチル-ベンゼンスルホニルクロライド59を適切なスルホニルクロライドと置換して製造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される:

2-メチル-プロパン-1-スルホン酸(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-アミド(62)、

N-(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(63)、

N-(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミド(64)、

N-(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-4-イソプロピル-ベンゼンスルホンアミド(65)、

プロパン-1-スルホン酸(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-アミド(66)、

N-(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-3,5-ジメチル-ベンゼンスルホンアミド(67)、

N-(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド(68)、および

N-(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-2,5-ジフルオロ-ベンゼンスルホンアミド(69)。

下記の表は、所望のアルデヒド化合物(第3欄)を得るためにステップ1で用いられるスルホニルクロライド化合物(第2欄)を示す。化合物番号を第1欄に提供し、観測された質量を第4欄に提供する。

20

30

40

【表 6】

化合物番号	スルホニルクロライド	アルデヒド構造	MS (ESI) [M-H] ⁺
62			276.1
63			364.1
64			338.18
65			338.2
66			262
67			323.9
68			
69			331.9

10

20

30

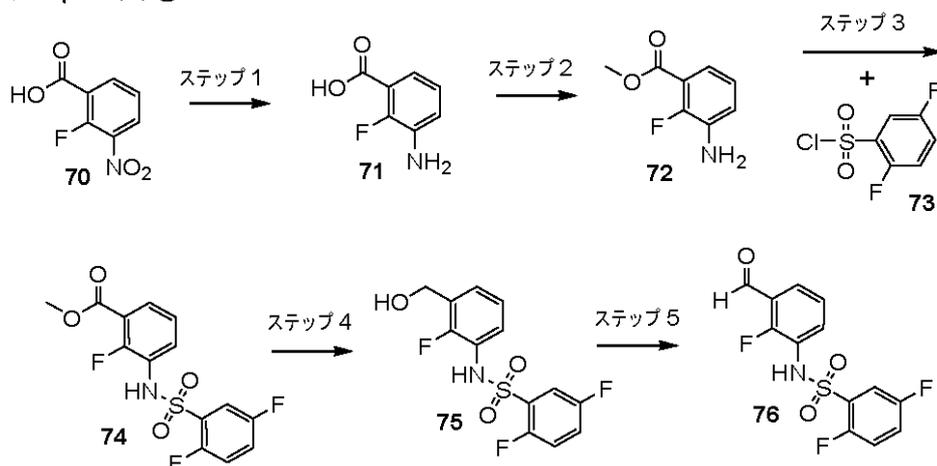
40

【0249】

実施例 3 : 2, 5 - ジフルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド 76 の合成。

スキーム 3 に示すように、2, 5 - ジフルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド 76 は、2 - フルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸 70 から 5 ステップで製造される。

【化 3 7】
スキーム 3



10

【0250】

ステップ 1 - 3 - アミノ - 2 - フルオロ - 安息香酸 (71) の製造 :

2 - フルオロ - 3 - ニトロ - 安息香酸 (70、6.77 g、36.6 mmol) の 150 mL のメタノール溶液に、パラジウム炭素 (5 : 95 パラジウム : 炭素、0.338 g、0.159 mmol) を水素バルーン下で加える。反応を室温で 40 時間攪拌し、次いで新たな水素バルーンを付着し、反応を 5 時間継続する。反応を濾過し、濾液を減圧濃縮し、所望の化合物 (71、5.62 g) を得る。MS (ESI) $[M - H]^+ = 154.1$ 。

20

【0251】

ステップ 2 - 3 - アミノ - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル (72) の製造 :

丸底フラスコ内で、3 - アミノ - 2 - フルオロ - 安息香酸 (71、2.51 g、16.2 mmol) を 100 mL のメタノールに溶解し、1 mL の濃硫酸を加える。反応を 2 4 時間加熱還流し、さらに 1 mL の濃硫酸を加える。反応をさらに 20 時間加熱還流し、次いで酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液で抽出する。有機層を単離し、水、炭酸水素ナトリウム、および食塩水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。濾液を減圧濃縮し、所望の化合物 (72、2.688 g) を得る。

30

【0252】

ステップ 3 - 3 - (2,5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル (74) の製造 :

3 - アミノ - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル (72、1.08 g、6.4 mmol) の 40.64 mL のジクロロメタン溶液にピリジン (1.29 mL、16 mmol) を加え、次いで 2,5 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロライド (73、3.391 g、16 mmol) を加える。反応を室温で一晩攪拌し、次いで 1 M 塩酸水溶液でクエンチする。有機層を除去し、水層をジクロロメタンで抽出する。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (74、0.956 g) を得る。MS (ESI) $[M - H]^+ = 344$ 。

40

【0253】

ステップ 4 - 2,5 - ジフルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド (75) の製造 :

3 - (2,5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - 2 - フルオロ - 安息香酸メチルエステル (74、0.955 g、2.8 mmol) の 22 mL のテトラヒドロフラン溶液に、-40 °C で窒素下、水素化アルミニウムリチウム (6 mL、テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液、6 mmol) を加える。反応を室温まで温め、一晩攪拌する。反応を 1 M 水

50

酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、次いで 1 M 塩酸水溶液で中和する。固体をセライトのベッドを通して濾過し、セライトベッドを酢酸エチルおよびテトラヒドロフランで洗浄する。濾液層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出する。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (75、0.875 g) を得る。MS (ESI) [M - H⁺]⁻ = 316。

【0254】

ステップ 5 - 2, 5 - ジフルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド (76) の製造:

10

2, 5 - ジフルオロ - N - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド (75、950 mg、2.99 mmol) および安定化 2 - ヨードキシ安息香酸 (2.608 g、45%、4.2 mmol) を 150 mL のテトラヒドロフランに溶解し、反応を室温で 16 時間攪拌する。反応を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (76、0.944 g) を得る。MS (ESI) [M - H⁺]⁻ = 314。

【0255】

実施例 4: N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド P - 1008 の合成。

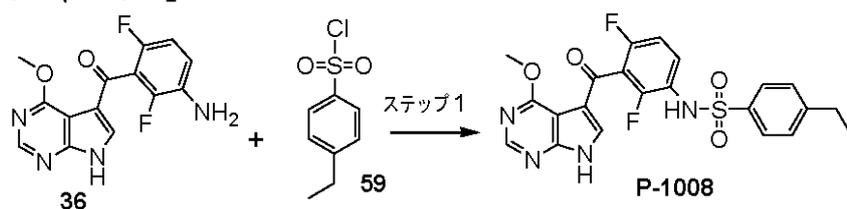
20

スキーム 4 に示すように、N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド P - 1008 は、(3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - メトキシ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - イル) - メタノン 36 および 4 - エチル - ベンゼンスルホニルクロライド 59 から 1 ステップで製造される。

【化 38】

スキーム 4

30



【0256】

ステップ 1 - N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1008) の製造:

(3 - アミノ - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - メトキシ - 7H - ピロロ[2, 3-d]ピリミジン - 5 - イル) - メタノン (36、30.0 mg、0.0986 mmol) に 1.0 mL のテトラヒドロフランおよびピリジン (23.9 μL、0.296 mmol) を加え、次いで 4 - エチル - ベンゼンスルホニルクロライド (59、40.4 mg、0.197 mmol) を加える。反応バイアルを室温で 5 日間攪拌し、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えることによって抽出する。有機層を水で洗浄し、次いで炭酸水素ナトリウムで洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびヘキサンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (P - 1008、27 mg) を得る。MS (ESI) [M + H⁺]⁺ = 473.0。

40

50

【 0 2 5 7 】

さらなる化合物は、任意に (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノン 3 6 を適切な 4 - 置換 (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メタノンまたは適切な置換 (3 - アミノ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - イル) - メタノンと交換し、かつ、任意に 4 - エチル - ベンゼンスルホニルクロライド 5 9 を適切なスルホニルクロライドと交換して、スキーム 4 のプロトコールに従って製造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される：

- N - [3 - (4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (7 7) 10
- 、
- 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 8)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 6)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 7 0)、 20
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 7 3)、
- N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 4)、
- N - [3 - (4 - シクロプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 7)、 30
- 4 - シアノ - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 8)、
- 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタンスルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 0 9)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 0)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 1)、 40
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 6 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 2)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 1 3)、
- プロパン - 2 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 1 1 4)、 50

- 114)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1115)、
 3 - シアノ - N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 1116)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1117)、
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1118)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 - ジフルオロメトキシ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1119)、
 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1120)、
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1121)、
 ピペリジン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1122)、
 シクロヘキサンスルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1123)、
 シクロペンタンスルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1124)、
 ピロリジン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1125)、
 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1126)、
 ジエチルアミン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1127)、
 シクロブタンスルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1128)、
 モルホリン - 4 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1129)、
 6 - メトキシ - ピリジン - 3 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1130)、
 6 - メチル - ピリジン - 2 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル

- フェニル} - アミド (P - 1 2 1 3)、
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 4)、
 N , N - ジメチルアミノ - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 5)、
 N , N - ジエチルアミノ - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 6)、
 ピロリジン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 7)、
 モルホリン - 4 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 8)、
 テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 1 9)、
 エタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 0)、
 プロパン - 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 1)、
 ブタン - 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 2)、
 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 3)、
 ブタン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 4)、
 ペンタン - 2 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 5)、
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - C , C , C - トリフルオロ - メタンスルホンアミド (P - 1 2 2 6)、
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 7)、
 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 8)、
 シクロヘキサンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 2 9)、
 シクロペンタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピ

ロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 0)、

シクロブタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 1)、

シクロプロパンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 2)、

4 , 4 - ジフルオロ - シクロヘキサンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 3)、

3 , 3 - ジフルオロ - シクロペンタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 4)、

3 - フルオロ - シクロペンタンスルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 2 3 5)、

N - { 3 - [5 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (5 - フルオロ - 4 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 5)、

N - [3 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 6)

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - ヨード - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 7)、

N - [3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 8)、

N - [3 - (4 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 9)、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヨード - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 3 0)。

下記の表は、所望の化合物 (第 4 欄) を得るために用いられる 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンまたは 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (第 2 欄) およびスルホニルクロライド化合物 (第 3 欄) を示す。化合物番号を第 1 欄に提供し、観測された質量を第 5 欄に提供する。

10

20

30

40

【表 7 - 1】

化合物 番号	7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン	スルホニルクロ ライド	化合物構造	MS (ESI) [M+H] ⁺
77				
P-1018				476.0
P-1036				477.0
P-1070				448.9
P-1073				490.0
P-1104				506.0
P-1107				491.4
P-1108				497.5
P-1109				478.0
P-1110				538.5

10

20

30

40

【表 7 - 2】

P-1111				508.0
P-1112				508.0
P-1113				508.0
P-1114				438.0
P-1115				490.5
P-1116				497.5
P-1117				520.5
P-1118				492.0
P-1119				538.5
P-1120				490.5
P-1121				476.0
P-1122				479.0

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

P-1123				478.0
P-1124				464.0
P-1125				465.0
P-1126				452.0
P-1127				467.5
P-1128				450.0
P-1129				481.0
P-1130				503.0
P-1131				487.5
P-1132				473.0
P-1133				473.0

10

20

30

40

【表 7 - 4】

P-1155				472.5
P-1156				439.0
P-1183				466.9
P-1186				
P-1187				
P-1188				
P-1189				
P-1190				
P-1191				
P-1192				
P-1193				
P-1194				

10

20

30

40

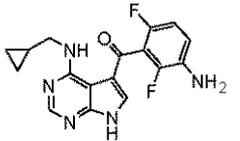
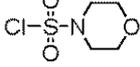
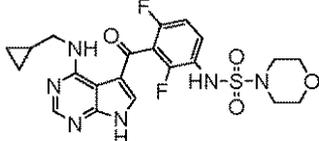
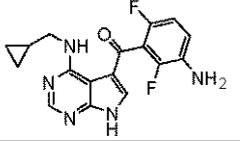
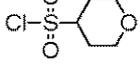
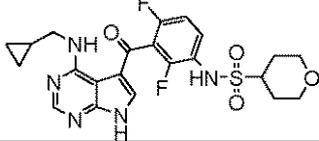
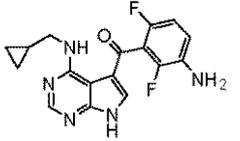
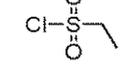
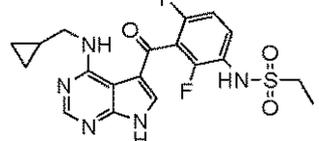
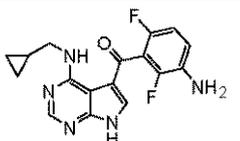
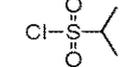
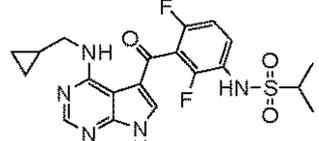
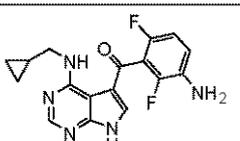
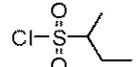
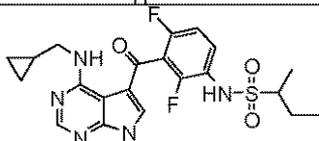
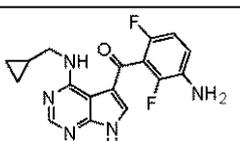
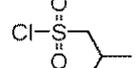
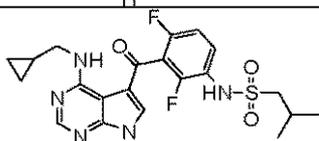
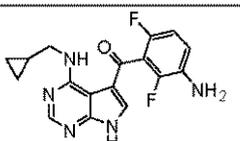
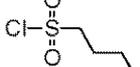
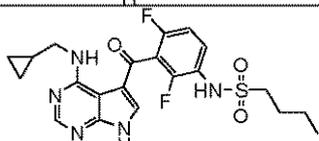
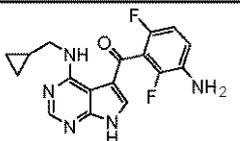
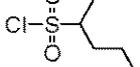
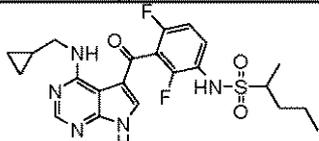
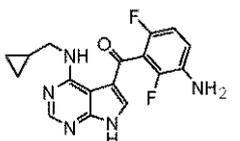
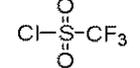
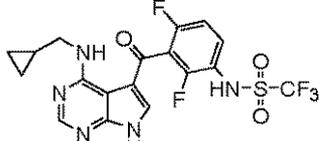
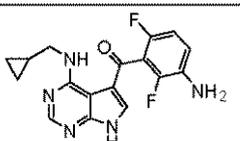
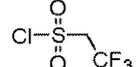
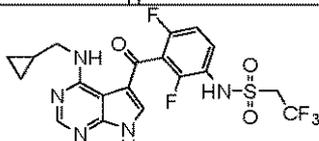
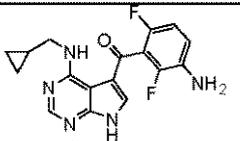
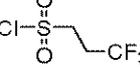
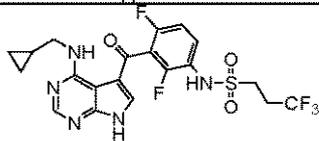
【表 7 - 5】

P-1195				
P-1196				
P-1197				10
P-1198				
P-1199				20
P-1200				
P-1201				
P-1202				30
P-1203				
P-1204				
P-1205				40
P-1206				

【表 7 - 6】

P-1207				
P-1208				
P-1209				10
P-1210				
P-1211				20
P-1212				
P-1213				
P-1214				30
P-1215				
P-1216				40
P-1217				

【表 7 - 7】

P-1218				
P-1219				
P-1220				10
P-1221				
P-1222				20
P-1223				
P-1224				
P-1225				30
P-1226				
P-1227				40
P-1228				

【表 7 - 8】

P-1229				
P-1230				
P-1231				
P-1232				
P-1233				
P-1234				
P-1235				
P-2021				
P-2025				593.8
P-2026				508.9、 510.9
P-2027				

10

20

30

40

【表 7 - 9】

P-2028				
P-2029				
P-2030				

10

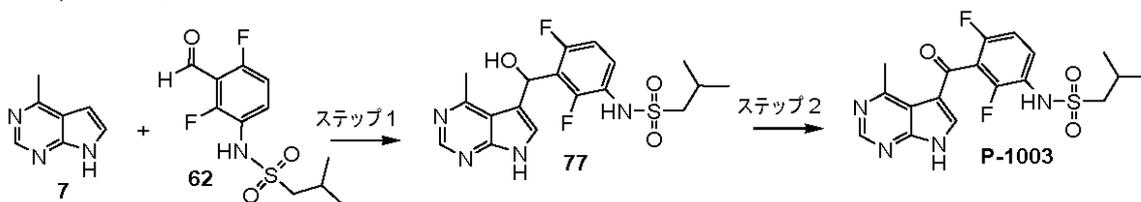
【0258】

実施例 5：2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド P - 1003 の合成。

スキーム 5 に示すように、2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド P - 1003 は、4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 7 および 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - アミド 62 から 2 ステップで製造される。

【化 39】

スキーム 5



30

【0259】

ステップ 1 - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [ヒドロキシ - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - メチル] - フェニル } - アミド (77) の製造：

丸底フラスコ内で、4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (7、97.0 mg、0.728 mmol) を 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - アミド (62、202 mg、0.728 mmol)、水酸化カリウム (204 mg、3.64 mmol) および 1.4 mL のメタノールと混合する。反応を室温で 7 時間攪拌する。反応を 0.1 N 塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで 3 回抽出する。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (77、113 mg) を得る。MS (ESI) [M - H⁺]⁻ = 409.2

40

【0260】

ステップ 2 - 2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1003) の製造：

2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [ヒドロキシ -

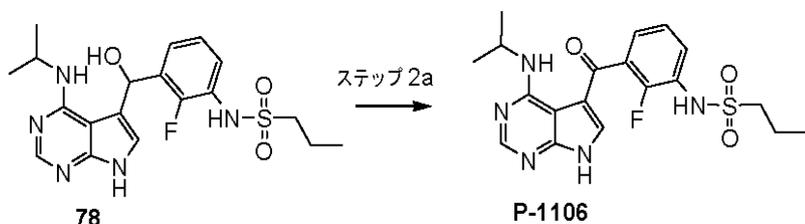
50

(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-メチル}-フェニル}-アミド(77、99 mg、0.24 mmol)の2 mLのテトラヒドロフラン溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン(112 mg、0.265 mmol)を加え、反応を室温で2時間攪拌する。反応をいくつかの炭酸水素ナトリウム固体と共に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮する。得られた物質を、酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(P-1003、28 mg)を得る。MS(ESI)[M+H]⁺ = 409.3。

【0261】

プロパン-1-スルホン酸 [2-フルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド P-1106 は、ステップ1でイソプロピル-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-アミン11およびプロパン-1-スルホン酸(2-フルオロ-3-ホルミル-フェニル)-アミドを反応させ、さらに下記のステップ2aを介して反応させることによって、同様に製造される：

【化40】



【0262】

ステップ2a-プロパン-1-スルホン酸 [2-フルオロ-3-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド(P-1106)の製造：

プロパン-1-スルホン酸 {2-フルオロ-3-[ヒドロキシ-(4-イソプロピルアミノ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-メチル]-フェニル}-アミド(78、102 mg、0.242 mmol)の1 mLのジメチルスルホキシド溶液に安定化2-ヨードキシ安息香酸(181 mg、45%、0.29 mmol)を加え、反応を室温で1時間攪拌する。反応を水に注ぎ、30分間攪拌し、沈殿物を濾過によって収集する。得られた固体を2 mLのテトラヒドロフランに溶解し、酢酸エチルおよびジクロロメタンで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物(P-1106、34 mg)を得る。MS(ESI)[M+H]⁺ = 420.0。

【0263】

さらなる化合物は、スキーム5のプロトコールに従って製造される。化合物は、ステップ1で4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン7を適切な7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンと任意に置換し、2-メチル-プロパン-1-スルホン酸(2,4-ジフルオロ-3-ホルミル-フェニル)-アミド62を適切なアルデヒドと任意に置換して製造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される：

N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド(P-1001)、

プロパン-1-スルホン酸 [3-(4-エトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-アミド(P-1002)、

2-メチル-プロパン-1-スルホン酸 [2,4-ジフルオロ-3-(4-メトキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-アミド(P-1004)、

10

20

30

40

50

- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 5) 、
- N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 6) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 7) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 0 9) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 0) 、
- N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 1) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 2) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 3) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 1 4)
- 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 5) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - モルホリン - 4 - イル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 7) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - エチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 9)
- 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 0) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 1) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 2 2)
- 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 5) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1

- 0 2 7)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 8)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 9)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 0)、
 N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 5)、
 N - [3 - (4 - エトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 8)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 2)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - イソプロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 4)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 3 , 5 - ジメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 5)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 3)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 1)、
 N - [3 - (4 - シクロプロピルメトキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 1)、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 2)、および
 N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 - フルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 8 5)。

10

20

30

40

下記の表は、所望の化合物（第4欄）を得るためにステップ1で用いられる7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン（第2欄）およびアルデヒド化合物（第3欄）を示す。化合物番号を第1欄に提供し、観測された質量を第5欄に提供する。

【表 8 - 1】

化合物 番号	7H-ピロロ [2,3-d] ピリミジン	アルデヒド構造	化合物構造	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1001				496.9
P-1002				424.9
P-1004				425.1
P-1005				486.95
P-1006				526.95
P-1007				470.95
P-1009				471.3
P-1010				486.8
P-1011				537.8
P-1012				499.0

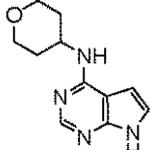
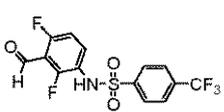
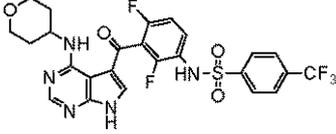
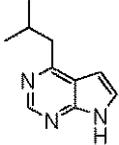
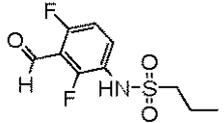
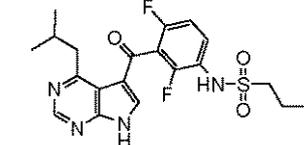
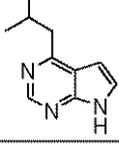
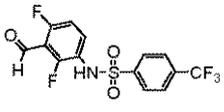
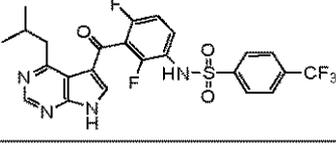
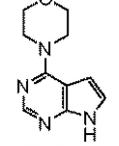
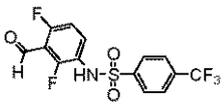
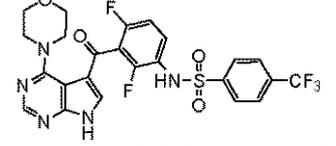
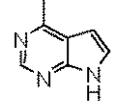
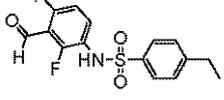
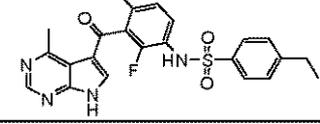
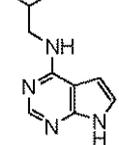
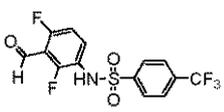
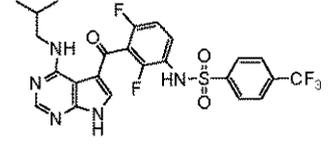
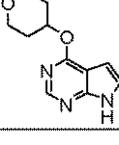
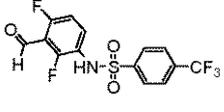
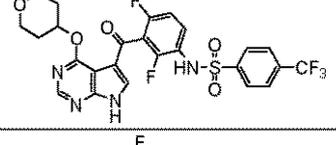
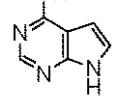
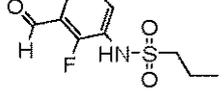
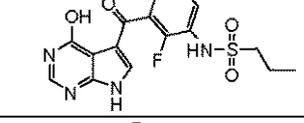
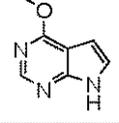
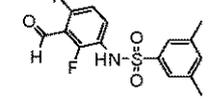
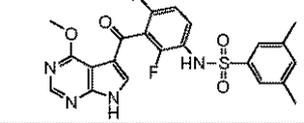
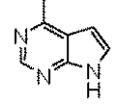
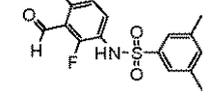
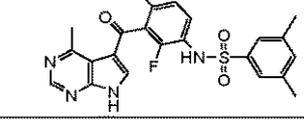
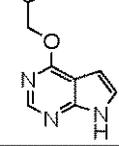
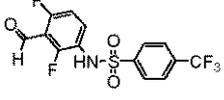
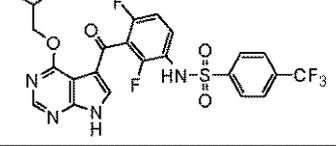
10

20

30

40

【表 8 - 2】

P-1013				581.8
P-1014				436.7
P-1015				538.6
P-1017				567.8
P-1019				457.2
P-1020				554.4
P-1021				581.2 [M-H] ⁺
P-1022				397.0
P-1025				473.0
P-1027				456.95
P-1028				553.2 [M-H] ⁺

10

20

30

40

【表 8 - 3】

P-1029				525.2
P-1030				472.9
P-1035				566.3
P-1038				501.0
P-1042				500.27
P-1044				514.0
P-1045				500.05
P-1053				553.2
P-1061				553.2
P-1181				521.0
P-1182				493.0
P-1185				502.0

10

20

30

40

さらなる 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンコアを有する化合物は、スキーム 5 のプロトコールに従って同様に製造される。化合物は、ステップ 1 で 4 - メチル - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン 7 を適切な 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンと任意に置換し、2 - メチル - プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - ホルミル - フェニル) - アミド 6 2 を適切なアルデヒドと任意に置換して製造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される :

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メチル - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 1)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - メトキシ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 3)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 5 - シアノ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - シアノ - 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 5)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メトキシ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 6)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 7)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 0 8)、

N - [3 - (4 - シアノ - 5 - フルオロ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 0 9)、

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - シアノ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 0)、

N - [3 - (5 - クロロ - 4 - メチル - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 1)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 2 0 1 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 2 0 1 3)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 2 0

10

20

30

40

50

15)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 6)、および

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 7)

。 下記の表は、所望の化合物 (第 4 欄) を得るためにステップ 1 で用いられる 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (第 2 欄) およびアルデヒド化合物 (第 3 欄) を示す。化合物番号を第 1 欄に提供し、観測された質量を第 5 欄に提供する。

【表 9 - 1】

化合物番号	1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン	アルデヒド構造	化合物構造	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-2001				427.9 429.9
P-2002				443.9 446.1
P-2003				421.4 [M-H] ⁻
P-2004				439.1
P-2005				435.1
P-2006				444.1
P-2007				437.4 439.5
P-2008				428.1 430.1
P-2009				523.3 [M-H] ⁻
P-2010				539.3 541.3 [M-H] ⁻

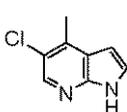
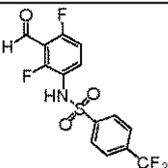
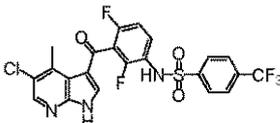
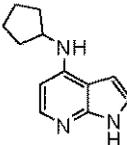
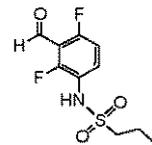
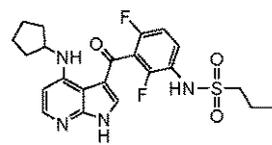
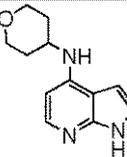
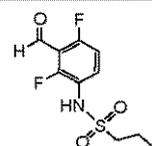
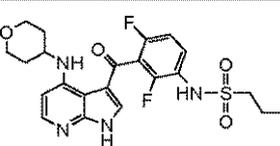
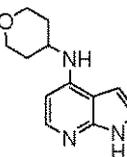
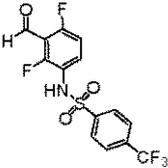
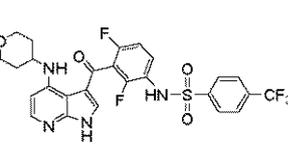
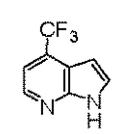
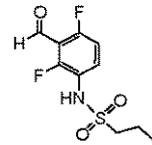
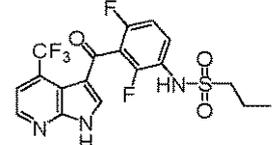
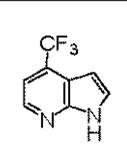
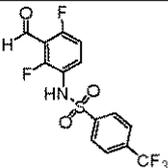
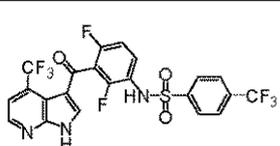
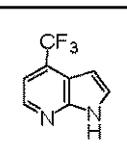
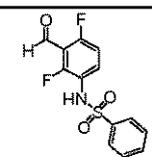
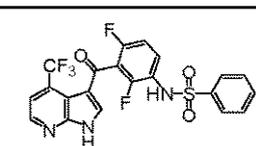
10

20

30

40

【表 9 - 2】

P-2011				530.0 532.4
P-2012				463.8
P-2013				479.1
P-2014				581.4
P-2015				447.9
P-2016				549.9
P-2017				481.9

*反応中、P-2004の合成のステップ1で4-クロロもメタノールと置き換えて4-メトキシ類似体を形成し、これを、ステップ2を通じて保持し、P-2005を形成する。

【0265】

実施例6：N-[3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミドP-1034の合成。

スキーム6に示すように、N-[3-(4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-2,4-ジフルオロ-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミドP-1034は、N-[2,4-ジフルオロ-3-(4-ヒドロキシ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-カルボニル)-フェニル]-4-プロピル-ベンゼンスルホンアミドP-1030から1ステップで合成される。

10

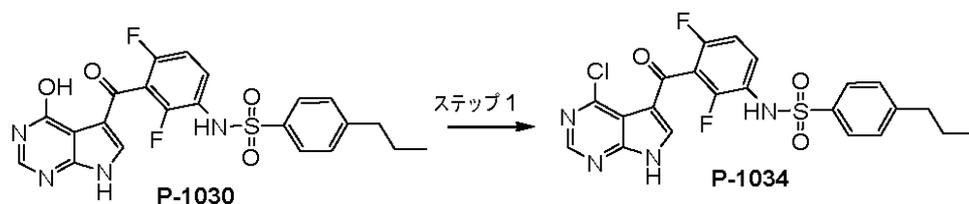
20

30

40

【化 4 1】

スキーム 6



【 0 2 6 6】

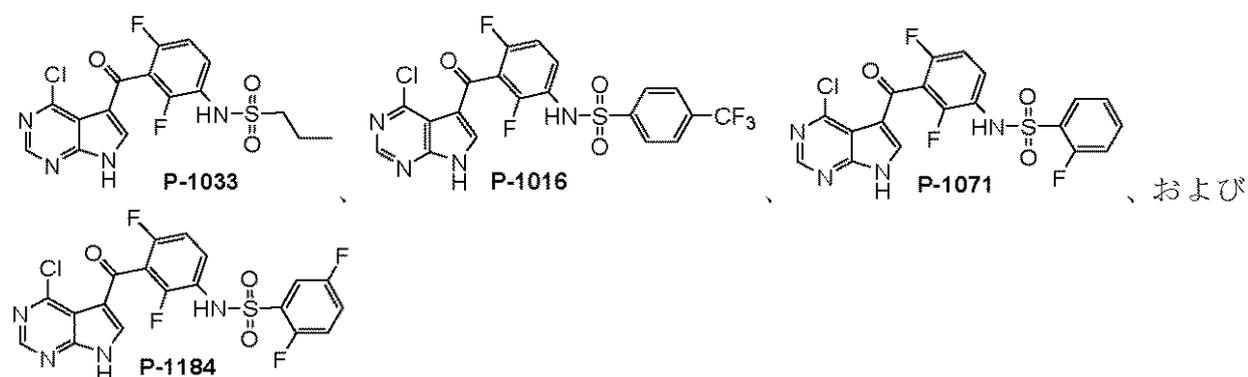
ステップ 1 - N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 4) の製造 :

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 3 0 , 2 3 9 m g , 0 . 5 0 6 m m o l) に塩化ホスホリル (4 . 0 m L , 4 3 m m o l) を加え、懸濁液を 1 0 0 の油浴内で 1 時間加熱する。反応を冷却し、次いで氷上に注ぐ。得られた固体を真空濾過によって収集し、乾燥し、所望の化合物 (P - 1 0 3 0 , 2 1 8 m g) を得る。MS (E S I) [M + H ⁺] ⁺ = 4 9 0 . 9 。

【 0 2 6 7】

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド P - 1 0 3 3 、 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 1 6 、 N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 7 1 、 および N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド P - 1 1 8 4 は、

【化 4 2】



それぞれプロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド P - 1 0 2 2 、 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 1 2 、 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 7 0 、 および N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド P - 1 1 8 3 から、スキーム 6 のプロトコールと同様に製造される。MS (E S I) [M + H ⁺] ⁺ = 4 1 4 . 8 (P - 1 0 3 3) 、 5 1 6 . 9 (P - 1 0 1 6) 、 4 6 6 . 9 、 4 6 8 . 9 (P - 1 0 7 1) 、 および 4 8 4 . 9 、 4 8 6 .

9 (P - 1 1 8 4) 。

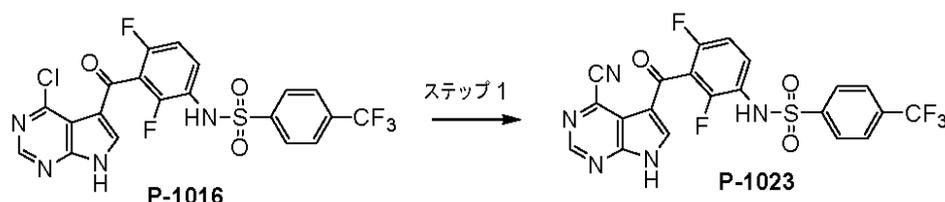
【 0 2 6 8 】

実施例 7 : N - [3 - (4 - シアノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 2 3 の合成。

スキーム 7 に示すように、N - [3 - (4 - シアノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 2 3 は、N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 1 6 から 1 ステップで合成される。

【 化 4 3 】

スキーム 7



【 0 2 6 9 】

ステップ 1 - N - [3 - (4 - シアノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 2 3) の製造 :

N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 1 6 、 6 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l) に 1 . 0 0 m L のジメチルスルホキシドを加え、次いでシアン化カリウム (3 9 . 0 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を加える。反応を油浴内で、150 で4時間加熱し、次いで150で一晩加熱する。反応を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を減圧濃縮し、10 ~ 60 % の酢酸エチルのヘキサン溶液のグラジエントで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。適切な画分を合わせて、減圧濃縮し、所望の化合物 (P - 1 0 2 3 、 8 m g) を得る。MS (E S I) [M + H ⁺] ⁺ = 5 0 8 . 1 。

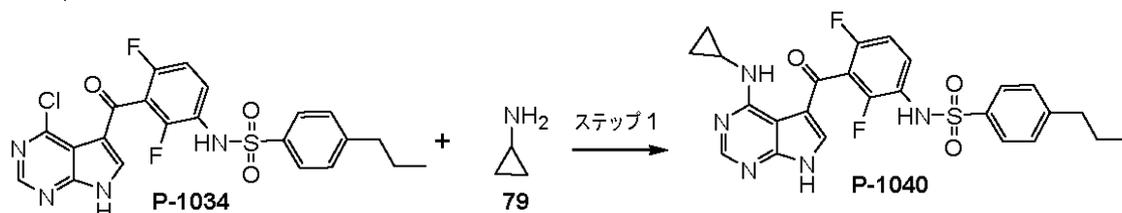
【 0 2 7 0 】

実施例 8 : N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 4 0 の合成。

スキーム 8 に示すように、N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 4 0 は、N - [3 - (4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド P - 1 0 3 4 から 1 ステップで合成される。

【 化 4 4 】

スキーム 8



【 0 2 7 1 】

ステップ 1 - N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリ

10

20

30

40

50

ミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼン
スルホンアミド (P - 1040) の製造:

N - [3 - (4 - クロロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル)
- 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 10
34、50 mg、0.10 mmol) に 0.702 mL のイソプロピルアルコールを加え、
次いでシクロプロピルアミン (79、0.0357 mL、70% 水溶液、0.509 mmol
1) を加える。反応を油浴内で、80 で 17 時間加熱し、次いで水および食塩水に注ぎ
、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧濃縮
し、所望の化合物 (P - 1040、52 mg) を得る。MS (ESI) [M + H⁺]⁺ =
512.0。

【0272】

さらなる化合物はスキーム 8 のプロトコールに従って製造される。いくつかの場合では
、限定されるものではないが、4 - クロロ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン化合物 (または類似の 4 - ハロゲン置換 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン化合物) を、付
加的な溶媒 (例えばイソプロピルアルコール) を用いずに液体アミン化合物中で直接反応
させる。いくつかの場合では、限定されるものではないが、反応混合物はトリエチルアミ
ンを含む。化合物は標準的な技術、例えばシリカゲルクロマトグラフィーまたは HPLC
によってさらに精製されてよい。化合物は、ステップ 1 で N - [3 - (4 - クロロ - 7H
- ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル
] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド P - 1034 を適切な 4 - クロロ - 7H - ピ
ロロ [2, 3 - d] ピリミジンまたは 4 - ハロ - 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン化
合物と任意に置換し、かつシクロプロピルアミン 79 を適切なアミンと任意に置換して製
造される。下記の化合物はこの手順を用いて製造される:

N - {2, 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7
H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - 4 - トリフルオ
ロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1013)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスル
ホンアミド (P - 1020)、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニ
ル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
ミド (P - 1024)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチルアミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリ
ミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンア
ミド (P - 1026)、

N - [3 - (4 - アミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) -
2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P
- 1031)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピ
リミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
アミド (P - 1032)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピ
リミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホン
アミド (P - 1037)、

N - [2, 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7H - ピロロ [2, 3 - d]
ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスル
ホンアミド (P - 1039)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7H - ピロロ [2, 3
- d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P -
1041)、

10

20

30

40

50

- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 3) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 6) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 4 7) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - フェニルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 4 8) 、
- N - [3 - (4 - ジメチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 4 9) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 0) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 5 1) 、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 2) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 4) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 5) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - プロピル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 6) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 7) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 8) 、
- N - { 3 - [4 - (2 - ジメチルアミノ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 5 9) 、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (オキサタン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 6 0) 、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 1) 、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 4 - ト

- リフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 2) 、
 N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 3) 、
 N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 4 - トリフルオロメチル - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 4) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 6 5) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - ヒドラジノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 6 6) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ナフタレン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 6 7) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(オキセタン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 0 6 8) 、
 N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 0 6 9) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ナフタレン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 7 2) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 7 4) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - プロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 7 5) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 7 6) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 7 7) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 7 8) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 7 9) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - ベンジル - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 0) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 8 1) 、
 プロパン - 1 - スルホン酸 [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピ

リミジン - 5 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロ - フェニル] - アミド (P - 1 0 8 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - ジメチルアミノ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 3)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (3 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 5)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 6)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 7)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 8 8)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 8 9)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 0)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - トリフルオロメチル - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 1)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - p - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 3)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 5)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 6)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (テトラヒドロ - フラン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 7)、

プロパン - 1 - スルホン酸 [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - メチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - アミド (P - 1 0 9 8)、

)、

10

20

30

40

50

- プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 0 9 9)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 0)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 1)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 2)、
- N - [3 - (4 - シクロプロピルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 0 3)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 0 5)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (ベンゾ [1 , 2 , 5] チアジアゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - アミド (P - 1 1 3 4)、
- N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 5)、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 6)、
- N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 7)、
- N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 8)、
- N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 3 9)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 0)、
- N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 1)、
- N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 2)、
- N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 3)、
- N - [3 - (4 - ベンジルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P

- 1 1 4 4)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 5)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 6)、

N - [3 - (4 - シクロペンチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 7)、

N - [3 - (4 - エチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 8)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - メトキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 4 9)、

N - { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 0)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - イソブチルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 1)、

N - [2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (4 - m - トリルアミノ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル) - フェニル] - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 2)、

N - { 3 - [4 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 3)、

N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 - フルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 1 1 5 4)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 5 7)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 5 8)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (4 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル } - アミド (P - 1 1 5 9)、

プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル } - フェニル) - アミド (P - 1 1 6 0)、

3 - ({ 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - メチル) - 安息香酸 (P - 1 1 6 1)、

4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸メチルエステル (P - 1 1 6 2)、

プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] ト

10

20

30

40

50

- リアゾール - 1 - イル - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 6 4)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - オキサゾール - 5 - イル - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 6 5)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(ピリジン - 3 - イルメチル) - アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 6 6)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 1 - イル - プロピルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 6 7)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - ピリジン - 3 - イル - プロピルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 6 8)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (3 - ヒドロキシ - フェニルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 6 9)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 0)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - テトラゾール - 1 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 1)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 2)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (3 - { 4 - [(ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 3)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - ヘキサヒドロ - 1 * 6 * - チオピラン - 4 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル} - アミド (P - 1 1 7 4)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 3 - [4 - (1 , 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 * 6 * - チオフエン - 3 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル} - アミド (P - 1 1 7 5)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [2 - (5 - メチル - 4 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - エチルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 6)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 { 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - [4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イルアミノ) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル] - フェニル} - アミド (P - 1 1 7 7)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (2 - メチル - 2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 8)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [3 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 7 9)、
- プロパン - 1 - スルホン酸 (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - { 4 - [(ピリダジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - カルボニル} - フェニル) - アミド (P - 1 1 8 0)、

10

20

30

40

50

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 8)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 1 9)、

N - { 3 - [5 - シアノ - 4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 0)、

N - { 3 - [5 - クロロ - 4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 1)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 2)、

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - ヒドロキシメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 3)、および

N - { 3 - [4 - (シクロプロピルメチル - アミノ) - 5 - メトキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 3 - カルボニル] - 2 , 4 - ジフルオロ - フェニル } - 2 , 5 - ジフルオロ - ベンゼンスルホンアミド (P - 2 0 2 4)。

下記の表は、所望の化合物 (第 4 欄) を得るためにステップ 1 で用いられる 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン化合物または 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (第 2 欄) およびアミン化合物 (第 3 欄) を示す。化合物番号を第 1 欄に提供し、観測された質量を第 5 欄に提供する。

10

20

【表 10 - 1】

化合物番号	7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン	アミン構造	化合物構造	MS (ESI) [M+H] ⁺
P-1013				582.0
P-1020				554.0
P-1024				525.95
P-1026				512.0
P-1031		NH_3		497.9
P-1032				539.95
P-1037				573.9
P-1039				540.0
P-1041				435.95
P-1043				541.95
P-1046				556.0

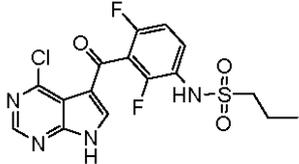
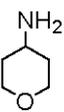
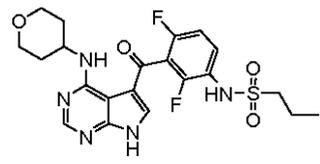
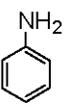
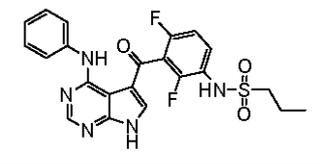
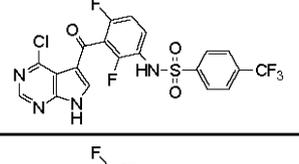
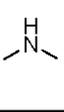
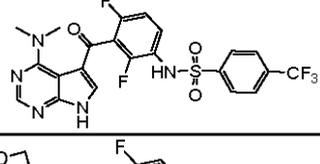
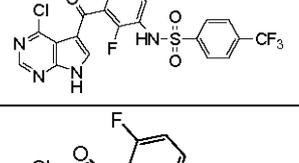
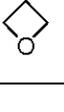
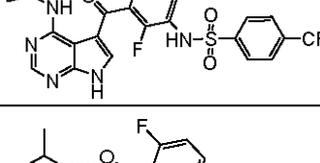
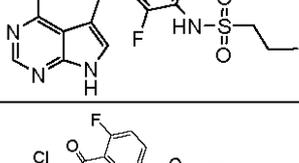
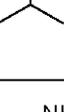
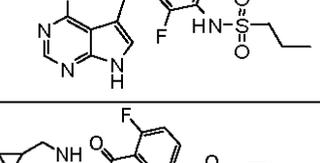
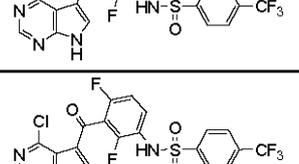
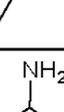
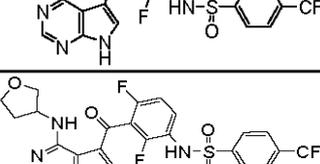
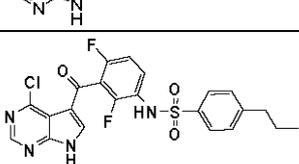
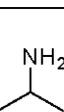
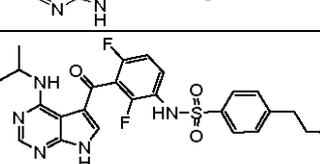
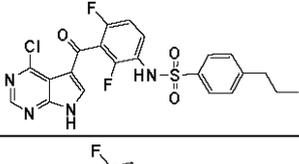
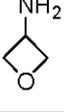
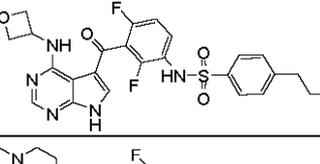
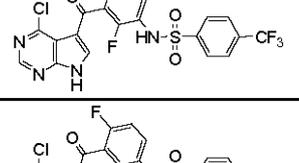
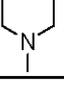
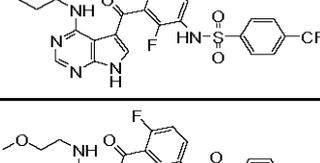
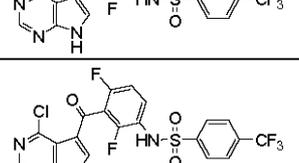
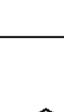
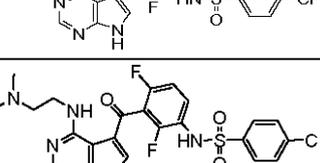
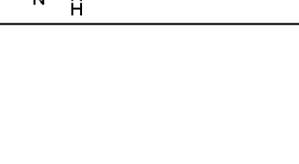
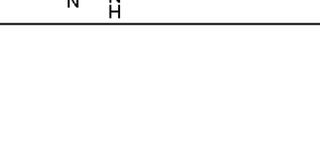
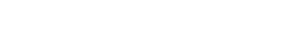
10

20

30

40

【表 10 - 2】

P-1047				479.95
P-1048				473.95
P-1049				525.95
P-1050				554.0
P-1051				437.95
P-1052				552.2
P-1054				568.0
P-1055				514.0
P-1056				528.0
P-1057				595.0
P-1058				556.3
P-1059				569.5

10

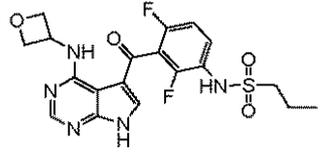
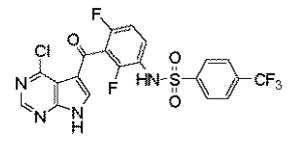
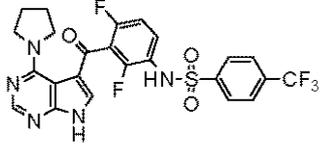
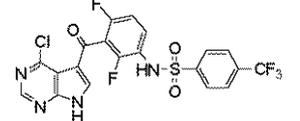
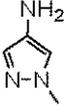
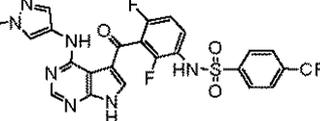
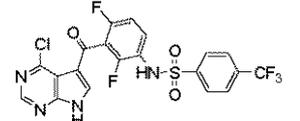
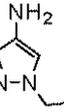
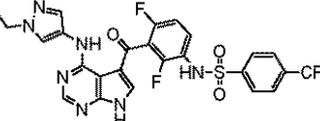
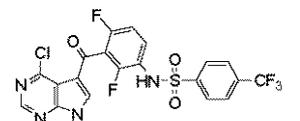
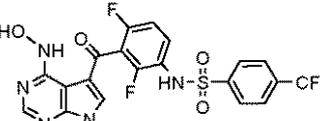
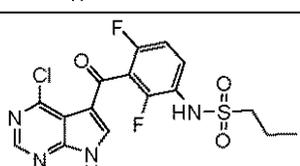
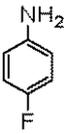
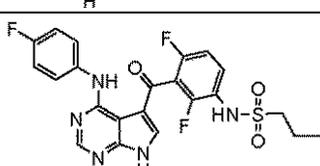
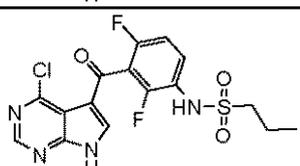
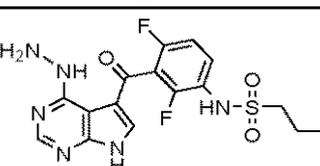
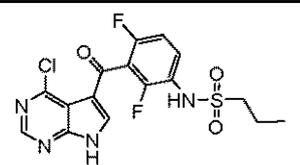
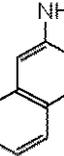
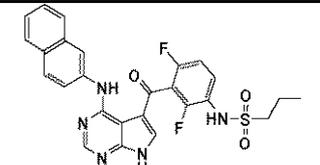
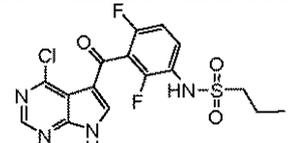
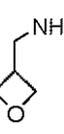
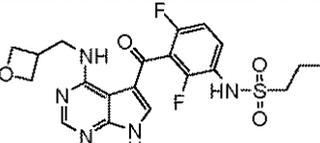
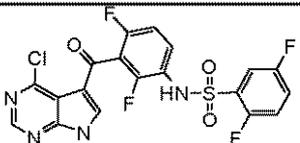
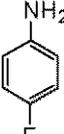
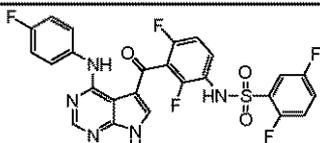
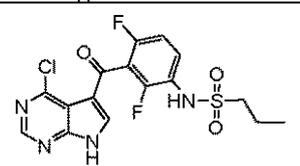
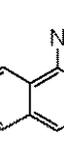
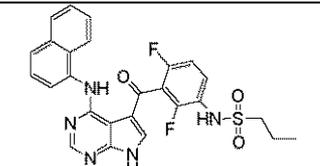
20

30

40

50

【表 10 - 3】

P-1060				451.95
P-1061				552.5
P-1062				578.1
P-1063				592.5
P-1064		$\text{H}_2\text{N}-\text{OH}$		513.9
P-1065				490.0
P-1066		$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$		410.85
P-1067				522.25
P-1068				513.9 [M-H] ⁺
P-1069				559.9
P-1072				522.0

10

20

30

40

【表 10 - 4】

P-1074				486.5
P-1075				438.0
P-1076				473.0
P-1077				473.0
P-1078				473.0
P-1079				450.0
P-1080				555.5
P-1081				464.0
P-1082				424.0
P-1083				515.5
P-1084				506.0

10

20

30

40

50

【表 10 - 5】

P-1085				502.5
P-1086				454.0
P-1087				506.0
P-1088				452.0
P-1089				540.5
P-1090				503.0
P-1091				540.5
P-1092				486.5
P-1093				486.5
P-1094				490.5
P-1095				507.5

10

20

30

40

【表 10 - 6】

P-1096				557.5
P-1097				466.5
P-1098				410.0
P-1099				490.5
P-1100				490.5
P-1101				520.5
P-1102				476.0
P-1103				488.0
P-1105				521.0
P-1134				530.0
P-1135				556.0

10

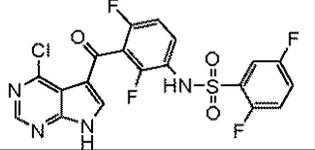
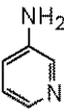
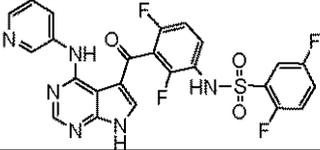
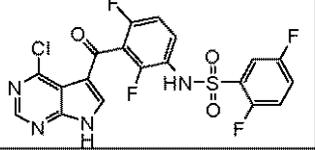
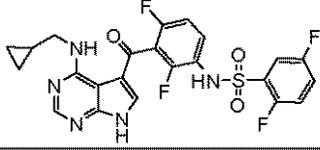
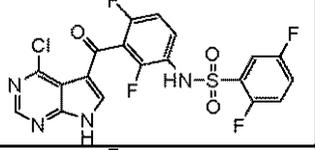
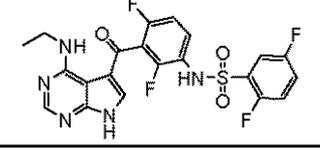
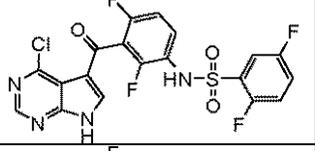
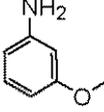
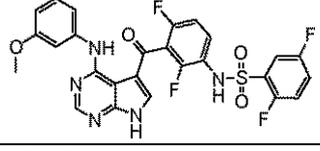
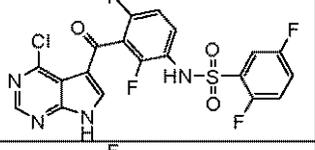
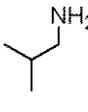
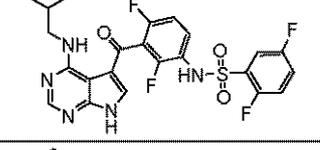
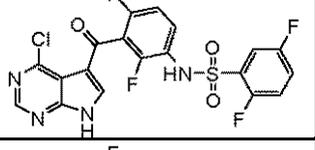
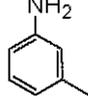
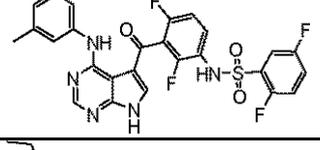
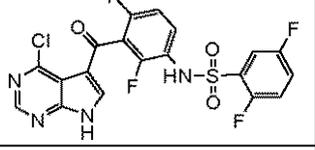
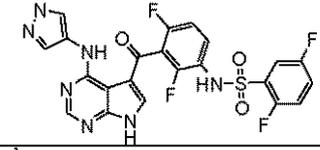
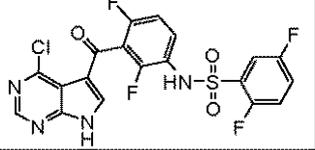
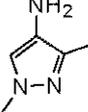
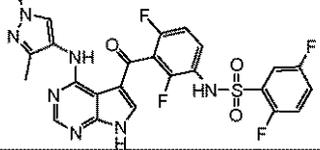
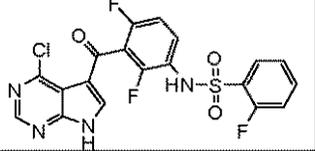
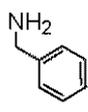
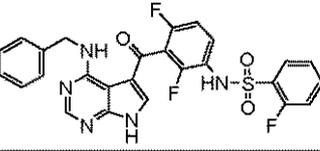
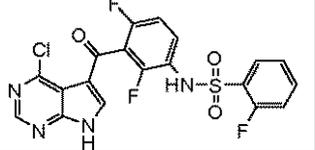
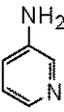
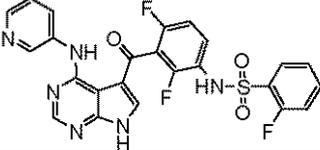
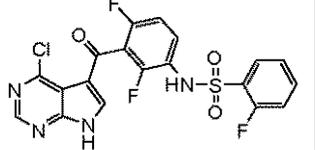
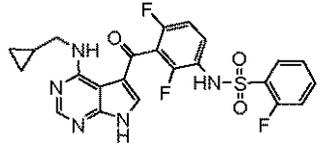
20

30

40

50

【表 10 - 7】

P-1136				543.5
P-1137				520.5
P-1138				494.0
P-1139				572.0
P-1140				522.0
P-1141				556.0
P-1142				560.0
P-1143				560.0
P-1144				538.5
P-1145				525.5
P-1146				502.0

10

20

30

40

【表 10 - 8】

P-1147				516.5
P-1148				476.0
P-1149				554.0
P-1150				506.0
P-1151				504.0
P-1152				538.5
P-1153				542.0
P-1154				542.0
P-1157				512.0
P-1158				512.0
P-1159				489.1

10

20

30

40

【表 10 - 9】

P-1160				488.0 [M-H] ⁺
P-1161				530.0
P-1162				530.0
P-1164				539.5
P-1165				539.5
P-1166				487.5
P-1167				505.0
P-1168				515.5
P-1169				488.0
P-1170				553.5
P-1171				554.0

10

20

30

40

50

【表 10 - 10】

P-1172				539.5
P-1173				528.0
P-1174				528.0
P-1175				514.5
P-1176				505.0
P-1177				528.0
P-1178				554.0
P-1179				554.0
P-1180				488.0
P-2018*				
P-2019				535.1 [M-H] ⁺

10

20

30

40

50

【表 10 - 11】

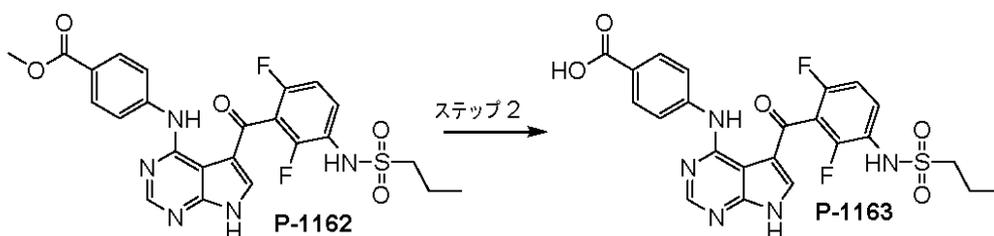
P-2020				544.0 [M-H] ⁺
P-2021				
P-2022*				
P-2023*				
P-2024*				

*カップリング反応を促進するためにパラジウム触媒を用いた。

【0273】

4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸 P - 1163 は、下記のステップ 2 によって 4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸メチルエステル P - 1162 から製造される。

【化 45】



【0274】

ステップ 2 - 4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸 (P - 1163) の製造 :

4 - { 5 - [2 , 6 - ジフルオロ - 3 - (プロパン - 1 - スルホニルアミノ) - ベンゾイル] - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 安息香酸メチルエステル (P - 1162 , 26 mg , 0.05 mmol) を 1 mL のメタノールと混合し、0.5 mL のテトラヒドロフランおよび 0.5 mL の 2 M 水酸化ナトリウムを加える。反応を室温で 48 時間攪拌し、次いで 1 M 塩酸で中和し、揮発性溶媒を真空下で除去する。残りの水性懸濁液を濾過して固体を収集し、真空乾燥し、所望の化合物 (P - 1163 , 25 mg) を得る。MS (ESI) [M + H] ⁺ = 516.0。

【0275】

実施例 9 : 化合物の性質

10

20

30

40

50

いずれかの R a f キナーゼに対する化合物の阻害活性は疾患の治療におけるそれらの活性に重要であるが、本明細書に記載されている化合物は医薬品としても同様に利点を提供する好ましい性質を示す。生化学的および細胞ベースのアッセイの両方において B - R a f、c - R a f - 1 および B - R a f V 6 0 0 E のいずれかまたは全てに対するキナーゼ阻害活性が証明されるのに加えて、化合物は好ましい溶解度、好ましい薬物動態特性、および低 C y p 阻害を示しうる。化合物は下記のアッセイまたは当業者に利用可能な類似のアッセイで評価される。

【0276】

生化学的および細胞ベースの活性についてのアッセイは当該技術分野で周知であり、例えば、P C T 公報 W O 2 0 0 7 / 0 0 2 4 3 3 に記載されており、その開示は該アッセイに関するため参照することによって本明細書に援用される。例えば、生化学的活性 I C₅₀ 値は B - R a f キナーゼ活性、c - R a f - 1 キナーゼ活性、または B - R a f V 6 0 0 E キナーゼ活性の阻害について決定され、ここでペプチド基質のリン酸化の阻害は化合物濃度の関数として測定される。検査される化合物はジメチルスルホキシドで濃度 0.1 m M まで希釈される。これらは連続的に希釈され、96 ウェルプレート内で 15 μ L を 30 μ L のジメチルスルホキシドに加えることを 7 回行い、計 8 個の希釈点を作製し、各希釈点について 1 μ L をアッセイプレートのウェルに加える。プレートは、384 ウェルプレートの各ウェルが 0.1 n g R a f 酵素（すなわち B - R a f、c - R a f - 1 または B - R a f V 6 0 0 E のいずれか、アップステート・バイオテクノロジー社製、または当業者に周知の方法によって製造される）、50 m M H E P E S、p H 7.0、50 m M N a C l、2 m M M g C l₂、1 m M M n C l₂、0.01% ツイーン - 20、1 m M D T T、および 100 n M ビオチン - M E K 1 を基質として含む 10 μ L 容量内に 1 μ L の化合物を含有するように製造される。10 μ L の 200 μ M A T P（すなわち終濃度 100 μ M A T P）を加えることによって反応を開始する。キナーゼ反応を室温で 45 分間インキュベーションした後、5 μ L / ウェルの停止液を加える（25 m M H e p e s p H 7.5、100 m M E D T A、ドナービーズ（ストレプトアビジンコーティングビーズ、パーキン・エルマー社）を有する 0.01% B S A、アクセプタービーズ（タンパク質 A コーティング、パーキン・エルマー社）、および抗ホスホ M E K 1 / 2 抗体（セルシグナル社（CellSignal））、それぞれ終濃度 10 μ g / m L）。プレートを室温で 3 時間インキュベートし、エンビジョン・リーダー（Envision reader）（パーキン・エルマー社）で読み取る。M e k 1 のリン酸化は抗ホスホ M E K 1 / 2 抗体の結合ならびにドナーおよびアクセプタービーズの会合をもたらすため、シグナルがキナーゼ活性と相関する。化合物濃度に対するシグナルは、I C₅₀ を決定するために用いられる。

【0277】

化合物は、様々な細胞ベースのアッセイで評価される。例えば B - R a f V 6 0 0 E 変異を有するヒト細胞株（A 3 7 5 メラノーマ、S K M E L 3 メラノーマ、および C O L O 2 0 5 結腸腺癌）、ならびに野生型 B - R A F を有する腫瘍形成細胞株（S W 6 2 0 結腸腺癌）または R a s 変異を有する腫瘍形成細胞株（S K M E L 2 メラノーマおよび I P C 2 9 8 メラノーマ）が該アッセイで用いられる。R a s 変異を有するさらなる腫瘍形成細胞株、例えば限定されるものではないが、M 2 0 2、M 2 0 7、M 2 4 3、M 2 4 4、M 2 9 6、S 1 1 7、H C T 1 1 6、H C T 1 5、D L D 1、M i a P a C a、A 5 4 9、N C I - H 2 3、N C I - H 4 6 0、H O P 6 2、M D A - M B 2 3 1、H s - 5 7 8 T、H L 6 0、M O L T - 4、および C C R F - C E M を評価するために、類似のアッセイが用いられてよい。

【0278】

第 1 日に、細胞を数え、次いでコニカルチューブ内で 5 分間、1000 r p m で遠心分離する。上清を除去し、次のように細胞を再懸濁する：

S W 6 2 0（A T C C カタログ番号 C C L - 2 7）：リーボピッツ L - 15 培地、2 m M L - グルタミン、10% ウシ胎児血清に再懸濁し、6 X 10⁴ 細胞 / m L にする。

A 3 7 5 (A T C C カ タ ロ グ 番 号 C R L - 1 6 1 9) : ダ ル ベ ッ コ 変 法 イ ー グ ル 培 地、 4 m M L - グ ル タ ミ ン、 4 . 5 g / L D - グ ル コ ー ス、 1 0 % ウ シ 胎 児 血 清 に 再 懸 濁 し、 6 X 1 0 ⁴ 細 胞 / m L に す る。

C O L O 2 0 5 (A T C C カ タ ロ グ 番 号 C C L - 2 2 2) : R P M I 1 6 4 0、 2 m M L - グ ル タ ミ ン、 1 . 5 g / L 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム、 4 . 5 g / L D - グ ル コ ー ス、 1 0 m M H E P E S、 1 . 0 m M ピ ル ビ ン 酸 ナ ト リ ウ ム、 1 0 % ウ シ 胎 児 血 清 に 再 懸 濁 し、 6 X 1 0 ⁴ 細 胞 / m L に す る。

S K M E L 2 (A T C C カ タ ロ グ 番 号 H T B - 6 8) : 最 小 イ ー グ ル 必 須 培 地、 2 m M L - グ ル タ ミ ン、 1 . 5 g / L 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム、 0 . 1 m M 非 必 須 ア ミ ノ 酸、 1 . 0 m M ピ ル ビ ン 酸 ナ ト リ ウ ム、 1 0 % ウ シ 胎 児 血 清 に 再 懸 濁 し、 6 X 1 0 ⁴ 細 胞 / m L に す る。

S K M E L 3 (A T C C カ タ ロ グ 番 号 H T B - 6 9) : マ ッ コ イ 5 A 培 地、 1 . 5 m M L - グ ル タ ミ ン、 1 5 % ウ シ 胎 児 血 清 に 再 懸 濁 し、 6 X 1 0 ⁴ 細 胞 / m L に す る。

I P C 2 9 8 (D S M Z カ タ ロ グ 番 号 A C C 2 5 1) : R P M I 1 6 4 0、 2 m M L - グ ル タ ミ ン、 1 0 % ウ シ 胎 児 血 清 に 再 懸 濁 し、 6 X 1 0 ⁴ 細 胞 / m L に す る。

【 0 2 7 9 】

9 6 ウ ェ ル デ ィ ッ シ ュ (コ ー ニ ン グ 3 6 1 0) の 各 ウ ェ ル 内 に 細 胞 を 5 0 μ L 蒔 き、 3 7 ° C で 5 % C O ₂ 中、 一 晩 イ ン キ ュ ベ ー ト し、 細 胞 の 終 濃 度 が 次 の よ う に な る ま で 細 胞 を 蒔 く :

S W 6 2 0 : 5 , 0 0 0 細 胞 / ウ ェ ル。

A 3 7 5 : 2 , 0 0 0 細 胞 / ウ ェ ル。

C O L O 2 0 5 : 2 , 0 0 0 細 胞 / ウ ェ ル。

S K M E L 2 : 2 , 0 0 0 細 胞 / ウ ェ ル。

S K M E L 3 : 3 , 0 0 0 細 胞 / ウ ェ ル。

I P C 2 9 8 : 2 , 0 0 0 細 胞 / ウ ェ ル。

【 0 2 8 0 】

第 2 日 に、 最 大 濃 度 5 m M の 化 合 物 を、 コ ン ト ロ ー ル と し て の D M S O で 計 8 点 の 滴 定 用 に 1 : 3 で 連 続 的 に 希 釈 す る。 各 希 釈 点 お よ び コ ン ト ロ ー ル の 1 μ L 分 量 を 2 4 9 μ L 増 殖 培 地 に 加 え、 細 胞 を 含 有 す る ウ ェ ル に 5 0 μ L を 加 え、 最 大 濃 度 点 で 1 0 μ M の 化 合 物 を 提 供 す る。 細 胞 を 3 7 ° C で 5 % C O ₂ 中、 3 日 間 イ ン キ ュ ベ ー ト す る。

【 0 2 8 1 】

第 5 日 に、 A T P l i t e 1 ス テ ッ プ 発 光 ア ッ セ イ シ ス テ ム (パ ー キ ン ・ エ ル マ ー 社 ナ ン バ ー 6 0 1 6 7 3 9) を 細 胞 培 養 液 と 共 に 室 温 の 状 態 に す る。 各 ウ ェ ル に A T P l i t e を 2 5 μ L 加 え、 2 分 間 振 盪 し、 細 胞 を 室 温 で 1 0 分 間 イ ン キ ュ ベ ー ト し、 次 い で 発 光 を サ フ ァ イ ア (S a f i r e) リ ー ダ ー で 読 み 取 る。 測 定 さ れ る 発 光 は 細 胞 数 と 直 接 相 関 す る た め、 化 合 物 濃 度 の 関 数 と し て の 読 み が I C ₅₀ 値 を 決 定 す る た め に 用 い ら れ る。

【 0 2 8 2 】

こ れ ら の ア ッ セ イ の 結 果 は、 ア ッ セ イ 条 件 が 変 化 す れ ば 変 化 し て よ い と 理 解 さ れ る べ き で あ る。 本 明 細 書 に 記 載 さ れ て い る 条 件 下 で 決 定 さ れ る 阻 害 レ ベ ル は、 利 用 さ れ て い る 特 定 の 条 件 下 で 検 査 さ れ た 化 合 物 に つ い て の 相 対 的 活 性 を 表 す。 シ ス テ ム の 複 雑 さ、 お よ び ア ッ セ イ 条 件 に お け る い ず れ か の 変 化 に 対 す る そ の 感 度 の た め に、 細 胞 ベ ー ス の ア ッ セ イ は ば ら つ き を 示 し や す い。 そ れ 自 体、 細 胞 ベ ー ス の ア ッ セ イ に お け る あ る レ ベ ル の 阻 害 は 化 合 物 が そ れ ら の 細 胞 に 対 し て あ る 阻 害 活 性 を 有 す る こ と を 示 す も の で あ る が、 一 方、 検 査 さ れ る 最 高 濃 度 の 閾 値 以 下 で の 阻 害 の 欠 如 は 必 ず し も 化 合 物 が 細 胞 に 対 し て 阻 害 活 性 を 有 さ ない こ と を 示 す も の で は な く、 検 査 さ れ た 条 件 下 で、 阻 害 が 観 察 さ れ ない こ と を 示 し て い る に す ぎ ない。 検 査 さ れ た が 最 高 検 査 濃 度 以 下 で 実 質 的 に 阻 害 を 示 さ ない 化 合 物 に つ い て の 結 果 は、 下 記 の 表 で 「 - 」 で 表 し て い る。 い く つ か の 場 合 で は、 化 合 物 は 全 て の ア ッ セ イ で 検 査 さ れ ず、 ま た は ア ッ セ イ 結 果 が 妥 当 で は な かつ た が、 こ れ は 下 記 の 表 で N A に よ っ て 示 し て い る。

【 0 2 8 3 】

下記の表は、本明細書に記載されている代表的な化合物についての B - R a f、B - R a f V 6 0 0 E および c - R a f - 1 生化学的阻害活性ならびに対応する活性比を示すデータを提供している：

【表 1 1 - 1】

化合物 番号	生化学的活性 (IC ₅₀ μM)			生化学的活性比		
	B-Raf	V600E	c-Raf-1	B/C	V600E/C	B/V600E
P-1001	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1002	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-1003	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	> 10
P-1004	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	> 10
P-1005	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1006	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1007	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1008	> 0.1	> 0.1	> 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-1009	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1010	> 0.1	> 0.1	> 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1011	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1012	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1013	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1014	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-1015	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1016	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1017	> 0.1	> 0.1	> 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1018	> 0.1	> 0.1	> 0.1	> 10	0.1-10	> 10
P-1019	> 0.1	> 0.1	> 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-1020	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1021	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1022	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-1023	> 0.1	> 0.1	> 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1024	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1025	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-1026	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1027	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-1028	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1029	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1030	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	< 0.1
P-1031	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1032	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1033	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-1034	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1035	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1036	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	> 10
P-1037	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1038	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1039	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1040	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1041	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-1042	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1043	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1044	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1045	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-1046	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1047	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1048	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1049	> 0.1	> 0.1	> 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1050	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1051	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

P-1052	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1053	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1054	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1055	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1056	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1057	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1058	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1059	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1060	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-1061	> 0.1	> 0.1	> 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-1062	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-1063	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-2001	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-2002	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-2003	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-2004	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-2005	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-2006	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-2007	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-2008	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1-10	0.1-10	0.1-10
P-2009	< 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-2010	< 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10
P-2011	< 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-2012	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-2013	> 0.1	< 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	0.1-10
P-2014	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-2015	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	0.1-10	> 10
P-2016	> 0.1	> 0.1	< 0.1	0.1-10	> 10	0.1-10
P-2017	> 0.1	> 0.1	< 0.1	> 10	> 10	0.1-10

10

20

【 0 2 8 4 】

相対的溶解度の指標として、水溶液中の化合物の濁度が評価される。異なる生理的区画、例えば胃、腸、および血液における可能性のある化合物の性質を評価するために、様々な pH を有する一連の水性緩衝液が用いられる。それゆえ、各化合物を 4 つの異なる生理的に適切な緩衝液に希釈し、溶液濁度を分光光度法によって測定する。十分な不溶性懸濁液を形成することによって 3 つの波長 (4 9 0、5 3 5、および 6 5 0 nm) で平均光学濃度を 0.0 1 以上上昇させる濁度を示す化合物の濃度は、その緩衝液中での化合物溶解度の限界を定義するために用いられる。

30

【 0 2 8 5 】

化合物を濃度 2 5 m M でジメチルスルホキシドに溶解し、次いで 9 6 ウェルプレート内で、純粋なジメチルスルホキシドで連続的に 1 0 回、1 : 1 で希釈し、各列の最終ウェルにジメチルスルホキシドブランクを設ける。アッセイプレート内で、9 9 μ L の適切な緩衝液を各ウェルに加え、1 μ L の各サンプル希釈液を緩衝液に加え、異なる pH を有する水溶液中で様々な最終総濃度を実現する。用いられる緩衝液は、人工胃液 (S G F - p H 1.5) 0.5 M NaCl、p H 1.5 ; 人工腸液 (S I F - p H 4.5 および p H 6.8) 0.0 5 M NaH₂PO₄、p H 4.5 および 6.8 ; ならびに H e p e s 緩衝液 (H E P E S - p H 7.4) 1 0 m M H E P E S、1 5 0 m M NaCl、p H 7.4 である。コントロール化合物ピレン、エストリオールおよび塩酸プロプラノロールも評価される。プレートを回転させ、次いで 1 分間混合し、テカン・サファイア I I (Tecan Safire I I) を用いて吸光度を読み取り、ウェル当たり 4 つの位置で濁度の存在の程度を反映している可視域 (4 9 0、5 3 5、および 6 5 0 nm) の波長を読む。各ウェル内の各波長についての平均光学濃度を化合物濃度に対してグラフにし、曲線が閾値光学濃度 0.0 1 と

40

50

交差する濃度が、各波長についてのエンドポイント濁度アッセイ結果として報告される。化合物の濁度を比較するために、3つの波長の平均が用いられる。化合物は、閾値濃度が $< 31.3 \mu\text{M}$ である場合は低溶解度を有しており、閾値濃度が $31.3 \mu\text{M} \sim 250 \mu\text{M}$ である場合は中程度の溶解度を有しており、閾値濃度が $> 250 \mu\text{M}$ である場合は高溶解度を有していると考えられる。

【0286】

下記の表は、示された本発明の代表的な化合物について、各pHでの濁度閾値濃度に基づいた相対的溶解度（L = 低い、M = 中程度の、H = 高い）を示している：

【表 1 2 - 1】

化合物番号	濁度閾値 (L、M、H)			
	1.4	4.5	6.8	7.4
P-1001	H	M	M	M
P-1002	H	H	H	H
P-1003	H	M	M	M
P-1004	H	H	H	H
P-1005	H	L	L	L
P-1006	L	L	L	H
P-1007	L	L	L	L
P-1008	M	M	L	M
P-1009	H	L	L	M
P-1010	L	L	L	M
P-1011	M	L	L	L
P-1012	M	M	H	H
P-1013	L	L	L	M
P-1014	M		M	M
P-1016	L		L	H
P-1020	H			H
P-1024	M	L	L	L
P-1025	M	L	M	
P-1026			M	M
P-1027		L	M	
P-1028	M	L	L	M
P-1029	M			M
P-1030		M		M
P-1031	M	M	M	M
P-1032	L	L		
P-1033	H	H	H	H
P-1034	M	M	M	M
P-1035	L	L	L	L
P-1037	L	L	L	L
P-1039	M	M	M	M
P-1040	M	L	L	L
P-1041	H	M	M	M
P-1042	M	L	L	L
P-1043	H	M	M	M
P-1044	M	M	M	M
P-1045	M	L	L	L
P-1046	M	L	L	L
P-1047	M	L	L	L
P-1048	M	M	M	M
P-1049	M	M	M	M
P-1050	H	M	M	M
P-1051	H	M	M	M
P-1052	L	L	L	L
P-1053	L	L	L	L
P-1054	M	L	L	L
P-1055	L	L	L	L
P-1056	M	L	L	L
P-1057	H	H	M	M
P-1058	M	L	L	L
P-1059	H	M	M	M
P-1060	H	M	H	H

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

P-1061	H	M	M	H
P-1062	L	L	L	L
P-1063	L	L	L	L
P-1073	M	L	L	L
P-1076	H	H	H	H
P-1077	H	L	L	L
P-1078	M	L	L	L
P-1079	M	L	L	L
P-1081	H	L	L	L
P-1084	M	M	M	M
P-1085	L	L	L	L
P-1087	M	L	M	M
P-1088	M	L	L	L
P-1094	L	L	M	L
P-1095	H	H	H	H
P-1099	M	L	M	M
P-1100	M	M	L	L
P-1101	L	L	L	L
P-1103	M	L	L	M
P-1104	H	M	M	M
P-1107	M	L	M	M
P-1143	L	L	L	L
P-1154	L	L	L	L
P-2001	M	M	M	M
P-2002	M	M	M	M
P-2003	M	M	M	M
P-2004	L	L	L	L
P-2005	M	L	L	M
P-2006	M	M	M	M
P-2007	M	M	M	M
P-2008	L	M	L	M
P-2009	L	M	M	M
P-2010	L	L	L	M
P-2011	L	L	L	L
P-2013	H	H	H	H
P-2014	L	L	L	L
P-2015	M	M	M	M
P-2016	L	L	L	M
P-2017	L	L	L	M

10

20

30

【 0 2 8 7 】

CYP (シトクロム P 4 5 0) 酵素は、肝臓に存在している主要な薬物代謝酵素である。CYP 1 A 2、CYP 2 C 1 9、CYP 2 C 9、CYP 2 D 6、CYP 3 A 4 (B F C) および CYP 3 A 4 (B Q) のそれぞれについての CYP 酵素活性の阻害 (I C₅₀) を化合物について決定するが、ここで既知の基質の代謝の阻害は、代謝産物の蛍光の減少をもたらす。産物の蛍光を化合物濃度の関数としてモニターする。

40

【 0 2 8 8 】

化合物をジメチルスルホキシドに溶解し、濃度 1 0 0 m M にする。これらは 1 μ L を 8 2 μ L のアセトニトリルに加えることによって希釈される。次いで、この溶液の 1 1 μ L 分量を、2 0 4 μ L のコファクターミックス (1 . 3 % N A D P H リジェネレーションシステム溶液 A、1 . 0 4 % N A D P H リジェネレーションシステム溶液 B (B D バイオサイエンシズ社)、5 % アセトニトリルおよび 0 . 0 5 % ジメチルスルホキシド) に加える

50

。次いで、これらを計10点について、1:1(160 μ Lと160 μ Lのコファクターミックス)で連続的に希釈する。この最終混合物の10 μ L分量を384ウェルアッセイプレートに分注し、37 $^{\circ}$ Cで10分間インキュベートする。酵素および基質混合物(10 μ L; 0.5 pmol CYP1A2 / 5 μ M CEC; 1.0 pmol CYP2C9 / 75 μ M MFC; 0.5 pmol CYP2C19 / 25 μ M CEC; 1.5 pmol CYP2D6 / 1.5 μ M AMMC; 1.0 pmol CYP3A4 / 50 μ M BFC; または1.0 pmol CYP3A4 / 40 μ M BQ)をこれらのアッセイプレートに加える。アッセイプレートを37 $^{\circ}$ Cでインキュベートし(CYP1A2 - 15分間; CYP2C9 - 45分間; CYP2C19、2D6および3A4 - 30分間)、テカン・サファイア2 (Tecan Safire 2) プレートリーダーで読み取る(CYP1A2、2C19および3A4 409 ex / 460 em; CYP2C9および2D6 409 ex / 530 em)。IC₅₀を決定するために、化合物濃度に対するシグナルを用いる。このアッセイについての酵素および基質は、BDバイオサイエンシズ社から入手する。インビボでのCYP効果の決定には他の因子が関係しているが、化合物は好ましくは>5 μ MのIC₅₀値、より好ましくは>10 μ MのIC₅₀値を有する。

10

【0289】

下記の表は、示された本発明の代表的な化合物についてのCyp阻害を示す：

【表 1 3 - 1】

化合物 番号	Cyp IC ₅₀ (μM)					
	1A2	2C19	2C9	2D6	3A4(BFC)	3A4(BQ)
P-1001	> 10	> 10	> 10	> 10	< 5	> 10
P-1002	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1003	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10
P-1004	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-1005	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-1006	> 10	> 10	5-10	> 10	< 5	> 10
P-1007	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	5-10
P-1008	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-1009	> 10	5-10	< 5	> 10	< 5	> 10
P-1010	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-1011	> 10	5-10	> 10	> 10	< 5	> 10
P-1012	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1013	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1014	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1015	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	
P-1016	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1020	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1024	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	
P-1025	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	
P-1026	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1027	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1028	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	
P-1029	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	
P-1030	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1031	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1032	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	
P-1033	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	
P-1034	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	
P-1035	> 10	5-10	> 10	> 10	5-10	
P-1037	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	
P-1038	> 10	5-10	5-10	> 10	5-10	
P-1039	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	
P-1040	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-1041	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1042	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1043	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1044	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1045	> 10	< 5	5-10	> 10	5-10	> 10
P-1046	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1047	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1048	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1049	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1050	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1051	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1052	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	> 10
P-1053	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-1054	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-1055	> 10	< 5	5-10	> 10	5-10	> 10
P-1056	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1057	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1058	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10

10

20

30

40

50

【表 13 - 2】

P-1059	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1060	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1061	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1062	> 10	> 10	< 5	> 10	5-10	5-10
P-1063	> 10	5-10	5-10	> 10	5-10	< 5
P-1073	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1074	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1077	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1078	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	5-10
P-1079	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1081	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1090	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1100	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1101	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1103	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1104	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1107	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1111	> 10	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-1137	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1139	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1142	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1149	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1150	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1153	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-1154	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2001	> 10	5-10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2002	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2003	> 10	> 10	< 5	> 10	5-10	5-10
P-2004	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2005	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2006	> 10	< 5	< 5	> 10	5-10	> 10
P-2007	> 10	> 10	< 5	> 10	> 10	> 10
P-2008	> 10	5-10	5-10	> 10	> 10	> 10
P-2009	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2010	> 10	> 10	5-10	< 5	> 10	> 10
P-2011	> 10	< 5	> 10	5-10	> 10	> 10
P-2012	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
P-2013	> 10	> 10	> 10	> 10	5-10	> 10
P-2015	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10

【 0 2 9 0 】

化合物（例えばいずれかの固体形態またはその製剤）の薬物動態特性を、雄性スプライングドローラットまたは雄性ビーグル犬で評価する。外科的に埋め込まれた頸静脈カテーテルを用いたIV注射、または強制経口（oral gavage（PO））のいずれかによって、ラットに化合物を毎日投薬する。各化合物はジメチルスルホキシド中の20mg/mLストック溶液として製造され、さらに希釈され、IVまたはPO製剤として好ましい濃度の投薬ストックを得る。IV投薬については、投薬ストックはソルトール（Solutol（登録商標））：エタノール：水の1：1：8混合物に希釈される。PO投薬については、投薬ストックは1%メチルセルロース中で希釈される。カセット形式の場合（または各化合物、その固体形態またはその製剤が個別に製造される場合）、化合物はIV投薬についてそれぞれ0.5mg/mLまで希釈され、PO投薬についてそれぞれ0.4mg/mLまで希釈され、それぞれ1mg/kg（2mL/kg）または2mg/kg（5mL/kg）で投薬される。IV投薬された動物については、毎日、投薬から5、15、30、および6

10

20

30

40

50

0分後、ならびに4、8、および24時間後、リチウムヘパリン抗凝血剤を用いて尾静脈血液サンプルを収集する。PO投薬された動物については、毎日、投薬から30分、1、2、4、8および24時間後、リチウムヘパリン抗凝血剤を用いて尾静脈血液サンプルを収集する。イヌには、毎日、適切な製剤の経口カプセル剤が50mg/mLで投薬される。毎日、投薬から30分、1、2、4、8および24時間後、リチウムヘパリン抗凝血剤を用いて橈側皮静脈血液サンプルを収集する。全てのサンプルは血漿に処理し、後でLC/MS/MSによって各化合物を分析するために凍結する。時間の関数としての血漿レベルをプロットし、AUC (ng * hr / mL) を評価する。本発明の化合物は、好ましくは、これまでに記載されている化合物と比較して改善された薬物動態特性を示す、すなわち、これまでに記載されている化合物と比較して、AUC、Cmaxおよび半減期の1つ以上について実質的により高い値を有する。

10

【0291】

実施例10：4つのヒト癌細胞株における標準治療化学療法剤 (Standard-of-Care Chemotherapeutic agents) と組み合わせた化合物の有効性。

標準的な化学療法剤、例えば5-フルオロウラシル、カルボプラチン、ダカルバジン、ゲフィチニブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、SN-38、テモゾロマイド、またはビンブラスチンと組み合わせた本発明の化合物、例えば式Iの化合物について、ヒト腫瘍細胞を殺傷するそれらの有効性を評価することができる。該アッセイは当該技術分野で周知であり、例えば、米国特許出願第11/473,347号に記載されており、その開示は該アッセイに関するため参照することによって本明細書に援用される。

20

【0292】

錯体のさらなる特徴は、改善された性質を証明するために用いられてよく、例えば、酵素のない人工胃液 (SGF) および人工腸液 (SIF) 中での化合物またはその類似の製剤の結晶形態と比較した、同様に製造された実質的に非晶質のクエン酸塩錯体またはその製剤の固有の溶解率の比較に用いられてよい。試験サンプルのペレットを適切な液体に溶解し、時間の関数としてのUV吸光度を254nm (SGF) または310nm (SIF) で測定し、プロットする。

【0293】

本明細書で引用されている全ての特許および他の参考文献は、本発明が属する当業者の技術水準を示しており、各参考文献がその全体において個別に参照することによって援用されていると同程度まで、いずれかの表および図面を含むそれらの全体において参照することによって援用される。

30

【0294】

当業者であれば、本発明は、言及されている結果および利点、ならびにその固有のものを得るように十分に適応されていることを容易に理解できるであろう。現時点の代表的な好ましい実施態様として本明細書に記載されている方法、変異 (variances)、および組成物は、例として示されているものであり、本発明の範囲を限定する意図はない。その変化および他の使用が当業者に成されるであろうが、これらは特許請求の範囲によって定義される本発明の精神の範囲内に包含される。

【0295】

本明細書に説明のために記載されている本発明は、本明細書で具体的に開示されていないいずれかの要素 (element or elements)、限定 (limitation or limitations) の非存在下で適切に実施されてもよい。それゆえ、例えば、本明細書の各場合において、用語「を含む」、「から本質的になる」および「からなる」のいずれかは、その他2つの用語のいずれかと交換されてよい。それゆえ、該用語の1つを用いている本発明の実施態様について、本発明はこれらの用語の1つがこれらの用語の別のものと交換された別の実施態様も含む。各実施態様では、用語はそれらの確立された意味を有する。それゆえ、例えば、1つの実施態様は一連のステップ「を含む」方法を包含してよく、別の実施態様は同一のステップ「から本質的になる」方法を包含するであろうし、第三の実施態様は同一のステップ「からなる」方法を包含するであろう。利用されている用語および表現は、記載の用

40

50

語として用いられ、限定の用語として用いられているのではなく、該用語および表現の使用は、示され、記載された特徴またはその部分のいずれかの均等物を排除する意図はなく、様々な修正が請求項に係る本発明の範囲内に含まれうるということが認識されるであろう。それゆえ、本発明は好ましい実施態様および任意の特徴によって具体的に開示されているが、本明細書に開示されている概念の修正およびバリエーションが当業者によって用いられてよく、該修正およびバリエーションは添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれると考えられることが理解されるべきである。

【0296】

さらに、本発明の特徴または態様がマーカッシュグループまたは他の代替となるグループ分けの観点で記載されている場合、当業者であれば、本発明はそれによってマーカッシュグループまたは他のグループのいずれか個々のメンバーまたはメンバーのサブグループの観点でも記載されていることが認識できるであろう。

10

【0297】

さらに、反対の表示をしない限り、実施態様について様々な数値が提供されている場合、ある範囲のエンドポイントとしていずれか2つの異なる値を取ることによって付加的な実施態様が記載される。該範囲も、記載されている発明の範囲内に含まれる。

【0298】

それゆえ、付加的な実施態様は、本発明の範囲内に含まれ、下記の特許請求の範囲内に含まれる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/57293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/90; A61K 31/519 (2010.01) USPC - 514/265.1 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/265.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/256, 258.1, 427 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Electronic Database Searched: PUBWEST (PGPUB, EPAB, JPAB, USPT). Search Terms Used pyrimidine\$ near4 \$pyrrolo, \$benzene sulfonamide, trifluoromethylbenzene sulfonamide, benzenesulfonamide, head injury, spinal cord injury, acute pain, chronic pain, cancer-related pain, migraine, atherosclerosis, reperfusion injury, psoriasis, eczema, arthritis, aut		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2008/0167338 A1 (Spevak et al.) 10 July 2008 (10.07.2008) entire document especially para [0009]-[0012]	1-9, 17, 23-24, 31, 39-40
Y	US 5,958,930 A (Gangjee) 28 September 1999 (28.9.1999) especially figure 1 and 2	1-9, 17, 23-24, 31, 39-40
Y	US 2009/0076046 A1 (Zhang et al.) 19 March 2009 (19.03.2009) especially para [1140], scheme 21	39-40
P/X	US 2009/0286783 A1 (Ibrahim et al.) 19 November 2009 (19.11.2009) entire document	1-9, 17, 23-24, 31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 January 2011 (09.01.2011)		Date of mailing of the international search report 25 JAN 2011
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AUS 10/57293

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 10-16, 18-22, 25-30 and 32-38
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
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 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
	A 6 1 P 21/00	
	A 6 1 P 5/00	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, I D, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO , NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100176474

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 プラバ・エヌ・イブラヒム

アメリカ合衆国 9 4 0 4 0 カリフォルニア州マウンテン・ビュー、ルービッチ・ドライブ 3 3 8 0 番

- (72)発明者 ウェイン・スピバック
アメリカ合衆国 9 4 7 0 8 カリフォルニア州バークレー、キャンパス・ドライブ 1 5 8 5 番
- (72)発明者 ハンナ・チョ
アメリカ合衆国 9 4 6 1 9 カリフォルニア州オークランド、テラベラ・プレイス 4 3 6 3 番
- (72)発明者 ソンギュアン・シ
アメリカ合衆国 9 4 5 5 5 カリフォルニア州フレモント、オセロ・ドライブ 4 3 4 7 番
- (72)発明者 チャオ・ジャン
アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州モラガ、スプリングフィールド・プラザ 3 9 7 番
- (72)発明者 ジャン・イン
アメリカ合衆国 9 4 5 3 8 カリフォルニア州フレモント、レッド・ホーク・テラス 3 9 2 0 1 番、
ナンバーエイ 2 0 4

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF02 GG01 HH01 HH02 HH03 HH04
4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH02 HH03 HH04 HH08 JJ02
JJ03 JJ07 KK04 LL01 PP03 PP04 PP07 QQ05
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 MA01 MA04 MA13 MA17 MA23
MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA44 MA52 MA56 MA57 MA59
MA60 MA63 MA66 NA14 ZA01 ZA02 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16
ZA36 ZA37 ZA45 ZA54 ZA59 ZA66 ZA70 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35