(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2007-513184
(P2007-513184A)
(43)公表日　平成19年5月24日(2007.5.24)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 241/44	(2006.01)	C07D 241/44	CSP	4C063
A61K 31/498	(2006.01)	A61K 31/498		4C086
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12		
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377		
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 417/12		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 72 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-542853 (P2006-542853)
(86)(22)出願日　平成16年12月3日 (2004.12.3)
(85)翻訳文提出日　平成18年7月25日 (2006.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/040777
(87)国際公開番号　WO2005/056547
(87)国際公開日　平成17年6月23日 (2005.6.23)
(31)優先権主張番号　60/526,843
(32)優先日　平成15年12月4日 (2003.12.4)
(33)優先権主張国　米国(US)

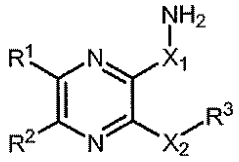
(71)出願人　598032106
バーテックス　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
ＶＥＲＴＥＸ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ　ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９－４２４２，　ケンブリッジ，　ウェーバリー　ストリート　１３０
１３０ Ｗａｖｅｒｌｙ Ｓｔｒｅｅｔ，Ｃａｍｒｉｄｇｅ，Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ ０２１３９－４２４２，Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】プロテインキナーゼのインヒビターとして有用なキノキサリン

(57)【要約】
本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用なピラジン誘導体に関する。本発明はまた、上記化合物を含む薬学的に受容可能な組成物、および各種の疾患、状態、または障害の処置におけるこの組成物の使用方法を提供する。本発明の化合物、およびその薬学的に受容可能な組成物は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。ある実施形態において、これらの化合物は、ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３、プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



Ｉ

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで、
R^1およびR^2はそれぞれ独立して、ハロゲンまたは－Ｌ－Ｒ’であり；あるいはR^1およびR^2は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員もしくは６員の単環式アリール環；または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する５員、６員、もしくは７員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環を形成し、ここで一緒になったR^1およびR^2によって形成された任意の環は、１つ以上の置換可能な炭素原子または窒素原子において、Ｑ－R^Xのｎ回の独立した出現で必要に応じて置換され、ここで、ｎは０～５であり；
Ｌは、結合であるか、または必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキリデン鎖であり、Ｌの２個までの隣接しないメチレン単位は、必要に応じて、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＮＲＮＲ－、－ＮＲＮＲＣ（Ｏ）－、－ＮＲＣ（Ｏ）－、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＮＲSO_2－、－SO_2ＮＲ－、－ＮＲSO_2ＮＲ－、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ－によって独立して置換され；
Ｒの各出現は、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}脂肪族基から独立して選択され；Ｒ’の各出現は、独立して、水素、またはC_{1-8}脂肪族；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３員～７員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系から選択される、必要に応じて置換された基であり、あるいはＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２回の出現は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３員～８員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環を形成し；
Ｑの各独立した出現は、結合であるか、あるいはＱの２個までのメチレン単位が必要に応じて－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＮＲ－、－CO_2－、－ＯＣ（Ｏ）－、－ＮＲCO_2－、－Ｏ－、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＮＲＮＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＮＲ－、－SO_2ＮＲ－、または－ＮＲSO_2－によって置換されたC_1－C_6アルキリデン鎖であり；そしてR^Xの各出現は、独立して、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、またはＣＮであり；
X_1は、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、またはＣ＝ＮＲであり；
X_2は、ＮＲ、Ｓ、Ｏ、または$C(R)_2$であり；そして
R^3は：C_{1-6}脂肪族；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有す

る、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系から選択される、必要に応じて置換された基であり、ここでR^3は、Ｚ－R^Yのｍ個の独立した出現で必要に応じて置換され、ここで、ｍは０～５であり；Ｚの各独立した出現は、結合であるか、またはC_1－C_6アルキリデン鎖であり、ここでＺの２個までのメチレン単位は、必要に応じて、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＮＲ－、－CO_2－、－ＯＣ（Ｏ）－、ＮＲＣ（Ｏ）Ｏ－、－Ｏ－、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＮＲＮＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＮＲ－、－SO_2ＮＲ－、または－ＮＲSO_2－によって置換され；R^Yの各出現は、独立して、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、またはＣＮであり；

ただし：

ａ）X_1がＣＯであるとき、R^2は、Ｃ（Ｓ）NH_2またはＣＮではなく；

ｂ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであり、R^2が３，４－ＯＭｅ－フェニルであるとき、R^3は、ｎ－ブチルではなく；

ｃ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^1およびR^2は、両方が水素ではなく；

ｄ）X_1がSO_2であり、X_2がＯであるとき、R^1およびR^2は、両方が水素ではなく；

ｅ）R^1およびR^2の両方が水素であり、X_1がＣＯであり、X_2がSO_2またはＮＨであるとき、R^3は、非置換のベンジル、フェニル、またはシクロヘキシルではなく；

ｆ）R^1およびR^2がそれぞれメチルであるとき：

ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換シクロヘキシルまたは非置換ベンジルではなく；そして

ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換ベンジルではなく；

ｇ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換フェニルであるとき：

ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、置換フリル、２－Ｃｌ－フェニル、３，５－ジメチル－２－ベンゾフラニル、３，７－ジメチル－２－ベンゾフラニル、または４－ＯＭｅ－フェニルではなく；

ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、２，４－ジクロロ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、４－Ｍｅ－フェニル、または非置換フェニル、シクロヘキシル、またはベンジルではなく；そして

ｉｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＣＨＯＨであるとき、R^1は、非置換フェニルまたは－ＣＨＯＨCH_2ＯＨではなく；

ｈ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換シクロヘキシルであるとき：

ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換フェニルではなく；そして

ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換のベンジルまたはシクロヘキシルではなく；そして

ｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－Ｍｅ－フェニルであり、X_1はＣＯであり、X_2はＮＨであるとき、R^3は、ｎ－ヘキシル、ｎ－ブチル、ｎ－プロピル、または－CH_2ＣＨ＝CH_2ではない、

化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項２】

請求項１に記載の化合物であって、

ａ）X_1がＣＯであるとき、R^2は、Ｃ（Ｓ）NH_2またはＣＮではなく；

ｂ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであり、R^2が３，４－ＯＭｅ－フェニルであるとき、R^3は、ｎ－ブチルではなく；

ｃ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^1およびR^2は両方が水素ではな

く；
ｄ）X_1がSO_2であり、X_2がＯであるとき、R^1およびR^2は両方が水素ではなく；
ｅ）R^1およびR^2の両方が水素であり、X_1がＣＯであり、X_2がSO_2またはＮＨであるとき、R^3は、非置換のベンジル、フェニル、またはシクロヘキシルではなく；
ｆ）R^1およびR^2がそれぞれメチルであるとき：
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換シクロヘキシルまたは非置換ベンジルではなく；そして
ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換ベンジルではなく；
ｇ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換フェニルであるとき：
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＣＨであるとき、R^3は、非置換フェニルまたはＯＨではなく；
ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、メチル、非置換フェニル、置換フリル、２－Ｃｌ－フェニル、３，５－ジメチル－２－ベンゾフラニル、３，７－ジメチル－２－ベンゾフラニル、または４－ＯＭｅフェニルではなく；
ｉｉｉ）Ｘがｃｏであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、メチル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）、非置換フェニル、シクロヘキシル、ベンジル、置換ベンゾフラニル、２，４－ジクロロ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、または４－Ｍｅ－フェニルではなく；
ｉｖ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＭｅであるとき、R^3は、メチルではなく；
ｖ）X_1がＣＯであり、X_2がＯであるとき、R^3は、メチルではなく；
ｖｉ）X_1がＣＯであり、X_2はＣＨＯＨであるとき、R^1は、非置換フェニルまたは－ＣＨＯＨＣH_2ＯＨではなく；
ｈ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換シクロヘキシルであるとき：
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換フェニルではなく；そして
ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換のベンジルまたはシクロヘキシルではなく；
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき：
ｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－Ｍｅ－フェニルであるとき、R^3は、ｎ－ヘキシル、ｎ－ブチル、ｎ－プロピル、－CH_2ＣＨ＝CH_2、－ＣＨ＝Ｎ－CH_2ＣＨ＝CH_2、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲではなく、ここでＲは、ＨまたはC_{1-3}アルキルであり；
ｉｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６－ＮＨＡｃ－７－Ｍｅ－フェニルであるとき、R^3は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3ではなく；
ｉｉｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－ＯＭｅ－フェニルであるとき、R^3は、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨあるいはＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）ではなく；
ｉｖ）R^1およびR^2が、一緒になって、置換ピリミジンであるとき、R^3は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3ではなく；
ｊ）X_1がＣＯであり、X_2がＯであるとき：
ｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－Ｃｌ－フェニルであるとき、R^3は、メチルまたは－CH_2ＣＨ＝CH_2ではなく；
ｉｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６－NO_2－７－Ｆ－フェニルであるとき、R^3は、メチルではない、
化合物。
【請求項３】
R^1およびR^2がそれぞれ独立して、ハロゲンまたは－Ｌ－Ｒ’である、請求項１また

は請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

請求項１または請求項２に記載の化合物であって、R^1およびR^2がそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、あるいはC_{1-6}アルキル、アリール、アリール（C_{1-6}）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）、ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、－SO_2Ｒ’、または－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$より選択される、必要に応じて置換された基である、化合物。

【請求項５】

請求項１または請求項２に記載の化合物であって、R^1およびR^2がそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、－ＣＯＯＨ、NH_2、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－ＣＯ（C_1－C_4アルキル）、－$CONH_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯCH_3、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－ＮＨＣＯCH_3、－SO_2（C_1－C_4アルキル）、－SO_2NH_2、－SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、あるいはC_1－C_4アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、またはベンジルオキシより選択される、必要に応じて置換された基である、化合物。

【請求項６】

請求項１または請求項２に記載の化合物であって、R^1およびR^2が、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員もしくは６員の単環式アリール環、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員、６員、７員もしくは８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環を形成する、化合物。

【請求項７】

請求項１または請求項２に記載の化合物であって、R^1およびR^2が、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員もしくは６員の単環式アリール環を形成する、化合物。

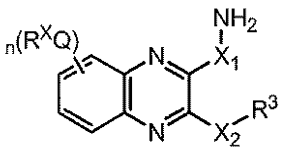
【請求項８】

請求項１または請求項２に記載の化合物であって、R^1およびR^2が、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された６員の単環式アリール環を形成する、化合物。

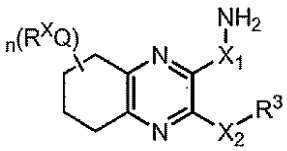
【請求項９】

請求項１または請求項２に記載の化合物であって、R^1およびR^2が、一緒になって環を形成し、そして化合物が、以下の構造：

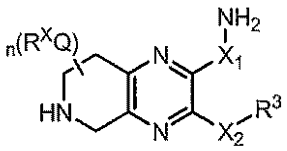
【化２】



I-A

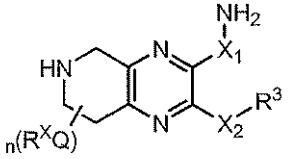


I-B

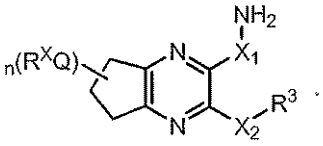


I-C

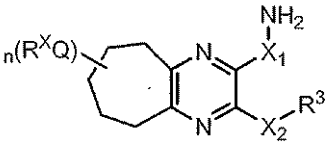
【化３－１】



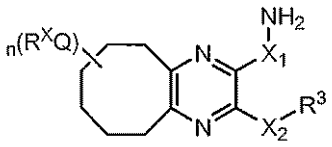
I-D



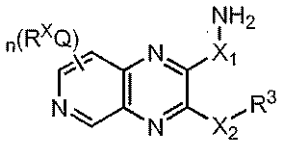
I-E



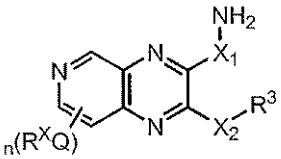
I-F



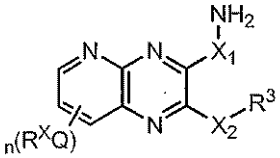
I-G



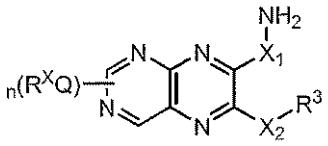
I-H



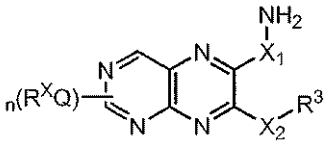
I-I



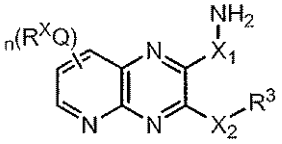
I-J



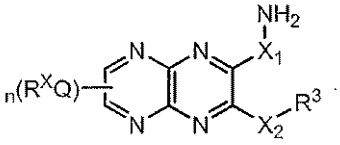
I-K



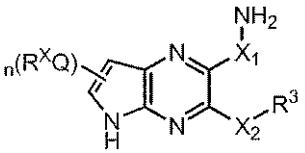
I-L



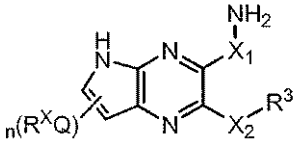
I-M



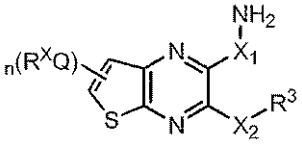
I-N



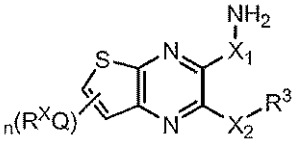
I-O



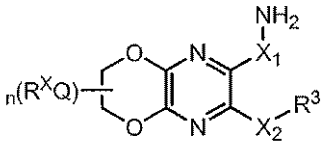
I-P



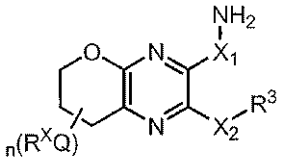
I-Q



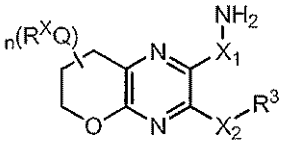
I-R



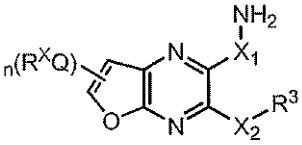
I-S



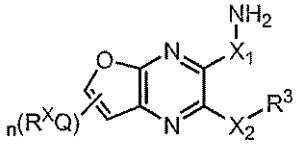
I-T



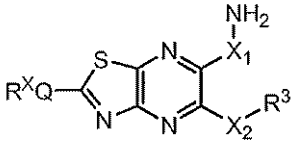
I-U



I-V

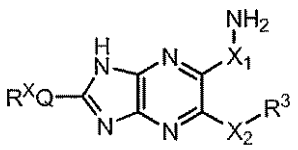


I-W

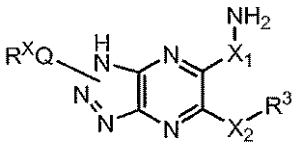


I-X

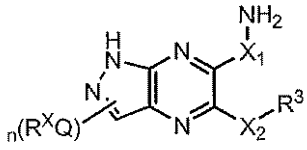
【化３－２】



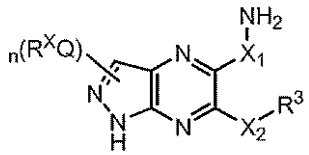
I-Y



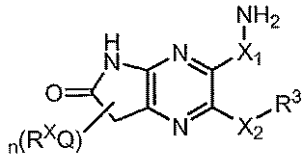
I-Z



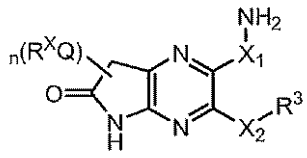
I-AA



I-BB



I-CC



I-DD

の１つを有する、化合物。

【請求項１０】

化合物が、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｈ、Ｉ－Ｉ、Ｉ－Ｊ、Ｉ－Ｋ、Ｉ－Ｌ、Ｉ－Ｍ、またはＩ－Ｎを有する、請求項９に記載の化合物。

【請求項１１】

化合物が式Ｉ－Ａを有する、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１２】

請求項１、２または１１のいずれか１項に記載の化合物であって、ｎが０～４であり、Ｑ－R^Xの各出現は、存在する場合、独立して、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、あるいはC_{1-4}アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、３～１０個の原子を有するシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$－、－ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、－ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$より選択される、必要に応じて置換された基である、化合物。

【請求項１３】

請求項１２に記載の化合物であって、Ｑ－R^Xの各出現は、存在する場合、独立して、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、あるいはC_{1-4}アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$－、－ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、－ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、または－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$より選択される、必要に応じて置換された基である、化合物。

【請求項１４】

ｎが０である、請求項１２に記載の化合物。

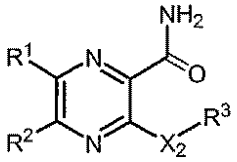
【請求項１５】

ｎが１である、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１６】

請求項１、２または１１のいずれか１項に記載の化合物であって、ｎが０、１、または２であり、Ｑ－R^Xの各出現は、存在する場合、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$$OCH_3$、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－$OCH_3$、－$OCH_2CH_3$、－$OCH_2CH_2CH_3$、－$OCH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－$SO_2NH_2$－、－ＮＨＣＯ（ピリジル）、－ＮＨ$CONH_2$、－$NH_2$、－ＮＨＣＯ（$CH_2$）Ｎ（$CH_2$）$_2$、－ＮＨＣＯ（$CH_2$）Ｎ$H_2$、あるいはピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌ）、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｙｌ）、モルホリノ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、またはピロールより選択される、必

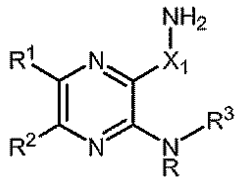
要に応じて置換された基である、化合物。
【請求項１７】
請求項１６に記載の化合物であって、Ｑ－R^Xの各出現は、存在する場合、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$$OCH_3$、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－$OCH_3$、－$OCH_2CH_3$、－$OCH_2CH_2CH_3$、－$OCH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH_2OH$、－$NHCOCH_3$、－$SO_2NH_2$、－ＮＨＣＯ（ピリジル）、－$NHCONH_2$、－$NH_2$、－ＮＨＣＯ（$CH_2$）Ｎ（$CH_2$）$_2$、または－ＮＨＣＯ（$CH_2$）$NH_2$である、化合物。
【請求項１８】
請求項１６に記載の化合物であって、Ｑ－R^Xの各出現は、存在する場合、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌ）、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｙｌ）、モルホリノ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、またはピロールより選択される、必要に応じて置換された基である、化合物。
【請求項１９】
請求項１または２に記載の化合物であって、一緒になったR^1およびR^2によって形成された環上の任意の置換可能な窒素原子が、水素によって、あるいはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$より選択される、必要に応じて置換された基によって置換される、化合物。
【請求項２０】
請求項１９に記載の化合物であって、一緒になったR^1およびR^2によって形成された環上の任意の置換可能な窒素原子は、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－CH_2OH、－SO_2（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－SO_2NH_2、SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、あるいは必要に応じて置換されたフェニルまたはベンジルによって置換される、化合物。
【請求項２１】
X_1が、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、またはＣ＝ＮＲである、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項２２】
X_1が、Ｃ＝ＯまたはSO_2である、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項２３】
X_1が、Ｃ＝Ｏであり、化合物が構造：
【化４】



II.

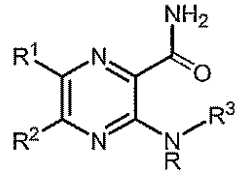
を有する、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項２４】
X_2が、ＮＲ、Ｓ、Ｏ、またはＣ（Ｒ）$_2$である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項２５】
X_2が、ＮＲまたはＣ（Ｒ）$_2$である、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項２６】
X_2が、ＮＲであり、化合物が構造：
【化５】



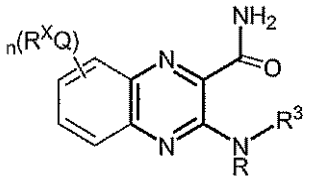
III.

を有する請求項１または２に記載の化合物。
【請求項２７】
X_1がＣ＝Ｏであり、X_2がＮＲであり、化合物が構造：
【化６】



IV.

を有する、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項２８】
X_1がＣ＝Ｏであり、X_2はＮＲであり、化合物が構造：
【化７】



I-A-i.

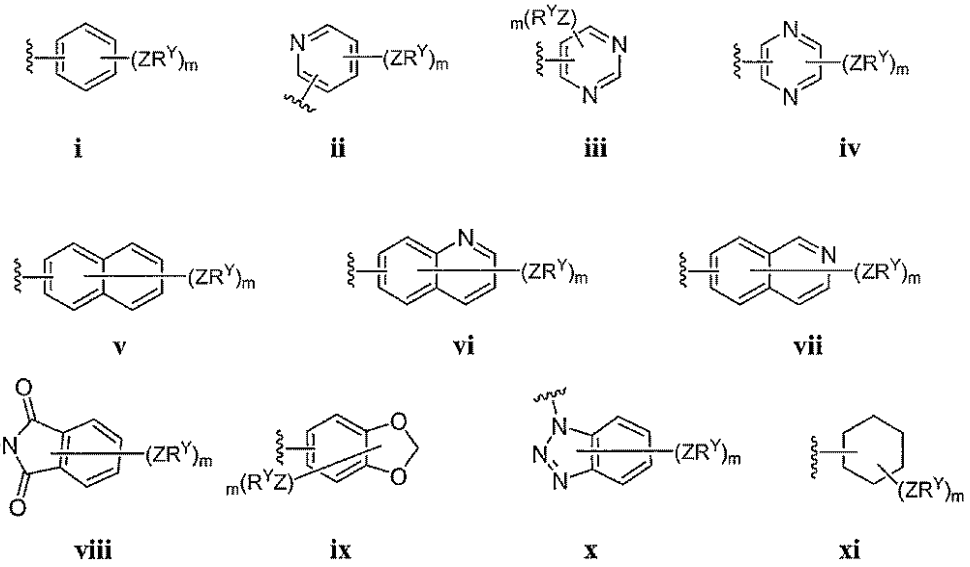
を有する、請求項１１に記載の化合物。
【請求項２９】
請求項１、２、１１、または２８に記載の化合物であって、R^3が、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系である、化合物。
【請求項３０】
請求項１、２、１１、または２８のいずれか１項に記載の化合物であって、R^3が、必要に応じて置換されたＣ$_{1-6}$脂肪族基であり、該Ｃ$_{1-6}$脂肪族基が、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個の

ヘテロ原子を有する、８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系によって、必要に応じて置換される、化合物。

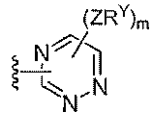
【請求項３１】

請求項２９または３０に記載の化合物であって、前記窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；前記窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは前記窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系が、以下の基：

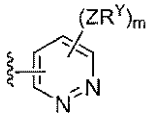
【化８－１】



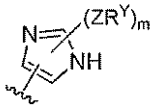
【化８－２】



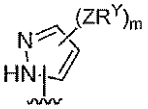
xii



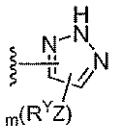
xiii



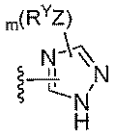
xiv



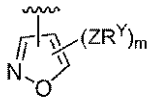
xv



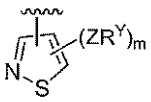
xvi



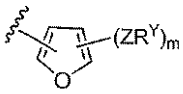
xvii



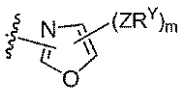
xviii



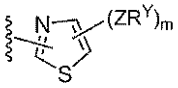
xix



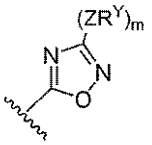
xx



xxi



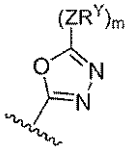
xxii



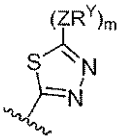
xxiii



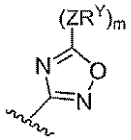
xxiv



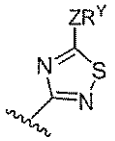
xxv



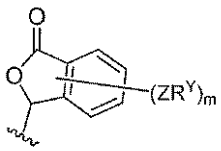
xxvi



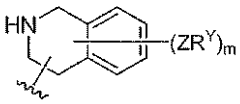
xxvii



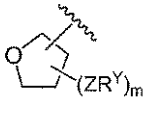
xxviii



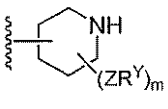
xxix



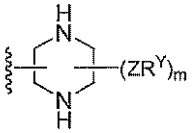
xxx



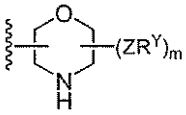
xxxi



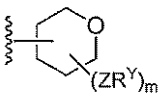
xxxii



xxxiii

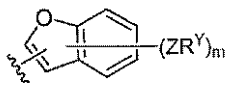


xxxiv

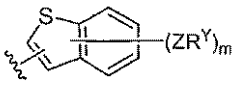


xxxv

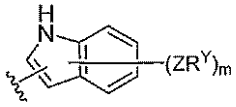
【化８－３】



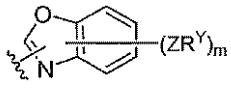
xxxvi



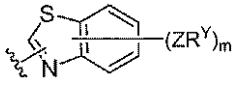
xxxvii



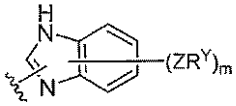
xxxviii



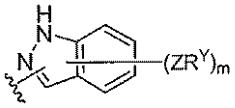
xxxix



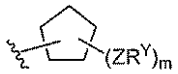
xL



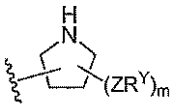
xLi



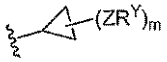
xLii



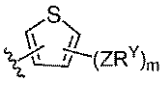
xLiii



xLiv



xLv



xLvi.

の１つより選択される、化合物。

【請求項３２】

請求項３１に記載の化合物であって、R^3が、ｉ、ｉｉ、ｘｘｘｉｘ、ｘＬ、ｘＬｉ、またはｘＬｉｉより選択される、必要に応じて置換された基である、化合物。

【請求項３３】

請求項３１に記載の化合物であって、R^3が、必要に応じて置換されたフェニル基（ｉ）である、化合物。

【請求項３４】

請求項１、２、１１、または２８のいずれか１項に記載の化合物であって、Ｚが結合であるか、あるいは必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキリデン鎖であり、ここで、１個または２個の非隣接メチレン単位が、－Ｏ－、－ＮＲ－、－Ｓ－、－SO_2－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＯ－によって必要に応じて独立に置換され、R^Yが、Ｒ’またはハロゲンである、化合物。

【請求項３５】

請求項１、２、１１、または２８のいずれか１項に記載の化合物であって、ZR^Yの各出現は、存在する場合、独立して、－C_{1-3}アルキル、－Ｏ（C_{1-3}アルキル）、－ＯＨ、－Ｓ（C_{1-3}アルキル）、－ＳＨ、CF_3、－OCF_3、－SCF_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－ＣＮ、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＲ’、－Ｏ（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ）（Ｒ’）、－Ｏ（CH_2）Ｎ（Ｒ）（Ｒ’）、－ＣＯＮ（Ｒ）（Ｒ’）、－ＮＲＣＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）ＯＲ’、－Ｎ（Ｒ）（Ｒ’）、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ）（Ｒ’）、－（CH_2）Ｎ（Ｒ）（Ｒ’）、－SO_2Ｎ（Ｒ）（Ｒ’）、－ＮＲSO_2Ｒ’、あるいはピロリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌ）、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリジルより選択される、必要に応じて置換された基である、化合物。

【請求項３６】

請求項１、２、１１、または２８のいずれか１項に記載の化合物であって、R^3基中の任意の置換可能な窒素原子が、水素、あるいはC_{1-6}アルキル、アリール、アリール（C_{1-6}）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$より選択される、必要に応じて置換された基によって置換される、化合物。

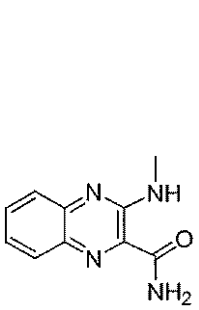
【請求項３７】

請求項３６に記載の化合物であって、任意の置換可能な窒素原子が、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（C_1－C_4アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＯ（C_1－C_4アルキル）、－CH_2OH、－SO_2（C_1－C_4アルキル）、－SO_2NH_2、$SO_2N(CH_3)_2$、あるいは必要に応じて置換されたフェニルまたはベンジルによって置換される、化合物。

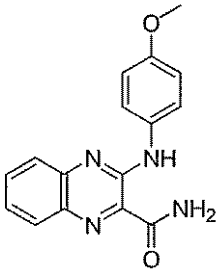
【請求項３８】

化合物であって、以下：

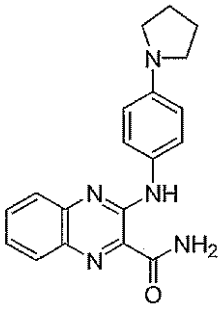
【化９－１】



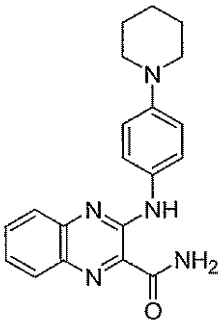
I-1



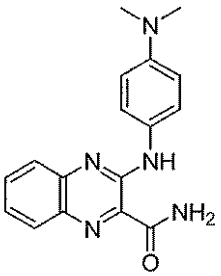
I-2



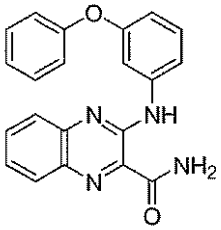
I-3



I-4

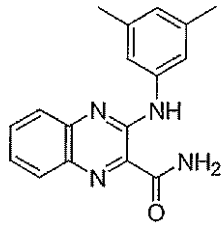


I-5

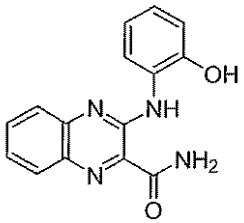


I-6

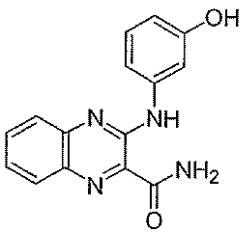
【化９－２】



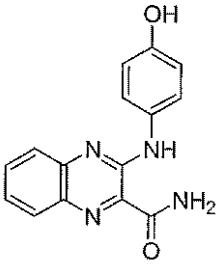
I-7



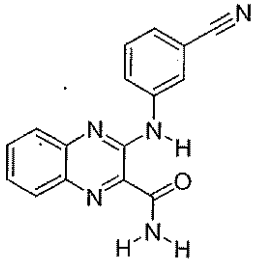
I-8



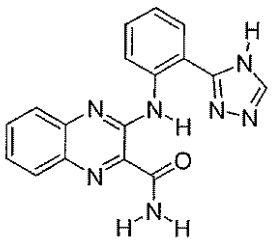
I-9



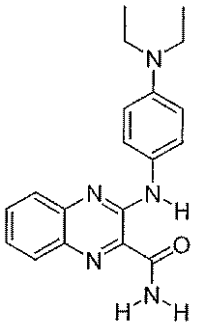
I-10



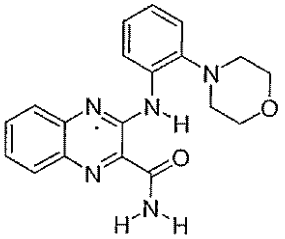
I-11



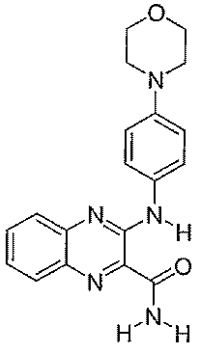
I-12



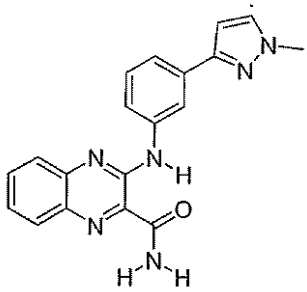
I-13



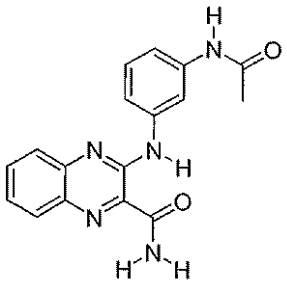
I-14



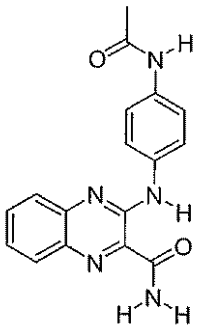
I-15



I-16

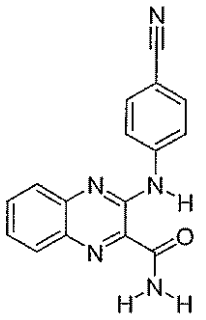


I-17

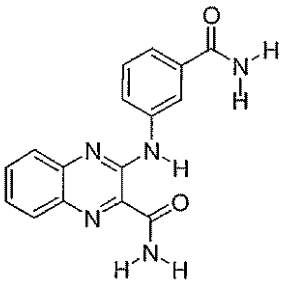


I-18

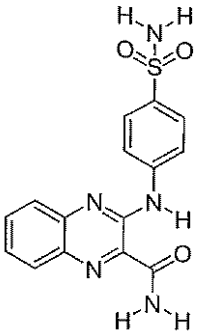
【化９－３】



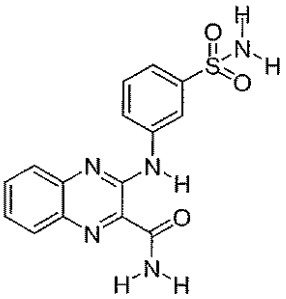
I-19



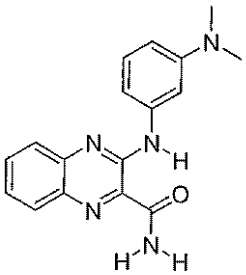
I-20



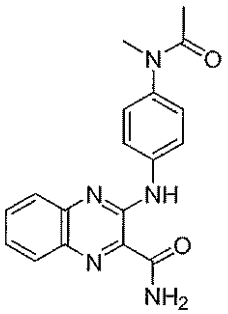
I-21



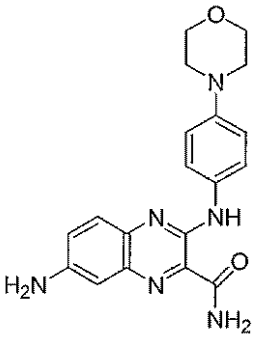
I-22



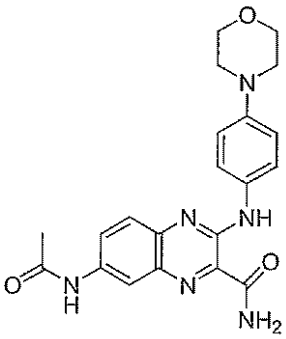
I-23



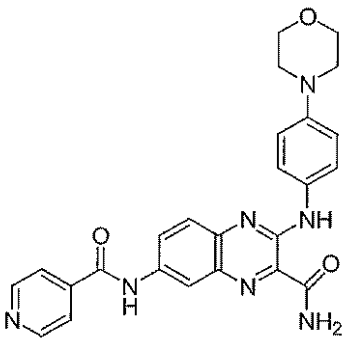
I-24



I-25

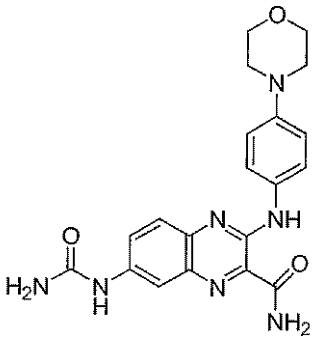


I-26

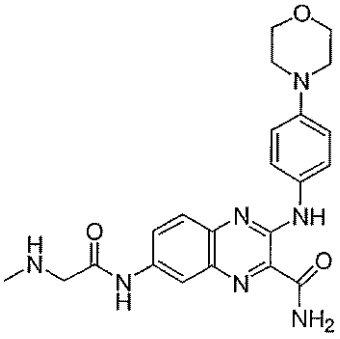


I-27

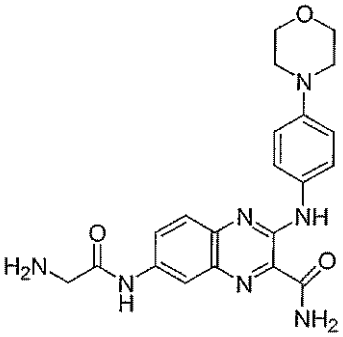
【化９－４】



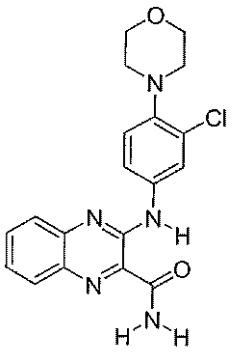
I-28



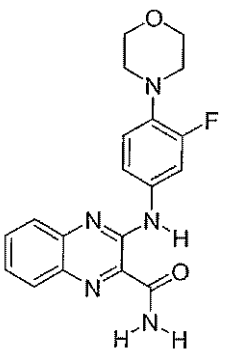
I-29



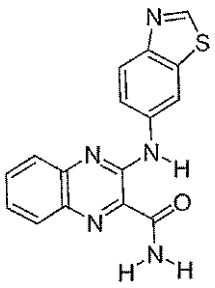
I-30



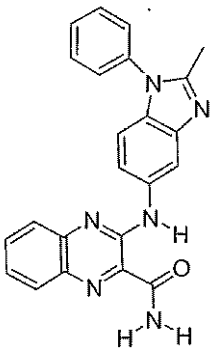
I-31



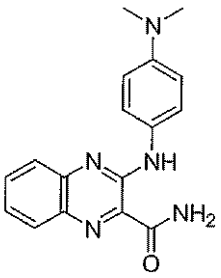
I-32



I-33

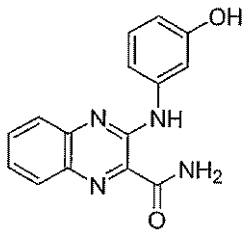


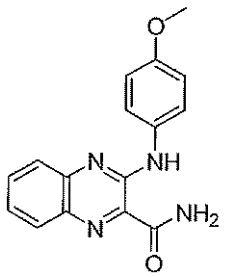
I-34

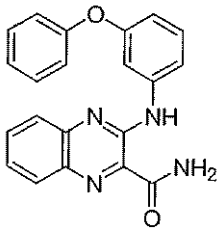


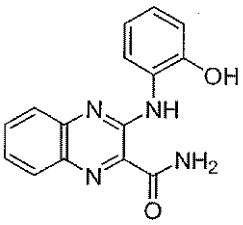
I-35

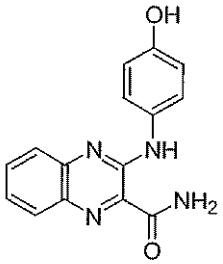
【化９－５】

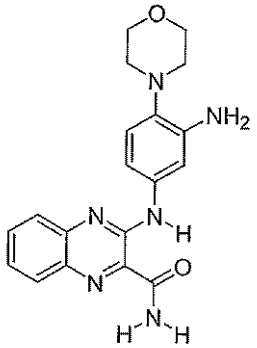

I-36

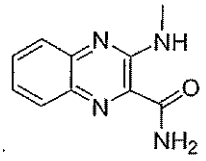

I-37

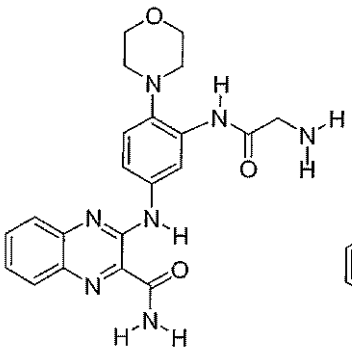

I-38

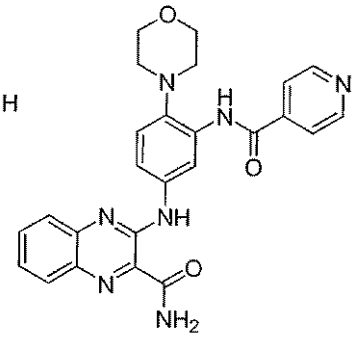

I-39


I-40

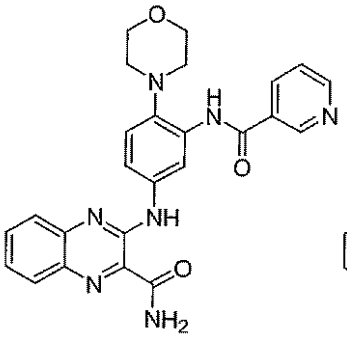

I-41

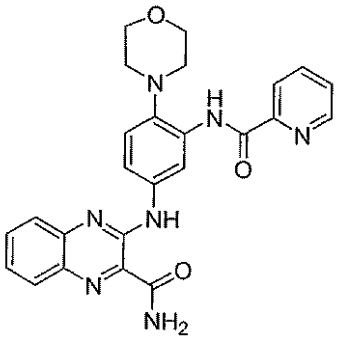

I-42

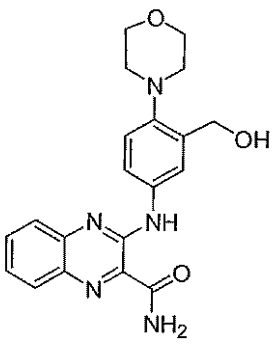

I-43


I-44

【化９－６】


I-45


I-46


I-47

より選択される、化合物。

【請求項３９】

有効量の請求項１または請求項２に記載の化合物、および薬学的に受容可能な担体、ア

ジュバント、またはビヒクルを含む、薬学的に受容可能な組成物。
【請求項４０】
請求項３９に記載の組成物であって、前記化合物が、ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３プロテインキナーゼ活性を検出可能に阻害する量で存在する、組成物。
【請求項４１】
請求項３９に記載の組成物であって、化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、あるいは免疫不全障害を処置するための薬剤より選択される治療剤をさらに含む、組成物。
【請求項４２】
（ａ）患者；または
（ｂ）生体サンプル；
においてＳＹＫキナーゼ活性、ＪＡＫ－３キナーゼ活性、またはＧＳＫ－３キナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法は、
ａ）請求項３９に記載の組成物；または
ｂ）請求項１に記載の化合物；
を該患者に投与するか、または該生体サンプルに接触させる工程を包含する、方法。
【請求項４３】
前記方法が、ＳＹＫ活性を阻害する工程を包含する、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
増殖性障害、心疾患、神経変性障害、自己免疫障害、器官移植に関連する状態、炎症性障害、または免疫媒介性障害から選択される状態の疾患の重症度を処置または軽減する方法であって、以下：
ａ）請求項３９に記載の組成物；または
ｂ）請求項１に記載の化合物；
を患者に投与する工程を包含する、方法。
【請求項４５】
請求項４４に記載の方法であって、以下:
化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、あるいは免疫不全障害を処置するための薬剤
より選択されるさらなる治療剤を前記患者に投与する、さらなる工程を包含し：
該さらなる治療剤が、処置されるべき疾患に対して適切であり；そして
該さらなる治療剤が、前記組成物と共に単回投薬形態としてか、または該組成物とは別に複数回投薬形態の一部として投与される；
方法。
【請求項４６】
請求項４４に記載の方法であって、前記疾患または障害が、アレルギーまたはＩ型過敏症反応、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、ＡＩＤＳ関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ、ルー・ゲーリグ病）、多発性硬化症（ＭＳ）、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流／虚血、脳卒中、禿頭症、移植拒絶、対宿主性移植片病、慢性関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、ならびに固形悪性疾患および白血病およびリンパ腫のような血液悪性疾患である、方法。
【請求項４７】
前記疾患または障害が喘息である、請求項４４に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の技術分野）
本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関するものである。本発

明の化合物を含む薬学的に受容可能な組成物および各種の障害の処置における組成物の使用方法も提供する。

【背景技術】

【０００２】

（発明の背景）

新たな治療剤の追求は、疾患に関連する酵素および他の生体分子の構造のより良き理解によって近年、大きく支援されてきた。広範囲に及ぶ研究の主題である酵素の１つの重要なクラスは、プロテインキナーゼである。

【０００３】

プロテインキナーゼは、細胞内の各種のシグナル伝達プロセスの制御に関与する、構造的に関連した酵素の大規模なファミリを構成する（非特許文献１を参照）。プロテインキナーゼは、共通の先祖遺伝子から、その構造および触媒機能の保護のために進化したと考えられている。ほぼすべてのキナーゼは、同様の２５０～３００のアミノ酸触媒ドメインを含有する。キナーゼは、それらがホスホリル化する基質によってファミリに分類できる（たとえばタンパク質－チロシン、タンパク質－セリン／トレオニン、脂質など）。一般にこれらのキナーゼファミリそれぞれに対応する配列モチーフが同定されてきた（たとえば、非特許文献２；非特許文献３；非特許文献４；非特許文献５；非特許文献６を参照）。

【０００４】

一般にプロテインキナーゼは、シグナル伝達経路に関与する、ヌクレオシドトリホスフェートからタンパク質受容体までのリン酸基転移を実施することによって、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのホスホリル化イベントは、標的タンパク質生物機能を調節または制御できる分子オン／オフスイッチとして作用する。これらのホスホリル化イベントは、各種の細胞外および他の刺激に反応して最終的に誘発される。そのような刺激の例は、環境的および化学的ストレスシグナル（たとえば浸透圧衝撃、熱ショック、紫外線照射、細胞内毒素、およびH_2O_2）、サイトカイン（たとえばインターロイキン－１（ＩＬ－Ｉ）および腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）、および増殖因子（たとえば顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）、および線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ））を含む。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモン分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、および細胞サイクルの調節に関連する１つ以上の細胞反応に影響を及ぼす。

【０００５】

多くの疾患は、上述のようなプロテインキナーゼ媒介性イベントによって誘発された異常な細胞反応に関連している。これらの疾患は、これに限定されるわけではないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経および神経変性疾患、癌、心臓血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、およびホルモン関連疾患を含む。したがって、治療剤として有効であるプロテインキナーゼ阻害材を発見するために、医薬品化学における実質的な努力があった。

【０００６】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３（ＧＳＫ－３）は、異なる遺伝子によってそれぞれコード化されるαおよびβアイソフォームより成るセリン／トレオニンプロテインキナーゼである［非特許文献７；および非特許文献８］。ＧＳＫ－３は、糖尿病、アルツハイマー病、ＣＮＳ障害、たとえば躁うつ病および神経変性疾患、ならびに心筋細胞肥大を含む各種疾患に関与してきた［特許文献１および特許文献２；ならびに非特許文献９］。これら疾患は、ＧＳＫ－３が役割を果たす、ある細胞シグナル伝達経路の異常動作に関連している。ＧＳＫ－３が多数の制御タンパク質の活性をホスホリル化および調節することが見出されている。これらのタンパク質は、グリコーゲン合成に必要な律速酵素であるグリコーゲンシンターゼ、微小管関連タンパク質Ｔａｕ、遺伝子転写因子β－カテニン、翻訳開始因子ｅ１Ｆ２Ｂはもちろんのこと、ＡＴＰシトレートリアーゼ、アキシン、熱ショック因子－１、ｃ－Ｊｕｎ、ｃ－ｍｙｃ、ｃ－ｍｙｂ、ＣＲＥＢ、およびＣＥＰＢαを含む

。これらの多様なタンパク質標的は、細胞代謝、増殖、分化、および発生の多くの側面にＧＳＫ－３を関係させている。

【０００７】

ＩＩ型糖尿病の処置に関連するＧＳＫ－３媒介性経路において、インスリン誘発シグナル伝達は、細胞グルコース摂取およびグリコーゲン合成を引き起こす。この経路に従って、ＧＳＫ－３は、インスリン誘発シグナルの負の制御因子である。通常、インスリンの存在は、ＧＳＫ－３媒介性ホスホリル化の阻害およびグリコーゲンシンターゼの活性解除を引き起こす。ＧＳＫ－３の阻害は、グリコーゲン合成およびグルコース摂取の上昇をもたらす［非特許文献１０；非特許文献１１；非特許文献１２；および非特許文献１３］。しかしながら、インスリン反応が損なわれた糖尿病患者において、グリコーゲン合成およびグルコース摂取は、比較高い血液レベルでのインスリンの存在にもかかわらず、上昇することができない。このことは、心臓血管疾患、腎不全および失明を引き起こす急性および長期的影響を伴って、異常に高い血液中でのグルコースレベルにつながる。そのような患者では、ＧＳＫ－３の正常なインスリン誘起阻害が発生できない。ＩＩ型糖尿病を持つ患者では、ＧＳＫ－３が過剰発現されることが報告されている［特許文献３を参照］。したがってＧＳＫ－３の治療的阻害剤は、インスリンに対する反応障害に苦しむ糖尿病患者を処置するために潜在的に有用である。

【０００８】

ＧＳＫ－３活性はアルツハイマー病に関連している。この疾患は、周知のβ－アミロイドペプチドおよび細胞内神経原線維のもつれの形成を特徴とする。

【０００９】

これらのβ－アミロイドペプチドの凝集によって形成されるアミロイド－βプラークは、アルツハイマー病の病理学的特質の１つである。アルツハイマー病の動物モデルにおいて、ＧＳＫ－３α阻害がアミロイドβ－ペプチドを低減することが示されているたとえば４３５、４３８ページを参照。非特許文献１４。３週間の期間に渡ってリチウム（ＧＳＫ－３α阻害物質）で処置したアミロイド前駆体タンパク質（ＡＰＰ）を過剰発現するマウスは、アミロイド－βペプチド組織レベルを５０％超の低下を示した。

【００１０】

神経原線維のもつれは、過剰リン酸化タウタンパク質を含有し、タウは異常部位にてリン酸化される。ＧＳＫ－３は、細胞および動物モデルにおいて、これらの異常部位をリン酸化することが既知である。さらにＧＳＫ－３の阻害が、細胞内でのタウの過剰リン酸化を防止することが示されている［非特許文献１５；および非特許文献１６］。したがってＧＳＫ－３活性は、神経原線維のもつれの産生およびアルツハイマー病の進行を促進する。

【００１１】

ＧＳＫ－３の別の基質は、ＧＳＫ－３によるリン酸化の後に分解されるβ－カテニンである。β－カテニンのレベル低下は、統合失調症患者で報告されており、神経細胞死を増加させる他の疾患にも関連付けられている［非特許文献１７；非特許文１８；および非特許文１９］。

【００１２】

ＧＳＫ－３活性は、脳卒中に関連している［非特許文献２０；非特許文献２１；非特許文献２２］。

【００１３】

Ｊａｎｕｓキナーゼ（ＪＡＫ）は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３およびＴＹＫ２より成るチロシンキナーゼのファミリである。ＪＡＫは、サイトカインシグナル伝達で重要な役割を果たす。キナーゼのＪＡＫファミリの下流基質は、転写のシグナルトランスデューサおよびアクチベータ（ＳＴＡＴ）タンパク質を含む。ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達は、多くの異常免疫反応、たとえばアレルギー、喘息、自己免疫疾患、たとえば移植拒絶、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症はもちろんのこと、固形悪性疾患および血液悪性疾患、たとえば白血病およびリンパ腫の媒介に関与してきた。ＪＡＫ／Ｓ

ＴＡＴ経路への製薬的介入が総説されている［非特許文献２３および非特許文献２４］。

【００１４】

ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、およびＴＹＫ２は遍在的に発現されるが、ＪＡＫ３は主に造血性細胞にて発現される。ＪＡＫ３は、一般的なサイトカインレセプタガンマ鎖（γ_c）に排他的に結合し、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－９、およびＩＬ－１５によって活性化される。ＩＬ－４およびＩＬ－９によって誘発されるマウス肥満細胞の増殖および生存は実際に、ＪＡＫ３－およびγ_c－シグナル伝達に依存することが示されてきた［非特許文献２５］。

【００１５】

感作肥満細胞の高親和性免疫グロブリン（Ｉｇ）Ｅレセプタの架橋は、急性アレルギー、または即時型（Ｉ型）過敏症反応を生じさせる多数の血管作用性サイトカインを含む、炎症誘発性メディエータの放出を引き起こす［非特許文献２６および非特許文献２７］。試験管内および生体内でのＩｇＥレセプタ媒介性肥満細胞反応におけるＪＡＫ３の重大な役割が、確立されてきた［非特許文献２８］。加えて、ＪＡＫ３の阻害を通じた肥満細胞活性化によって媒介された、アナフィラキシーを含むＩ型過敏症反応の防止も、報告されている［非特許文献２９］。ＪＡＫ３インヒビターを用いた肥満細胞の標的化は、試験管内で肥満細胞脱顆粒を調節して、生体内でのＩｇＥレセプタ／抗体媒介性アナフィラキシー反応を防止する。

【００１６】

最近の研究は、免疫抑制および同種移植許容のためのＪＡＫ３の正しい標的化について述べている。該研究は、ＪＡＫ３インヒビター投与時の、Ｗｉｓｔａｒ　Ｆｕｒｔｈレシピエントへの Ｂｕｆｆａｌｏ心臓同種移植の用量依存性性能を証明し、移植片対宿主疾患における望ましくない免疫反応を調節する可能性を示している［非特許文献３０］。

【００１７】

ＩＬ－４媒介性ＳＴＡＴリン酸化は、関節リウマチ（ＲＡ）の早期および後期段階に関与する機構として関与してきた。ＲＡ滑膜および滑液における炎症誘発性サイトカインの上方制御は、疾患の特徴を示している。ＩＬ－４／ＳＴＡＴ経路のＩＬ－４媒介性活性化は、Ｊａｎｕｓキナーゼ（ＪＡＫ１＆３）によって媒介されることと、ＩＬ－４結合ＪＡＫキナーゼがＲＡ滑膜内で発現されることとが、示されている［非特許文献３１］。

【００１８】

家族性筋萎縮性側索硬化症（ＦＡＬＳ）は、ＡＬＳ患者の約１０％に影響を及ぼす致死性の神経変性障害である。ＦＡＬＳマウスの生存率は、ＪＡＫ３特異性インヒビターを用いた処置時に上昇した。このことは、ＪＡＫ３がＦＡＬＳで役割を果たすことを示している［非特許文献３２］。

【００１９】

転写のシグナルトランスデューサおよびアクチベータ（ＳＴＡＴ）タンパク質は、とりわけ、ＪＡＫファミリキナーゼによって活性化される。最近の研究による結果は、白血病の処置のための特異性インヒビターを用いてＪＡＫファミリキナーゼを標的化することによって、ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達経路における介入の可能性を示唆した［非特許文献３３］。ＪＡＫ３特異性化合物は、ＪＡＫ３発現細胞系ＤＡＵＤＩ、ＲＡＭＯＳ、ＬＣ１－１９、ＮＡＬＭ－６、ＭＯＬＴ－３およびＨＬ－６０のクローン原性増殖を阻害することが示されている。

【００２０】

動物モデルでは、ＴＥＬ／ＪＡＫ２融合タンパク質は、骨髄増殖性障害を造血細胞系において誘発し、ＴＥＬ／ＪＡＫ２の導入は、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５の活性化、およびサイトカイン独立増殖を引き起こした［非特許文献３４］。

【００２１】

ＪＡＫ３およびＴＹＫ２の阻害は、ＳＴＡＴ３のチロシンリン酸化を排除し、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫の１つの形である、菌状息肉腫の細胞増殖を阻害する。これらの結果は、菌状息肉腫に存在する構成的に活性化されたＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路にＪＡＫファミリキナー

ゼを関連させている［非特許文献３５］。同様にＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５、ＪＡＫ１およびＪＡＫ２は、最初にＬＣＫ過剰発現を特徴とするマウスＴ細胞リンパ腫において構成的に活性化されることが証明され、それゆえさらに異常細胞増殖におけるＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路を示唆している［非特許文献３６］。加えて、ＩＬ－６媒介性ＳＴＡＴ３活性化は、ＪＡＫのインヒビターによって遮断され、アポトーシスに対する骨髄腫細胞の感作を引き起こす［非特許文献３７］。

【００２２】

Ｓｙｋは、ＦｃεＲＩ媒介性肥満細胞脱顆粒および好酸球活性化で重要な役割を果たすチロシンキナーゼである。したがってＳｙｋキナーゼは、各種のアレルギー性疾患に、特に喘息に関与している。ＳｙｋがＮ末端ＳＨ２ドメインを介してＦｃεＲＩレセプタのリン酸化ガンマ鎖に結合し、下流シグナル伝達に不可欠であることが示されている［非特許文献３８］。

【００２３】

好酸球アポトーシスの阻害は、喘息における血液および組織好酸球増加症の発生のための主要な機構として示唆されてきた。ＩＬ－５およびＧＭ－ＣＳＦは、喘息において上方制御され、好酸球アポトーシスの阻害によって血液および組織好酸球増加症を引き起こすことが示唆されている。好酸球アポトーシスの阻害は、喘息における血液および組織好酸球増加症の発生のための主要な機構として示唆されてきた。Ｓｙｋキナーゼが、（アンチセンスを使用する）サイトカインによる好酸球アポトーシスの防止に必要であることが報告されている［非特許文献３９］。

【００２４】

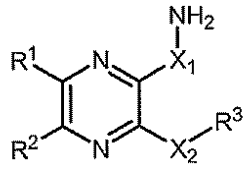
骨髄由来マクロファージでのＦｃγＲ依存性および独立性反応におけるＳｙｋの役割は、は、Ｓｙｋ－／－胎児による胎児肝細胞を用いて再構成した照射マウスキメラを使用して決定された。Ｓｙｋ欠損マクロファージは、ＦｃγＲによって誘発された食作用では不完全であったが、補体に対する反応では正常な食作用を示した［非特許文献４０］。エアゾール化ＳｙｋアンチセンスがＳｙｋ発現およびマクロファージからのメディエータ放出を抑制することも報告されている［非特許文献４１］。

【特許文献１】国際公開第９９／６５８９７号パンフレット
【特許文献２】国際公開第００／３８６７５号パンフレット
【特許文献３】国際公開第００／３８６７５号パンフレット
【非特許文献１】Ｈａｒｄｉｅ，ＧおよびＨａｎｋｓ，Ｓ．Ｔｈｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｋｉｎａｓｅ Ｆａｃｔｓ Ｂｏｏｋ，ＩおよびＩＩ，１９９５年，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ
【非特許文献２】Ｈａｎｋｓ，Ｓ．Ｋ．，Ｈｕｎｔｅｒ，Ｔ．，ＦＡＳＥＢ Ｊ．１９９５年，９，５７６－５９６
【非特許文献３】Ｋｎｉｇｈｔｏｎら，Ｓｃｉｅｎｃｅ １９９１年，２５３，４０７－４１４
【非特許文献４】Ｈｉｌｅｓら，Ｃｅｌｌ １９９２年，７０，４１９－４２９
【非特許文献５】Ｋｕｎｚら，Ｃｅｌｌ １９９３年，７３，５８５－５９６
【非特許文献６】Ｇａｒｃｉａ－Ｂｕｓｔｏｓら，ＥＭＢＯ Ｊ．１９９４年，１３，２３５２－２３６１
【非特許文献７】Ｃｏｇｈｌａｎら，Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＆ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２０００年，７，７９３－８０３
【非特許文献８】ＫｉｍおよびＫｉｍｍｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｄｅｖ．，２０００年，１０，５０８－５１４
【非特許文献９】Ｈａｑら，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２０００年，１５１，１１７－１３０
【非特許文献１０】Ｋｌｅｉｎら，ＰＮＡＳ １９９６，９３，８４５５－８４５９
【非特許文献１１】Ｃｒｏｓｓら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．１９９４年，３０３，２１－２６

【非特許文献１２】Ｃｏｈｅｎ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓ．１９９３年，２１，５５５－５６７
【非特許文献１３】Ｍａｓｓｉｌｌｏｎら，Ｂｉｏｃｈｅｒｎ Ｊ．１９９４年，２９９，１２３－１２８
【非特許文献１４】Ｐｈｉｅｌら，Ｎａｔｕｒｅ ２００３年，４２３，４３５－４３９
【非特許文献１５】Ｌｏｖｅｓｔｏｎｅら，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｂｉｏｌｏｇｙ １９９４年，４，１０７７－８６
【非特許文献１６】Ｂｒｏｗｎｌｅｅｓら，Ｎｅｕｒｏｒｅｐｏｒｔ １９９７年，８，３２５１－５５
【非特許文献１７】Ｚｈｏｎｇら，Ｎａｔｕｒｅ １９９８年，３９５，６９８－７０２
【非特許文献１８】Ｔａｋａｓｈｉｍａら，ＰＮＡＳ １９９３年，９０，７７８９－９３
【非特許文献１９】Ｐｅｉら，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．Ｅｘｐ １９９７年，５６，７０－７８
【非特許文献２０】Ｗａｎｇら，Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ ２０００年，８５９，３８１－５
【非特許文献２１】Ｓａｓａｋｉら，Ｎｅｕｒｏｌ Ｒｅｓ ２００１年，２３，５８８－９２
【非特許文献２２】Ｈａｓｈｉｍｏｔｏら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ ２００２年，２７７，３２９８５－３２９９１
【非特許文献２３】Ｆｒａｎｋ Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．１９９９年，５，４３２－４５６
【非特許文献２４】Ｓｅｉｄｅｌら，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２０００年，１９，２６４５－２６５６
【非特許文献２５】Ｓｕｚｕｋｉら，Ｂｌｏｏｄ ２０００年，９６，２１７２－２１８０
【非特許文献２６】Ｇｏｒｄｏｎら，Ｎａｔｕｒｅ １９９０年，３４６，２７４－２７６
【非特許文献２７】Ｇａｌｌｉ，Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ Ｍｅｄ．１９９３年，３２８，２５７－２６５
【非特許文献２８】Ｍａｌａｖｉｙａら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．１９９９年，２５７，８０７－８１３
【非特許文献２９】Ｍａｌａｖｉｙａら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９９年，２７４，２７０２８－２７０３８
【非特許文献３０】Ｋｉｒｋｅｎ，Ｔｒａｎｓｐｌ．Ｐｒｏｃ．２００１年，３３，３２６８－３２７０
【非特許文献３１】Ｍｕｌｌｅｒ－Ｌａｄｎｅｒら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０００年，１６４，３８９４－３９０１
【非特許文献３２】Ｔｒｉｅｕら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．２０００年，２６７，２２－２５
【非特許文献３３】Ｓｕｄｂｅｃｋら，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９９９，５，１５６９－１５８２
【非特許文献３４】Ｓｃｈｗａｌｌｅｒら，ＥＭＢＯ Ｊ．１９９８年，１７，５３２１－５３３３
【非特許文献３５】Ｎｉｅｌｓｅｎら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．１９９７年，９４，６７６４－６７６９
【非特許文献３６】Ｙｕら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１９９７年，１５９，５２０６－５２１０
【非特許文献３７】Ｃａｔｌｅｔｔ－Ｆａｌｃｏｎｅら，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １９９９年，１０，１０５－１１５
【非特許文献３８】Ｔａｙｌｏｒら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１９９５年，１５，４１４９

【非特許文献３９】Ｙｏｕｓｅｆｉら，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９９６年，１８３，１４０７
【非特許文献４０】Ｋｉｅｆｅｒら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１９９８年，１８，４２０９
【非特許文献４１】Ｓｔｅｎｔｏｎら，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　２０００年，１６４，３７９０

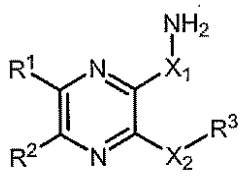
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【００２５】
したがって、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な化合物を開発する、多大な要求がある。特にＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３のインヒビターとして有用である化合物を開発することは、特にそれらの活性化に関与する疾患の大半のために現在利用できる不十分な処置を考えると望ましい。
【課題を解決するための手段】
【００２６】
（発明の要旨）
本発明の化合物、およびその薬学的に受容可能な組成物が、プロテインキナーゼのインヒビターとして有効であることが、ここで見出された。ある実施形態において、これらの化合物は、ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３、プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。これらの化合物は、一般式Ｉ：
【００２７】
【化１０】



Ｉ

またはその薬学的に受容可能な塩を有し、式中、R^1、R^2、R^3、X_1、およびX_2は以下で定義する。
【００２８】
これらの化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、これに限定されるわけではないが、２、３例を挙げると免疫不全障害、炎症性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、増殖性障害、免疫媒介性疾患、または呼吸器障害を含む、各種の疾患、障害または症状を処置または防止するのに有用である。本発明によって提供される化合物は、生物的および病理的現象におけるキナーゼの研究；そのようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；および新しいキナーゼインヒビタの比較評価にも有用である。
【００２９】
（発明の詳細な説明）
（Ｉ．本発明の化合物の概要）
本発明は、式Ｉ：
【００３０】

【化１１】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式中：

R^1およびR^2はそれぞれ独立して、ハロゲンまたは－Ｌ－Ｒ’であり；あるいはR^1およびR^2は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員もしくは６員の単環式アリール環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する５員、６員、または７員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環を形成し、ここでR^1およびR^2によって形成されたいずれの環も、一緒になって、必要に応じて１つ以上の置換可能な炭素または窒素原子において、Ｑ－R^Xのｎ回の独立した出現で置換され、ｎは０～５であり；

Ｌは、結合であるか、または必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキリデン鎖であり、Ｌの２個までの隣接しないメチレン単位が、必要に応じて、－ＣＯ－、－CO_2－、－ＯＣＯ－、－ＣＯＮＲ－、－ＯＣＯＮＲ－、－ＮＲＮＲ－、－ＮＲＮＲＮＣＯ－、－ＮＲＣＯ－、－$NRCO_2$－、－ＮＲＣＯＮＲ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－$NRSO_2$－、－SO_2ＮＲ－、－$NRSO_2$ＮＲ－、－Ｏ－、－Ｓ－、または－ＮＲ－によって独立して置換され；

Ｒの各出現は、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}脂肪族基から独立して選択され；Ｒ’の各出現は独立して、水素あるいはC_{1-8}脂肪族；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３員～７員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系から選択される、必要に応じて置換された基であり、あるいはＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２回の出現は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３員～８員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環、またはヘテロアリール環を形成し；

Ｑの各独立した出現は、結合であるか、あるいはＱの２個までのメチレン単位が必要に応じて－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＯＮＲ－、－ＣＯＮＲＮＲ－、－CO_2－、－ＯＣ（Ｏ）－、－$NRCO_2$－、－Ｏ－、－ＮＲＣＯＮＲ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＮＲＮＲ、－ＮＲＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＮＲ－、－SO_2ＮＲ－、または－$NRSO_2$－によって置換されたC_1－C_6アルキリデン鎖であり；そしてR^Xの各出現は独立して、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、またはＣＮであり；

X_1は、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、またはＣ＝ＮＲであり；

X_2は、ＮＲ、Ｓ、Ｏ、または$C(R)_2$であり；

R^3は：C_{1-6}脂肪族；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系から選択される、必要に応じて置換された基であ

り、ここでR^3は、Z－R^Yのm個の独立した出現で置換され、mは０～５であり；Zの各独立した出現は、結合であるか、あるいはC_1－C_6アルキリデン鎖であり、ここでZの２個までのメチレン単位が必要に応じて、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）－、－ＣＯＮＲ－、－ＣＯＮＲＮＲ－、－CO_2－、－ＯＣ（Ｏ）－、$NRCO_2$－、－Ｏ－、－ＮＲＣＯＮＲ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＮＲＮＲ、－ＮＲＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－ＮＲ－、－SO_2ＮＲ－、または－$NRSO_2$－によって置換され；R^Yの各出現が独立して、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、またはＣＮである。

【００３１】

ある実施形態において、すぐ上で述べた化合物について：

ａ）X_1がＣＯであるとき、R^2は、Ｃ（Ｓ）NH_2またはＣＮではなく；

ｂ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであり、R^2が３，４－ＯＭｅ－フェニルであるとき、R^3は、ｎ－ブチルではなく；

ｃ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^1およびR^2は、両方が水素ではなく；

ｄ）X_1がSO_2であり、X_2がＯであるとき、R^1およびR^2は、両方が水素ではなく；

ｅ）R^1およびR^2の両方が水素であり、X_1がＣＯであり、X_2がSO_2またはＮＨであるとき、R^3は、非置換ベンジル、フェニル、またはシクロヘキシルではなく；

ｆ）R^1およびR^2がそれぞれメチルであるとき：

ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換シクロヘキシルまたは非置換ベンジルではなく；

ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換ベンジルではなく；

ｇ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換フェニルであるとき：

ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、置換フリル、２－Ｃｌ－フェニル、３，５－ジメチル－２－ベンゾフラニル、３，７－ジメチル－２－ベンゾフラニル、または４－ＯＭｅ－フェニルではなく；

ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、２，４－ジクロロ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、４－Ｍｅ－フェニル、または非置換フェニル、シクロヘキシル、またはベンジルではなく；

ｉｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＣＨＯＨであるとき、R^1は、非置換フェニルまたは－ＣＨＯＨCH_2ＯＨではなく；

ｈ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換シクロヘキシルであるとき：

ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換フェニルではなく；

ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換ベンジルまたはシクロヘキシルではなく；

ｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－Ｍｅ－フェニルであるとき、X_1はＣＯであり、X_2はＮＨであり、R^3は、ｎ－ヘキシル、ｎ－ブチル、ｎ－プロピル、または－CH_2ＣＨ＝CH_2でない。

【００３２】

他の実施形態において、すぐ上で述べた化合物について：

ａ）X_1がＣＯであるとき、R^2は、Ｃ（Ｓ）NH_2またはＣＮではなく；

ｂ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであり、R^2が３，４－ＯＭｅ－フェニルであるとき、R^3は、ｎ－ブチルではなく；

ｃ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^1およびR^2は両方が水素ではなく；

ｄ）X_1がSO_2であり、X_2がＯであるとき、R^1およびR^2は両方が水素ではなく；

ｅ）R^1およびR^2の両方が水素であり、X_1がＣＯであり、X_2がSO_2またはＮＨ

であるとき、R^3は、非置換ベンジル、フェニル、またはシクロヘキシルではなく；
ｆ）R^1およびR^2がそれぞれメチルであるとき：
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換シクロヘキシルまたは非置換ベンジルではなく；
ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換ベンジルではなく；
ｇ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換フェニルであるとき：
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＣＨであるとき、R^3は、非置換フェニルまたはＯＨではなく；
ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、メチル、非置換フェニル、置換フリル、２－Ｃｌ－フェニル、３，５－ジメチル－２－ベンゾフラニル、３，７－ジメチル－２－ベンゾフラニル、または４－ＯＭｅフェニルではなく；
ｉｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、メチル、－Ｃ（Ｏ）CH_3、Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）、非置換フェニル、シクロヘキシル、ベンジル、置換ベンゾフラニル、２，４－ジクロロ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、または４－Ｍｅ－フェニルではなく；
ｉｖ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＭｅであるとき、R^3は、メチルではなく；
ｖ）X_1がＣＯであり、X_2がＯであるとき、R^3は、メチルではなく；
ｖｉ）X_1がＣＯであり、X_2はＣＨＯＨであるとき、R^1は、非置換フェニルまたは－ＣＨＯＨＣH_2ＯＨではなく；
ｈ）R^1およびR^2が、一緒になって、非置換シクロヘキシルであるとき：
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、非置換フェニルではなく；
ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、非置換ベンジルまたはシクロヘキシルではなく；
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき：
ｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－Ｍｅ－フェニルであるとき、R^3は、ｎ－ヘキシル、ｎ－ブチル、ｎ－プロピル、－CH_2ＣＨ＝CH_2、－ＣＨ＝Ｎ－CH_2ＣＨ＝CH_2、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲではなく、ここでＲは、ＨまたはC_{1-3}アルキルであり；
ｉｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６－ＮＨＡｃ－７－Ｍｅ－フェニルであるとき、R^3は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3ではなく；
ｉｉｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－ＯＭｅ－フェニルであるとき、R^3は、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_{1-3}アルキル）ではなく；
ｉｖ）R^1およびR^2が、一緒になって、置換ピリミジンであるとき、R^3は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3ではなく；
ｊ）X_1がＣＯであり、X_2がＯであるとき：
ｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６，７－Ｃｌ－フェニルであるとき、R^3は、メチルまたは－CH_2ＣＨ＝CH_2ではなく；
ｉｉ）R^1およびR^2が、一緒になって、６－NO_2－７－Ｆ－フェニルであるとき、R^3は、メチルではない。

【００３３】

（２．化合物および定義）

本発明の化合物は、上で一般に述べた化合物を含み、本明細書で開示するクラス、サブクラス、および種によってさらに説明される。別途指示しない限り、本明細書で使用するように、以下の定義が適用される。本発明では、化学元素は、元素周期律表、ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄに従って識別される。さらに有機化学の一般原理は、“Ｏｒｇａｎｉｃ

Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９および“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，５ｔｈ Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ． ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１に述べられており、その内容全体は参照により本明細書に組み入れられている。

【００３４】

本明細書で述べるように、本発明の化合物は、一般に上で説明したような、または本発明の特定のクラス、サブクラスまたは種によって例示されるような、１つ以上の置換基によって、必要に応じて置換される。「必要に応じて置換される」という表現は、「置換または非置換の」という表現と互換的に使用されることが認識されるであろう。一般に「置換され」という用語は、「必要に応じて」という用語が先行してもしなくても、所与の構造内の水素ラジカルの、規定された置換基のラジカルによる置換を指す。別途指示しない限り、必要に応じて置換された基は、基の置換可能な位置それぞれに置換基を有し、所与の構造内で１を超える位置が、規定された基より選択される１を超える置換基によって置換される場合、置換基は、各位置にて同じでも異なっていてもよい。本発明によって想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定な、または化学的に可能な化合物の生成をもたらす組合せである。「安定な」という用語は、本明細書で使用するように、その生成、検出、および好ましくはその回収、精製、ならびに本明細書で開示した１つ以上の目的のための使用を可能にする条件を受けさせたときに、実質的に変化しない化合物を指す。ある実施形態において、安定な化合物または化学的に可能な化合物は、水分または他の化学反応条件の非存在下で、４０℃以下の温度で少なくとも１週間に渡って維持されたときに実質的に変化しない化合物である。

【００３５】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は本明細書で使用するように、完全に飽和しているか、または不飽和の１つ以上の単位を含有する、直鎖（すなわち非分岐）または分岐、置換または非置換炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているか、または不飽和の１つ以上の単位を含有するが、芳香族でない（本明細書では「炭素環」「脂環式」または「シクロアルキル」とも呼ぶ）、分子の残りへの単結合点を有する、単環式炭化水素または二環式炭化水素を意味する。別途規定しない限り、脂肪族基は１～２０個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態において、脂肪族基は１～１０個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、脂肪族基は１～８個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の実施形態において、脂肪族基は１～６個の脂肪族炭素原子を含有し、また他の実施形態において、脂肪族基は１～４個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態において、「脂環式」（あるいは「炭素環」または「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているか、または不飽和の１つ以上の単位を含有するが、芳香族でない、分子の残りへの単結合点を有する、単環式C_3－C_8炭化水素または二環式C_8－C_{12}炭化水素を指し、前記二環式環系の個々の環はいずれも３～７環員を有する。適切な脂肪族基は、これに限定されるわけではないが、直鎖または分岐、置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそのハイブリッド、たとえば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルを含む。

【００３６】

「ヘテロ脂肪族」は本明細書で使用するように、１または２個の炭素原子が１個以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素によって独立して置換された脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分岐または非分岐、環式または非環式であり、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環脂肪族」、または「複素環式」基を含む。

【００３７】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環脂肪族」、または「複素環式」は本明細書で使用するように、１個以上の環員が独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族の単環式、二環式、または三環式を意味する。一部の実施形態において、「複素環」、「ヘ

テロシクリル」、「複素環脂肪族」、または「複素環式」基は、３～１４個の環員を有し、そのうち１個以上の環員が酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、系内の各環が３～７個の環員を含有する。

【００３８】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素のいずれかの酸化形；塩基性窒素の４級化形あるいは；複素環の置換可能な窒素、たとえばＮ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルでのように）、ＮＨ（ピロリジニルのように）またはNR^+（Ｎ－置換ピロリジニルでのように）を含む）を含む。

【００３９】

「不飽和」という用語は本明細書で使用するように、部分が飽和の１つ以上の単位を有することを意味する。

【００４０】

「アルコキシ」または「チオアルキル」という用語は本発明で使用するように、以前に定義したように、酸素（「アルコキシ」）または硫黄原子（「チオアルキル」）を通じて主炭素鎖に結合したアルキル基を指す。

【００４１】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」という用語は、必要に応じては１個以上のハロゲン原子によって置換されたアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。「ハロゲン」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。

【００４２】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリールオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、系内の少なくとも１個の環が芳香族であり、系内の各環が３～７環員を含有する、合計５～１４環員を有する単環式、二環式、および三環式系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用できる。「アリール」という用語は、以下で定義されるようなヘテロアリール環系も指す。

【００４３】

単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」などのより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、系内の少なくとも１個の環が芳香族であり、系内の少なくとも１個の環が１個以上のヘテロ原子を含み系内の各環が３～７環員を含有する、合計５～１４環員を有する単環式、二環式、および三環式系を指す。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」という用語または」ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用できる。

【００４４】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）基は、１個以上の置換基を含む。アリールまたはヘテロアリールの飽和炭素原子上の適切な置換基は、ハロゲン；－R^O；－OR^O；－SR^O；１，２－メチレンジオキシ；１，２－エチレンジオキシ；必要に応じてR^Oによって置換されたフェニル（Ｐｈ）；必要に応じてR^Oによって置換された－Ｏ（Ｐｈ）；必要に応じてR^Oによって置換された－$(CH_2)_{1-2}$（Ｐｈ）；必要に応じてR^Oによって置換された－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）；

【００４５】

【化１２－１】

$-NO_2$; $-CN$; $-N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ C(S)R^\circ$; $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ C(S)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ CO_2R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$; $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-CO_2R^\circ$; $-C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-C(O)N(R^\circ)_2$; $-C(S)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)N(R^\circ)_2$; $-OC(O)R^\circ$; $-C(O)N(OR^\circ)\ R^\circ$; $-C(NOR^\circ)\ R^\circ$; $-S(O)_2R^\circ$; $-S(O)_3R^\circ$; $-SO_2N(R^\circ)_2$; $-S(O)R^\circ$; $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$; $-NR^\circ SO_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(=NH)-N(R^\circ)_2$; または $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^\circ$

より選択され、R^Oの各独立した出現は、水素、必要に応じて置換されたC_{1-6}脂肪族、非置換５員～６員のヘテロアリールまたは複素環、フェニル、－Ｏ（Ｐｈ）、または－CH_2（Ｐｈ）より選択され、あるいは上の定義にかかわらず、同じ置換基または異なる置換基でのR^Oの２回の独立した出現は、各R^O基が結合する原子と、一緒になって、５～８員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３員～８員のシクロアルキル環を形成する。R^Oの脂肪族基上の任意の置換基は、NH_2、NH（C_{1-4}脂肪族）、N（C_{1-4}脂肪族）$_2$、ハロゲン、C_{1-4}脂肪族、ＯＨ、Ｏ（C_{1-4}脂肪族）、NO_2、ＣＮ、CO_2H、CO_2（C_{1-4}脂肪族）、Ｏ（ハロC_{1-4}脂肪族）、またはハロC_{1-4}脂肪族より選択され、R^Oの上記のC_{1-4}脂肪族基は非置換である。

【００４６】

脂肪族またはヘテロ脂肪族基、あるいは非芳香族複素環は、１つ以上の置換基を含有する。脂肪族またはヘテロ脂肪族基の、あるいは非芳香族複素環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素について上に挙げた置換基より選択され、加えて以下：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＨR^*、＝ＮＮ（R^*）$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）R^*、＝ＮＮＨCO_2（アルキル）、＝ＮＮＨSO_2（アルキル）、または＝NR^*を含み、各R^*は、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}脂肪族より独立して選択される。R^*の脂肪族基上の任意の置換基は、NH_2、NH（C_{1-4}脂肪族）、N（C_{1-4}脂肪族）$_2$、ハロゲン、C_{1-4}脂肪族、ＯＨ、Ｏ（C_{1-4}脂肪族）、NO_2、ＣＮ、CO_2H、CO_2（C_{1-4}脂肪族）、Ｏ（ハロC_{1-4}脂肪族）、またはハロ（C_{1-4}脂肪族）より選択され、R^*の上述のC_{1-4}脂肪族基はそれぞれ非置換である。

【００４７】

非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基は、－R^+、－Ｎ（R^+）$_2$、－Ｃ（Ｏ）R^+、－CO_2R^+、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^+、－Ｃ（Ｏ）CH_2Ｃ（Ｏ）R^+、－SO_2R^+、－SO_2Ｎ（R^+）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^+）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）－Ｎ（R^+）$_2$、または－$NR^+SO_2R^+$より選択され；ここでR^+は、水素、必要に応じて置換されたC_{1-6}脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル，必要に応じて置換された－Ｏ（Ｐｈ）、必要に応じて置換された－CH_2（Ｐｈ）、必要に応じて置換された－（CH_2）$_{1-2}$（Ｐｈ）、必要に応じて置換された－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）；あるいは酸素、窒素、または硫黄より独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する非置換５員～６員のヘテロアリールまたは複素環より選択され、あるいは上の定義にかかわらず、同じ置換基または異なる置換基でのR^+の２回の独立した出現は、各R^+基が結合する原子と、一緒になって、５～８員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３員～８員のシクロアルキル環を形成する。R^+の脂肪族基またはフェニル環上の任意の置換基は、NH_2、NH（C_{1-4}脂肪族）、N（C_{1-4}脂肪族）$_2$、ハロゲン、C_{1-4}脂肪族、ＯＨ、Ｏ（C_{1-4}脂肪族）、NO_2、ＣＮ、CO_2H、CO_2（C_{1-4}脂肪族）、Ｏ（ハロC_{1-4}脂肪族）、またはハロ（C_{1-4}脂肪族）より選択され、R^+の上記のC_{1-4}脂肪族基は非置換である。

【００４８】

本明細書で述べるように、（以下に示すような）置換基から多環系内の１個の環の中心

へ描かれた結合は、多環系内のいずれかの環におけるいずれかの置換可能位置における置換基の置換を表す。たとえば図ａは、図ｂに示した位置のいずれかにおいて可能な置換を表す。

【００４９】

【化１２－２】

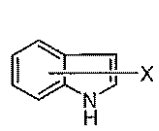


図 a

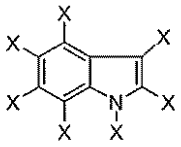


図 b

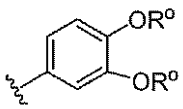
「アルキリデン鎖」という用語は、完全に飽和しているか、または不飽和の１つ以上の単位を有し、そして分子の残りへの２個の結合点を有する、直鎖または分岐炭素鎖を指す。

【００５０】

上で詳説したように、一部の実施形態において、R^O（あるいはR^+、本明細書で同様に定義されたその他の変形）の２回の独立した出現は、各変形が結合される原子と、一緒になって、５～８員ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する３員～８員のシクロアルキルを形成する。R^O（あるいはR^+、本明細書で同様に定義されたその他の変形）の２回の独立した出現が、各変形が結合された原子と一緒になって形成される環の例は、これに限定されるわけではないが、以下を含む：ａ）同じ原子に結合され、その原子と一緒になって、環を形成する、R^O（あるいはR^+、本明細書で同様に定義されたその他の変形）の２回の独立した出現、たとえば$N(R^O)_2$、ここでR^Oの出現は両方が窒素原子と、一緒になって、ピペリジン－１－イル、ピペラジン－１－イル、またはホルホリン－４－イル基を形成する；およびｂ）異なる原子に結合され、それらの原子の両方と一緒になって、環を形成する、R^O（あるいはR^+、本明細書で同様に定義されたその他の変形）の２回の独立した出現、たとえばフェニル基が、OR^O、

【００５１】

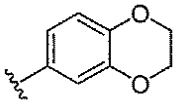
【化１３】



の２回の出現によって置換された場合、R^Oのこの２回の出現は、それらが結合された酸素原子と、一緒になって、縮合された６員の酸素含有環：

【００５２】

【化１４】



を形成する。R^O（あるいはR^+、本明細書で同様に定義されたその他の変形）の２回の独立した出現が、各変形が結合する原子と一緒になるときに、各種の他の環を形成できることと、上で詳説した例が限定するものでないことが認識されるであろう。

【００５３】

別途提示しない限り、本明細書で示した構造は、構造のすべての異性体（たとえばエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性（あるいは配座異性））形；たとえば各不斉中心のＲおよびＳ配置である、（Ｚ）および（Ｅ）二重結合異性体、ならびに（Ｚ）および（Ｅ）配座異性体も含むものとする。したがって単一の立体化学異性体は、本発明

の化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何異性（あるいは配座異性）混合物と同様に、本発明の範囲内である。別途提示しない限り、本発明の化合物の互変異性形はすべて、本発明の範囲内である。加えて別途提示しない限り、本明細書に示す構造は、１個以上の同位体標識原子の存在下でのみ異なる化合物も含むものとする。たとえば重水素または三重水素による水素の置換、あるいは^{13}Ｃまたは^{14}Ｃ標識炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物はたとえば、生物アッセイでの解析ツールまたはプローブとして有用である。

【００５４】

（３．化合物例の説明）

概して上述したように、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、ハロゲンまたは－Ｌ－Ｒ’であるか、あるいはR^1およびR^2は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員もしくは６員の単環式アリール環、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員、６員、または７員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環を形成する。

【００５５】

ある実施形態において、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、ハロゲンまたは－Ｌ－Ｒ’である。他の実施形態において、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、あるいはC_{1-6}アルキル、アリール、アリール（C_{1-6}）アルキル、$-N(R')_2$、$-CH_2N(R')_2$、－ＯＲ’、$-CH_2OR'$、－ＳＲ’、$-CH_2SR'$、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、$-(CH_2)_2N(R')_2-$、$-(CH_2)_2OR'$、$-(CH_2)_2SR'$、－ＣＯＲ’、$-CON(R')_2$、$-SO_2R'$、または$-SO_2N(R')_2$より選択される、必要に応じて置換された基である。なお他の実施形態において、R^1およびR^2はそれぞれ独立して、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、－ＣＯＯＨ、NH_2、$-N(CH_3)_2$、$-N(Et)_2$、$-N(iPr)_2$、$-O(CH_2)_2OCH_3$、－ＣＯ（C_1－C_4アルキル）、$-CONH_2$、$-COOCH_3$、－ＯＨ、$-CH_2OH$、$-NHCOCH_3$、$-SO_2$（C_1－C_4アルキル）、$-SO_2NH_2$、$-SO_2N(CH_3)_2$、あるいはC_1－C_4アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、またはベンジルオキシより選択される、必要に応じて置換された基である。

【００５６】

他の実施形態において、R^1およびR^2は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員もしくは６員の単環式アリール環、あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、５員、６員、７員もしくは８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環を形成する。

【００５７】

ある実施形態において、R^1およびR^2は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員もしくは６員の単環式アリール環を形成する。

【００５８】

他の実施形態において、R^1およびR^2は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された５員、６員、７員もしくは８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環を形成する。

【００５９】

別の実施形態において、R^1およびR^2は、一緒になって、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、必要に応じて置換された６員の単環式アリール環を形成する。

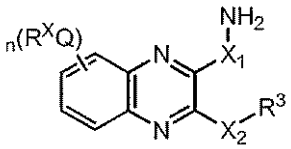
【００６０】

好ましい実施形態において、R^1およびR^2は、一緒になって、以下に示す構造の１つ

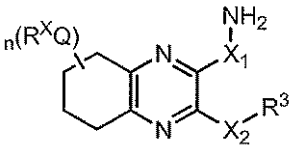
を有する環および化合物を形成する：

【００６１】

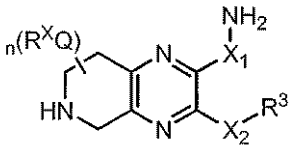
【化１５－１】



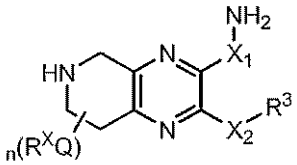
I-A



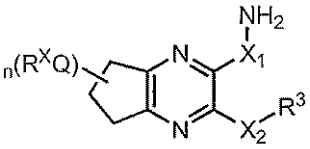
I-B



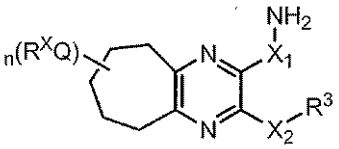
I-C



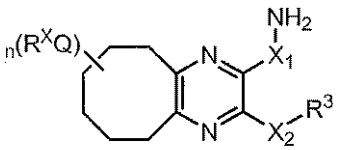
I-D



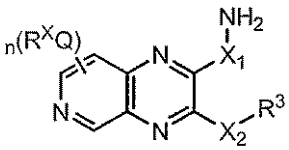
I-E



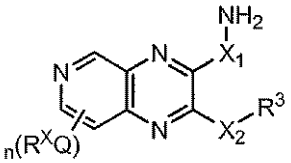
I-F



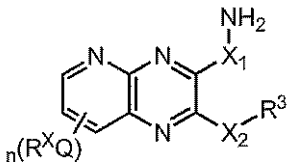
I-G



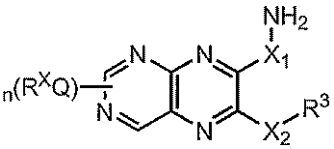
I-H



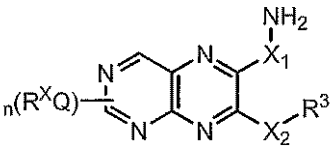
I-I



I-J



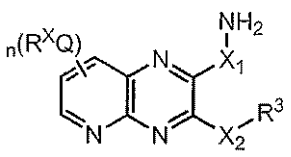
I-K

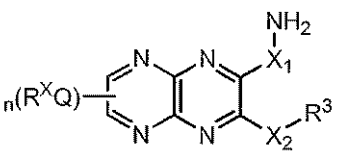


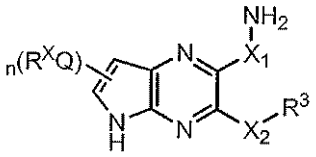
I-L

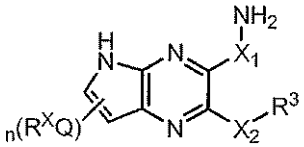
【００６２】

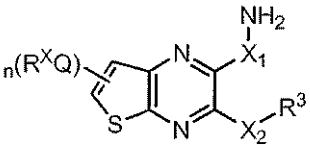
【化１５－２】

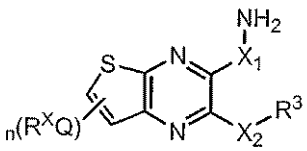

I-M

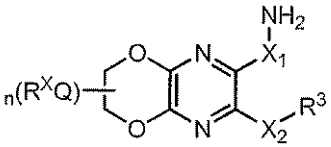

I-N

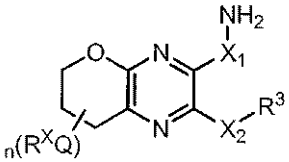

I-O

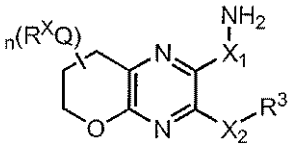

I-P

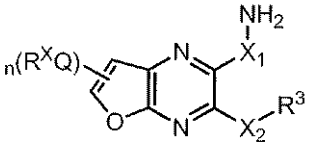

I-Q

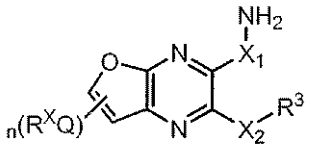

I-R

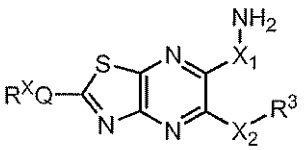

I-S

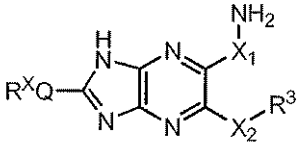

I-T

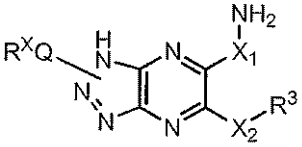

I-U

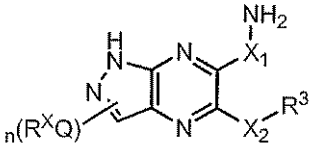

I-V

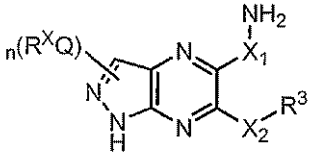

I-W

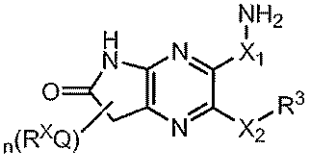

I-X

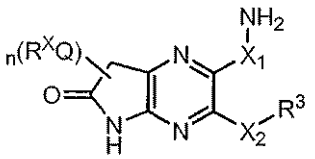

I-Y


I-Z


I-AA


I-BB


I-CC


I-DD

他の実施形態において、式Ｉ－Ａ、Ｉ－Ｈ、Ｉ－Ｉ、Ｉ－Ｊ、Ｉ－Ｋ、Ｉ－Ｌ、Ｉ－Ｍ、またはＩ－Ｎの化合物が提供される。

【００６３】

他の実施形態において、式Ｉ－Ａの化合物が提供される。

【００６４】

いずれかの置換可能な窒素または炭素原子上の１つ以上の水素原子が、Ｑ－Ｒ^{X}のｎ回の独立した出現によって必要に応じて置換され、ここでｎは０～５である。

【００６５】

ある実施形態において、Ｑの各出現は、結合または$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキリデン鎖であり、Ｑの２個までのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ））－、－ＣＯＮＲ－、－ＣＯＮＲＮＲ－、－$ＣＯ_{2}$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－$ＮＲＣＯ_{2}$－、－Ｏ－、－ＮＲＣＯＮＲ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ－、－ＮＲＮＲ－、－ＮＲＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－，－$ＳＯ_{2}$－、－ＮＲ－、－$ＳＯ_{2}ＮＲ$－、または－$ＮＲＳＯ_{2}$－によって必要に応じて置換される。他の実施形態において、Ｑの各出現は、必要に応じて置換された$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルであり、アルキル鎖の２個までのメチレン単位は、－Ｃ（Ｏ）－、－ＣＯＮＲ－、－$ＣＯ_{2}$－、－ＯＣ（Ｏ）－、－$ＮＲＣＯ_{2}$－、－Ｏ－、－ＮＲＣＯＮＲ－、－ＮＲＣＯ－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－$ＳＯ_{2}$－、または－ＮＲ－によって必要に応じて置換される。

【００６６】

一部の実施形態において、各$Ｒ^{X}$は独立して、Ｒ’である。他の実施形態において、各$Ｒ^{X}$はＨである。他の実施形態において、各$Ｒ^{X}$は独立して、ハロゲン、$ＮＯ_{2}$、またはＣＮである。

【００６７】

ある好ましい実施形態において、ｎは０～４であり、Ｑ－$Ｒ^{X}$の各出現は存在する場合、独立して、ハロゲン、ＣＮ、$ＮＯ_{2}$、あるいは$Ｃ_{1-4}$アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、３～１０個の原子を有するシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基、－Ｎ（Ｒ’）$_{2}$、－$ＣＨ_{2}Ｎ（Ｒ’）_{2}$－、－ＯＲ’、－$ＣＨ_{2}ＯＲ$’、－ＳＲ’、－$ＣＨ_{2}ＳＲ$’、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}Ｎ（Ｒ’）_{2}$より選択される、必要に応じて置換された基である。

【００６８】

他の好ましい実施形態において、Ｑ－$Ｒ^{X}$の各出現は存在する場合、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、$ＣＦ_{3}$、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（$ＣＨ_{3}）_{2}$、－Ｎ（Ｅｔ）$_{2}$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_{2}$、－Ｏ（$ＣＨ_{2}）_{2}ＯＣＨ_{3}$、－$ＣＯＮＨ_{2}$、－ＣＯＯ$ＣＨ_{3}$、－ＯＨ、－$ＯＣＨ_{3}$、－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$、－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$、－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$、－$ＣＨ_{2}$ＯＨ、－$ＮＨＣＯＣＨ_{3}$、－$ＳＯ_{2}ＮＨ_{2}$－、－ＮＨＣＯ（ピリジル）－、－$ＮＨＣＯＮＨ_{2}$、－$ＮＨ_{2}$、－ＮＨＣＯ（$ＣＨ_{2}）Ｎ（ＣＨ_{2}）_{2}$、－ＮＨＣＯ（$ＣＨ_{2}）ＮＨ_{2}$、あるいはピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌ）、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｙｌ）、モルホリノ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、またはピロールより選択される、必要に応じて置換された基である。

【００６９】

一部の実施形態において、Ｑ－$Ｒ^{X}$の各出現は存在する場合、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、$ＣＦ_{3}$、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（$ＣＨ_{3}）_{2}$、－Ｎ（Ｅｔ）$_{2}$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_{2}$、－Ｏ（$ＣＨ_{2}）_{2}ＯＣＨ_{3}$、－$ＣＯＮＨ_{2}$、－ＣＯＯ$ＣＨ_{3}$、－ＯＨ、－$ＯＣＨ_{3}$、－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$、－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$、－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}ＣＨ_{3}$、－$ＣＨ_{2}$ＯＨ、－$ＮＨＣＯＣＨ_{3}$、－$ＳＯ_{2}ＮＨ_{2}$－、－ＮＨＣＯ（ピリジル）－、－$ＮＨＣＯＮＨ_{2}$、－$ＮＨ_{2}$、－ＮＨＣＯ（$ＣＨ_{2}）Ｎ（ＣＨ_{2}）_{2}$、または－ＮＨＣＯ（$ＣＨ_{2}）ＮＨ_{2}$である。

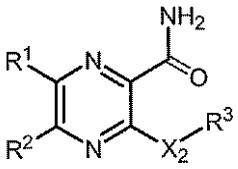
【００７０】

他の実施形態において、Ｑ－$Ｒ^{X}$の各出現は存在する場合、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌ）、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｙｌ）、モルホリノ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、ピラゾール、またはピロールより選択される、必要に応じて置換された基である。

【００７１】

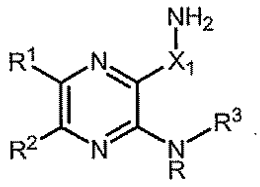
一部の実施形態において、Ｑ－$Ｒ^{X}$の各出現は存在する場合、必要に応じて置換されたアリールである。他の実施形態において、Ｑ－$Ｒ^{X}$の各出現は存在する場合、必要に応じて置換されたヘテロアリールである。

【００７２】
他の好ましい実施形態において、ｎは２である。さらに他の好ましい実施形態において、ｎは１である。なお他の好ましい実施形態において、ｎは０である。
【００７３】
ある実施形態において、一緒になったR^1およびR^2によって形成された環上のいずれかの置換可能な窒素原子は、水素によって、あるいはC_1－C_6アルキル、アリール、アリール（C_1－C_6）アルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2ＯＲ’、－CH_2ＳＲ’、－（CH_2）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－（CH_2）$_2$ＯＲ’、－（CH_2）$_2$ＳＲ’、－ＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、SO_2Ｒ’、または－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$より選択される、必要に応じて置換された基によって置換される。さらに好ましい実施形態において、一緒になったR^1およびR^2によって形成された環上のいずれかの置換可能な窒素原子は、Ｈ、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ＣＯ（C_1－C_4アルキル）、－ＣＯＨN_2、－ＣＯＯ（C_1－C_4アルキル）、－CH_2ＯＨ、－SO_2（C_1－C_4アルキル）、－SO_2NH_2、SO_2Ｎ（CH_3）$_2$、あるいは必要に応じて置換されたフェニルまたはベンジルによって置換される。
【００７４】
上で一般に述べたように、X_1は、Ｃ＝Ｏ、Ｓ＝Ｏ、SO_2、またはＣ＝ＮＲである。好ましい実施形態において、X_1は、Ｃ＝ＯまたはSO_2である。さらに好ましい実施形態において、X_1は、Ｃ＝Ｏであり、化合物は構造：
【００７５】
【化１６】



Ⅱ

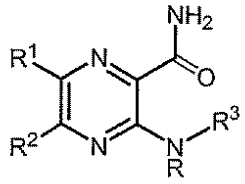
を有し、式中、R^1、R^2、X_2およびR^3は上に一般に定義されるか、または上および本明細書で述べたクラスおよびサブクラスのいずれかに入る。
【００７６】
上で一般に述べたように、X_2は、ＮＲ、Ｓ、Ｏ、またはＣ（Ｒ）$_2$である。一部の施形態において、X_2は、ＮＲまたはＣ（Ｒ）$_2$である。他の実施形態において、X_2は、ＮＲ、Ｏ、またはＳである。なお他の実施形態において、X_2は、ＮＲであり、化合物は構造：
【００７７】
【化１７】



Ⅲ

を有する。
【００７８】
別の実施形態において、X_1はＣ＝Ｏであり、X_2はＮＲであり、化合物は構造：
【００７９】

【化１８】



IV

を有する。

【００８０】

上で一般に述べたように、R^3は、C_{1-6}脂肪族；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系より選択される、必要に応じて置換された基であり、ここでR^3は、Ｚ－R^Yのｍ回の独立した出現によって必要に応じて置換され、ｍは０～５である。

【００８１】

ある好ましい実施形態により、R^3は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系である。

【００８２】

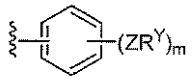
他の好ましい実施形態において、R^3は、必要に応じて置換されたC_{1-6}脂肪族基であり、該C_{1-6}脂肪族基は、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系によって、必要に応じて置換される。

【００８３】

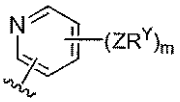
ある実施形態において、窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、５員～６員の単環式アリール基または８員～１０員の二環式アリール基；窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、３員～８員の飽和単環式環もしくは部分不飽和単環式環；あるいは窒素、酸素、もしくは硫黄より独立して選択される０～５個のヘテロ原子を有する、８員～１０員の飽和二環式環系もしくは部分不飽和二環式環系は、以下の基の１つより選択される：

【００８４】

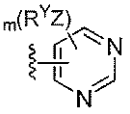
【化１９－１】



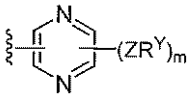
i



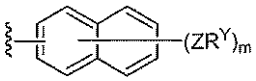
ii



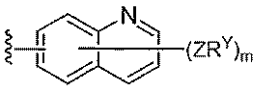
iii



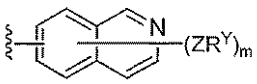
iv



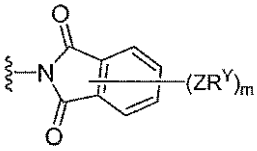
v



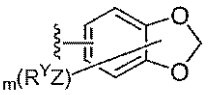
vi



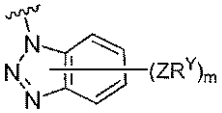
vii



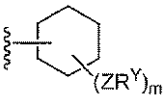
viii



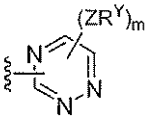
ix



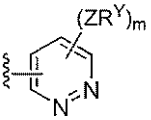
x



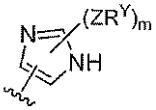
xi



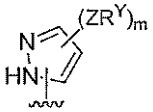
xii



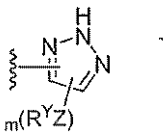
xiii



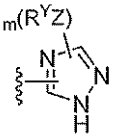
xiv



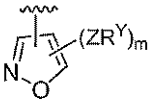
xv



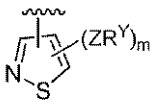
xvi



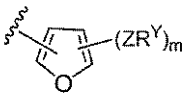
xvii



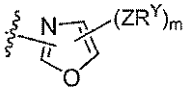
xviii



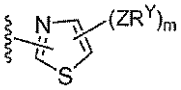
xix



xx



xxi



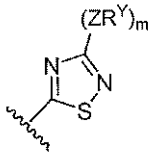
xxii

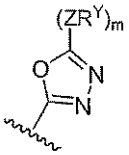


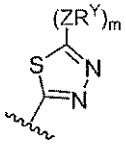
xxiii

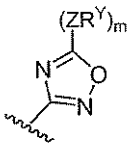
【００８５】

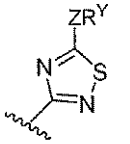
【化１９－２】

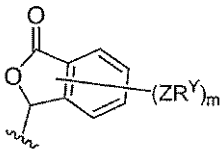

xxiv

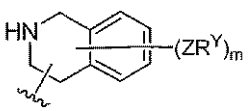

xxv

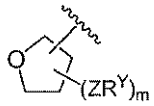

xxvi

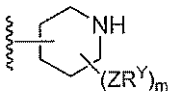

xxvii

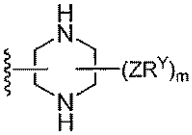

xxviii

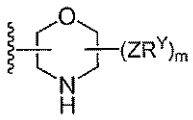

xxix

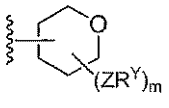

xxx

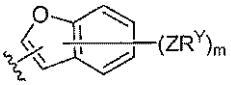

xxxi

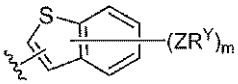

xxxii

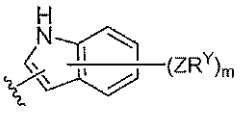

xxxiii

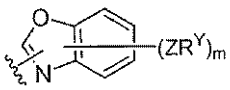

xxxiv

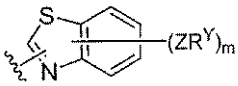

xxxv

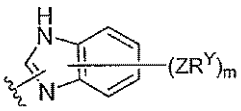

xxxvi

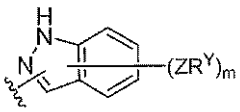

xxxvii

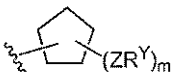

xxxviii

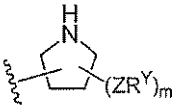

xxxix

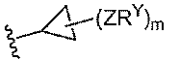

xL

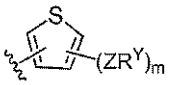

xLi


xLii


xLiii


xLiv


xLv


xLvi

。

【００８６】

一部の好ましい実施形態において、R^3は、ｉ、ｉｉ、ｘｘｘｉｘ、ｘＬ、ｘＬｉ、またはｘＬｉｉより選択される、必要に応じて置換された基である。他の好ましい実施形態において、R^3は、必要に応じて置換されたフェニル基（ｉ）である。

【００８７】

いずれかの置換可能な窒素または炭素原子上の１つ以上の水素原子は、Ｚ－R^Yのｎ回の独立した出現によって必要に応じて置換され、ｍが０～５であることも認識されるであろう。好ましい実施形態において、Ｚは結合であり、あるいは１個または２個の非隣接メチレン単位が－Ｏ－、－ＮＲ－、－Ｓ－、－SO_2－、または－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＣＯ－によって必要に応じて独立に置換される、必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキリデン鎖であり、R^Yは、Ｒ’またはハロゲンである。

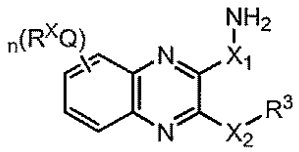
【００８８】
他の好ましい実施形態において、ZR^Yの各出現は独立して、－C_{1-3}アルキル、－O（C_{1-3}アルキル）、－OH、－S（C_{1-3}アルキル）、－SH、CF_3、－OCF_3、－SCF_3、－F、－Cl、－Br、－CN、－COOR’、－COR’、－O（CH_2）$_2$N（R）（R’）、－O（CH_2）N（R）（R’）、－CON（R）（R’）、－NRCOR’、－（CH_2）$_2$OR’、－（CH_2）OR’、－N（R）（R’）、－（CH_2）$_2$N（R）（R’）、－（CH_2）N（R）（R’）、－SO_2N（R）（R’）、－NRSO_2R’、あるいはピロリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、ピペリジニル（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｙｌ）、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、トリアゾリル、ピラゾリル、またはピリジルより選択される、必要に応じて置換された基である。

【００８９】
一部の実施形態において、ｍは０である。他の実施形態において、ｍは１である。なお他の実施形態において、ｍは２である。

【００９０】
好ましい実施形態において、いずれの置換可能な窒素原子も、水素、あるいはC_{1-6}アルキル、アリール、アリール（C_{1-6}）アルキル、－N（R’）$_2$、－CH_2N（R’）$_2$、－CH_2OR’、－CH_2SR’、－（CH_2）$_2$N（R’）$_2$、－（CH_2）$_2$OR’、－（CH_2）$_2$SR’、－COR’、－CON（R’）$_2$、SO_2R’、または－S（O）$_2$N（R’）$_2$より選択される、必要に応じて置換された基によって置換される。さらに好ましい実施形態において、いずれの置換可能な窒素原子も、H、Ｍｅ、CF_3、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、CO（C_1－C_4アルキル）、－$CONH_2$、－COO（C_1－C_4アルキル）、－CH_2OH、－SO_2（C_1－C_4アルキル）、－SO_2NH_2、$SO_2N(CH_3)_2$、あるいは必要に応じて置換されたフェニルまたはベンジルによって置換される。

【００９１】
他の好ましい実施形態において、化合物は一般式Ｉ－Ａを有し：

【００９２】
【化２０】

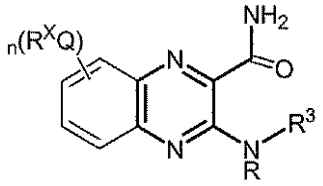


I-A

式中、X_1、X_2、R^3、QR^Xおよびｎは一般に上述したとおりであり、上のサブセットに含まれる。

【００９３】
一部の実施形態において、化合物は
ａ）ｎが０であるとき：
ｉ）X_1がＣＯであり、X_2がCH_2であるとき、R^3は、置換フリル、２－Ｃｌ－フェニル、３，５－ジメチル－２－ベンゾフラニル、３，７－ジメチル－２－ベンゾフラニル、または４－ＯＭｅ－フェニルではなく；
ｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、２，４－ジクロロ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、４－Ｍｅ－フェニル、または非置換フェニル、シクロヘキシル、またはベンジルではなく；
ｉｉｉ）X_1がＣＯであり、X_2がＣＨＯＨであるとき、R^1は、非置換フェニルまたは－$CHOHCH_2$ＯＨではなく；
ｂ）ｎが２であり、QR^Xの２回の出現が６，７－Ｍｅ－フェニルであるとき、そしてX_1がＣＯであり、X_2がＮＨであるとき、R^3は、ｎ－ヘキシル、ｎ－ブチル、ｎ－プ

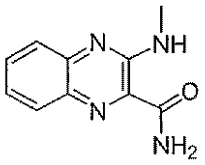
ロピル、または－ＣＨ$_2$ ＣＨ＝ＣＨ$_2$ ではない；
という条件で、一般式Ｉ－Ａを有する。
【００９４】
他の実施形態において、化合物は
ａ）ｎが０であるとき：
ｉ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＣＨであるとき、Ｒ^3 は、非置換フェニルまたはＯＨではなく；
ｉｉ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＣＨ$_2$ であるとき、Ｒ^3 は、メチル、非置換フェニル、置換フリル、２－Ｃｌ－フェニル、３，５－ジメチル－２－ベンゾフラニル、３，７－ジメチル－２－ベンゾフラニル、または４－ＯＭｅ－フェニルではなく；
ｉｉｉ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＮＨであるとき、Ｒ^3 は、メチル、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$ 、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｃ$_{1-3}$ アルキル）、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-3}$ アルキル）、非置換フェニル、シクロヘキシル、ベンジル、置換ベンゾフラニル、２，４－ジクロロ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、または４－Ｍｅ－フェニルではなく；
ｉｖ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＮＭｅであるとき、Ｒ^3 は、メチルではなく；
ｖ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＯであるとき、Ｒ^3 は、メチルではなく；
ｖｉ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＣＨＯＨであるとき、Ｒ^1 は非置換フェニルまたは－ＣＨＯＨＣＨ$_2$ ＯＨではなく；
ｂ）ｎが２であるとき：
ｉ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＮＨであるとき
ａ）ＱＲ^X の２回の発現が６，７－Ｍｅ－フェニルであるとき、Ｒ^3 は、ｎ－ヘキシル、ｎ－ブチル、ｎ－プロピル、ｏ－ＣＨ$_2$ ＣＨ＝ＣＨ$_2$ 、－ＣＨ＝Ｎ－ＣＨ$_2$ ＣＨ＝ＣＨ$_2$ 、Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ、Ｃ（＝Ｏ）ＯＲではなく、式中、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1-3}$ アルキルであり；
ｂ）そしてＱＲ^X の２回の発現が６－ＮＨＡｃ－７－Ｍｅ－フェニルであるとき、Ｒ^3 は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$ ではなく
ｃ）そしてＱＲ^X の２回の発現が６，７－ＯＭｅ－フェニルであるとき、Ｒ^3 は、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1-3}$ アルキル）ではなく；
ｄ）そしてＱＲ^X の２回の発現が６，７－Ｃｌ－フェニルであるとき、Ｒ^3 は、メチルまたは－ＣＨ$_2$ ＣＨ＝ＣＨ$_2$ ではなく；
ｉｉ）Ｘ$_1$ がＣＯであり、Ｘ$_2$ がＯであるとき、
ａ）ＱＲ^X の２回の発現が６－ＮＯ$_2$ －７－Ｆ－フェニルであるとき、Ｒ^3 は、メチルではない；
という条件で、一般式Ｉ－Ａを有する。
【００９５】
式Ｉ－Ａの化合物について他の好ましい実施形態において、Ｘ$_1$ はＣＯであり、Ｘ$_2$ はＮＲであり、化合物は一般式Ｉ－Ａ－ｉを有し：
【００９６】
【化２１】

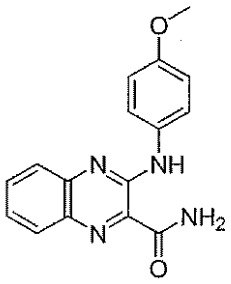


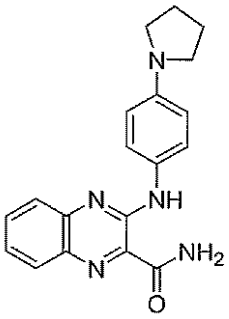
I-A-i

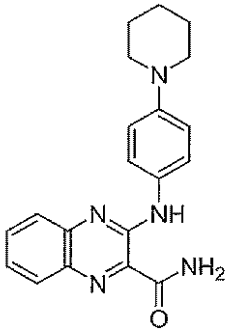
式中、ＱＲ^X 、Ｒ、およびＲ^3 は、一般に述べられており、上のサブセットに含まれる。
【００９７】
式Ｉの化合物の代表的な例を、以下で表１に示す。

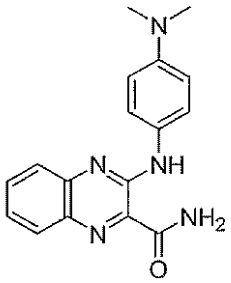
【００９８】
（表１．式Ｉの化合物の例）
【００９９】
【表１－１】

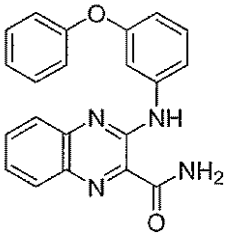

I-1

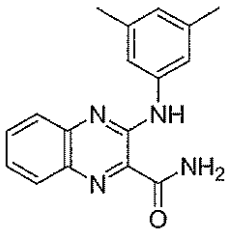

I-2

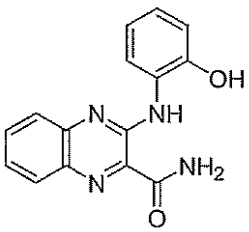

I-3

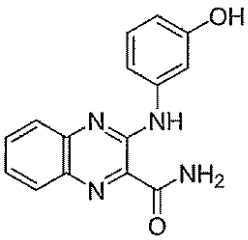

I-4


I-5


I-6

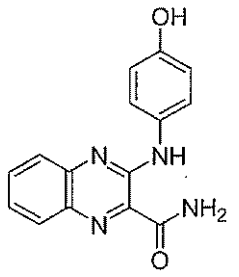

I-7


I-8

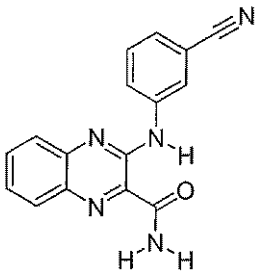

I-9

【０１００】

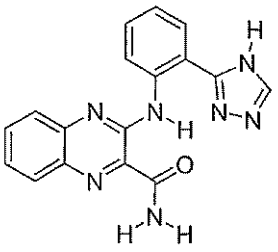
【表１－２】



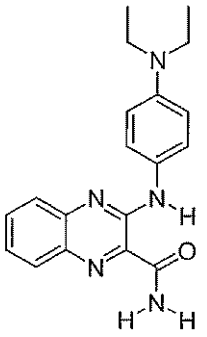
I-10



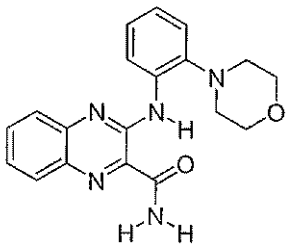
I-11



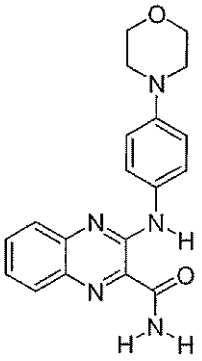
I-12



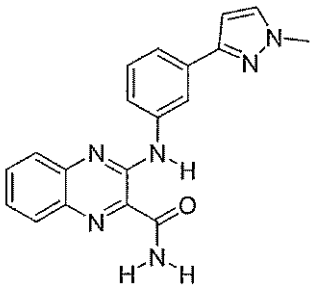
I-13



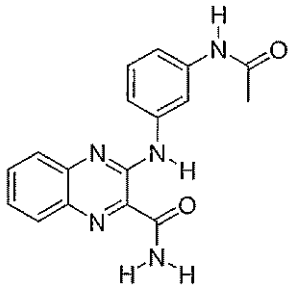
I-14



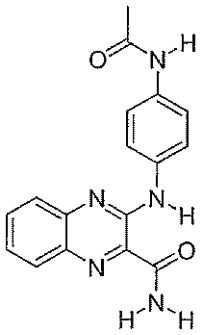
I-15



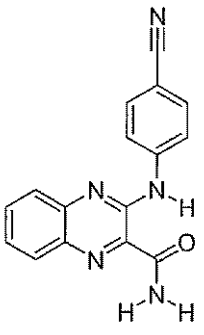
I-16



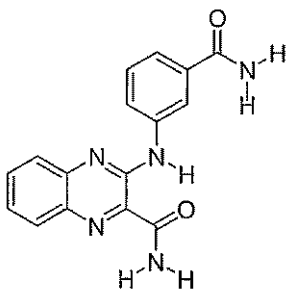
I-17



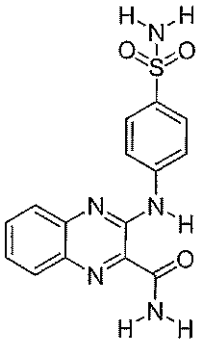
I-18



I-19



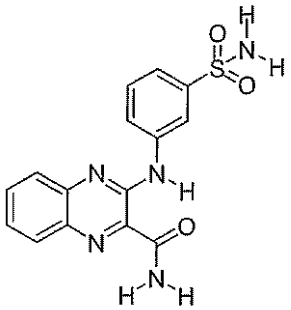
I-20



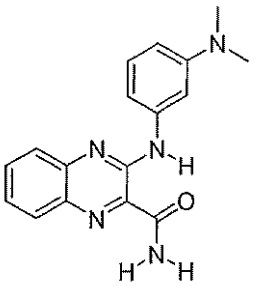
I-21

【０１０１】

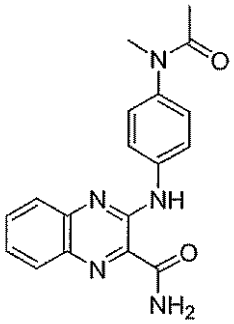
【表１－３】



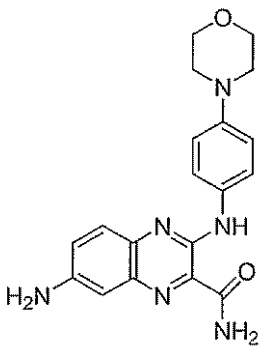
I-22



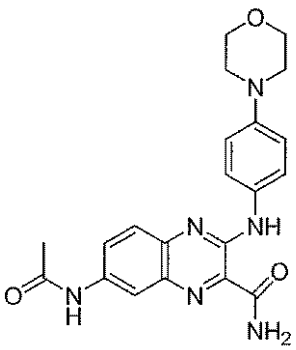
I-23



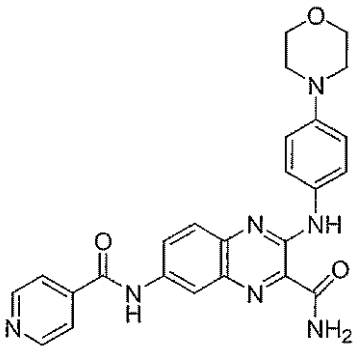
I-24



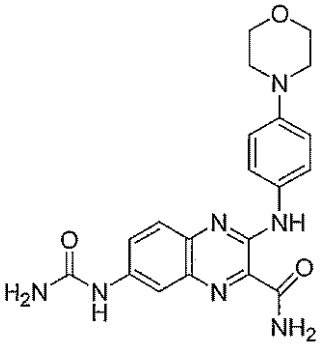
I-25



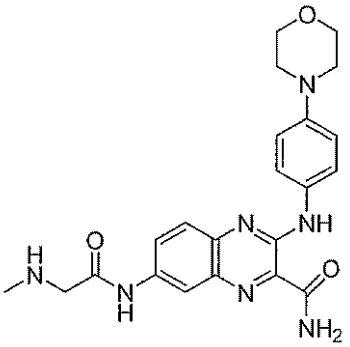
I-26



I-27



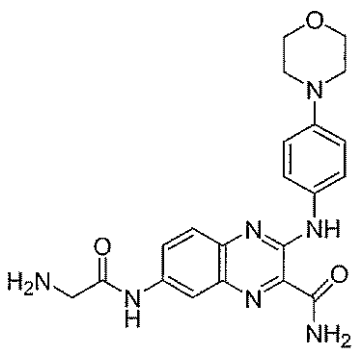
I-28



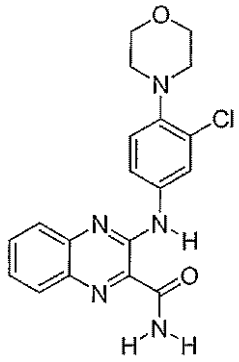
I-29

【０１０２】

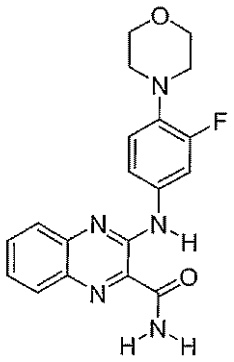
【表１－４】



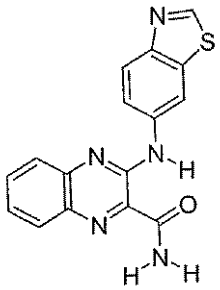
I-30



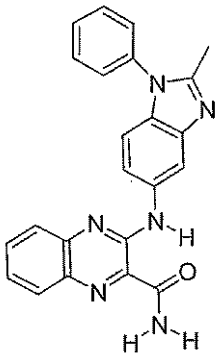
I-31



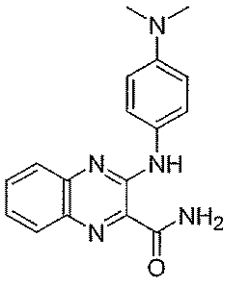
I-32



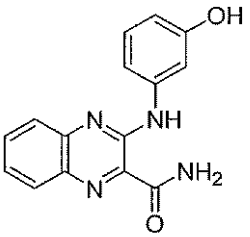
I-33



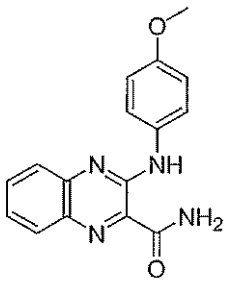
I-34



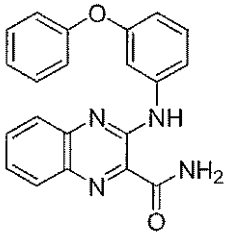
I-35



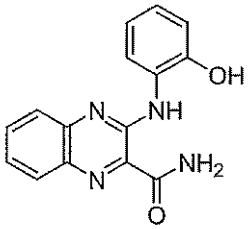
I-36



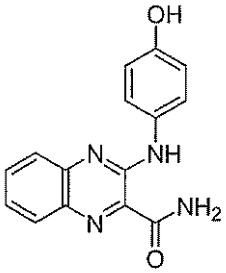
I-37



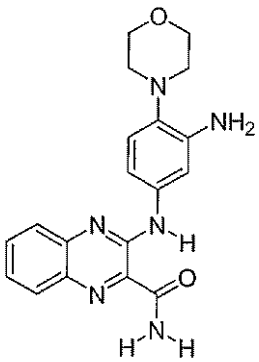
I-38



I-39



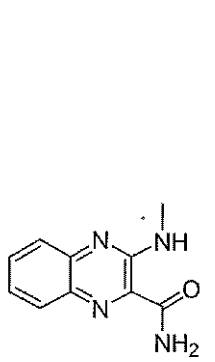
I-40



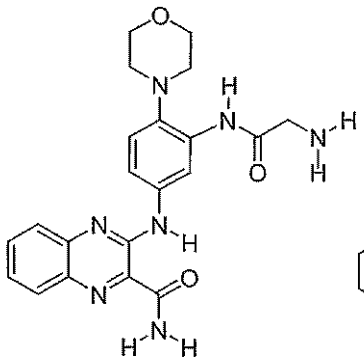
I-41

【０１０３】

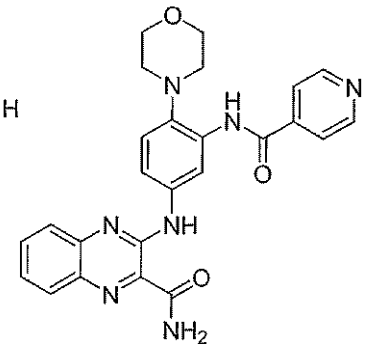
【表１－５】



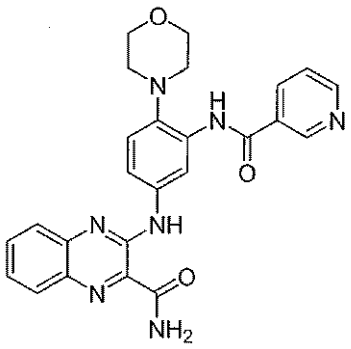
I-42



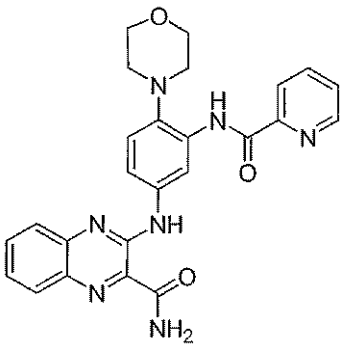
I-43



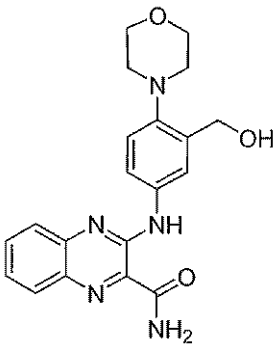
I-44



I-45



I-46



I-47

（４．一般合成方法）

本発明の化合物は、類似の化合物について当業者に既知の方法によって、または以下の実施例に示した方法によって一般的に調製される。一般に実施例１は、官能基化キノキサリンの調製について複数の方法を示す。

【０１０４】

本明細書ではある実施形態の例を示し、説明するが、本発明の化合物は、当業者が一般に利用できる方法によって適切な開始物質を使用して、一般に上述された方法に従って調製できることが認識されるであろう。

【０１０５】

（５．使用、処方および投与）

（薬学的に受容可能な組成物）

上述したように、本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターである化合物を提供し、それゆえ本化合物は、これに限定されるわけではないが、免疫不全障害、炎症性疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、増殖性障害、免疫媒介性疾患、または呼吸器障害を含む、疾患、障害、および症状の処置に有用である。したがって、本発明の別の態様において、薬学的に受容可能な組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書で述べる化合物のいずれも含み、薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルを必要に応じて含む。ある実施形態において、これらの組成物は、１つ以上の治療剤を必要に応じてさらに含む。

【０１０６】

本発明の化合物のいくつかは、処置のために遊離形で、適切な場合にはその薬学的に受容可能な誘導体として存在できることも認識されるであろう。本発明により、薬学的に受容可能な誘導体は、これに限定されるわけではないが、必要のある患者に、本明細書で別なふうに述べた化合物、あるいはその代謝産物または残基を投与時に、直接または間接的に提供できる、薬学的に受容可能な塩、エステル、そのようなエステルの塩、あるいは他

の付加体または誘導体を含む。

【０１０７】

本明細書で使用するように、「薬学的に受容可能な塩」という用語は、正しい医療的判断の範囲内で、過度の毒性、炎症、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに適しており、ベネフィット／リスク比が相応である塩を指す。「薬学的に受容可能な塩」は、レシピエントへの投与時に、本発明の化合物あるいはその阻害活性代謝産物または残基を直接または間接的に提供できる、本発明の化合物の非毒性塩またはエステルの塩を意味する。本明細書で使用するように、「その阻害活性代謝産物または残基」という用語は、その代謝産物または残基がＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３キナーゼのインヒビターであることも意味する。

【０１０８】

薬学的に受容可能な塩は当業界で周知される。たとえばＳ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．は、参照により本明細書に組み入れられている、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９で薬学的に受容可能な塩を詳細に述べている。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、適切な無機および有機酸および塩基に由来するものを含む。薬学的に受容可能な非毒性酸添加塩の例は、無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸によって、または有機酸、たとえば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸によって、あるいは当業界で使用される他の方法、たとえばイオン交換を使用して生成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩は、アジペート、アルギナート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホナート、ベンゾアート、ビスサルフェート、ボラート、ブチラート、カンファラート、カンファースルホナート、シトレート、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコナート、ドデシルサルフェート、エタンスルホナート、ホルメート、フマラート、グルコヘプトナート、グリセロホスフェート、グルコナート、ヘミサルフェート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒドロヨージド、２－ヒドロキシ－エタンスルホナート、ラクトビオナート、ラクテート、ラウラート、ラウリルサルフェート、マラート、マレアート、マロナート、メタンスルホナート、２－ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトレート、オレアート、オキサラート、パルミテート、パモアート、ペクチナート、パーサルフェート、３－フェニルプロピオナート、ホスフェート、ピクラート、ピバラート、プロピオナート、ステアラート、スクシナート、サルフェート、タートラート、チオシアナート、ｐ－トルエンスルホナート、ウンデカノアート、バレラート塩などを含む。適切な塩基に由来する塩は、アルキル金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびＮ$^{+}$（C_{1-4}アルキル）$_4$塩を含む。本発明は、本明細書で開示した化合物の塩基性窒素含有基の４級化も想定している。水あるいは油溶性または分散性生成物は、そのような４級化によって得られる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。薬学的に受容可能な塩はさらに、適切な場合、非毒性アンモニウム、第４級アンモニウム、および対イオンを使用して形成されたアミンカチオン、たとえばハライド、ヒドロキシド、カルボキシラート、サルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホナートおよびアリールスルホナートを含む。

【０１０９】

上述したように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、本明細書で使用するようにありとあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、保存料、固体バインダ、潤滑剤などを所望の特定の投薬形に適するように含む、薬学的に受容可能な担体、アジュバント、またはビヒクルをさらに含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８０）は、薬学的に受容可能な組成物を処方するために使用される各種の担体およびその調製のための既知の技法を開示している。望ましくない生体的影響を生成することによって、またはそうでなければ薬学的に受容可

能な組成物のその他の成分と有害な方法で相互作用することによって、従来の担体溶媒が本発明の化合物と適合しない場合を除いて、その使用は本発明の範囲内であると考えられる。薬学的に受容可能な担体として作用できる物質の例の一部は、これに限定されるわけではないが、イオン交換体、アルミナ、アルミニウムステアレート、レシチン、血清蛋白質、たとえばヒト血清アルブミン、緩衝物質、たとえばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、またはカリウムソルベート、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、たとえばプロタミンサルフェート、リン酸水素２ナトリウム水素、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、マグネシウムトリシリケート、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、羊毛脂、糖、たとえばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、たとえばコーンスターチおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、たとえばココアバターおよび坐剤ワックス；油、たとえばピーナッツ油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油およびダイズ油；グリコール；たとえばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、たとえばエチルオレアートおよびエチルラウラート；寒天；緩衝剤、たとえば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張性食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、およびホスフェート緩衝液はもちろんのこと、他の非毒性適合性潤滑剤、たとえばナトリウムラウリルサルフェートおよびマグネシウムステアレートを含み、処方者の判断に従って、着色料、離型剤、コーティング剤、甘味料、着香料および芳香剤、保存料および抗酸化剤も組成物中に存在できる。

【０１１０】

（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）

なお別の態様において、化合物、または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物の有効量をその必要のある対象に投与する工程を含む、増殖性障害、心疾患、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する症状、炎症性障害、または免疫媒介性障害の重症度を処置または軽減する方法が提供される。本発明のある実施形態において、「化合物または薬学的に受容可能な組成物の有効量」は、増殖性障害、心疾患、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する症状、炎症性障害、または免疫媒介性障害の重症度を処置または軽減するのに有効な量である。本発明の方法に従って、化合物および組成物は、増殖性障害、心疾患、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する症状、炎症性障害、または免疫媒介性障害の重症度を処置または軽減するのに有効ないずれかの量および経路を使用して投与できる。正確な必要量は、対象の種、年齢、および全身症状、感染の重症度、特定の薬剤、その投与方式などによって、患者ごとに変化するであろう。本発明の化合物は、投与の容易さおよび投薬の均一性のために、好ましくは投薬単位形で処方される。「投薬単位形」という表現は本明細書で使用するように、処置される患者に適切な薬剤の物理的に個別の単位を指す。しかしながら本発明の化合物および組成物の１日総投薬量は、主治医によって、正しい医療的判断の範囲内で決定されるであろう。特定の患者または生物の具体的な有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；利用される特定の化合物の活性；利用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全身的な健康、性別および食餌；投与の時間、投与経路、および利用した特定の化合物の排泄率；投与期間；利用した特定の化合物と組合せて、または同時に使用された薬物、および医学界で周知の同様の因子を含む、各種の因子によって変わるであろう。「患者」という用語は本明細書で使用するように動物、好ましくは哺乳類、そして最も好ましくはヒトを意味する。

【０１１１】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、ヒトまたは他の動物へ、経口的に、直腸的に、非経口的に、大槽内に、膣内に、腹腔内に、局所的に（粉剤、軟膏、または滴剤によってなど）、頬側に、口腔または鼻腔スプレーなどとして、処置される感染の重症度に応じて投与できる。ある実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、

経口的にまたは非経口的に、１日当たり対象体重の約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、そして好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの投薬量レベルで、１日１回以上投与される。

【０１１２】

経口投与の液体投薬形は、これに限定されるわけではないが：薬学的に受容可能なエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。液体投薬形は活性成分に加えて、当業界で一般に使用される不活性希釈剤、たとえば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、たとえばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾアート、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸ならびにその混合物を含む。不活性希釈剤以外に、経口組成物はアジュバント、たとえば湿潤剤、乳化および懸濁剤、甘味料、着香料、および芳香剤も含むことができる。

【０１１３】

注射用調製物、たとえば滅菌注射用水性または油性懸濁物は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の技術に従って処方される。滅菌注射用調製物は、たとえば１，３－ブタンジオール中の溶液などの、非毒性非経口希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤、懸濁剤またはエマルジョンでもある。利用できる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて滅菌不揮発性油は従来、溶媒または懸濁化剤として利用されている。このため、合成モノまたはジクリセリドを含む、いずれの無菌性不揮発性油も利用できる。加えて脂肪酸、たとえばオレイン酸は注射用剤の調製に使用される。

【０１１４】

注射用処方物はたとえば細菌保持フィルタを通じた濾過によって、あるいは滅菌水または他の滅菌注射用溶媒に使用前に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形で滅菌剤を包含させることによって滅菌できる。

【０１１５】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射から化合物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、水溶性度の低い結晶性またはアモルファス物質の液体懸濁物の使用により実施できる。そして化合物の吸収速度は、その溶解速度によって変わり、言い換えると結晶サイズおよび結晶形によって変わる。あるいは非経口投与された化合物形の遅延吸収は、油ビヒクルに溶解または懸濁させることにより実施される。注射用デポー形は、生分解性ポリマー、たとえばポリラクチド－ポリグリコリド中で化合物のマクロカプセル化マトリクスを形成することによって作成される。化合物のポリマーに対する比および利用される特定のポリマーの性質によって、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）を含む。デポー注射用処方物は、生体組織と適合性であるリポソームまたはμエマルジョンに化合物を捕捉することによっても調製される。

【０１１６】

直腸または膣投与用の組成物は好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、それゆえ直腸腔または膣腔で溶融して活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または担体、たとえばココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスと混合することによって調製できる坐剤である。

【０１１７】

経口投与用固体投薬形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、および顆粒剤を含む。そのような固体投薬形では、活性化合物は少なくとも１つの不活性の薬学的に受容可能な賦形剤または担体、たとえばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウム、および／またはａ）充填剤または増量剤、たとえばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マ

ンニトール、およびケイ酸、ｂ）バインダ、たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアラビアゴム、ｃ）保湿剤、たとえばグリセロール、ｄ）崩壊剤、たとえば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、あるシリケート、および炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、たとえばパラフィン、ｆ）吸収促進剤、たとえば第４級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、たとえばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、ｈ）吸収剤、たとえばカオリンおよびベントナイトクレイ、ならびにｉ）潤滑剤、たとえばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、投薬形は緩衝剤を含むこともある。

【０１１８】

同様の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖はもちろんのこと高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟および硬ゼラチンカプセルで充填剤として利用できる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤などの固体投薬形は、コーティングおよびシェル、たとえば腸溶コーティングおよび製薬処方界で周知の他のコーティングを用いて調製できる。それらは必要に応じて不透明剤を含有し、活性成分のみを、または腸管のある部分で優先的に、必要に応じて遅延方式で放出する組成物でもありうる。使用できる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。同様の種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖はもちろんのこと高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する軟および硬ゼラチンカプセルで充填剤として利用できる。

【０１１９】

活性化合物は、上記の１つ以上の賦形剤とのマイクロカプセル化形でもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤などの固体投薬形は、コーティングおよびシェル、たとえば腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび製薬処方界で周知の他のコーティングを用いて調製できる。そのような固体投薬形において、活性化合物は少なくとも１つの不活性希釈剤、たとえばスクロース、ラクトースまたはデンプンと混合できる。そのような投薬形は、通常の慣行でそうであるように、不活性希釈剤以外の追加物質、たとえば打錠潤滑剤または他の打錠助剤、たとえばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースも含む。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、投薬形は緩衝剤も含む。それらは必要に応じて不透明剤を含有し、または腸管のある部分で優先的に、必要に応じて遅延方式で放出する組成物でもありうる。使用できる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。

【０１２０】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の投薬形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉剤、液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチを含む。活性成分は、滅菌条件下で薬学的に受容可能な担体および必要な保存料または緩衝剤と必要に応じて混合される。眼科処方物、点耳剤、点眼剤も、本発明の範囲内であるとして考慮される。加えて本発明は、体への化合物の制御送達を提供するさらなる利点を有する経皮パッチの使用を考慮している。そのような投薬形は、適当な溶媒に化合物を溶解または懸濁させることによって作成できる。皮膚を介した化合物の流量を増加させるために、吸収促進剤も使用できる。速度は、速度制御膜を装備すること、または化合物をポリマーマトリクスまたはゲルに分散させることのどちらかによって制御できる。

【０１２１】

上で一般に述べたように、本発明の化合物は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用である。１つの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３の１つ以上のインヒビターであり、それゆえ特定の理論に縛られることなく、化合物および組成物は、ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３の１つ以上の活性化が疾患、症状、または障害に関与する、疾患、症状、または障害の重症度を処置または軽減するのに特に有用である。ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３の活性化が特定の疾患、症状、または障害に関与するとき、疾患、症状、または障害は、「ＳＹＫ

、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３媒介性疾患」あるいは疾患症状とも呼ばれる。したがって、別の態様において、本発明は、ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３の１つ以上の活性化が疾患症状に関与している、疾患、症状、または障害の重症度を処置または軽減する方法を提供する。

【０１２２】

ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３のインヒビターとして本発明で利用する化合物の活性は、試験管内、生体内または細胞系においてアッセイできる。試験管内アッセイは、活性化ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３のリン酸化活性またはＡＴＰａｓｅ活性のどちらかの阻害を判定するアッセイを含む。交互の試験管内アッセイは、インヒビターがＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３を結合する能力を定量する。インヒビター結合は、結合の前にインヒビターを放射線標識して、インヒビター／ＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３複合体を単離し、そして放射線標識結合の量を決定することによって測定される。あるいは、インヒビター結合は、新しいインヒビターを既知の放射性リガンドに結合したＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３によってインキュベートする競合実験を実施することによって決定できる。

【０１２３】

「測定可能に阻害する」という用語は本明細書で使用するように、前記組成物ならびにＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３キナーゼを含むサンプルと、前記組成物の非存在下でＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３を含む同等のサンプルとの間のサンプル間のＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３活性の測定可能な変化を意味する。

【０１２４】

「ＧＳＫ－３媒介性疾患」という用語は本明細書で使用するように、ＧＳＫ－３が重要な役割を果たすことが既知である、疾患または他の有害な症状または疾患を意味する。そのような疾患または症状は制限なく、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝、神経、および神経変性疾患、心臓血管疾患、アレルギー、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、ＡＩＤＳ関連認知症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ、ルー・ゲーリグ病）、多発性硬化症（ＭＳ）、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流／虚血、脳卒中、および禿頭症を含む。

【０１２５】

「ＪＡＫ媒介性疾患」という用語は本明細書で使用するように、ＪＡＫファミリキナーゼ、特にＪＡＫ－３が役割を果たすことが既知である疾患または他の有害な症状を意味する。そのような症状は制限なく、免疫反応、たとえばアレルギーまたはＩ型過敏症反応、喘息、自己免疫疾患、たとえば移植拒絶、対宿主性移植片病、慢性関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症、神経変性障害、たとえば家族性筋萎縮性側索硬化症（ＦＡＬＳ）はもちろんのこと、固形悪性疾患および血液悪性疾患、たとえば白血病およびリンパ腫を含む。

【０１２６】

「ＳＹＫ媒介性疾患」または「ＳＹＫ媒介性症状」という用語は本明細書で使用するように、ＳＹＫプロテインキナーゼが役割を果たすことが既知である疾患または他の有害な症状を意味する。そのような症状は制限なく、アレルギー障害、特に喘息を含む。

【０１２７】

他の実施形態において、本発明は、その必要のある患者においてグリコーゲン合成を向上させるおよび／グルコースレベルを低下させる方法であって、式Ｉの化合物を含む組成物の治療的有効量を前記患者に投与することを含む方法に関する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

【０１２８】

まだ別の実施形態において、本発明は、その必要のある患者において過剰リン酸化タウタンパク質の産生を阻害する方法であって、式Ｉの化合物を含む組成物の治療的有効量を前記患者に投与することを含む方法に関する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または遅延させるのに特に有用である。

【０１２９】
なお別の実施形態において、本発明は、その必要のある患者においてβ－カテニンのリン酸化を阻害する方法であって、式Ｉの化合物を含む組成物の治療的有効量を前記患者に投与することを含む方法に関する。この方法は、統合失調症を処置するのに特に有用である。
【０１３０】
本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物が併用療法に使用できること、すなわち化合物および薬学的に受容可能な組成物が、１つ以上の他の所望の治療術または医療処置と同時に、その前に、またはそれに続いて投与できることも認識されるであろう。併用計画で利用するための療法（治療術または処置）の特定の組合せは、所望の治療術および／または処置の適合性および達成される所望の治療効果を考慮するであろう。利用された療法が同じ障害に対して所望の効果を達成する（たとえば本発明の化合物が、同じ障害を処置するのに使用した別の薬剤と同時に投与できる）こと、またはそれらが異なる効果（たとえば副作用の制御）を達成することも認識されるであろう。本明細書で使用するように、特定の疾患、または症状を処置または防止するために通常投与される追加の治療剤は、「処置される疾患、または症状に適切である」として既知である。
【０１３１】
本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含む組成物中で投与される量に過ぎない。好ましくは、本発明で開示した組成物中の追加治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療的活性剤として含む組成物中に通常存在する量の、約５０％～１００％の範囲である。
【０１３２】
本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物は、インプラント型医療器具、たとえば人工器官、人工弁、血管グラフト、ステントおよびカテーテルをコーティングするために組成物に包含させることもできる。したがって本発明は、別の態様において、一般に上で述べたような、そして本明細書のクラスおよびサブクラス内の、本発明の化合物、および前記インプラント型器具をコーティングするのに適した担体を含む、インプラント型器具をコーティングするための組成物を含む。なお別の態様において、本発明は、一般に上で述べたような、そして本明細書のクラスおよびサブクラス内の、本発明の化合物、および前記インプラント型器具をコーティングするのに適した担体を含む組成物でコーティングされたインプラント型器具を含む。
【０１３３】
たとえば血管ステントは、再狭窄（傷害後の血管壁が狭くなること）を克服するために使用されてきた。しかしながらステントまたは他のインプラント型器具を使用する患者は、血塊形成または血小板活性化の危険にさらされている。これらの望ましくない影響は、キナーゼインヒビタを含む薬学的に受容可能な組成物によって器具を事前にコーティングすることによって防止または緩和できる。適切なコーティングおよびコーティングされたインプラント型器具の一般的な作成は、ＵＳ　Ｐａｔｅｎｔｓ　６，０９９，５６２；５，８８６，０２４；および５，３０４，１２１で述べられている。コーティングは通例、生体適合性ポリマー材料、たとえばハイドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、およびその混合物である。コーティングは必要に応じて、組成物中の制御放出特徴を付与するために、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはその組合せの適切なトップコートによってさらに被覆される。
【０１３４】
本発明の別の態様は、生体サンプルまたは患者におけるＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３キナーゼ活性を阻害することに関し、該方法は式Ｉの化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与すること、または前記生体サンプルを式Ｉの化合物または前記化合物を含む組成物に接触させることを含む。「生体サンプル」という用語は本明細書で使用するように制限なく、細胞培養物またはその抽出物；哺乳類から採取した生検物質；お

よび血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、あるいは他の体液または抽出物を含む。

【０１３５】

生体サンプル中のＳＹＫ、ＪＡＫ－３、またはＧＳＫ－３キナーゼ活性の阻害は、当業者に既知である各種の目的に有用である。そのような目的の例は、これに限定されるわけではないが、輸血、臓器移植、生体試料貯蔵、および生物アッセイを含む。

【実施例】

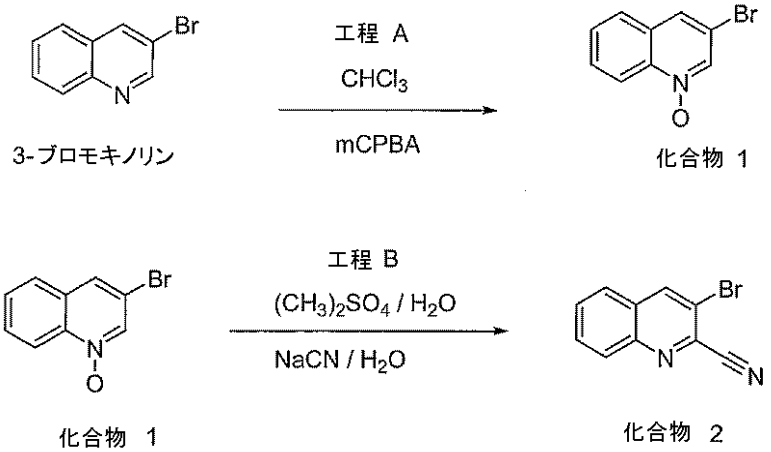
【０１３６】

（実施例１：本発明の化合物例の合成）

スキームＡ：

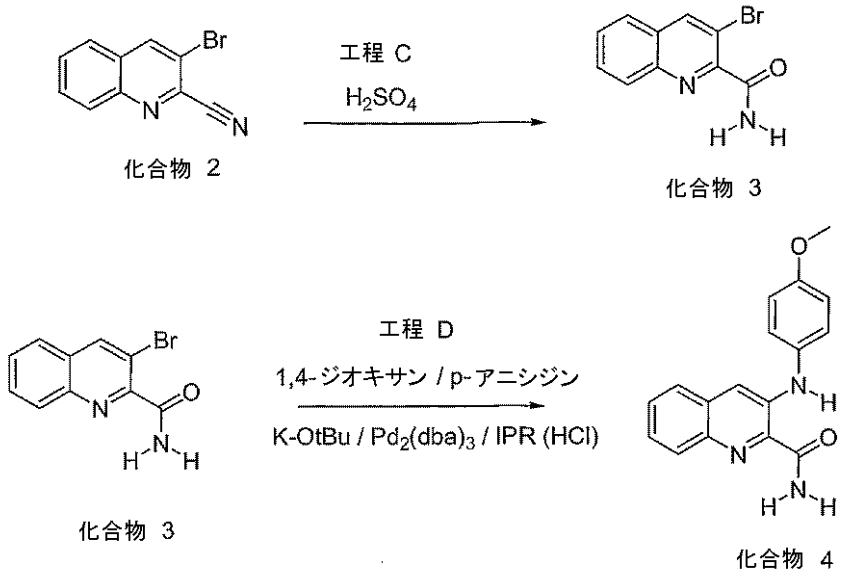
【０１３７】

【化２２－１】



【０１３８】

【化２２－２】



工程Ａ（化合物１）

Ｍ－ＣＰＢＡ（６．０ｇ）を３－ブロモキノリン（４．２５ｇ／２０．４ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（３１．０ｍＬ）溶液に添加した。反応混合物を室温にて一晩撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液（２５ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（７．５ｍＬ）で希釈した。層を分離して、水層を（１２．５ｍＬ）ＣＨＣｌ$_3$で再抽出した。合せた有機物を５％（重量による）重硫酸ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）、重炭酸ナトリウム飽和溶液（１２．５ｍＬ）、水（２０ｍＬ）および塩水（２５ｍＬ）によって洗浄した。次

に反応混合物を硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、乾燥するまで蒸発させた。さらに精製せずに、物質をそのまま使用した。収量：５．６１ｇ（不純物、理論収量は４．５７ｇである）。

【０１３９】

【数１】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.71 – 7.67 (m, 1H)

。

【０１４０】

工程Ｂ（化合物２）

化合物２（２０．４ｍｍｏｌ）およびジメチルサルフェート（２．８ｍＬ、２９．６ｍｍｏｌ）の混合物を７０℃にて２時間加熱した（N_2 中で）。室温への冷却時に水（９．０ｍＬ）を添加して、沈殿を生成した。反応混合物をイソプロパノール／ドライアイス浴によって－１０℃まで冷却した。シアン化ナトリウム（２．５６ｇ／５２．２ｍｍｏｌ）の水（１８．０ｍＬ）による溶液を、添加漏斗を通じて滴加した。沈殿した物質を収集して、酢酸エチル／ヘキサンから再結晶させた。収量２．３３ｇ、約５０％。

【０１４１】

【数２】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.76 – 7.73 (m, 1H)

。

【０１４２】

工程Ｃ（化合物３）

化合物３（８００ｍｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を硫酸（１．０ｍＬ、濃縮）中に懸濁させた。反応混合物を８０℃まで加熱すると、溶液が生じた。３０分後、反応混合物を室温まで冷却して、次に（少量の固体ＮａＯＨを添加した）６Ｎ水酸化ナトリウム溶液によって塩基性化した。生成物を塩化メチレンによって抽出し、水で洗浄して、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、乾燥するまで蒸発させた。この粗物質を酢酸エチル／メタノールから再結晶させた。収量：３５３．６ｍｇ、約４０％。

【０１４３】

【数３】

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.59 (m, 1H)

。

【０１４４】

工程Ｄ（化合物４）

化合物４（１２５．６ｍｇ／０．５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）に溶解させた。ｐ－アニシジン（６７．８ｍｇ／０．５５ｍｍｏｌ）、続いてカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１８０ｍｇ／１．６ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（４．６ｍｇ／０．００５ｍｍｏｌ）および１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾリウムクロライド（４．３ｍｇ／０．０１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃まで加熱し（密閉管、アルゴン中）、その温度で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、次に酢酸エチルによって希釈した。この有機相を水、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、乾燥するまで蒸発させた。この粗物質をシリカゲル１．５インチでクロマトグラフにかけ、１％メタノール／塩化メチレンによって溶出させた。収量：１４．１ｍｇ。

【０１４５】

【数４】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.71 (s,ブロード, 1H), 3.89 (s, 3H)

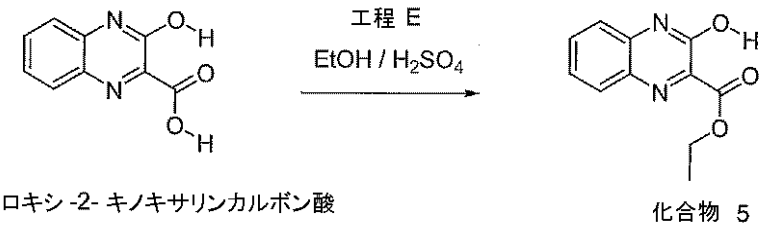
。

【０１４６】

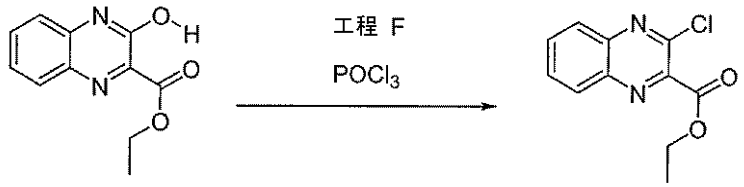
スキームＢ：

【０１４７】

【化２３－１】



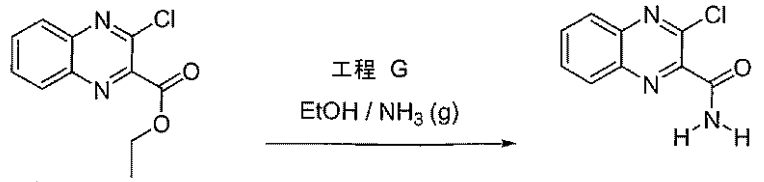
3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸　　化合物 5



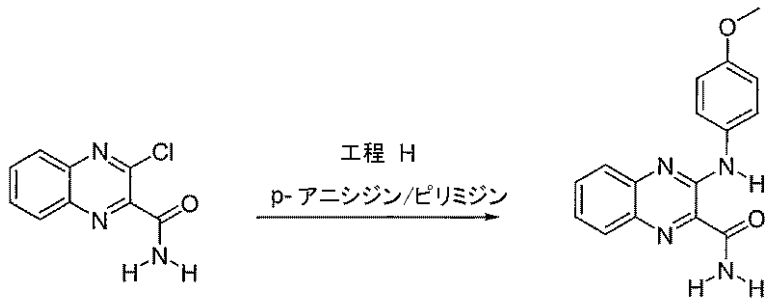
化合物 5　　化合物 6

【０１４８】

【化２３－２】



化合物 6　　化合物 7



化合物 7　　化合物 8

工程Ｅ（化合物５）

３－ヒドロキシ－２－キノキサリンカルボン酸（２．８６ｇ／１５．０ｍｍｏｌ）をエタノール（７５ｍＬ）中に懸濁させた。｝濃硫酸（５．０ｍＬ）を（ゆっくり）添加し、反応混合物を室温にて一晩撹拌した。沈殿生成物を濾過して、減圧下で乾燥させた。さらに精製せずに、物質をそのまま使用した。収量：２．１５ｇ。ＬＣ／ＭＳデーター保持時間：１０～９０勾配で１．８９分。ＭＳ＋：２１９．２。

【０１４９】

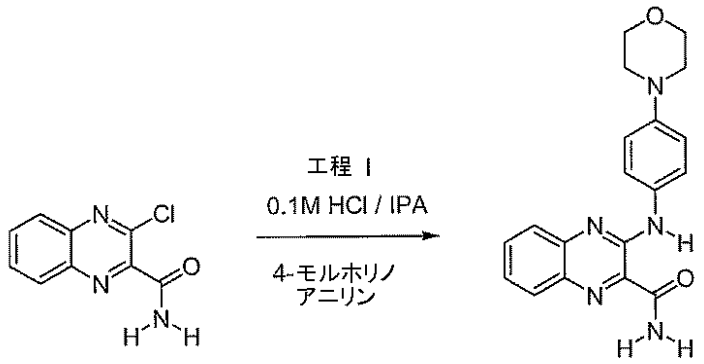
工程Ｆ（化合物６）
化合物５（４．５ｇ／２０．６ｍｍｏｌ）およびオキシ塩化リンの混合物を１１５℃まで１０分間加熱した。過剰なオキシ塩化リンを減圧下で除去して、残留物を破砕氷２５０グラムに注入した。混合物を水酸化アンモニウムの添加によって中和し、次にエチルエーテルを用いて抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過して、乾燥するまで蒸発させた。さらに精製せずに、物質をそのまま使用した。収量：３．７４ｇ。約７７％。
【０１５０】
【数５】
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.22 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 4.60 (q, 2H), 1.50 (t, 3H)

。
【０１５１】
工程Ｇ（化合物７）
化合物６（１．６ｇ）をエタノール（３２．０ｍＬ）に溶解させた。反応混合物をアセトン／ドライアイス浴によって約－５０℃まで冷却した。アンモニア（ｇ）を溶媒中に約３０秒間に渡って通気して、ガラス容器にキャップをした。浴を取外し、反応混合物を徐々に室温まで上昇させて、室温で一晩撹拌した。反応混合物を－５０℃まで再冷却して（上記のように）、ガラス容器を開いた。室温まで上昇させた後、固体生成物を濾過によって収集した。少量の冷エタノールによって洗浄した後、生成物を減圧下で乾燥させた。収量：７２０ｍｇ、約５２％。
【０１５２】
【数６】
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H)

。
【０１５３】
工程Ｈ（化合物８）
化合物７（６２．３ｍｇ／０．３０ｍｍｏｌ）およびｐ－アニシジン（３６．４ｍｇ／０．２９６ｍｍｏｌ）をピリジン（１．５ｍＬ）に溶解させた。反応混合物を１２５℃まで加熱し（密閉管、N_2 中）、その温度で一晩撹拌した。残留物をシリカゲル栓（１．７５インチ）でクロマトグラフにかけ、１０～２５％酢酸エチル／ヘキサンで溶出させた。収量：２５．４ｍｇ、約３０％。
【０１５４】
【数７】
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.97 (s, ブロード, 1H), 8.19 (s, ブロード, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.72 (s, ブロード, 1H), 3.87 (s, 3H)

。
【０１５５】
工程Ｉ（化合物９）：
スキームＣ：
【０１５６】

【化２４】



化合物 7　　化合物 9

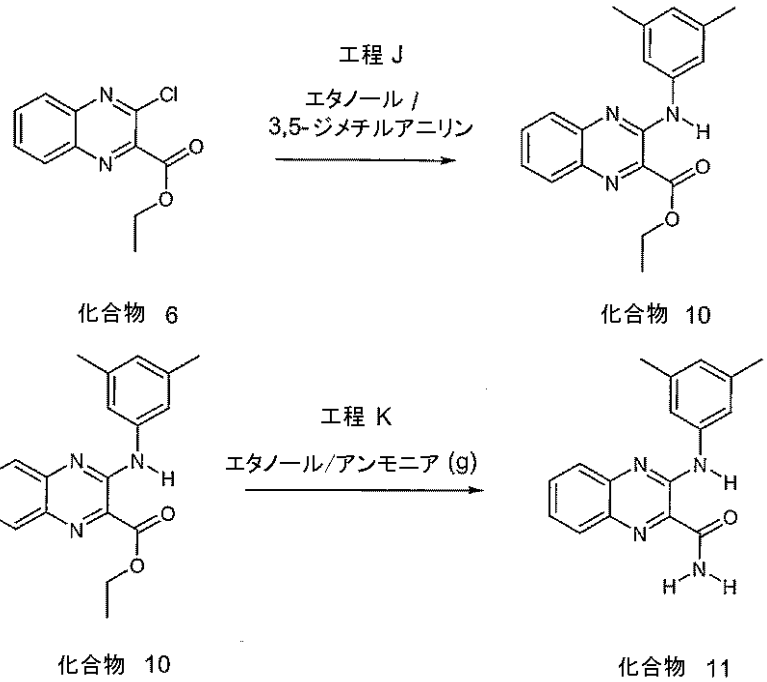
化合物７（６４．２ｍｇ／０．３１ｍｍｏｌ）および４－モルホリノアニリン（５７．８ｍｇ／０．３２ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ　ＨＣｌ／イソプロパノール（合計３．０ｍＬ）に溶解させた。反応混合物を８５℃まで加熱し、その温度で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、沈殿物質を濾過して、エチルエーテルで洗浄し、収集して、減圧下で乾燥させた。この粗物質をメタノール／酢酸エチルから再結晶して、生成物のＨＣｌを得た。収量：２５．６ｍｇ、約２２％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ　ｄ－６）。

【０１５７】

スキームＤ：

【０１５８】

【化２５】



化合物 6　　化合物 10

化合物 10　　化合物 11

工程Ｊ（化合物１０）

化合物６（７７．７ｍｇ／０．３３ｍｍｏｌ）をエタノールに溶解させた。３，５－ジメチルアニリンを添加し、反応混合物（密閉管内）を８５℃まで加熱した。一晩撹拌した後、反応物を室温まで冷却させた。沈殿した固体をエタノールによって希釈して、濾過により収集した。収量：３３．７ｍｇ、約３０％。ＬＣデーター保持時間：７．１６６分、＞９５％純度、ＭＳ＋（ＦＩＡ）データ：３２２．１。

【０１５９】

工程Ｋ（化合物１１）

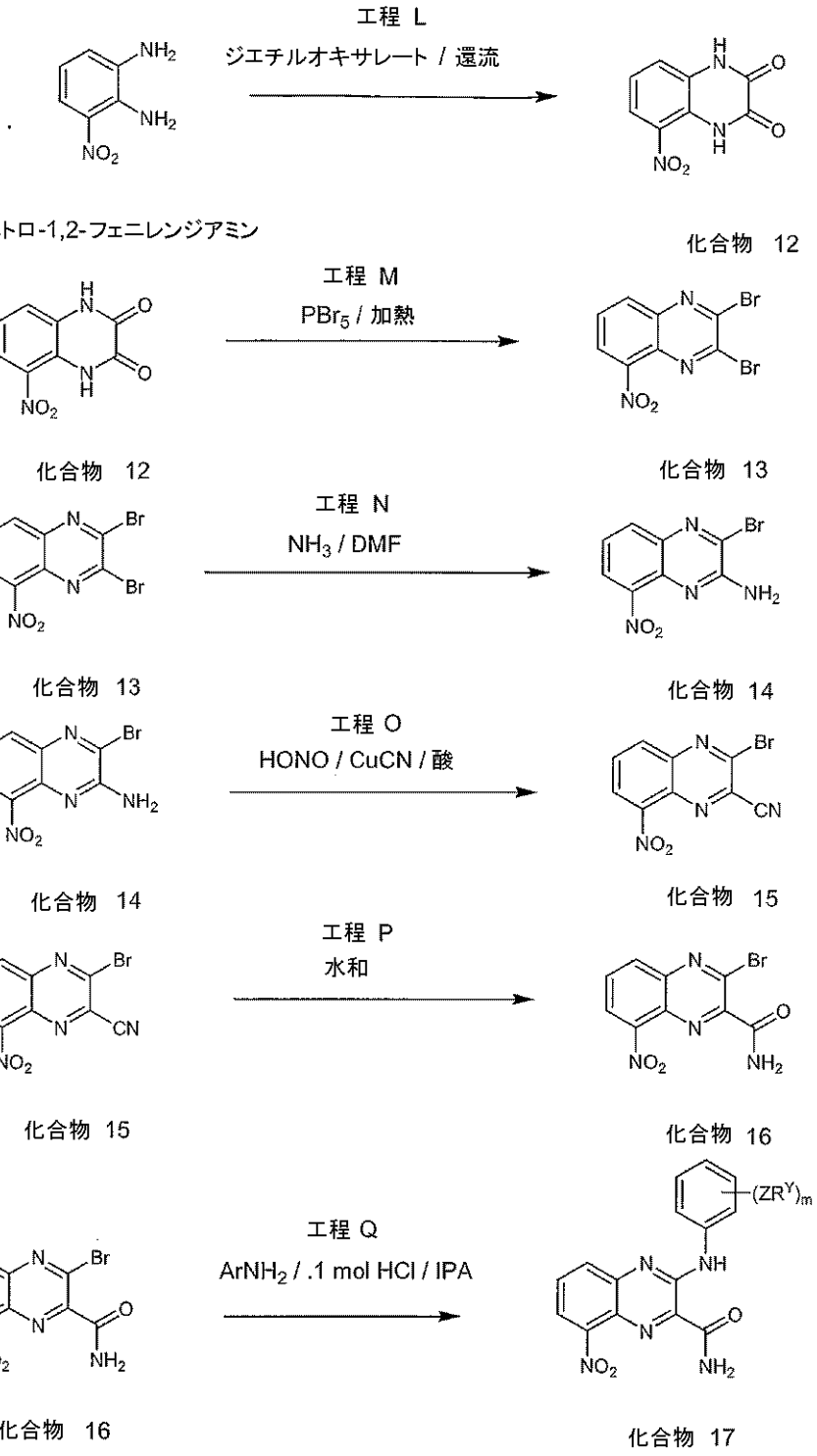
化合物１０（３３．７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）をエタノール中に懸濁させた。反応混合物をイソプロパノール／ドライアイス浴によって約－５０℃まで冷却した。アンモニア（ｇ）を溶媒中に約３０秒間に渡って通気して、容器にキャップをした。反応混合物を徐々に室温まで上昇させて、その温度で２時間撹拌した。反応混合物を－５０℃まで再冷却して、密閉した容器を開いた。室温に達したとき、沈殿した固体を濾過して、エタノールで洗浄した。収量：２４．５ｍｇ、約８４％。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）。

【０１６０】

スキームＥ：

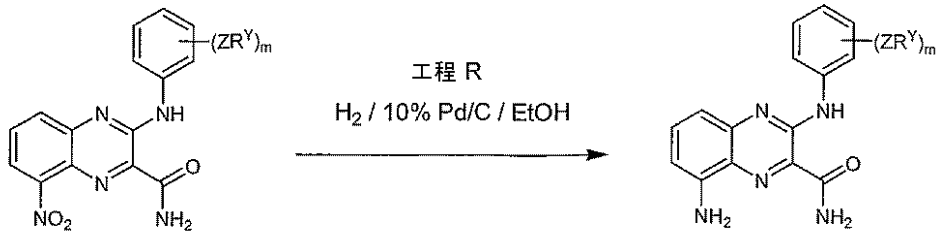
【０１６１】

【化２６－１】


工程 L
ジエチルオキサレート / 還流
3-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン
化合物 12
工程 M
PBr_5 / 加熱
化合物 12
化合物 13
工程 N
NH_3 / DMF
化合物 13
化合物 14
工程 O
HONO / CuCN / 酸
化合物 14
化合物 15
工程 P
水和
化合物 15
化合物 16
工程 Q
$ArNH_2$ / .1 mol HCl / IPA
化合物 16
化合物 17

【０１６２】

【化２６－２】



化合物 17　　化合物 18

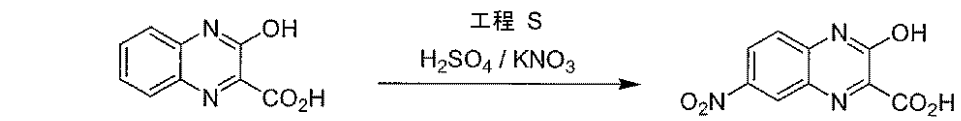
これはキノキサリン環系の８位置への官能基の導入を示す。これらの化合物の調製は、Ｌｉ ａｎｄ Ｙｕｅ ｉｎ Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔｅｒｓ，Ｖｏｌｕｍｅ ４０（１９９９）ｐｐ．４５０７－４５１０の調製および本明細書で述べた調製と類似している。ニトロ基は、選択した工程にてアミノ化合物に至るまで還元され、アミノ化合物は、ジアゾ化および続いてのジアゾニウム塩の置換によってさらに多様化できる。

【０１６３】

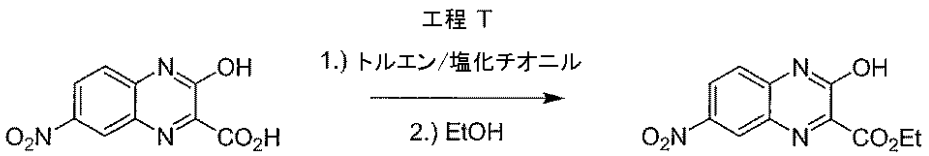
スキームＦ：

【０１６４】

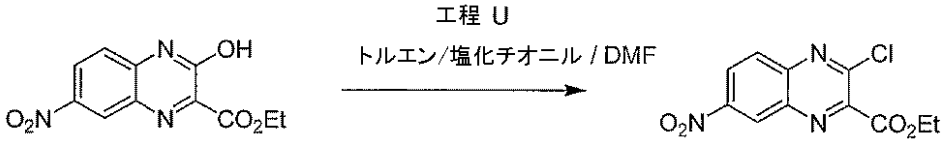
【化２７－１】



3-ヒドロキシ-2-キノキサリンカルボン酸　　化合物 19



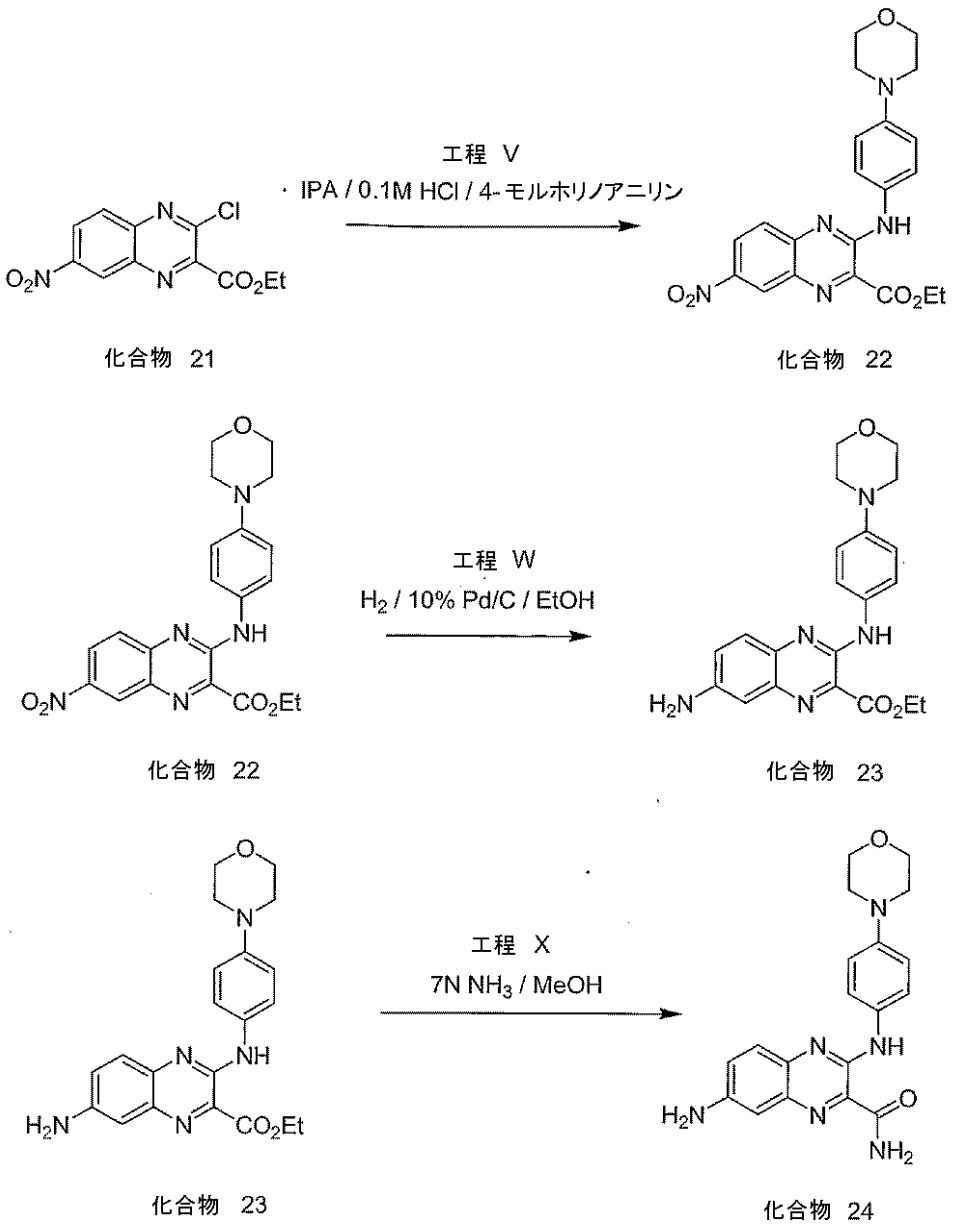
化合物 19　　化合物 20



化合物 20　　化合物 21

【０１６５】

【化２７－２】



工程Ｓ（化合物１９）

３－ヒドロキシ－２－キノキサリンカルボン酸（１５．０ｇ／７８．９ｍｍｏｌ）を濃硫酸（２２５ｍＬ）に溶解させた。反応混合物を氷－水浴で冷却して、硝酸カリウム（２４．０ｇ／２３７．４ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。添加の完了後、冷浴を取外し、反応混合物を室温に到達させて、その温度で一晩撹拌した。反応混合物を氷（９００ｇ）に注入して、得られた沈殿を濾過した。固体を沸騰水（２．４Ｌ）に溶解させ、熱いうちに濾過した。室温への冷却時に沈殿した生成物を濾過により収集し、Et_2Oによって洗浄した。収量：１１．４０ｇ（約６２％）。

【０１６６】

【数８】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.61 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.50 (s, 1H)

。

【０１６７】

工程Ｔ（化合物２０）

化合物１９（６．６５ｇ／２８．３ｍｍｏｌ）をトルエン（２５０ｍＬ）中に懸濁させ

た。塩化チオニル（２５ｍＬ／３４２．７ｍｍｏｌ）を添加して、得られた反応混合物を還流まで加熱した（N_2中）。２時間後、減圧下で揮発性物質をすべて除去した。残留物をエタノール（２５０ｍＬ）中に懸濁させ、還流させて（N_2中）、そこで一晩撹拌した。すべての揮発性物質を減圧下にて除去し、残留物をエタノールから再結晶させた。収量：２．８５ｇ（約３８％）。

【０１６８】

【数９】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.62 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.39 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

。

【０１６９】

工程Ｕ（化合物２１）

化合物２０（２．８５ｇ／１０．８３ｍｍｏｌ）をトルエン（４５ｍＬ）中に懸濁させた。塩化チオニル（１．０ｍＬ／１３．７ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦ（１．０ｍＬ）を添加した。反応混合物を還流まで加熱し、そこで２時間撹拌した。減圧下で揮発性物質をすべて除去して、残留物をＥｔＯＡｃ／ヘキサンから再結晶させた。収量：３．１ｇ（定量的と仮定すれば、やや不純）。

【０１７０】

【数１０】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (s, 1H), 8.66 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 4.61 (q, 2H), 1.49 (t, 3H)

。

【０１７１】

工程Ｖ（化合物２２）

化合物２１（２．２６ｇ／８．０ｍｍｏｌ）および４－モルホリノアニリン（１．５ｇ／８．４ｍｍｏｌ）を０．１Ｍ　ＨＣｌ／イソプロパノール（８０ｍＬ）中に懸濁させた。反応混合物を還流まで加熱し、そこで１時間撹拌した。室温まで冷却した後、生成物を濾過して収集した。生成物をEt_2Oによって洗浄し、一晩ポンプダウンした。生成物を沸騰メタノール（約１００ｍＬ）に取り、室温まで冷却させた。次に生成物を収集して、Et_2Oで洗浄した。収量：１．７０ｇ（約５０％）。

【０１７２】

【数１１】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (s, br, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.20 (s, br, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.82 (s, br, 4H), 3.25 (s, br, 4H), 1.41 (t, 3H).

。

【０１７３】

工程Ｗ（化合物２３）

化合物２２（１．７０ｇ／４．０ｍｍｏｌ）および１０％炭素担持パラジウム（１７０ｍｇ）をエタノール（５０ｍＬ）中に懸濁させた。バルーンを介して水素ガスを添加した。１時間後、ＴＬＣは、開始物質すべてが消費されたことを示す。反応混合物を濾過して、減圧下で揮発性物質すべてを除去した。さらに精製せずに、物質をそのまま使用した。収量：１．３９ｇ（約８８％）。

【０１７４】

【数１２】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.76 (s, br, 1H),
7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.17 – 7.02 (m, 3H), 6.73 (s, br, 1H), 6.51 (s, br, 1H),
4.46 (q, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.21 – 3.10 (m, 4H), 1.40 (t, 3H)

。

【０１７５】

工程Ｘ（化合物２４）

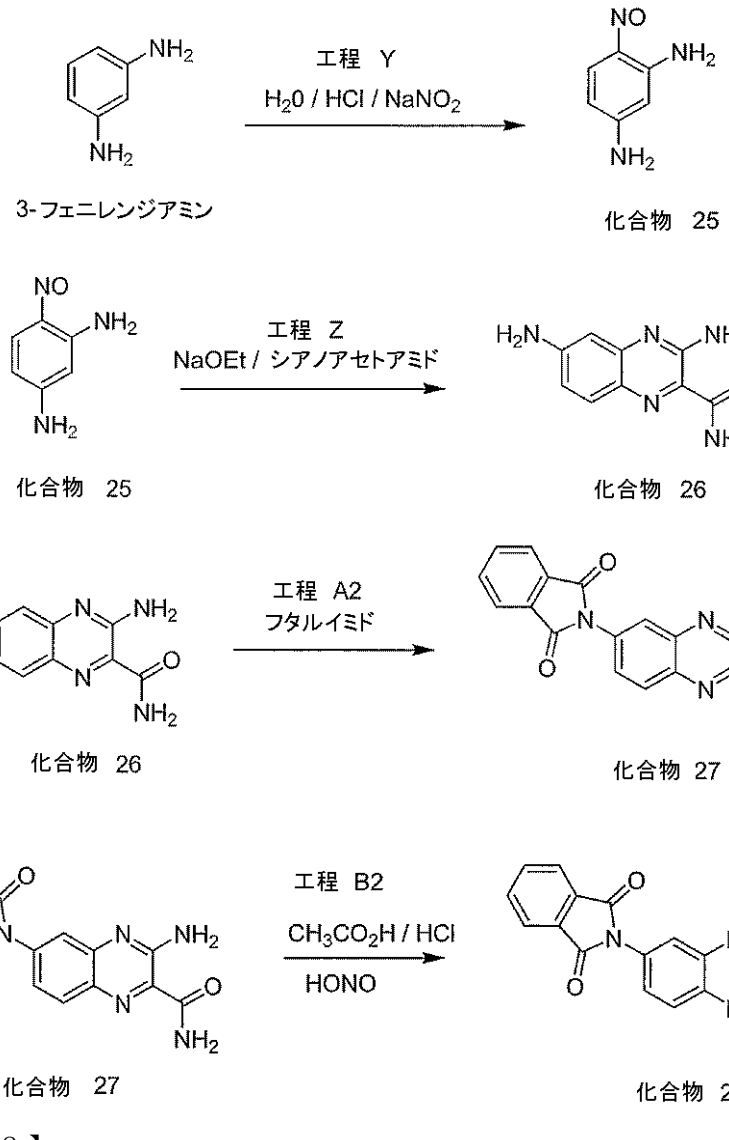
化合物２３（１．３９ｇ／３．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）および７Ｎ　ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ溶液（１０ｍＬ）に溶解させた。反応混合物をキャップして、７０℃まで加熱した。１時間後、ＴＬＣは、一部の開始物質がなお存在することを示す。さらなる量（１０ｍＬ）の７Ｎ　ＮＨ$_3$／ＭｅＯＨを添加して、管に再びキャップをして、７０℃での加熱をさらに１時間加熱した。減圧下で揮発性物質すべてを除去した。残留物を沸騰メタノールに取り、室温まで冷却させた。生成物を収集して、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した。収量：６００ｍｇ（約４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ　ｄ－６）。

【０１７６】

スキームＧ：

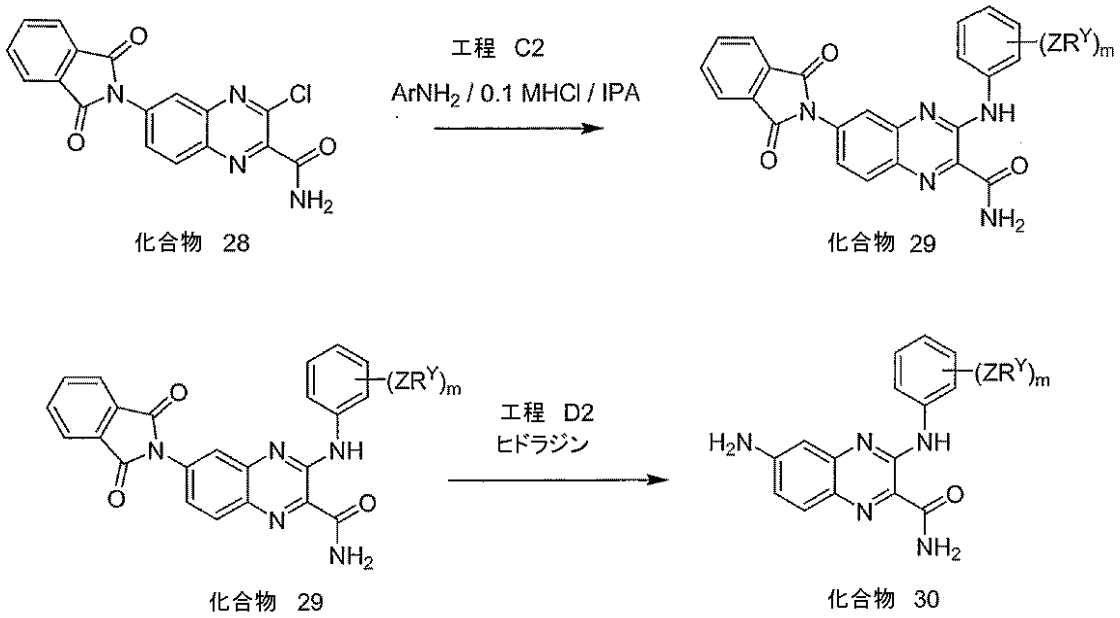
【０１７７】

【化２８－１】



【０１７８】

【化２８－２】



化合物 28　　化合物 29

化合物 29　　化合物 30

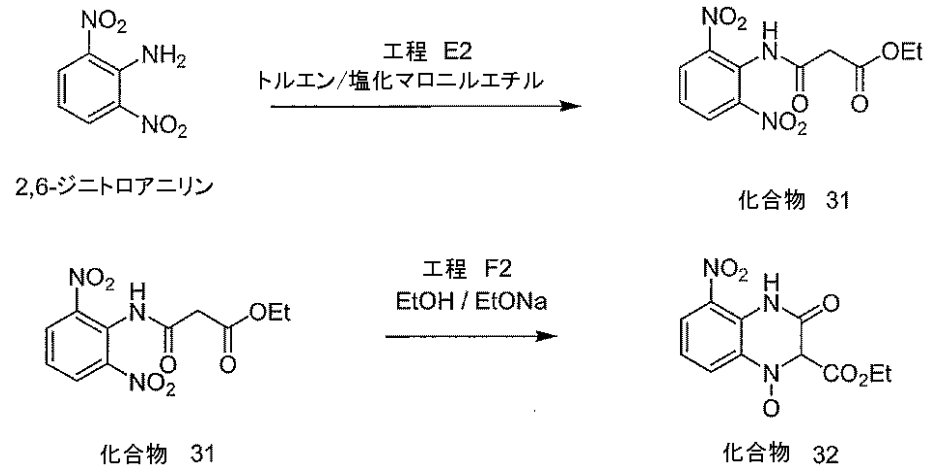
このスキームは、キノキサリン環系の６位置への官能基の導入を示す。これらの化合物の調製は、Ｏｓｄｅｎｅ ａｎｄ Ｔｉｍｍｉｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ（１９５５）ｐｐ．２０２７－２０３１の調製および本明細書で述べた調製と類似している。６－アミノ化合物は、ジアゾ化および続いてのジアゾニウム塩の置換によってさらに多様化できる。

【０１７９】

スキームＨ：

【０１８０】

【化２９－１】

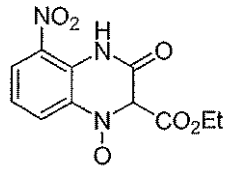


2,6-ジニトロアニリン　　化合物 31

化合物 31　　化合物 32

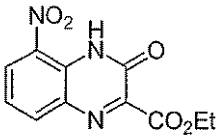
【０１８１】

【化２９－２】

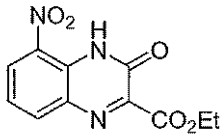


化合物 32

工程 G2
PCl_3 / THF

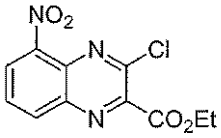


化合物 33

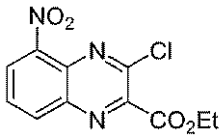


化合物 33

工程 H2
$POCl_3$

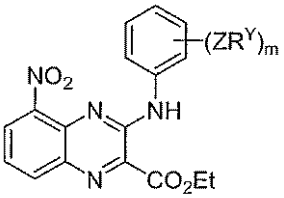


化合物 34

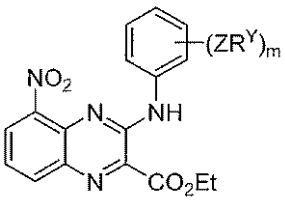


化合物 34

工程 I2
$ArNH_2$ / 0.1 M HCl / IPA

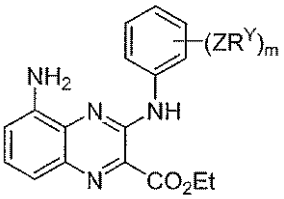


化合物 35

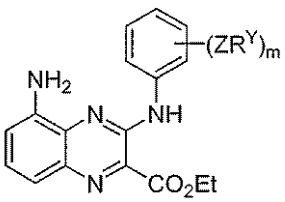


化合物 35

工程 J2
H_2 / Pd/C / EtOH

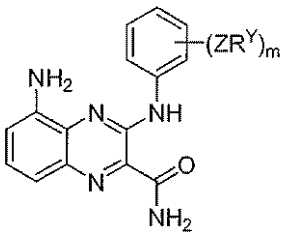


化合物 36



化合物 36

工程 K2
7N NH_3 / MeOH / MeOH



化合物 37

このスキームは、キノキサリン環系の５位置への官能基の導入を示す。これらの化合物の調製は、Ｕ．Ｓ．Ｐａｔｅｎｔ　４，２６４，６００の調製および本明細書で述べた調製と類似している。ニトロ基は、選択した工程にてアミノ化合物に至るまで還元され、アミノ化合物は、ジアゾ化および続いてのジアゾニウム塩の置換によってさらに多様化できる。

【０１８２】

（実施例２：ＧＳＫ－３阻害アッセイ）

本発明の化合物を、ＧＳＫ－３β（ＡＡ　１－４２０）活性を阻害するその能力について、標準結合酵素系を使用してスクリーニングした（Ｆｏｘ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９）。反応は、１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．

５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、３００μＭ ＮａＤＨ、１ｍＭ ＤＴＴおよび１．５％ ＤＭＳＯを含有する溶液中で実施した。アッセイにおける最終基質濃度は、２０μＭ ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，セントルイス、ミズーリ州）および３００μＭ ペプチド（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ，サニーベール、カリフォルニア州）であった。反応は３０℃および２０ｎＭ ＧＳＫ－３βにて実施した。結合酵素系の成分の最終濃度は、２．５ｍＭ ホスホフェノールピルベート、３００μＭ ＮＡＤＨ、３０μｇ／ｍＬ ピルベートキナーゼおよび１０μｇ／ｍＬ ラクテートデヒドロゲナーゼであった。

【０１８３】

ＡＴＰおよび本発明の試験化合物を除いて、上に挙げた試薬すべてを含有するアッセイストック緩衝溶液を調製した。アッセイストック緩衝溶液（１７５μＬ）を、本発明の試験化合物５μＬを０．００２μＭ～３０μＭに渡る最終濃度で含む９６ウェルプレートで、３０℃にて１０分間インキュベートした。通例、本発明の試験化合物の連続希釈物（１０ｍＭ 化合物ストックから）を、ＤＭＳＯを用いてドータープレートに調製することによって、１２点滴定を実施した。反応はＡＴＰを２０μＬ添加することによって開始された（採集濃度２０μＭ）。ＭｏｌｅｃμＬａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘプレートリーダ（サニーベール、カリフォルニア州）を使用して３０℃にて１０分間に渡って、反応速度を得た。速度データからインヒビター濃度の関数として K_i 値を決定した。本発明の化合物は、ＧＳＫ－３を阻害することが見出された。

【０１８４】

（実施例３：ＪＡＫ３阻害アッセイ）

化合物を、ＪＡＫを阻害するその能力について、以下に示すアッセイを使用してスクリーニングした。反応は、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）、１ｍＭ ＤＴＴ、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、および０．０１％ ＢＳＡを含有するキナーゼ緩衝液中で実施した。

【０１８５】

アッセイにおける基質濃度は、５μＭ ＡＴＰ（２００ｕＣｉ／ｕｍｏｌｅ ＡＴＰ）および１ｕＭ ポリ $(Glu)_4Tyr$であった。反応は２５℃および１ｎＭ ＪＡＫ３で実施した。

【０１８６】

９６ウェルポリカーボネートプレートの各ウェルに、候補ＪＡＫ３インヒビター１．５μＬを、２ｕＭ ポリ $(Glu)_4Tyr$および１０ｕＭ ＡＴＰを含有するキナーゼ緩衝液５０μＬと共に添加した。これを次に混合して、２ｎＭ ＪＡＫ３酵素を含有するキナーゼ緩衝液５０μＬを添加して、反応を開始させた。室温（２５℃）での２０分後、０．４ｍＭ ＡＴＰも含有する、２０％ トリクロロ酢酸（ＴＣＡ）５０μＬを用いて反応を停止させた。次に各ウェルの内容全体を、ＴｏｍＴｅｋ Ｃｅｌｌ Ｈａｒｖｅｓｔｅｒを使用して９６ウェルガラスファイバーフィルタに移した。洗浄後、シンチレーション液６０μＬを添加し、３３Ｐの含有をＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＴｏｐＣｏｕｎｔで検出した。本発明の化合物は、ＪＡＫ－３を阻害することが見出された。

【０１８７】

（実施例４：ＪＡＫ２阻害アッセイ）

最終ポリ $(Glu)_4Tyr$濃度が１５ｕＭであり、最終ＡＴＰ濃度が１２ｕＭであることを除いて、上と同様（ＪＡＫ３）。本発明の化合物は、ＪＡＫ－２を阻害することが見出された。

【０１８８】

（実施例５：ＳＹＫ阻害アッセイ）

化合物を、ＳＹＫを阻害するその能力について、標準結合酵素系を使用してスクリーニングした（Ｆｏｘ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９）。反応は、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴ、および１．５％ ＤＭＳＯを含有する溶液中で実施した。ア

ッセイにおける最終基質濃度は、２００μＭ ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．）および４μＭ ポリＧｌｙ－Ｔｙｒペプチド（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．）であった。アッセイは３０℃および２００ｎＭ ＳＹＫにて実施した結合酵素系の成分の最終濃度は、２．５ｍＭ ホスホフェノールピルベート、３００μＭ ＮＡＤＨ、３０μｇ／ｍＬ ピルベートキナーゼおよび１０μｇ／ｍＬ ラクテートデヒドロゲナーゼであった。

【０１８９】

ＳＹＫ、ＤＴＴおよび本発明の興味のある試験化合物を除いて、上に挙げた試薬すべてを含有するアッセイストック緩衝溶液を調製した。試験反応物５６μＬを９６ウェルプレートにいれ、本発明の試験化合物を含有する２ｍＭ ＤＭＳＯストック１μＬの添加を続けた（最終化合物濃度３０μＭ）。プレートを３０℃にて１０分間までプレインキュベートして、酵素１０μＬ（最終濃度２５ｎＭ）の添加により反応を開始した。反応速度をＢｉｏＲａｄ Ｕｌｔｒａｍａｒｋプレートリーダ（ハーキュリーズ、カリフォルニア州）を使用して、読取時間５分、３０℃にて得て、本発明の化合物のK_i値を標準方法に従って決定した。本発明の化合物は、ＳＹＫを阻害することが見出された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/040777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D403/12 C07D241/44 C07D413/12 C07D417/12 A61K31/498 A61P35/00

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)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002330037 Database accession no. BRN: 533330 abstract & HELV. CHIM. ACTA, vol. 43, 1960, pages 1555-1560,	1-38
X	UEDA T ET AL: "Synthesis of diazepinoquinoxalines and imidazolobenzopteridines" J. HETEROCYCLIC CHEM., vol. 33, 1996, pages 169-172, XP002330035 compounds 1,2	1-38

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° 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 document 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	Date of mailing of the international search report
31 May 2005	10/06/2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/040777

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	UEDA T ET AL: "Reaction of lumichrome or 2-thiolumichrome with alkylamines" J. HETEROCYCLIC CHEM., vol. 28, 1991, pages 1485-1490, XP002330036 compounds 6A-D	1-38
X	WO 92/11245 A (WARNER-LAMBERT COMPANY) 9 July 1992 (1992-07-09) page 19 page 37, line 15 - page 37, line 30 page 39, line 30 - page 40, line 14	1-38
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002330038 Database accession no. BRN:190222 abstract & CHEM. BER., vol. 89, 1956, pages 1148-1151,	1-38
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002330039 Database accession no. BRN: 647790 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 87, 1967, pages 1103-1107,	1-38
X	DATABASE BEILSTEIN BEILSTEIN INSTITUTE FOR ORGANIC CHEMISTRY, FRANKFURT-MAIN, DE; XP002330040 Database accession no. BRN: 524503 abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol. 84, 1964, pages 163-177,	1-38
A	WO 03/000688 A (AVENTIS PHARMA LIMITED; COX, PAUL, JOSEPH; MAJID, TAHIR, NADEEM; LAI,) 3 January 2003 (2003-01-03) page 4, line 5 - page 6, line 29	1-47
A	WO 02/060482 A (ALTACHEM PHARMA, LTD; LEVEUGLE, BEATRICE) 8 August 2002 (2002-08-08) page 5, line 9 - page 6, line 26	1-47
A	WO 00/76980 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD; SUZUKI, TAKAYUKI; ONDA, KENICHI; M) 21 December 2000 (2000-12-21) abstract; claim 1	1-47

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/040777

Box 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 42-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

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.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/040777

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9211245	A	09-07-1992	AU	9049391	A	22-07-1992
			IE	914452	A1	01-07-1992
			MX	9102701	A1	01-06-1992
			PT	99899	A	29-01-1993
			WO	9211245	A1	09-07-1992
			ZA	9110018	A	21-06-1993
WO 03000688	A	03-01-2003	BR	0210507	A	15-06-2004
			CA	2451678	A1	03-01-2003
			CZ	20033444	A3	17-03-2004
			EE	200400015	A	15-04-2004
			EP	1397360	A1	17-03-2004
			WO	03000688	A1	03-01-2003
			HR	20031069	A2	30-04-2004
			HU	0400247	A2	28-01-2005
			JP	2004534826	T	18-11-2004
			MX	PA04000188	A	18-03-2004
			PL	365067	A1	27-12-2004
			SI	21462	A	31-10-2004
			SK	15902003	A3	08-06-2004
			US	2004053931	A1	18-03-2004
WO 02060482	A	08-08-2002	CA	2436233	A1	08-08-2002
			EP	1357944	A2	05-11-2003
			WO	02060482	A2	08-08-2002
			JP	2004529091	T	24-09-2004
			US	2004110846	A1	10-06-2004
WO 0076980	A	21-12-2000	AU	5108000	A	02-01-2001
			WO	0076980	A1	21-12-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/12	***(2006.01)***	C07D 401/12		
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P 43/00	111	
A61P 31/00	***(2006.01)***	A61P 31/00		
A61P 29/00	***(2006.01)***	A61P 43/00	105	
A61P 37/02	***(2006.01)***	A61P 29/00		
A61P 37/06	***(2006.01)***	A61P 37/02		
A61P 25/00	***(2006.01)***	A61P 37/06		
A61P 9/00	***(2006.01)***	A61P 25/00		
A61P 3/10	***(2006.01)***	A61P 9/00		
A61P 37/08	***(2006.01)***	A61P 3/10		
A61P 11/06	***(2006.01)***	A61P 37/08		
A61P 25/28	***(2006.01)***	A61P 11/06		
A61P 25/14	***(2006.01)***	A61P 25/28		
A61P 25/16	***(2006.01)***	A61P 25/14		
A61P 25/18	***(2006.01)***	A61P 25/16		
A61P 9/10	***(2006.01)***	A61P 25/18		
A61P 17/14	***(2006.01)***	A61P 9/10		
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P 17/14		
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P 29/00	101	
		A61P 35/00		
		A61P 35/02		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 ビーミス, ガイ ダブリュー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４７６, アーリントン, アップルトン ストリート ２５６
(72)発明者 ダフィー, ジョン ピー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０１５３２, ノースボロー, キャリッジ ヒル ロード １７４

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC34 CC41 CC62 DD12 DD22 DD26 DD34 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC52 BC73 BC84 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36 ZA59
ZA92 ZA96 ZB02 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26
ZB27 ZB32 ZC20 ZC35