

(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2010-500994

(P2010-500994A)

(43) 公表日 平成22年1月14日(2010.1.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 241/44 (2006.01)	C O 7 D 241/44 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 7	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 357 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-524671 (P2009-524671)	(71) 出願人	506024489
(86) (22) 出願日	平成19年8月16日 (2007. 8. 16)		エグゼリクシス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年3月16日 (2009. 3. 16)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/018057		83-0511, サウス サンフランシ
(87) 国際公開番号	W02008/021389		スコ, イースト グランド アベニュー
(87) 国際公開日	平成20年2月21日 (2008. 2. 21)		210, ビー. オー. ボックス 5
(31) 優先権主張番号	60/838, 307		11
(32) 優先日	平成18年8月16日 (2006. 8. 16)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 P I 3 KおよびME Kモジュレーターを使用する方法

(57) 【要約】

本発明は、キナーゼ、より具体的にはME KおよびP I 3 Kを阻害する化合物の組合せによって、癌を治療する方法を提供する。本発明はまた、癌のような高増殖性障害を治療するために、式I、I a、I c、I d、I I、I I I、I VまたはVのME K阻害剤を、式V I、V I a、V I bまたはV I IのP I 3 K阻害剤と組合わせて、または式V I I I、V I I I a、V I I I b、I X、X、X IまたはX I IのP I 3 K阻害剤と組合わせて使用する方法を提供する。

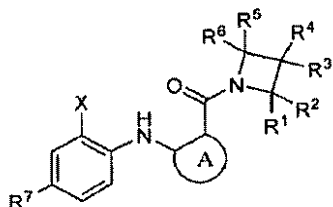
【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌を治療する方法であって、該方法は、治療的に有効な量の式I a、I c、I d、I I またはVの化合物またはその医薬的に許容しうる組成物を、式V I a、V I b、V I I、V I I I aおよびV I I I bの化合物からなる群から選択される化合物（複数を含む）、またはその医薬的に許容しうる組成物と組合わせて、患者に投与することを含み、

式I aは、以下：

【化223】



式 Ia

10

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物であり、
（式中、

A環は、アリーレンまたはヘテロアリーレン基を示し、該A環は、場合によっては R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換され、ここで、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8'$ または $-NR^8C(O)R^8'$ であり；

20

Xは、低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^8'$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8'$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8'$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ 、 $-NR^8C(O)NR^8'R^8''$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ 、 $-NR^8C(O)R^8'$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、該低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8'$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8'$ 、 $-NR^8C(O)NR^8'R^8''$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ および $-NR^8C(O)R^8'$ から独立して選択される1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され；あるいは、 R^1 および R^2 の一つが、これらが結合する炭素と一緒にあって、 R^3 および R^4 が、これらが結合する炭素と一緒にあって、および、 R^5 および R^6 が、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；

30

40

mは1または2であり；

R^7 は、水素、ハロまたは低級アルキルであり；

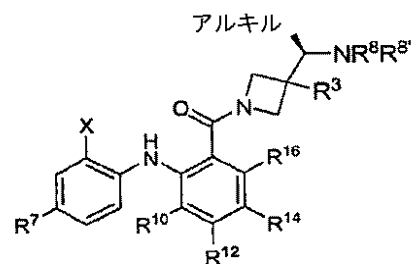
R^8 、 R^8' および R^8'' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、低級アルカニル、ハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、該低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、低級アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロ

50

キシアルキル、低級アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、ニトロ、シアノ、 $-S(O)_n R^{31}$ （式中、 n は0、1または2であり、 R^{31} は、アルキル、置換アルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである）、 $-NR^{34}SO_2 R^{34a}$ （式中、 R^{34} は、水素または低級アルキルであり、 R^{34a} は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである）、 $-SO_2 NR^{35} R^{35a}$ （式中、 R^{35} は、水素またはアルキルであり、 R^{35a} は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである）、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-NHC(O) R^{32}$ （式中、 R^{32} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである）および $-NR^{30} R^{30'}$ （式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルキルまたはヒドロキシアルキルである）、および $-C(O)NHR^{33}$ （式中、 R^{33} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである）から独立して選択される1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換され；

R^9 は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、該低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、低級アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換される）；

式Icは、以下：



式 Ic

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物であり、（式中、

R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素、低級アルカニル、ハロ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはハロアルキルであり；

X は、ハロであり；

R^3 は、水素、ハロ、ニトロ、 $-NR^8 R^{8'}$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2 R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_m R^8$ 、 $-S(O)_2 NR^8 R^{8'}$ 、 $-C(O) R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8 R^{8'}$ 、 $-NR^8 C(O)OR^8$ 、 $-NR^8 C(O)NR^8 R^{8'}$ 、 $-NR^8 C(O)OR^8$ 、 $-NR^8 C(O)R^8$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、該低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロ

シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8'}\text{R}^{8''}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、および $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ から独立して選択された1、2、3、4、5、6または7個の基で場合によっては置換され；

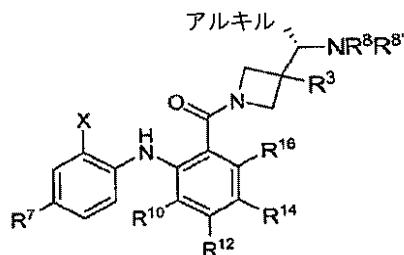
R^7 は、水素、ハロまたは低級アルキルであり；

R^8 、 $\text{R}^{8'}$ および $\text{R}^{8''}$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、低級アルカニル、ハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、該低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、低級アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、ニトロ、シアノ、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{31}$ （式中、 n は、0、1または2であり、 R^{31} は、アルキル、置換アルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである）、 $-\text{NR}^{34}\text{SO}_2\text{R}^{34a}$ （式中、 R^{34} は、水素または低級アルキルであり、 R^{34a} は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである）、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{35}\text{R}^{35a}$ （式中、 R^{35} は、水素またはアルキルであり、 R^{35a} は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換ヘテロアリールである）、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{32}$ （式中、 R^{32} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである）、および $-\text{NR}^{30}\text{R}^{30'}$ （式中、 R^{30} および $\text{R}^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルキルまたはヒドロキシアルキルである）、および $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{33}$ （式中、 R^{33} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである）から独立して選択された1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換され；

R^9 は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、低級アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択された1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換される）；

式Idは、以下：

【化225】



式 Id

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物であり、

10

20

30

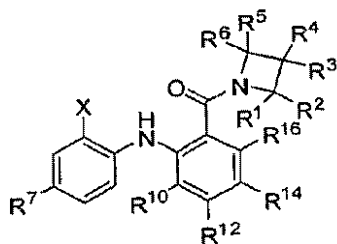
40

50

(式中、
X、R⁷、R¹⁰、R¹²、R¹⁴、R¹⁶、R³、R⁸およびR^{8'}は、式I cで規定した通りである)

式I Iは、以下：

【化226】

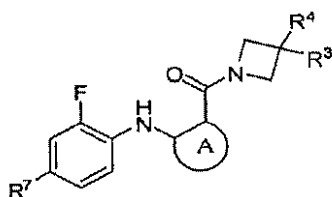


II

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物であり、
(式中、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、式I aで規定した通りである)；

式Vは、以下：

【化227】



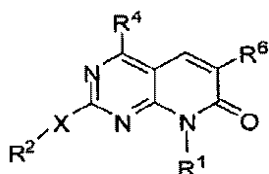
V

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物であり、
(式中、

A環、R³、R⁴およびR⁴は、式I aで規定した通りである)；

式V I aは、以下：

【化228】



(VIa)

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または水和物であり、
(式中、

R¹は、水素、場合によっては置換されたC₁ - C₆アルキル、場合によっては置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

Xは、-NR³-であり；

R²は、水素、場合によっては置換されたC₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、アリール、アリール-C₁ - C₆アルキル、ヘテロ脂環式、ヘテロ環式アルキル、ヘテロ環式-アリール-またはヘテロアリールであり；ここで、R²中のシクロアルキル、アリール、アリール-C₁ - C₆アルキル、ヘテロ脂環式、ヘテロ環式アルキル、ヘテロ環式

10

20

30

40

50

ーアリールーおよびヘテロアリール基は、場合によっては、1、2、3または4個のR⁸基で置換され；

R³は、水素であり；

R⁴は、場合によっては置換されたC₁－C₆アルキルであり；

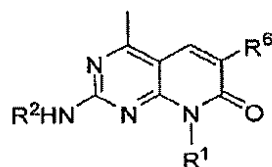
R⁶は、水素、アシル、フェニル、ヘテロ脂環式またはヘテロアリールであり；ここで、R⁶中のフェニル、ヘテロ脂環式およびヘテロアリールは、場合によっては、1、2、3または4個のR⁹基で置換され；

R⁸は、各出現毎に、独立して、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、C₁－C₆アルキル、場合によっては置換されたC₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆アルコシアルキル、C₁－C₆アルコシアルキルアミノアルキル、C₁－C₆アルキルカルボキシヘテロ環式、
10
－O－C₁－C₆アルキルヘテロ環式、アミノアルキル、場合によっては置換されたC₃－C₇シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールC₁－C₆アルキル、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

R⁹は、各出現毎に、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆アルコシアルキル、C₁－C₆カルボシアルキル、アルコシカルボニル、アミノアルキル、場合によっては置換されたC₃－C₇シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールC₁－C₆アルキル、場合によっては置換されたアリールオキシ、場合によっては置換されたヘテロ脂環式または場合によっては置換されたヘテロアリールである）；
20

式V I bは、以下：

【化229】



(VIb)

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物であり、
(式中、

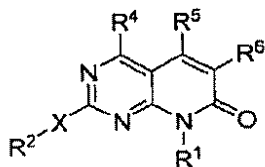
R¹は、水素、場合によっては置換されたC₁－C₆アルキル、場合によっては置換されたC₃－C₇シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

R⁶は、フェニル、アシルまたはヘテロアリールであり、ここで、該フェニルおよびヘテロアリールは、場合によっては1、2、3または4個のR⁹基で置換され；

R⁹は、各出現毎に、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆アルコキシ、C₁－C₆アルコシアルキル、C₁－C₆カルボシアルキル、アルコシカルボニル、アミノアルキル、場合によっては置換されたC₃－C₇シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールC₁－C₆アルキル、アリールオキシ、場合によっては置換されたヘテロ脂環式または場合によっては置換されたヘテロアリールである）；
40

式V I Iは、以下：

【化 2 3 0】



VII

の通りであって、

(式中、

R¹ は、水素、場合によっては置換された C₁ - C₆ アルキル、場合によっては置換された C₃ - C₇ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

X は、-NR³- であり；

R³ は、水素であり；

R⁴ は、場合によっては置換された C₁ - C₆ アルキルであり；

R⁵ は、水素であり；

R⁶ は、アシルであり、かつ R² は、場合によっては 1、2、3 または 4 個の R⁸ 基で置換された、ヘテロ環式-アリール-であり；または

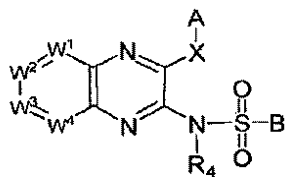
R⁶ は、ハロであり、かつ R² は、場合によっては置換された C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、アリール-C₁ - C₆ アルキル、ヘテロ脂環式アルキルまたはヘテロ環式-アリール-であり；ここで、R² 中の C₃ - C₇ シクロアルキル、フェニル、フェニル、アリール-C₁ - C₆ アルキル、ヘテロ脂環式アルキルおよびヘテロ環式-アリール-基は、場合によっては 1、2、3 または 4 個の R⁸ 基で置換され；または R⁶ は、場合によっては 1、2 または 3 個のハロで置換されたフェニルであり；かつ R² は、フェニルまたはヘテロ環式-アリール-であり；ここで、R² 中のフェニルおよびヘテロ環式-アリール-基は、場合によっては 1、2、3 または 4 個の R⁸ 基で置換され；または

R⁶ は、場合によっては 1、2 または 3 個のハロで置換されたヘテロアリールであり；かつ R² は、場合によっては 1、2、3、4 または 5 個の R⁸ 基で置換されたヘテロ環式-アリール-であり；

各 R⁸ は、それぞれの場合、独立して、ヒドロキシ、ハロ、C₁ - C₆ アルキル、ハロアルキル、場合によっては置換された C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルコシアルキル、C₁ - C₆ アルコシカルボニル、C₁ - C₆ アルコシアルキルアミノアルキル、-O-C₁ - C₆ アルキルヘテロ環式、アミノアルキル、場合によっては置換された C₃ - C₇ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール C₁ - C₆ アルキル、場合によっては置換されたヘテロ脂環、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルである)；

式 VII a は、以下：

【化 2 3 1】



VIIIa

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物であり、

(式中、

W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 は、 $-C(R_1)-$ であり、あるいは W^2 および W^3 は $-C(R_1)-$ であり、 W^1 および W^4 の一方は $-N-$ であり、他方は $-C(R_1)-$ であり；

X は、 $-N(R_5)-$ であり；

A は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで、該アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、場合によっては $(R_2)_{n1}$ で置換され；あるいは

B は、アリール、 $-C_1-C_6$ アルキルアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで該アリール、 C_1-C_6 アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、場合によっては $(R_3)_{n2}$ で置換され；

$n1$ は、0、1、2 または 3 であり；

$n2$ は、1～5 の整数であり；

各 R_1 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロアルコキシまたは $-NO_2$ であり；

各 R_2 (R_2 が存在する場合) は、独立して、 $-C_1-C_6$ アルカニル、 $-C_1-C_6$ アルケニル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_7)-C(O)-R_6$ 、 $-N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7b)R_7a$ 、 $-OC(O)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)R_6$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ハロ、 $-NO_2$ または $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)R_7a$ であり、ここで、 R_2 において、各アルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ単独でまたは他の基の一部として、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選択された 1、2、3、4 または 5 個の基で場合によっては置換され；

各 R_3 (R_3 が存在する場合) は、独立して、ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルカニル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7b)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7b)C(O)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)N(R_7)-C_1-C_6$ アルキル $-C(O)OR_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7b)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7c)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)C(O)O-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7b)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル $-C(=N(R_7b)(R_7a))(NR_7cR_7d)$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-$ ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$ アルキル $-OR_6$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)OR_6$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)-NR_7R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)-R_7$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-SO_2N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)R_7a$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)-$ ヘテロシクロアルキル($C(O)R_7$ のデューブ)、 $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-$ シクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-$ アリール、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-$ ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-$ ヘテロシクロアルキル $-$ アリールまたは $-N(R_7)C(O)R_7a$ であり、ここで、 R_3 において、アルキル、アルカニル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、それぞれ独立して、単

10

20

30

40

50

独であるいは他の基の一部として、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 アルケニル、シクロアルキル、ハロ、 $-C(O)-R_6$ 、オキソ、ヒドロキシ、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_8)R_{8a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ -アルキル-アリール、 $-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-C(O)OR_6$ およびヒドロキシアルキルから選択された1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換され；

R_4 は水素であり；

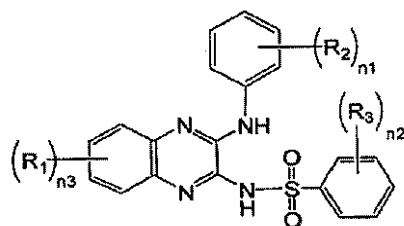
R_5 は水素であり；

R_6 および R_9 は、独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、アリール、アリールアルキルまたはシクロアルキルであり、ここで、該 $-C_1-C_6$ -アルキル、アリール、アリールアルキルおよびシクロアルキルは、それぞれ独立して、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルおよびハロから選択された1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換され；

R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} および R_{7d} は、独立して、水素、 $-C_1-C_6$ -アルカニル、 $-C_1-C_6$ -アルケニル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルカニル、 $-O-C_1-C_6$ アルケニル、 $-O-C_0-C_6$ -アルキル-アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、 R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} および R_{7d} において、アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、それぞれ、単独でまたは他の基の一部として、1、2、3、4または5個の $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-S-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルまたはハロで独立して場合によっては置換される）；そして

式VIIIbは、以下：

【化232】



VIIIb

(式中、

n_1 は、1または2であり； n_2 は、1または2であり； n_3 は0、1または2であり；各 R_1 は、独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-CN$ 、シアノアルキルまたは $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{10})R_{10a}$ であり、ここで、 R_{10} および R_{10a} は、独立して、水素、 $-C_1-C_6$ -アルキル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

各 R_2 (R_2 が存在する場合) は、独立して、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 -アルケニル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_7)-C(O)-R_6$ 、 $-N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-OC(O)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)R_6$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ハロ、 $-NO_2$ または $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ であり、ここで、 R_2 において、アルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、単独でまたは他の基の一部として、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選択された1、2、3、4または5個の基で独立して場合によっては置換され；

各 R_3 (R_3 が存在する場合) は、独立して、ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CN$ 、 C

C_1-C_6 アルカニル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{7b})C(O)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)N(R_7)-C_1-C_6$ アルキル- $C(O)OR_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル- (R_7) 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{7b})-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{7c})R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)O-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル- $C(=N(R_{7b})(R_{7a}))(NR_{7c}R_{7d})$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$ アルキル- OR_6 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)OR_6$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)-NR_7R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)-R_7$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-SO_2N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)-$ ヘテロシクロアルキル($C(O)R_7$ のデューブ)、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル-シクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル-アリール、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクロアルキル-アリールまたは $-N(R_7)C(O)R_{7a}$ であり、ここで、 R_3 において、アルキル、アルカニル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、それぞれ、単独でまたは他の基の一部として、独立して、 C_1-C_6 アルカニル、 C_1-C_6 アルケニル、シクロアルキル、ハロ、 $-C(O)-R_6$ 、オキソ、ヒドロキシ、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_8)R_{8a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ アルキル-アリール、 $-C_0-C_6$ アルキル-ヘテロアリール、 $-C(O)OR_6$ またはヒドロキシアルキルから選択される1、2、3、4または5個の基で、場合によっては置換され；

R_4 は水素であり；

R_5 は水素であり；

R_6 は、水素、 C_1-C_6 アルキル、アリール、アリールアルキルまたはシクロアルキルであり、ここで、 $-C_1-C_6$ アルキル、アリール、アリールアルキルおよびシクロアルキルは、それぞれ独立して、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキル、およびハロから選択される1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換され；

R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} および R_{7d} は、独立して、水素、 $-C_1-C_6$ アルカニル、 $-C_1-C_6$ アルケニル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルカニル、 $-O-C_1-C_6$ アルケニル、 $-O-C_0-C_6$ アルキル-アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、 R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} および R_{7d} において、アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、それぞれ、単独でまたは他の基の一部として、独立して、1、2、3、4または5個の $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-S-C_1-C_6$ アルキル、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルまたはハロで、場合によっては置換される)

の通りであって、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物である、方法。

【請求項2】

10

20

30

40

50

前記癌が、メラノーマ、膀胱癌、ウィルス腫瘍、卵巣癌、すい臓癌、消化器癌、乳癌、前立腺癌、骨癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、滑膜肉腫、血管作用性小腸ペプチド分泌腫瘍、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）、フィラデルフィア染色体関連急性リンパ芽球性白血病（Ph+ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）または慢性骨髄性白血病（CML）である請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記癌が、メラノーマである請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記癌が、さらに、B-R A F遺伝子における突然変異を有することを特徴とする請求項2に記載の方法。

10

【請求項5】

前記B-R A Fにおける突然変異が、活性化突然変異である請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記癌が、さらに、P T E N遺伝子における突然変異を有することを特徴とする請求項2に記載の方法。

【請求項7】

前記突然変異が、P T E N機能を排除する請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記癌が、B-R A F遺伝子においても突然変異を有し、該突然変異が活性化突然変異である請求項7に記載の方法。

20

【請求項9】

M E KおよびP I 3 Kを阻害することによって、前記癌が、少なくとも部分的に、媒介される請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記M E K化合物が、以下から選択される請求項1、2、3、4、5、6、7、8または9に記載の方法。

1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-オール；

1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-オン；

6-（アゼチジン-1-イルカルボニル）-2, 3-ジフルオロ-N-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アニリン；

6-[(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル]-2, 3-ジフルオロ-N-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アニリン；

1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル）-3-（ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-オール；

2, 3-ジフルオロ-N-（2-フルオロ-4-ヨードフェニル）-6-（[3-（メチルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル)アニリン；

1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル）-3-（トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール；

1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル）-3-プロプ-2-エン-1-イルアゼチジン-3-オール；

3-[1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル）-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル]プロパン-1, 2-ジオール；

1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル）-3-エチルアゼチジン-3-オール；

1-（{3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル）-3-メチルアゼチジン-3-オール；

50

30

40

1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-2-カルボン酸 ;
 [1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-2-イル] メタノール ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -3-エテニルアゼチジン-3-オール ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-カルボン酸 ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-オンオキシム ;
 [1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-イル] メタノール ;
 1- [1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル] エタン-1, 2-ジオール ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-アミン ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-カルボキサミド ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -N-ヒドロキシアゼチジン-3-カルボキサミド ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-2-カルボキサミド ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -N-ヒドロキシアゼチジン-2-カルボキサミド ;
 N- [1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-イル] メタンスルホンアミド ;
 N- [1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド ;
 1, 1-ジメチルエチル [1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-イル] カルバマート ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -3- (ピロリジン-1-イルメチル) アゼチジン-3-オール ;
 3- [(ジエチルアミノ) メチル] -1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-オール ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -3- [(ジメチルアミノ) メチル] アゼチジン-3-オール ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -N-メチル-N-プロプ-2-エン-1-イルアゼチジン-3-カルボキサミド ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド ;
 N-ブチル-1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-カルボキサミド ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -N-プロプ-2-エン-1-イルアゼチジン-3-カルボキサミド ;
 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) -N-エチル-N- (2-ヒドロキシエチル) アゼチジン-3-カルボキサミド ;

10

20

30

40

50

N- [1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] -2-メチルプロパンアミド;

N- [1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] ホルムアミド;

N- [1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] -3, 4-ジヒドロキシブタンアミド;

メチル [1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] カルバマート;

N-ブチル-1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-アミン;

1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -N, N-ジプロプ-2-エン-1-イルアゼチジン-3-アミン;

1- ({4- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] -3-チエニル} カルボニル) アゼチジン-3-アミン;

1- ({4- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] -3-チエニル} カルボニル) アゼチジン-3-オール;

1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -3- [(2S) -ピペリジン-2-イル] アゼチジン-3-オール;

1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -3- [(2R) -ピペリジン-2-イル] アゼチジン-3-オール;

1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -3- [2-ピロリジン-2-イル] アゼチジン-3-オール;

3- (アミノメチル) -1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} -カルボニル) アゼチジン-3-オール;

3- [1-アミノエチル] -1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} -カルボニル) アゼチジン-3-オール;

3- [1-アミノプロピル] -1- ({3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} -カルボニル) アゼチジン-3-オール。

【請求項11】

前記P I 3 K化合物が、以下から選択される請求項1、2、3、4、5、6、7、8、9または10に記載の方法。

6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2- (メチルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;

6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2- [(フェニルメチル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;

6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2- (フェニルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;

8-エチル-2- (エチルアミノ) -4-メチル-6-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;

6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2- [(1-メチルエチル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;

6-プロモ-2- [(1, 1-ジメチルエチル) アミノ] -8-エチル-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;

6-プロモ-2- (シクロペンチルアミノ) -8-エチル-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;

8-エチル-4-メチル-6-フェニル-2- (フェニルアミノ) ピリド [2, 3-d]

10

20

30

40

50

- ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-ビフェニル-4-イル-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(2, 4-ジフルオロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-[4-(メチルオキシ)フェニル]ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(2, 4-ジクロロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-[2-(メチルオキシ)フェニル]ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-プロモ-2-(シクロヘキシルアミノ)-8-エチル-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2-[(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2-[(3-モルホリン-4-イルプロピル)アミノ]ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-プロモ-2-{[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ}-8-エチル-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-[4-(フェニルオキシ)フェニル]ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-[2, 4-ビス(メチルオキシ)フェニル]-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-プロモ-8-エチル-2-[(2-フルオロフェニル)アミノ]-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(3-フルオロフェニル)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(2-フルオロフェニル)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(4-フルオロフェニル)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(2-チエニル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-[3-(メチルオキシ)フェニル]ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(3-クロロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(4-クロロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(3-チエニル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(4-メチル-2-チエニル)ピ

- リド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(4-メチル-3-チエニル) ピ
 リド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 1, 1-ジメチルエチル-2-[8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-7-オ
 キソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル]-1H-ピロール
 -1-カルボキシレート;
 6-ブロモ-8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル]
 アミノ}-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-ブロモ-8-エチル-4-メチル-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル) ア
 ミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-ブロモ-8-エチル-4-メチル-2-({4-[4-(フェニルメチル) ピペラジ
 ン-1-イル] フェニル} アミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン
 ;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1H-ピロール-2-イル) ピ
 リド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(5-クロロ-2-チエニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピ
 リド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-4-メチル-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル]
 アミノ}-6-(2-チエニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-ピリミジン-5-イルピリド [2
 , 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(3-フルオロピリジン-4-イル)-4-メ
 チルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-フラン-3-イル-4-メチルピリド [2, 3
 -d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-[1-(フェニルメチル)-1H
 -ピラゾール-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-エチル-2-(エチルアミ
 ノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-4-メチル-2-({4-[4-(フェニルメチル) ピペラジン-1-イル
] フェニル} アミノ)-6-(2-チエニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8
 H) -オン;
 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(1-メチルエチル) ピリド [2
 , 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(2-チエニル)
 ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4
 -メチル-6-(2-チエニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(1H-インドール-6-イル)-4-メチル
 ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(5-フェニル-2-チエニル)
 ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 2-(エチルアミノ)-6-フラン-3-イル-4-メチル-8-(1-メチルエチル)
 ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン;
 6-ブロモ-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリ
 ミジン-7 (8H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8
 H) -オン;
 8-エチル-2-(エチルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン
 ;

- 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-ブロモ-8-エチル-2-(エチルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-6-フラン-3-イル-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-6-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン； 10
- 2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(2-チエニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-6-(3-フルオロフェニル)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 2-[(4-{[2-(ジエチルアミノ) エチル] オキシ} フェニル) アミノ]-8-エチル-4-メチル-6-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン； 20
- 8-エチル-2-[(4-ヒドロキシフェニル) アミノ]-4-メチル-6-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 8-シクロヘキシル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(2-チエニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-(3, 5-ジフルオロフェニル)-8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン； 30
- 8-エチル-4-メチル-6-フェニル-2-({4-[(2-ピペリジン-1-イルエチル) オキシ] フェニル} アミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 8-エチル-4-メチル-2-({4-[(2-モルホリン-4-イルエチル) オキシ] フェニル} アミノ)-6-フェニルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-[3-(メチルオキシ) プロピル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-8-[2-(エチルオキシ) エチル]-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン； 40
- 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(2-ピペリジン-1-イルエチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-8-[3-(エチルオキシ) プロピル]-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-{3-[(1-メチルエチル) オキシ] プロピル} ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-8-(3-ヒドロキシプロピル)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン；
- 6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-8-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピリド 50

- [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
6-プロモ-8-シクロプロピル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
6-プロモ-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-8-(1-メチルエチル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
6-アセチル-8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
6-プロモ-8-シクロペンチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-シクロペンチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
シクロペンチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾール-5-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-シクロペンチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-エチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-シクロペンチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-1-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-シクロペンチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
1, 1-ジメチルエチル-4-{4-[(6-プロモ-8-エチル-4-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ] フェニル}ピペラジン-1-カルボキシレート ;
6-プロモ-8-エチル-4-メチル-2-[(4-ピペラジン-1-イルフェニル) アミノ] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-シクロペンチル-2-{[4-(4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ}-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン ;
8-シクロペンチル-2-[(4-フルオロフェニル) アミノ]-4-メチル-6-(1

H-ピラゾール-3-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 6-プロモ-8-エチル-2-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-4-メチルピリド
 [2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 8-エチル-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)-2-[(2, 2, 2-
 トリフルオロエチル)アミノ]ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 6-プロモ-8-シクロペンチル-2-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-4-メ
 チルピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 2-アミノ-8-エチル-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリド[2
 , 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリド[2,
 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 6-プロモ-8-シクロペンチル-4-メチル-2-({4-[(2-ピペリジン-1-
 イルエチル)オキシ]フェニル}アミノ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)
 -オン;
 8-エチル-4-メチル-2-(メチルアミノ)-6-(1H-ピラゾール-5-イル)
 ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 8-シクロペンチル-4-メチル-2-(フェニルアミノ)-6-(1H-ピラゾール-
 3-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 1, 1-ジメチルエチル-4-(4-{[8-シクロペンチル-4-メチル-7-オキソ-
 6-(1H-ピラゾール-5-イル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジ
 ン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート;
 8-シクロペンチル-4-メチル-2-[(4-ピペラジン-1-イルフェニル)アミノ
]-6-(1H-ピラゾール-5-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)
 -オン;
 2-アミノ-8-シクロペンチル-4-メチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピ
 リド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 8-エチル-2-[(2-フルオロエチル)アミノ]-4-メチル-6-(1H-ピラゾ
 ール-5-イル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;
 2-アミノ-4-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-(1H-ピラゾール-3-イ
 ル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;および
 8-シクロペンチル-4-メチル-2-({4-[(2-ピペリジン-1-イルエチル)
 オキシ]フェニル}アミノ)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリド[2, 3-d
]ピリミジン-7(8H)-オン。

【請求項12】

前記PI3K化合物が、以下の化合物から選択される請求項1、2、3、4、5、6、
 7、8、9または10に記載の方法。
 4-クロロ-N-{3-[(3-クロロ-4-ピペリジン-1-イルフェニル)アミノ]-
 -6-メチルキノキサリン-2-イル}ベンゼンスルホンアミド;
 N-(3-{[2-(エチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-4
 -メチルベンゼンスルホンアミド;
 N-(3-{[4-クロロ-2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサ
 リン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 N-[3-({2-[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル}アミノ)キノキサ
 リン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド;
 N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イ
 ル)ベンゼンスルホンアミド;
 N-(3-{[3, 4, 5-トリス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-
 2-イル)ベンゼンスルホンアミド;
 N-[3-({3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル}アミノ)キノキサリン-2
 -イル]ベンゼンスルホンアミド;

N- (3- { [3- (フェニルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- [3- (ピペリジン-1-イルアミノ) キノキサリン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド;
 N- [3- (4-フェニルピペラジン-1-イル) キノキサリン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド;
 N- {3- [4- (フェニルメチル) ピペリジン-1-イル] キノキサリン-2-イル} ベンゼンスルホンアミド;
 N- {3- [(4-モルホリン-4-イルフェニル) アミノ] キノキサリン-2-イル} ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [3- (メチルオキシ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [2, 5-ビス (エチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3-モルホリン-4-イルキノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [2, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} ピラジン-2-イル) -4-クロロベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド;
 N- (3-アジドキノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- [3- ({ [2, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] メチル} アミノ) キノキサリン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [2-メチル-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- [3- (ジメチルアミノ) キノキサリン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ナフタリン-2-スルホンアミド;
 4- (3-ベンゼンスルホニルアミノ-キノキサリン-2-イル) -ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル;
 N- [3- (2-クロロ-5-メトキシ-フェニルアミノ) -キノキサリン-2-イル] -ベンゼンスルホンアミド;
 3-アミノ-N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3-ピペラジン-1-イルキノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -4-クロロベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- {4- [(9-オキソ-9H-フルオレン-1-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) アセトアミド;
 N- (3- { [4-クロロ-3- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [4-フルオロ-3- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [2'- (メチルオキシ) ビフェニル-4-イル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N- (3- { [5-メチル-2- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

3-アミノ-N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-6, 7-ジメチルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-4-プロモベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[5-クロロ-2-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[2-(メチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[2-(メチルオキシ)ピフェニル-4-イル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-アミノ-N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド;

N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}-7-メチルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-4-(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-プロモベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-4-(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-プロモベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-3-ピペリジン-1-イルプロパンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド;

N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-(ヒドロキシアミノ)ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミド;

N-(3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)-N-2-メチルグリシンアミド;

10

20

30

40

50

50

シンアミド；

2-（ジメチルアミノ）-N-（3-（N-（3-（3-（2-（ジメチルアミノ）アセトアミド）-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）アセトアミド；

N-（3-（{（3-（{（2-アセチル-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド；

N-（3-（{（2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）-3-（ホルミルアミノ）ベンゼンスルホンアミド；

N-（3-（{（3-（{（2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-エチルグリシンアミド；

N-（5-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}-2-メチルフェニル）グリシンアミド；

2-アゼチジン-1-イル-N-（3-（{（3-（{（2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）アセトアミド；

N-（3-（{（3-（{（2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-L-プロリンアミド；

N-（3-（{（3-（{（2-ブロモ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-メチルグリシンアミド；

N-2-, N-2-ジメチル-N-（3-（{（3-（{（6-（メチルオキシ）キノリン-8-イル）アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）グリシンアミド；

N-（3-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-L-アラニンアミド；

N-（3-（{（3-（{（2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-メチル-D-アラニンアミド；

N-（3-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-L-プロリンアミド；

N-（3-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-D-セリンアミド；

N-（3-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）アゼチジン-3-カルボキサミド；

N-（3-（{（3-（{（2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-, 2-ジメチルアラニンアミド；

N-（3-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-メチル-D-アラニンアミド；

N-（3-（{（3-（{（2-ブロモ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド；

N-（3-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-プロピルグリシンアミド；

N-（3-（{（3-（{（2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}フェニル）-N-2-メチル-L-アラニンアミド；

N-（5-（{（3-（{（3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル}アミノ}キノキサリン-2-イル）アミノ}スルホニル}-2-メチルフェニル）-β-アラニンアミド；

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ピペリジン-3-カルボキサミド;
 N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-メチル-1, 4-ジアゼパ
 ン-1-イル) アセトアミド;

(2S) -2-アミノ-N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ブタンアミド;
 N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-ヒドロキシプロピル)
 グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-フルオロエチル)
 グリシンアミド;

3-アミノ-N- (2- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [(2-メチルプロピル) オ
 キシ] グリシンアミド;

1-アミノ-N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] ア
 ミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) シクロプロパンカルボ
 キキサミド;

N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- (ホルミルアミノ) ベンゼンスルホンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (シクロプロピルメチル) グ
 リシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -D-プロリンアミド;

N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [3- (ジメチルアミノ) ア
 ゼチジン-1-イル] アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -D-プロリンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ピペリジン-2-カルボキサミド;

N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) モルホリン-4-カルボキサミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-ピロリジン-1-イルアセトアミ
 ド;

N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-6-, N-6-ジメチルL-
 リシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-エチル-N-2-メチルグリ
 シンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (1H-イミダゾール-4-イル)
) アセトアミド;

1-アミノ-N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] ア

10

20

30

40

50

ミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) シクロペンタンカルボキサミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-N-2-(2-メチルプロピル) グリシンアミド;

N-(3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-N-2-エチル-N-2-メチルグリシンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-1-(1H-イミダゾール-4-イルメチル) アゼチジン-3-カルボキサミド;

N-(5-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル}-2-メチルフェニル)-N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-1-エチルアゼチジン-3-カルボキサミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-N-2-メチル-N-2-(1-メチルピロリジン-3-イル) グリシンアミド;

N-(3-{[(2-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-N-2-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-N-2-メチルグリシンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル] アセトアミド;

1-アミノ-N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) シクロブタンカルボキサミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-N-2-ブチルグリシンアミド;

N-(3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-2-(3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-イル) アセトアミド;

3-[(アミノカルボニル) アミノ]-N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-2-(2, 2-ジメチルヒドラジノ) アセトアミド;

N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル)-3-[(2-{[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ} カルボニル) アミノ] ベンゼンスルホンアミド;

N-(3-{[(3-{[3-フルオロ-5-(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-N-2-メチルグリシンアミド;

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド;

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ピリダジン-4-カルボキサミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (1-メチルエチル) グリシ
ンアミド;

1-アミノ-N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ
} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) シクロペンタンカルボキサ
ミド;

1-アミノ-N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ
} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) シクロプロパンカルボキサ
ミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [3- (ジメチルアミノ) ピロリ
ジン-1-イル] アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [2- (ジメチルアミノ) エ
チル] グリシンアミド;

2- (ジメチルアミノ) エチル (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェ
ニル] アミノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) カルバマート
;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -1- (シクロプロピルメチル) アゼチ
ジン-3-カルボキサミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (1, 1-ジメチルエチル)
グリシンアミド;

N-2-メチル-N- (3- { [(3- { [3- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キ
ノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -1 H-イミダゾール-2-カルボキサ
ミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) イソオキサゾール-5-カルボキサミド
;

N- (3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキ
サリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2, 2, 2-トリフル
オロエチル) グリシンアミド;

3-アミノ-N- (3- { [2-メチル-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノ
キサリ-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-オキシシクロペンタンカルボキサ
ミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -6-ヒドロキシピリジン-2-カルボ
キサミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (3-フルオロ-4-ヒドロ
キシフェニル) グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -1- (フラン-2-イルメチル) アゼ

10

20

30

40

50

チジン-3-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-メチル-N-2-(1-メチルエチル)グリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-, N-2-ジエチルグリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アセトアミド；

N-2-, N-2-ジメチル-N-(3-{[(3-{[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)グリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]グリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド；

4-アミノ-N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-ピペリジン-1-イルアセトアミド；

N-(4-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1-メチル-L-プロリンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)チオフェン-3-カルボキサミド；

3-アミノ-N-{3-[(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル}ベンゼンスルホンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1-(シクロプロピルカルボニル)ア

10

20

30

40

50

ゼチジン-3-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1-(フェニルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-クロロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-ピリジン-4-イルアセトアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-メチル-N-2-プロプ-2-エン-1-イルグリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-(フェニルメチル)グリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-(メチルオキシ)アセトアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-1-プロパノイルアゼチジン-3-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-[2-(メチルオキシ)エチル]グリシンアミド；

1-アセチル-N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)フラン-3-カルボキサミド；

N-2-, N-2-ジメチル-N-(3-{[(3-{[3- (メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)グリシンアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-6-クロロピリジン-3-カルボキサミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-クロロベンズアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-ピリジン-2-イルアセトアミド；

N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]アセトアミド；

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-ピリジン-3-イルアセトアミド
;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (2-クロロフェニル) アセトア
ミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [3- (ジメチルアミノ) プ
ロピル] -N-2-メチルグリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-エチル-N-2- (2-ヒド
ロキシエチル) グリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [2- (フェニルメチル) ピロリ
ジン-1-イル] アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) プロパンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) フラン-2-カルボキサミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-クロロピリジン-4-カルボキサ
ミド ;

N-2-アセチル-N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル]
アミノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) グリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ブタンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4-クロロベンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4-メチルベンズアミド ;

1, 1-ジメチルエチル {2- [(3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フ
ェニル] アミノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) アミノ] -
2-オキソエチル} カルバマート ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -1, 3-ベンゾジオキソール-5-カ
ルボキサミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- ({ [2- (メチルオキシ)
フェニル] メチル} オキシ) グリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ピリジン-4-カルボキサミド ;

N- (3- { [(3- { [4-フルオロ-3- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノ
キサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-, N-2-ジメチルグ
リシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [4- (3, 4-ジクロロフェニ
ル) ピペラジン-1-イル] アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-ピリジン-3-イルプロパンアミ
ド ;

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) テトラヒドロフラン-3-カルボキサミ
ド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [(2-メチルフェニル) メ
チル] グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-メチルブタンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (3-フルオロフェニル) アセト
アミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (1-メチル-1-フェニル
エチル) グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-メチルシクロプロパンカルボキサ
ミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-メチル-4- (メチルオキシ) ベ
ンズアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-メチルピリジン-3-カルボキサ
ミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4- (メチルオキシ) ベンズアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-エチルピペラジン-1-イ
ル) アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) チオフェン-2-カルボキサミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-フルオロ-2-メチルベンズアミ
ド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-プロモチオフェン-3-カルボキ
サミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4-フルオロベンズアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (3-メチルピペリジン-1-イ
ル) アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-メチルプロパンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ペンタンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (エチルオキシ) アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-フルオロフェニル) グ
リシンアミド;

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- (ジメチルアミノ) ベンズアミド
;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-メチルピペリジン-1-イ
ル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-プロピルフェニル) グ
リシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ベンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ピラジン-2-カルボキサミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-フルオロ-4- (メチルオキシ)
ベンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2, 2-ジメチルブタンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [(4-フルオロフェニル) オキ
シ] アセトアミド ;

1-アセチル-N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミ
ノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) アゼチジン-3-カルボ
キサミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (4-メチルフェニル) グリ
シンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-フェニルグリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-プロブ-2-エン-1-イ
ルピペラジン-1-イル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-メチルベンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- (メチルオキシ) プロパンアミド
;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-メチルフラン-2-カルボキサミ
ド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2, 2-ジメチルプロパンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [(フェニルメチル) オキシ
] グリシンアミド ;

N- { 3- [({ 3- [(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル) アミノ] キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル] フェニル} -N-2-, N-2-ジメチルグリシンア
ミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (3-クロロフェニル) グリ

10

20

30

40

50

シンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) シクロブタンカルボキサミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [3- (メチルオキシ) フェニル
] アセトアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -1-メチルシクロプロパンカルボキサ
ミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-フルオロベンズアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4- (ジメチルアミノ) ベンズアミド
；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3, 4-ジクロロベンズアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- { [2- (メチルチオ) フェ
ニル] メチル} グリシンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (2-フルオロフェニル) アセト
アミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-エチル-N-2- (1-メチ
ルエチル) グリシンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -1, 3-チアゾール-4-カルボキサ
ミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-メチル-N-2- (フェニル
メチル) グリシンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-チエニルメチル) グリ
シンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (ピリジン-2-イルメチル
) グリシンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- (メチルオキシ) ベンズアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [(3-クロロ-4-メチル
フェニル) メチル] グリシンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-メチルペンタンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-クロロフェニル) アセトア
ミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-フルオロ-4-メチルベンズアミ
ド；

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [(2-メチルフェニル) オキシ
] アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- シクロヘキシルアセトアミド;

(1R, 2R) -N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] ア
ミノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- フェニルシクロ
プロパンカルボキサミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- クロロベンズアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [2- (メチルオキシ) フェニル
] アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- [3- (メチルオキシ) フェニル
] プロパンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-フルオロ-4-メチル
フェニル) グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [(3-フルオロフェニル)
メチル] グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [4- (メチルオキシ) フェニル
] アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- フェニルアセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2, 4-ジクロロベンズアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- オキシシクロヘキサンカルボキサ
ミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (3-フルオロフェニル) グ
リシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (3-クロロフェニル) アセトア
ミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-フェニルプロピル) グ
リシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [(2, 4-ジメチルフェニ
ル) メチル] グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (2-メチルピペリジン-1-イ
ル) アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [2- (メチルオキシ) フェ
ニル] グリシンアミド;

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (3, 4-ジヒドロイソキノリン
2 (1H) -イル) アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) ペント-4-エナミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2-メチルフェニル) グリ
シンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-オキソピペリジン-1-イ
ル) アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-フルオロベンズアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (1-フェニルエチル) グリ
シンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-フルオロ-6- (メチルオキシ)
ベンズアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [2- (1-メチルエチル)
フェニル] グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- [2- (メチルオキシ) フェニル
] プロパンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4-メチルペンタンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (2-フェニルモルホリン-4-
イル) アセトアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3- [4- (メチルオキシ) フェニル
] プロパンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-シクロペンチル-N-2-プ
ロプ-2-エン-1-イルグリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-メチル-N-2- [2- (メ
チルオキシ) エチル] グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4-シクロプロピル-4-オキソブタ
ンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [3- (1, 1-ジメチルエ
チル) フェニル] グリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (シクロプロピルメチル) -
N-2-プロピルグリシンアミド;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (2-オキソシクロペンチル) ア

10

20

30

40

50

セトアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (4-クロロフェニル) グリ
シンアミド；

2- (1, 4'-ビピペリジン-1'-イル) -N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス
(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フ
ェニル) アセトアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-シクロペンチルピペラジン
-1-イル) アセトアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (2-メチルフェニル) アセトア
ミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- [(5-フルオロ-2-メチ
ルフェニル) メチル] グリシンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3, 3-ジメチルブタンアミド；

2- (2-クロロフェニルアミノ) -N- (3- (N- (3- (3, 5-ジメトキシフェ
ニルアミノ) キノキサリ-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -5-フルオロ-2-メチルベンズアミ
ド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4-フルオロ-3-メチルベンズアミ
ド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2, 3-ジクロロベンズアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (フェニルオキシ) アセトアミド
；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- (2, 3-ジメチルフェニル
) グリシンアミド；

3-アミノ-N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} ピリド [2,
3-b] ピラジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2-フルオロ-5-メチルベンズアミ
ド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2- { [(4-メチルフェニル)
メチル] オキシ} グリシンアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [4- (1-メチルエチル) ピペ
ラジン-1-イル] アセトアミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-フルオロフェニル) アセト
アミド；

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-メチルブタンアミド；

10

20

30

40

50

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -4-メチル-2- (メチルオキシ) ベ
ンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (4-プロピルピペリジン-1-
イル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [(3-メチルフェニル) オキシ
] アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) テトラヒドロフラン-2-カルボキサミ
ド ;

1, 1-ジメチルエチル-2- { [(3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フ
ェニル] アミノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) アミノ] カ
ルボニル} ピペリジン-1-カルボキシレート ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-メチル-N-2- (ピリジン
-3-イルメチル) グリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-エチル-N-2-フェニルグ
リシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- { [2- (メチルオキシ) エチル
] オキシ} アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-シクロペンチルプロパンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2, 5-ジクロロベンズアミド ;

2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) -N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メ
チルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル} フェ
ニル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -5-フルオロ-2- (メチルオキシ)
ベンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -N-2-シクロヘキシル-N-2-エ
チルグリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -5-メチルイソオキサゾール-3-カ
ルボキサミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3-メチルピリジン-2-カルボキサ
ミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (メチルオキシ) ピリジン-3-
カルボキサミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -3, 5-ジクロロベンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- (1, 3-チアゾリジン-3-イ

10

20

30

40

50

ル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -2- (4-ホルミルピペラジン-1-
イル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -2- (メチルオキシ) ベンズアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -N-2-メチル-N-2- (2-メチ
ルプロピル) グリシンアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -2- (4-ホルミル-1, 4-ジアゼ
パン-1-イル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -1-フェニルシクロプロパンカルボキ
サミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -2- (2, 6-ジメチルモルホリン-
4-イル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -2- (2-フェニルピロリジン-1-
イル) アセトアミド ;

N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } フェニル) -2- (2, 6-ジメチルピペリジン-
1-イル) アセトアミド ;

N- { 3- [({ 3- [(4-クロロフェニル) アミノ] キノキサリ-2-イル) アミ
ノ) スルホニル] フェニル } -N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド ;

N- { 3- [({ 3- [(3-フルオロフェニル) アミノ] キノキサリ-2-イル) ア
ミノ) スルホニル] フェニル } -N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド ;

N- { 3- [({ 3- [(3-クロロフェニル) アミノ] キノキサリ-2-イル) アミ
ノ) スルホニル] フェニル } -N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド ;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } -N- [2- (ジメチルアミノ) -1-メチルエチル
] ベンズアミド ;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミ
ド ;

5- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -2-フル
オロベンズアミド ;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } -N-ピロリジン-3-イルベンズアミド ;

3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ-2-
イル) アミノ] スルホニル } -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] ベンズアミド ;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } -N- (2-ピロリジン-1-イルエチル) ベンズア
ミド ;

N- (2-アミノエチル) -3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェ
ニル] アミノ } キノキサリ-2-イル) アミノ] スルホニル } ベンズアミド ;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリ
ン-2-イル) アミノ] スルホニル } -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N-メチ

10

20

30

40

50

ルベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (ピペリジン-2-イルメチル) ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (1-メチルアゼチジン-3-イル) ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (2-ピペリジン-1-イルエチル) ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [2- (ジエチルアミノ) エチル] ベンズアミド；

3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N-メチルベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (1-メチルピペリジン-3-イル) ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- ピペリジン-3-イルベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [(1-メチルピペリジン-2-イル) メチル] ベンズアミド；

N- {2- [ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] エチル} -3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (1-エチルピペリジン-3-イル) ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} ベンズアミド；

3- [(3-アミノピロリジン-1-イル) カルボニル] -N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

5- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -2- (メチルオキシ) ベンズアミド；

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- { [3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イル] カルボニル} ベンゼンスルホンアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} 安息香酸；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (2-モルホリン-4-イルエチル) ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [(1-エチルピロリジン-2-イル) メチル] ベンズアミド；

3- [(4-アミノ-3-オキソピラゾリジン-1-イル) カルボニル] -N- (3- {

10

20

30

40

50

[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-メチルベンズアミド;

3-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)カルボニル]-N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(3-オキソピラゾリジン-4-イル)ベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-[2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル]ベンズアミド;

N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-{[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンゼンスルホンアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンズアミド;

N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-{[3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル}ベンゼンスルホンアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-1H-ピロール-1-イルベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)ベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(2-シアノエチル)-N-メチルベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-[2-(メチルオキシ)エチル]ベンズアミド;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-(2-シアノエチル)-N-エチルベンズアミド;

3-[(3-アミノピペリジン-1-イル)カルボニル]-N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド;

3-{[(3-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}安息香酸;

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン

10

20

30

40

50

ー 2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- モルホリン-4-イルベンズアミド;

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- [(2, 2-ジメチルヒドラジノ) カルボニル] ベンゼンスルホンアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (1H-イミダゾール-1-イル) プロピル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (ジエチルアミノ) プロピル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (2-シアノエチル) ベンズアミド;

メチルN- [(3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) カルボニル] -β-アラニネート;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [2- (メチルチオ) エチル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [2- (エチルチオ) エチル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [2- (エチルチオ) エチル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N-エチルベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (2-オキソピロリジン-1-イル) プロピル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (2-ピリジン-4-イルエチル) ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (エチルオキシ) プロピル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (3-モルホリン-4-イルプロピル) ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (メチルオキシ) プロピル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (プロピルオキシ) プロピル] ベンズアミド;

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [3- (プロピルオキシ) プロピル] ベンズアミド;

エチルN- [(3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) カルボニル] -β-アラニ

10

20

30

40

50

ネート；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- { 3- [(1-メチルエチル) オキシ] プロピル} ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (1, 1-ジメチル-2-ピペリジン-1-イルエチル) ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N-メチル-N-プロピルベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N-ピペリジン-1-イルベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [1-メチル-2- (メチルオキシ) エチル] ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (1, 1-ジメチル-2-モルホリン-4-イルエチル) ベンズアミド；

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- ({2- [(ジメチルアミノ) メチル] ピペリジン-1-イル} カルボニル) ベンゼンスルホンアミド；

N- [3- (ブチルオキシ) プロピル] -3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- [4- (ジエチルアミノ) -1-メチルブチル] ベンズアミド；

3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -N- (1, 1-ジメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル) ベンズアミド；

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- [(4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル] ベンゼンスルホンアミド；

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- { [2- (ピペリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-イル] カルボニル} ベンゼンスルホンアミド；

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド；

N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド；

3-アミノ-N- (3- { [6- (メチルオキシ) キノリン-8-イル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド；

N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) チオフェン-2-スルホンアミド；

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド；

N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- (メチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド；

N- (2- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド；

N- (3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2

10

20

30

40

50

ーイル) - 3 - (1 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} エチル) ベンゼンスルホンアミド;

3-アミノ-N - (3 - { [3 - (メチルオキシ) - 5 - ニトロフェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

3-アセチル-N - (3 - { [2-クロロ-5 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

3-アミノ-N - (3 - { [3-フルオロ-5 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [2-クロロ-5 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - N' - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] ベンゼン-1, 3-ジスルホンアミド;

N - (3 - { [2-クロロ-5 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - N' - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] ベンゼン-1, 3-ジスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 6-クロロピリジン-3-スルホンアミド;

N - (3 - { [2-クロロ-5 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 3 - {5 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル} ベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] アミノ} ピリジン-3-スルホンアミド;

3-アミノ-N - (3 - { [3-アミノ-5 - (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 3 - (ジメチルアミノ) ベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 6 - { [2 - (ジメチルアミノ) エチル] オキシ} ピリジン-3-スルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-スルホンアミド;

N - {3 - [({3 - [(4-フルオロフェニル) アミノ] キノキサリン-2-イル} アミノ) スルホニル] フェニル} - N-2-, N-2-ジメチルグリシンアミド;

N - (3 - { [2-クロロ-6 - (メチルオキシ) ピリジン-4-イル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 4-シアノベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 4-フルオロベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 2-メチルベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 3-シアノベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 3, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド;

N - (3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) - 2-クロロベンゼンスルホンアミド;

N - (4 - { [(3 - { [3, 5-ビス(メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリ

10

20

30

40

50

- ン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) アセトアミド ;
- N- (3- { [6- (メチルオキシ) キノリン-8-イル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- (2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) ナフタリン-1-スルホンアミド ;
- 3-ニトロ-N- [3- (ピリジン-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- N- {3- [(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) アミノ] キノキサリン-2-イル } -3-ニトロベンゼンスルホンアミド ; 10
- N- {3- [(2-クロロピリジン-4-イル) アミノ] キノキサリン-2-イル} -3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [4, 6-ビス (メチルオキシ) ピリミジン-2-イル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [4-ヒドロキシ-6- (メチルオキシ) ピリミジン-2-イル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- { [(3- { [(3- { [2-クロロ-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} -4-メチルフェニル) アミノ] (ジメチルアミノ) メチリデン} -N-メチルメタンアミニウム ; 20
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-フルオロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [2-ブromo-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -4- [(ジフルオロメチル) オキシ] ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド ; 30
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- (メチルスルホニル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [2-メチル-5- (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド ; 40
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -4- [(トリフルオロメチル) オキシ] ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [(3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) アミノ] スルホニル} フェニル) -2- [4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] アセトアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -5-クロロ-2- (メチルオキシ) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イ 50

- ル) - 2, 5-ビス(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-スルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 5-プロモ-2-(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 3-フルオロ-4-メチルベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 3-クロロ-4-メチルベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 2, 5-ジメチルチオフエン-3-スルホンアミド ;
- N-(3-{[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N-{3-[(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル} - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-{[(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル) - 4-メチル-3-(メチルオキシ)ベンズアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 1-フェニルメタンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3-(メチルオキシ)-5-ニトロフェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 1-(3-クロロフェニル)メタンスルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 4, 5-ジクロロチオフエン-2-スルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 5-クロロ-1, 3-ジメチル1H-ピラゾール-4-スルホンアミド ;
- N-(3-{[3, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル) - 3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド ;
- N-{3-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル} - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- 3-ニトロ-N-[3-({3-[(トリフルオロメチル)オキシ]フェニル}アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- 3-ニトロ-N-[3-(ピリジン-3-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N-[3-(モルホリン-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル] - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- 3-[(3-{[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]フェニルジメチルカルバマート ;
- N-{3-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル} - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- 3-ニトロ-N-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド ;
- N-{3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル}ベンゼンスルホンアミド ;
- N-[3-({3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル}アミノ)キノキサリン-2-イル] - 3-ニトロベンゼンスルホンアミド ;

- N- { 3- [(3- ヒドロキシ- 2- メチルフェニル) アミノ] キノキサリン- 2- イル } - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- { 3- [(2, 5- ジフルオロフェニル) アミノ] キノキサリン- 2- イル } - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- [3- ({ 3- [(ジフルオロメチル) オキシ] フェニル } アミノ) キノキサリン- 2- イル] - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [2- (メチルオキシ) ピリジン- 3- イル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3- (エチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- { 3- [(2, 2- ジフルオロ- 1, 3- ベンゾジオキソール- 4- イル) アミノ] キノキサリン- 2- イル } - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- { 3- [(3- { [(3- ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) アミノ] フェニル } アセトアミド ;
- N- [3- (4- アミノ- 1 H- インドール- 1- イル) キノキサリン- 2- イル] - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- [3- (1 H- インドール- 4- イルアミノ) キノキサリン- 2- イル] - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- 2- , N- 2- ジメチル- N- (3- { [(3- { [4- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) アミノ] スルホニル } フェニル) グリシンアミド ;
- N- [3- (1 H- インダゾール- 6- イルアミノ) キノキサリン- 2- イル] - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- { 4- (メチルオキシ) - 3- [(3- { [(3- ニトロフェニル) スルホニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) アミノ] フェニル } アセトアミド ;
- N- { 3- [(4- メチルピリジン- 3- イル) アミノ] キノキサリン- 2- イル } - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [2, 3- ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [3, 5- ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) - 2- シアノベンゼンスルホンアミド ;
- 3- ニトロ- N- [3- (1 H- ピラゾロ [3, 4- d] ピリミジン- 4- イルアミノ) キノキサリン- 2- イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- N- [3- (1, 3- ベンゾキサゾール- 4- イルアミノ) キノキサリン- 2- イル] - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- (3- { [2, 6- ジフルオロ- 3- (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- { 3- [({ 3- [(4- フルオロ- 3- メチルフェニル) アミノ] キノキサリン- 2- イル } アミノ) スルホニル] フェニル } - N- 2- , N- 2- ジメチルグリシンアミド ;
- N- { 3- [({ 3- [(3, 5- ジメチルフェニル) アミノ] キノキサリン- 2- イル } アミノ) スルホニル] フェニル } - N- 2- , N- 2- ジメチルグリシンアミド ;
- N- (3- { [(3- { [2, 4- ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) アミノ] スルホニル } フェニル) - N- 2- , N- 2- ジメチルグリシンアミド ;
- N- { 3- [(3, 5- ジヒドロキシフェニル) アミノ] キノキサリン- 2- イル } - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;
- N- [3- ({ [3- (2, 3- ジヒドロ- 1 H- インデン- 5- イルアミノ) キノキサリン- 2- イル] アミノ } スルホニル) フェニル] - N- 2- , N- 2- ジメチルグリシンアミド ;
- N- (3- { [3, 5- ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン- 2- イル) - 3- ニトロベンゼンスルホンアミド ;

ル) - 4 - [(1 - メチルエチル) オキシ] ベンゼンスルホンアミド ;
N - (3 - { [3 , 5 - ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ } キノキサリン - 2 - イ
ル) ビフェニル - 4 - スルホンアミド ;
N - [3 - ({ 2 - クロロ - 5 - [(ジフルオロメチル) オキシ] フェニル } アミノ) キ
ノキサリン - 2 - イル] - 3 - ニトロベンゼンスルホンアミド ; および
その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、タンパク質キナーゼ酵素活性を調整する化合物の組合わせによって癌を治療する方法、および細胞活性（たとえば、増殖、分化、プログラムされた細胞死、移動、化学浸潤および代謝）の結果として得られる調整に関する。特に本発明は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）シグナリング経路を阻害する化合物と組合わせて使用される、分裂活性化タンパク質キナーゼ（MEK）を阻害する化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

(先行技術)

癌を治療するために使用される薬剤の特異性における改善は、これらの薬剤の投与に伴って起こる副作用を減少することができれば、治療的利益が現実化するので、非常に興味深いものである。従来、癌の治療における劇的な改善は、新規なメカニズムにより作用する治療剤の同定に関連するものである。

【0003】

タンパク質キナーゼは、タンパク質、特に、タンパク質のチロシン、セリンおよびスレオニン残基の水酸基のリン酸化を触媒する酵素である。この一見簡単な活性の結果は、驚くべきものであり、細胞分化および増殖、すなわち、細胞生命の事実上全ての局面が、なんらかの形で、タンパク質キナーゼ活性に依存している。さらに、異常なタンパク質キナーゼ活性は、乾せんのような比較的致死性の疾患から、グリア芽細胞腫（脳腫瘍）のような非常に毒性のある疾患に及ぶ多くの障害に関連している。

【0004】

タンパク質キナーゼは、レセプタータイプまたは非レセプタータイプに分類することができる。レセプタータイプチロシンキナーゼは、細胞外、経膜および細胞内部分を有し、一方非レセプタータイプチロシンキナーゼは完全に細胞内である。それらは、多種多様な生物学的活性を持つ多数の膜貫通レセプターで構成されている。事実、約20種の異なるサブファミリーのレセプタータイプチロシンキナーゼが同定されている。HERサブファミリーと呼ばれる、チロシンキナーゼサブファミリーの1つは、EGFR（HER1）、HER2、HER3およびHER4で構成されている。今のところ同定されているこのサブファミリーのレセプターのリガンドとしては、上皮成長因子、TGF- α 、アンフィレグリン、HB-EGF、ベタセルリンおよびヘレグリンが挙げられる。これらのレセプタータイプチロシンキナーゼの他のサブファミリーは、インスリンサブファミリーであり、INS-R、IGF-IRおよびIR-Rが挙げられる。PDGFサブファミリーとして、PDGF- α および β レセプター、CSFIR、c-kitおよびFLK-IIが挙げられる。さらに、FLKファミリーがあり、これは、キナーゼ挿入ドメインレセプター（KDR）、胎児肝臓キナーゼ-1（FLK-1）、胎児肝臓キナーゼ-4（FLK-4）およびfms様チロシンキナーゼ-1（flt-1）で構成されている。PDGFおよびFLKファミリーは、2つのグループの類似性のため、互いにまとめて考えられる。レセプタータイプチロシンキナーゼの詳しい検討については非特許文献1を参照のこと。この文献は参照により本明細書に組み入れられる。

【0005】

チロシンキナーゼの非レセプタータイプも、数多くのサブファミリーで構成され、Sr

10

20

30

40

50

c、F r k、B t k、C s k、A b l、Z a p 7 0、F e s / F p s、F a k、J a k、A c k、およびL I M Kが挙げられる。これらのサブファミリーのそれぞれは、さらに多様なレセプターに再分化される。たとえば、S r cサブファミリーは、最も大きなものの1つで、S r c、Y e s、F y n、L y n、L c k、B l k、H c k、F g rおよびY r kを含む。酵素のS r cサブファミリーは、腫瘍発現にリンクする。チロシンキナーゼの非レセプタータイプの詳しい検討については、非特許文献2を参照のこと。この文献は参照により本明細書に組み入れられる。

【0006】

タンパク質キナーゼおよびこれらのリガンドは、種々の細胞活性において重要な役割を果たすので、タンパク質キナーゼの酵素活性の脱調整により、癌に関連したコントロールできない細胞成長のように、細胞特性を変化させる可能性がある。腫瘍学的適応に加えて、変化したキナーゼシグナリングは、数多くの他の病理学的疾患に関与する。これらとして、免疫障害、心臓血管関連疾患、炎症性疾患および退行性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、レセプター型タンパク質キナーゼも非レセプター型タンパク質キナーゼも、小分子薬剤発見のための魅力的な標的である。

【0007】

抗血管新生活性および抗増殖活性に関して、小分子による調整のための特に魅力的な標的の1つは、M E Kである。M E K－E R Kシグナル伝達カスケードは、成長因子、サイトカインおよびホルモンに応じて、細胞成長、増殖、分化およびアポトーシスを調整する保存経路である。この経路は、ヒト腫瘍において、しばしば、増強され、あるいは突然変異を起こすR a sの下流で作用する。M E KがR a s機能の重要な作動因子であることは実証されている。すい臓癌の80%、結腸直腸癌の50%および肺癌の40%を含む、ヒトの癌の大きな部分で、R a s突然変異の活性化が隠れている。E R K経路の阻害、特にM E Kキナーゼ活性の阻害により、細胞－細胞接触および運動性の減少、ならびに血管内皮細胞増殖因子（V E G F）の発現の下方制御のため、抗転移効果および抗脈管形成効果が大きくなる結果となることが示されている。さらに、細胞培養、およびインビボでのヒト腫瘍異種移植片の一次および転移成長において見られるように、優性ネガティブM E K、またはE R Kの発現により、ミュータントR a sの形質転換が減少した。したがって、M E K－E R Kシグナル伝達経路は、治療介入のための標的への適正な経路である。

【0008】

したがって、キナーゼ、特にM E Kのシグナル伝達を、特異的に阻害し、制御し、および／または調整する小分子化合物の同定は、癌に伴う疾患状態を治療または予防する手段として望ましいものであり、本発明の目的である。

【0009】

ホスファチジルイノシトール3－キナーゼ（P I 3 K α）、二重特異性タンパク質キナーゼは、85 k D aの調節性サブユニットと、110 k D aの触媒サブユニットとで構成されている。この遺伝子によってエンコードされているタンパク質は、触媒サブユニットを表わし、これは、A T Pから、ホスホリル化P t d I n s、P t d I n s 4 PおよびP t d I n s（4，5）P 2を使用する。P I 3 K αは、細胞骨格再構築、アポトーシス、細胞内小胞輸送、増殖および分化プロセスのコントロールに関与する。P I K 3 C Aのコピー数および発現の増加は、数多くの悪性腫瘍、たとえば、とりわけ、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、結腸直腸癌および神経膠芽腫に関連する。腫瘍抑制因子P T E Nは、複数のメカニズムにより細胞成長を阻害する。P T E Nは、P I K 3 C Aの主な産生物であるP I P 3、を脱ホスホリル化することができる。P I P 3は、次に、タンパク質キナーゼB（A K T 1，P K B）の細胞膜への移行を必要とし、そこで、上流キナーゼによりホスホリル化され、活性化される。細胞死におけるP T E Nの効果は、P I K 3 C A / A K T 1経路で誘発される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

10

20

30

40

50

【非特許文献1】、Plowmanら、DN&P 7 (6) : 334-339, 1994
 【非特許文献2】Bolen, Oncogene, 8: 2025-2031 (1993)
 【非特許文献3】O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EPら、「Combined Abl inhibitor therapy for minimizing drug resistance in chronic myeloid leukemia: Src/Abl inhibitors are compatible with imatinib」, Clin Cancer Res. 11, 6987-6993 (2005)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0011】

したがって、本発明の目的は、癌に伴う疾患および状態を治療、予防および／または阻止するために、キナーゼ、特にホスファチジルイノシトール3-キナーゼのシグナル伝達を、特異的に阻害し、規制しおよび／または調整する小分子化合物の同定である。

【0012】

組合せ治療は、薬剤耐性を克服するために、通常利用されてきた。現在の標準CML治療、すなわち、イマチニブ(imatinib)(Gleevec(登録商標))と組合わせた、ダサチニブ(dasatinib)またはニロチニブ(nilotinib)(AMN-107)の臨床試験が行われている(ClinicalTrials.gov)。Gleevec(登録商標)と組合わせたダサチニブは、前臨床試験において、T315Iを除いて、種々のAbl突然変異に対して向上した効き目を示している(非特許文献3)。近年、B-RAFにおける特異的突然変異により、MEKを阻害する化合物による細胞および腫瘍の治療に対する感度が減少することが示された(Solitら, Nature online, pgs 1-5, 2005年11月6日)。複数のキナーゼ経路を取り扱う組合せ治療は、この感度の減少を排除すべきである。

20

【課題を解決するための手段】

【0013】

(発明の要旨)

本発明は、癌のような高増殖性障害を治療するために、式I、Ia、Ic、Id、II、III、IVまたはVのMEK阻害剤を、式VI、VIa、VIbまたはVIIのPI3K阻害剤と組合わせて、または式VIII、VIIIa、VIIIb、IX、X、XIまたはXIのPI3K阻害剤と組合わせて使用する方法を提供する。

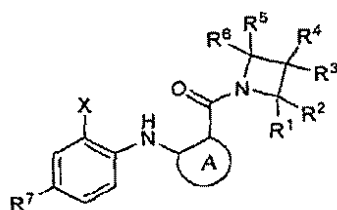
30

【0014】

セクションIの一実施形態では、式IのMEK阻害剤は、以下：

【0015】

【化1】



I

40

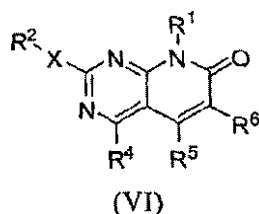
(式中、A環、X、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、以下のセクションIで規定する通りである)の通りであり、および場合によっては医薬的に許容しうる塩または溶媒和物である。

【0016】

セクションIIの一実施形態では、式VIのPI3K阻害剤は、以下：

【0017】

【化 2】



(VI)

(式中、X、R¹、R²、R⁴、R⁵およびR⁶は、以下のセクション I I で規定する通りである)の通りであり、および場合によってはその医薬的に許容しうる塩、水和物および溶媒和物である。

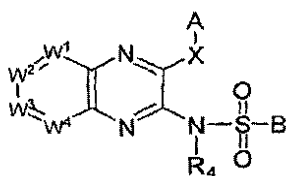
10

【0018】

セクション I I I の一実施形態では、式 V I I I の P I 3 K 阻害剤は、以下：

【0019】

【化 3】



VIII

20

(式中、W¹、W²、W³、W⁴、A、X、R⁴およびBは、以下のセクション I I I で規定する通りである)の通りであり、および場合によってはその医薬的に許容しうる塩、水和物および溶媒和物である。

【0020】

本発明は、セクション I で開示する M E K 阻害剤を、セクション I I またはセクション I I I の P I 3 K 阻害剤と組合わせて使用して、高増殖性疾患および障害、特に癌を治療することであって、式 I、I a、I c、I d、I I、I I I、I V または V の化合物を、式 V I、V I a、V I b または V I I の化合物、または式 V I I I、V I I I a、V I I I b、I X、X または X I の化合物、あるいはこれらの医薬組成物と組合わせて患者に投与することを含むことを包含する。

30

【0021】

先に記載したことは、単に本発明のある実施形態をまとめたものであって、限定する意図は全くない。これらの実施形態および他の実施形態および実施形態を、以下にさらに詳しく記載する。本明細書に引用する特許および特定の文献は、当業者に利用可能な知識を構築するものである。本明細書で引用する発行された特許、出願および引例は、それぞれの独立した特許、特許出願または刊行物が独立して示されているのと同じ程度の目的について、その全体を参照により本明細書に包含する。内容が矛盾する場合は、本発明の開示が優先する。

【発明を実施するための形態】

40

【0022】

(発明の詳細な説明)

以下のことは 3 セクション 全てに当てはまる。

【0023】

本明細書で記載される各反応の「収率」は、理論的な収率のパーセンテージで表わす。

【0024】

本発明の化合物の中には、芳香族ヘテロ環式構造のイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基を有するものがある。この開示の目的に照らし、このようなイミノ、アミノ、オキソまたはヒドロキシ置換基は、それらの対応する互変異性型で、すなわち、それぞれ、アミノ、イミノ、ヒドロキシまたはオキソが存在するかもしれないことは理解される

50

。

【0025】

本発明の化合物は、国際純正応用化学連合（IUPAC）、国際生化学分子生物学連合（IUBMB）、およびケミカルアブストラクトサービス（CAS）により承認された命名法規則の系統的な適用に従って命名されている。

【0026】

本発明の化合物、またはそれらの医薬的に許容しうる塩類は、それらの構造の中に不斉炭素原子、酸化されたイオウ原子または四級化された窒素原子を有してもよい。

【0027】

本発明の化合物およびそれらの医薬的に許容しうる塩類は、単一の立体異性体、ラセミ体として、およびエナンチオマーおよびジアステレオマーの混合物として存在してもよい。該化合物は、幾何異性体として存在してもよい。そのような単一の立体異性体、ラセミ体およびこれらの混合物、幾何異性体は全て本発明の範囲内である。

【0028】

化合物を構築する目的で本発明の化合物の一般的な記載を考慮する場合、そのような構築の結果、安定な構造体を得ることになると仮定される。すなわち、当業者は、普通安定な（すなわち、立体的に実用的なおよび／または合成的に実施可能な、上記）化合物とは考えられないかもしれない構築物も理論的には存在しうると理解するであろう。

【0029】

結合構造を持つ特定の基が2つのパートナーに結合するように、すなわち、2価の基、たとえば、 $-OCH_2-$ が示されている場合、他に明示的に記載されていない限り、2つのパートナーのどちらかが、該特定の基の一端で結合し、他のパートナーは、必ず該基の他端で結合すると考えられる。換言すれば、2価の基は、示された方向に限定するように解釈するのではなく、たとえば、「 $-OCH_2-$ 」は、示されているように「 $-OCH_2-$ 」ばかりでなく、「 $-CH_2O-$ 」も意味するものである。

【0030】

先に挙げた好ましい実施形態に加えて、好ましい実施形態の組合せを含む実施形態も好ましい。

【0031】

ラセミ混合物または立体異性体の非ラセミ混合物から単一の立体異性体を製造および／または分離および単離する方法は、当該分野でよく知られている。たとえば、光学的に活性な（R）-および（S）-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して生成してもよく、または従来の技術を使用して分割してもよい。エナンチオマー（R-およびS-異性体）は、当業者に公知の方法、たとえば、たとえば結晶化により分離できる、ジアステレオ異性体塩または複合体の形成；たとえば、結晶化、あるいは1つのエナンチオマーとエナンチオマー特異性試薬との選択的反応、たとえば、酵素酸化または還元、次いで、修飾および未修飾エナンチオマーの分離によって、分離することができるジアステレオ異性体誘導体の形成を介して；あるいはたとえば、結合キラルリガンドを有するまたはキラル溶剤の存在下でのシリカのようなキラル担体上で、キラル環境下でのガス-液または液クロマトグラフを使用することによって、分割してもよい。所望のエナンチオマーを先に記載した分離手順の1つにより、他の化学物質に変換させる場合、所望のエナンチオマー形態を遊離させるために、追加のステップが必要であるかもしれないことは認識されるであろう。あるいは、特定のエナンチオマーを、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶剤を使用する不斉合成によって、あるいは不斉変換でエナンチオマーを他のものに交換することによって、合成してもよい。特定のエナンチオマーが豊富なエナンチオマーの混合物に関し、再結晶によって、主成分エナンチオマーを、さらに豊富に（収率で共存損失を持つように）してもよい。

【0032】

本発明の目的に関し、「患者」には、ヒトおよび他の動物、特に哺乳動物、および他の生物体が含まれる。したがって、本発明の方法は、ヒトの治療にも適用されるし、獣医学

的適用もされる。好ましい実施形態では、患者は哺乳動物であり、最も好ましい実施形態では、患者はヒトである。

【0033】

「キナーゼ依存性疾患または状態」は、1種以上のタンパク質キナーゼの活性に依存する病的状態を言う。キナーゼは、増殖、接着、移動、分化および浸潤を始めとする種々の細胞活性のシグナル伝達経路に、直接あるいは間接的に携わる。キナーゼ活性に関連する疾患として、腫瘍成長、固形癌の増殖を支援する病的な新生血管形成、および過剰な局所血管新生が関与する他の疾患と関連する疾患、たとえば、眼部疾患（糖尿病性網膜症、加齢性黄色斑変性症など）および炎症（乾せん、リウマチ性関節炎など）が挙げられる。

【0034】

理論に縛られるつもりはないが、ホスファターゼ類は、「キナーゼ依存性疾患または状態」において、キナーゼの同族としてある役割を果たし、すなわち、キナーゼは、たとえば、タンパク質基質をリン酸化し、ホスファターゼは脱リン酸化する。したがって、本発明の化合物は、本明細書に記載するようにキナーゼ活性を調整するが、ホスファターゼ活性も直接または間接的に調整する。この追加の調整が存在する場合、これは、関連するまたは相互依存性のキナーゼまたはキナーゼファミリーに対する本発明の化合物の活性に対し、相乗的（またはそうではない）かもしれない。いずれにせよ、先に記載したように、本発明の化合物は、異常なレベルの細胞増殖（すなわち、腫瘍成長）、プログラムされた細胞死（アポトーシス）、腫瘍成長に関連する細胞移動、浸潤および血管新生を一部において特徴とする疾患を治療するのに有用である。

【0035】

「治療的に有効な量」は、患者に投与した時、疾患の症状を改善する本発明の化合物の量である。「治療的に有効な量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態およびその重篤度、治療すべき患者の年齢などにより、種々変化する。治療的に有効な量は、当業者によって、彼らの知識およびこの開示に照らして、日常的に決定することができる。

【0036】

「癌」は、細胞増殖性疾患状態を言い、たとえば、心臓性：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫；肺：気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞上皮（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫様過誤腫、イネソテリオーマ；胃腸管系：食道（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（腺管癌、インスリン腫、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖器：腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、睾丸（セミノーマ、奇形腫、胎児性癌、テラトカルシノーマ、絨毛癌、肉腫、間質性細胞腫瘍、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨外骨症（骨軟骨性外骨腫）、良性の軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫および巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜炎（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状膠細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚芽腫〔松果体腫〕、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科：子宮（子宮内膜癌）、子宮頸部（子宮頸部癌、プレ腫瘍（pre-tumor）子宮頸部形成異常）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、ムチン性嚢胞腺癌、未分類の癌〕、顆粒包膜細胞腫（granulosa-thecal cell tumor）、セルトリライジッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、弁（扁平上皮細胞癌、上皮内癌

、腺癌、線維肉腫、メラノーマ)、腔(明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌);血液学的:血液(骨髓性白血病[急性および慢性]、急性リンパ芽球白血病、慢性リンパ性白血病、骨髓増多症、多発性骨髓腫、骨髓異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫];皮膚:悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カボジ肉腫、ホクロ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾せん;副腎:神経芽細胞腫;および乳癌が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、本明細書で載げられる用語「癌性細胞」は、先に記載した状態の任意の1つによって影響されている細胞を含む。

【0037】

「医薬的に許容しうる酸付加塩」は、遊離の塩基の生物学的効果を保ち、生物学的に、あるいはその他で有害でなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などの有機酸で形成される塩類を言う。

【0038】

「医薬的に許容しうる塩基付加塩」は、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マグネシウム、アルミニウム塩などの無機塩基から誘導される塩が挙げられる。代表的な塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩である。医薬的に許容しうる無毒の有機塩基から誘導される塩として、第一アミン、第二アミンおよび第三アミン、天然の置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類、塩基性イオン交換樹脂、たとえば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ペペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂の塩類などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、カフェインなどである(たとえば、S. M. Bergeら、「Pharmaceutical Salts」、J. Pharm. Sci., 1977; 66:1-19を参照のこと。これは参照によって本明細書に組み込まれる)。

【0039】

「代謝産物」は、動物またはヒトの体の中で代謝または生体内移動によって産生された化合物または塩の分解または最終生成物を言い、たとえば、酸化、還元、加水分解により極性の強い分子へのあるいは複合体への生体内移動を言う(Goodman and Gilman, 「The Pharmacological Basis of Therapeutics」8. sup. th Ed., Pergamon Press, Gilmanら(eds), 1990 for a discussion of biotransformation」参照)。本明細書で使用される、本発明の化合物またはその塩の代謝産物は、体内で化合物の生物学的に活性な形態である。1つの例として、プロドラッグは、生物学的に活性な形態である代謝産物をインビボで放出するように使用される。他の例では、生物学的に活性な代謝産物は、思いがけなく発見され、すなわち、プロドラッグの設計自体はなされていない。本発明の化合物の代謝産物の活性に関するアッセイは、本開示を踏まえて、当業者に公知である。

【0040】

さらに、本発明の化合物は、非溶媒和物としても存在しうるし、水、エタノールなどのような医薬的に許容しうる溶剤で形成される溶媒和物としても存在しうる。本発明の目的から、一般的に溶媒和物形態は、非溶媒和物形態と等価であると考えられる。

【0041】

さらに、本発明は、組合せ化学のような標準的な有機合成技術により生成される化合物も、細菌による消化、代謝、酵素による変換などのような生物学的方法により生成される化合物もカバーするものである。

【0042】

本明細書で使用される「治療すること」または「治療」は、ヒトにおける疾患状態（ここで、疾患状態とは、異常な細胞増殖および浸潤を特徴とするものである）の治療をカバーするものであり、（i）ヒトにおいて、特に、そのようなヒトが疾患状態の傾向にあるが、まだその症状を持っていない場合に、疾患状態が起こることを防ぐこと、（ii）疾患状態を阻害すること、すなわち、その発症を阻止すること、および（iii）疾患状態を軽減すること、すなわち、疾患状態の退行を起こすことの少なくとも1つが含まれる。当該分野では公知であるように、全身送達と局所送達の調整、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与の回数、薬物相互作用および状態の重篤度が必要であり、当業者によるに日常的な経験により、突き止めることができるであろう。

10

【0043】

当業者は、ある結晶化タンパク質リガンド複合体、特に、IRK、IGF1R、c-Met、c-Kit、KDR、flt-3またはflt-4リガンド複合体、およびこれらの対応するX線構造座標が、ここで記載するキナーゼの生物学的活性を理解するために有用な新しい構造的情報を明らかにするために使用することができることを理解するであろう。同様に、先に記載したタンパク質の重要な構造的特徴、特に、リガンド結合部位の形状は、キナーゼの選択的なモデュレーターを設計し、または同定する方法において、および類似の特徴を持つ他のタンパク質の構造を解明する方法において有用である。リガンド成分として本発明の化合物を有する、該タンパク質リガンド複合体は、本発明の実施形態である。

20

【0044】

同様に、当業者は、そのような適切なX線品質結晶は、キナーゼ類の活性に結合し、調整することができる候補試薬を同定する方法の一部として使用することができることを理解するであろう。そのような方法は、以下の実施形態、すなわち、a) ある座標中でキナーゼのリガンド結合ドメインを規定する情報（たとえば、先に記載するような適切なX線品質結晶から得られるX線構造座標構造）を、適切なコンピュータープログラムに導入し、コンピュータープログラムはリガンド結合ドメインの3次元構造のモデルを作成することと、b) コンピュータープログラムに候補試薬の3次元構造のモデルを導入することと、c) 候補試薬のモデルを、リガンド結合ドメインのモデルの上に重ね合わせることに、d) 候補試薬モデルが、リガンド結合ドメインに空間的に適合するかどうかを評価することとを特徴としている。実施形態a-dは、先に記載した順番で行う必要はない。該方法は、さらに、3次元構造のモデルとの合理的な薬剤設計を行い、コンピューターモデリングと合わせて、可能性のある候補試薬を選択することを伴ってもよい。

30

【0045】

さらに、当業者であれば、そのような方法は、さらに、キナーゼ調整のための生物学的活性アッセイにおいて、リガンド結合ドメインに空間的に適合すると決定された候補試薬を使用し、該候補試薬が該アッセイにおいてキナーゼの活性を調整するかどうかを決定することを伴ってもよいことを理解するであろう。該方法は、また、キナーゼ活性を調整すると決定された候補試薬を、先に記載したような、キナーゼ調整によって治療可能な状態を患っている哺乳動物に、投与することを含んでもよい。

40

【0046】

また、当業者は、本発明の化合物を、キナーゼのリガンド結合ドメインを含む分子または分子複合体と結びつく試験試薬の能力を評価する方法において使用することができることを理解するであろう。該方法は、以下の実施形態、a) キナーゼの適切なX線品質結晶から得られる構造座標を使用して、キナーゼ結合ポケットのコンピューターモデルを作成することと、b) 試験試薬と結合ポケットのコンピューターモデルとの間のフィッティング操作を行うために、計算アルゴリズムを使用することと、c) 試験試薬と結合ポケット

50

のコンピューターモデルとの間の関係を数量化するために、フィッティング捜査の結果を分析することとを特徴としている。

一般的な投与

本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容しうる塩類を、純粋な形態でまたは適正な医薬組成物として投与することは、類似の用途のために供される許容された投与モードまたは薬剤のいかなるものによっても行うことができる。したがって、たとえば、経口的に、経鼻的に、非経口的（静脈内、筋肉内または皮下的）に、局所的に、経皮的に、経腔的に、膀胱内に、体槽内にまたは直腸内に、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体投与形態、たとえば、錠剤、座薬、ピル、軟質弾性および硬質ゲルカプセル、粉末剤、溶液、懸濁液、またはエアロゾルなど、好ましくは、正確な投薬の簡単な投与に適した単位投与形態で、投与することができる。

10

【0047】

組成物は、従来の医薬担体または賦形剤と、活性薬剤としての本発明の化合物とを含み、さらに、他の薬剤、医薬品、担体、アジュバントなどを含んでもよい。本発明の組成物は、抗癌剤または癌を治療すべき患者に一般的に投与される他の薬剤と組合わせて使用してもよい。アジュバントとして、保存剤、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、芳香剤、乳化剤および分散剤が挙げられる。微生物による作用の防止は、種々の抗菌剤および抗真菌剤、たとえば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確保することができる。等張剤、たとえば、糖類、塩化ナトリウムなどを加えることも望ましいかもしれない。注射用医薬形態の遅延吸収は、吸収を遅らせる薬剤、たとえば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によりもたらされる。

20

【0048】

望ましい場合、本発明の医薬組成物は、少量の湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤などのような補助剤、たとえば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチラール化ヒドロキシトルエンなどを含んでもよい。

【0049】

非経口注射剤に適した組成物は、生理学的に許容しうる無菌の水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液、または乳化液、および無菌の注射用溶液または分散液中の還元用の無菌の粉末を含む。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶剤またはビヒクルの例として、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロールなど）、これらの適切な混合物、植物油（たとえば、オリーブ油）、および注射用有機エステル、たとえば、オレイン酸エチルが挙げられる。適正な流動性が、たとえば、レクチンのような塗膜の使用によって、分散液の場合必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって保つことができる。

30

【0050】

投与の好ましい1経路は、治療すべき疾患状態の重篤度に従って合わせることもできる、便利な毎日の投与レジメンを使用する経口経路である。

【0051】

経口投与のための固体投与形態として、カプセル、錠剤、ピル、粉末剤、および顆粒剤が挙げられる。そのような固体投与形態では、活性化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ジカルシウムのような不活性な常用賦形剤（または担体）、または（a）充填剤または増量剤、たとえば、でんぶん、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびけい酸、（b）結合剤、たとえば、セルロース誘導体、デンプン、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアガム、（c）保湿剤、たとえば、グリセロール、（d）崩解剤、たとえば、アガーアガー、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、クロスカルメロースナトリウム、複合けい酸塩および炭酸ナトリウム、（e）溶液遅延剤（solution retarder）、たとえば、パラフィン、（f）吸収促進剤、たとえば、四級アンモニア化合物、（g）湿潤剤、たとえば、セチルアルコール、グリセロールモノステアレート、ステアリン酸マグネシウムなど、（h）吸着剤、たとえば、カオリンおよびベントナイト、および（i）

40

50

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、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはこれらの混合物の少なくとも1種と配合する。カプセル、錠剤およびピルの場合、投与形態は、緩衝剤を含んでもよい。

【0052】

前記固体投薬形態は、腸溶コーティングおよび当該分野で周知の他のもののような塗膜およびシェルを用いて製造することができる。これらは、人をなだめるような薬剤 (p a c c i f y i n g a g e n t) を含んでもよく、徐放様式で活性化合物 (複数を含む) を腸管のある部分で放出するような組成物であることもできる。使用することのできる埋め込まれた組成物の例は、高分子物質およびワックス類である。活性化合物は、適切であれば、1種以上の前記賦形剤でマイクロカプセル形態としても使用することができる。

10

【0053】

経口投与用の液体投薬形態としては、医薬的に許容しうる乳化液、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル液が挙げられる。該投薬形態は、たとえば、本発明の化合物 (複数を含む)、その医薬的に許容しうる塩、および任意の医薬的なアジュバントを、担体、たとえば、水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、グリセロール、エタノールなど；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、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、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；油類、特に綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ひまし油およびゴマ油、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エステル；またはこれらの物質の混合物などに溶解、分散などし、溶液または懸濁液を形成することによって、製造することができる。

20

【0054】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁剤、たとえば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール、およびソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、アガー-アガーおよびトラガカント、またはこれらの物質の混合物などを含んでもよい。

【0055】

経直腸用の組成物は、たとえば、座薬であり、これは、本発明の化合物を、たとえば、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座薬用ワックスと混合することによって製造することができる。これは、常温で固体であるが、体温では液体であり、したがって、適切な体内の空洞で溶解、そこで活性成分を放出する。

30

【0056】

本発明の化合物の局所投与用の投薬形態として、軟膏剤、粉末剤、スプレーおよび吸入剤が挙げられる。活性成分を、無菌状態で、生理学的に許容しうる担体、および必要場合は、任意の保存剤、緩衝液、または推進剤に配合する。眼科用製剤、眼軟膏剤、粉末剤および溶液も本発明の範囲内に入ると想定される。

【0057】

一般的に、意図する投与のモードに依存して、医薬的に許容しうる組成物は、約1%~約99重量%の本発明の化合物 (複数を含む)、または医薬的に許容しうる塩、および99%~1重量%の適切な医薬的賦形剤を含む。一例では、該粗製物は、約5%と約75重量%との間の本発明の化合物 (複数を含む) またはその医薬的に許容しうる塩を含み、残りは、適切な医薬的賦形剤である。

40

【0058】

このような投薬形態の実際の調製方法は、当業者に知られ、または自明である。例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Marc Publishing Company, Easton, Pa., 1990) を参照のこと。本発明の開示に係る病気状態の治療のため、投与される化合

50

物には、治療上有効量の本発明化合物、またはその医薬的許容可能な塩が含まれる。

【0059】

本発明の化合物、またはその医薬的許容可能な塩については、治療上有効量の投与がなされるが、その治療上有効量とは、種々の要因に依存して変化するものであり、その要因には、使用される特異的化合物の活性、代謝安定性および化合物活性の長さ、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与の形態および時間、排泄速度、薬剤の組合せ、特定の病気状態の重篤度、および患者が受けている療法、が含まれる。本発明の化合物は、1日あたり約0.1から約1,000mg範囲の投薬レベルで患者に投与されうる。体重約70kgの通常のヒト成人であれば、例として1日あたり約0.01から約100mg/kg体重の範囲の投薬となる。しかしながら、特異的に用いられる投薬は種々に変化されうる。例えば、投薬は多数の要因に依拠し、その要因には、患者の要求、処置中の状態の重篤度、および用いられる化合物の薬理学的活性が含まれる。特定の患者への最適な投薬の決定については、当業者に周知されている。

一般的合成セクション

本発明の化合物、またはそれらの医薬的に許容しうる塩類は、不斉炭素原子または四級化窒素原子をその構造体内に有してもよい。

【0060】

化合物を構築する目的で本発明の化合物の一般的な記載を考慮する場合、そのような構築の結果、安定な構造体を得ることになると仮定される。すなわち、当業者は、普通安定な（すなわち、立体的に実用的なおよび／または合成的に実施可能な、上記）化合物とは考えられないかもしれない構築物も理論的には存在しうると理解するであろう。

【0061】

本発明の化合物およびそれらの医薬的に許容しうる塩類は、単一の立体異性体、ラセミ体として、およびエナンチオマーおよびジアステレオマーの混合物として存在してもよい。該化合物は、幾何異性体として存在してもよい。そのような単一の立体異性体、ラセミ体およびこれらの混合物、幾何異性体は全て本発明の範囲内である。

【0062】

ラセミ混合物または立体異性体の非ラセミ混合物から単一の立体異性体を製造および／または分離および単離する方法は、当該分野でよく知られている。たとえば、光学的に活性な（R）-および（S）-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して生成してもよく、または従来の技術を使用して分割してもよい。エナンチオマー（R-およびS-異性体）は、当業者に公知の方法、例として、たとえば結晶化により分離できる、ジアステレオ異性体塩または複合体の形成；たとえば、結晶化、あるいは1つのエナンチオマーとエナンチオマー特異性試薬との選択的反応、たとえば、酵素酸化または還元、次いで、修飾および未修飾エナンチオマーの分離によって、分離することができるジアステレオ異性体誘導体の形成を介して；あるいはたとえば、結合キラルリガンドを有するまたはキラル溶剤の存在下でのシリカのようなキラル担体上で、キラル環境下でのガス-液または液クロマトグラフを使用することによって、分割してもよい。所望のエナンチオマーを先に記載した分離手順の1つにより、他の化学物質に変換させる場合、所望のエナンチオマー形態を遊離させるために、追加のステップが必要であるかもしれないことは認識されるであろう。あるいは、特定のエナンチオマーは、光学的に活性な試薬、基質、触媒または溶剤を使用する不斉合成によって、あるいは不斉変換でエナンチオマーを他のものに変換することによって、合成してもよい。特定のエナンチオマーが豊富なエナンチオマーの混合物に関し、再結晶によって、主成分エナンチオマーを、さらに豊富に（収率で共存損失を持つように）してもよい。

【0063】

さらに、本発明の化合物は、非溶媒和物としても存在しうるし、水、エタノールなどのような医薬的に許容しうる溶剤で形成される溶媒和物としても存在しうる。本発明の目的から、一般的に溶媒和物形態は、非溶媒和物形態と等価であると考えられる。

【0064】

さらに、本発明は、組合せ化学のような標準的な有機合成技術により生成される化合物も、細菌による消化、代謝、酵素による変換などのような生物学的方法により生成される化合物もカバーするものである。

略語およびそれらの定義

以下の略語および用語は、明細書全体として示された意味を有する。

【0065】

【化4】

略語	意味
Ac	アセチル
br	広い
°C	°C
c-	環状
CBZ	カルボベンゾキシ=ベンジルオキシカルボニル
d	二重項
dd	二重項の二重項
dt	三重項の二重項
DIPEA	N, N-ジソプロピルエチルアミン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EI	電子衝撃イオン化
Et	エチル
g	グラム
GC	ガスクロマトグラフィー
h または hr	時間
HOAc	酢酸
HOBt	ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー
L	リットル
M	モルまたはモル濃度
m	多重項
Me	メチル
mesyl	メタンスルホニル

【0066】

10

20

30

40

【化 5】

mg	ミリグラム
MHz	メガヘルツ(周波数)
Min	分
mL	ミリリットル
mM	ミリモル濃度
mmol	ミリモル
mol	モル
MS	質量分光分析
MTBE	メチルtertブチルエーテル
N	規定または規定濃度
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
nM	ナノモル
NMO	N-メチルモルホリンオキシド
NMR	核磁気共鳴スペクトル測定
PEG	ポリエチレングリコール
pEY	ポリグルタミン、チロシン
Ph	フェニル
PhOH	フェノール
PfP	ペンタフルオロフェノール
PfPy	ペンタフルオロピリジン
PPTS	ピリジニウムp-トルエンフルホネート
Py	ピリジン
PyBroP	ブロモトリスーピロリジノーホスホニウムヘキサフル オロホスフェート
q	四重項
RT	室温
Sat'd	飽和
s	一重項

10

20

30

40

【 0 0 6 7 】

【化 6】

s-	二級
t-	三級
t または tr	三重項
TBDMS	t-ブチルジメチルシリル
TES	トリエチルシリル
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMOF	オルトギ酸トリメチル
TMS	トリメチルシリル
tosyl	p-トルエンスルホニル
Trt	トリフェニルメチル
uL	マイクロリットル
uM	マイクロモルまたはマイクロモル濃度

10

20

セクション I

先に記載したように、本発明は、式 I の化合物であって、MEKを阻害する化合物に関する。

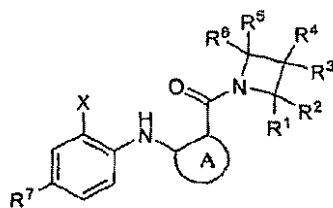
【0068】

一実施形態において、セクション I では、本発明は、以下の式 I：

【0069】

【化 7】

30



I

の化合物、および場合によってはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物に関する。

(式中、A 環は、アリーレンまたはヘテロアリーレン基を示し、該 A 環は、場合によっては R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換され、ここで、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ または $-NR^8C(O)R^{8'}$ であり；

X は、低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^{8'}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8'}$ または

40

50

$-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$;あるいは

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり;ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8'}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8'}\text{R}^{8''}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$ および $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$ から独立して選択される1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され;

あるいは、 R^1 および R^2 の一つが、これらが結合する炭素と一緒にあって、あるいは R^3 および R^4 が、これらが結合する炭素と一緒にあって、あるいは R^5 および R^6 が、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $\text{C}(\text{O})$ または $\text{C}(=\text{NOH})$ を形成し;

m は1または2であり;

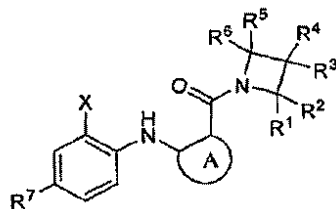
R^7 は、水素、ハロまたは低級アルキルであり;

R^8 、 $\text{R}^{8'}$ および $\text{R}^{8''}$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、低級アルカニル、ハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり;ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、低級アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアアルキル、低級アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアアルキル、ハロアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、ニトロ、シアノ、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{3'1}$ (式中、 n は0、1または2であり、 $\text{R}^{3'1}$ は、アルキル、置換アルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである)、 $-\text{NR}^{3'4}\text{SO}_2\text{R}^{3'4a}$ (式中、 $\text{R}^{3'4}$ は、水素または低級アルキルであり、 $\text{R}^{3'4a}$ は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{3'5}\text{R}^{3'5a}$ (式中、 $\text{R}^{3'5}$ は、水素またはアルキルであり、 $\text{R}^{3'5a}$ は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである)、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{3'2}$ (式中、 $\text{R}^{3'2}$ は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである)および $-\text{NR}^{3'0}\text{R}^{3'0'}$ (式中、 $\text{R}^{3'0}$ および $\text{R}^{3'0'}$ は、独立して、水素、低級アルキルまたはヒドロキシアアルキルである)、および $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{3'3}$ (式中、 $\text{R}^{3'3}$ は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである)から独立して選択される1、2、3、4または5個の基で場合によっては置換される。)

一実施形態において、セクションIでは、本発明は、以下の式Ia:

【0070】

【化 8】



Ia

の化合物、および場合によってはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物に関する。

10

(式中、

A環は、アリーレンまたはヘテロアリーレン基を示し、該A環は、場合によっては R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換され、ここで、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ または $-NR^8C(O)R^{8'}$ であり；

Xは、低級アルキル、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^{8'}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ および $-NR^8C(O)R^8$ から独立して選択される1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され；

20

30

あるいは、 R^1 および R^2 の一つが、これらが結合する炭素と一緒にあって、あるいは R^3 および R^4 が、これらが結合する炭素と一緒にあって、あるいは R^5 および R^6 が、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；

mは1または2であり；

R^7 は、水素、ハロまたは低級アルキルであり；

R^8 、 $R^{8'}$ および $R^{8''}$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、低級アルカニル、ハロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、低級アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、置換アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、ニトロ、シアノ、 $-S(O)_nR^{31}$ （式中、nは0、1または2であり、 R^{31} は、アルキル、置換アルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである）、 $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ （式中、 R^{34} は、水素または低級アルキルであり、 R^{34a} は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換され

40

50

たシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである)、 $-SO_2NR^{35}R^{35a}$ (式中、 R^{35} は、水素またはアルキルであり、 R^{35a} は、低級アルキル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである)、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-NHC(O)R^{32}$ (式中、 R^{32} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである) および $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルキルまたはヒドロキシアルキルである)、および $-C(O)NHR^{33}$ (式中、 R^{33} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである) から独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で場合によっては置換され;

R^9 は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり; ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、低級アルカニル、ハロ、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、アミノ、アルキルアミノおよびジアルキルアミノから選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で場合によっては置換される。)

他の実施形態では、本発明は、式 I または I a の化合物であって、式中、 R^7 がハロであり、他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、 R^7 は、ヨードまたはブロモである。他の実施形態では、 R^7 はヨードである。他の実施形態では、化合物は、式中、 R^7 は、ヨードまたはブロモであり; A 環は、場合によっては R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換されたフェニレンであり、他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物であるものである。

【0071】

他の実施形態では、本発明は、式 I または I a の化合物であって、式中、X はハロであり、他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、X は、フルオロまたはクロロである。他の実施形態では、X はフルオロである。さらに他の実施形態では、化合物は、式中、X は、フルオロまたはクロロであり; A 環は、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換されたフェニレンであり、他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物であるものである。

【0072】

他の実施形態では、本発明は、式 I または I a の化合物であって、式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は、水素であり、他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり; A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換されたフェニレンであり; 他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物であるものである。

【0073】

他の実施形態では、本発明は、式 I または I a の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換されたフェニレン環であり、ここで R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} およびすべての基は、式 I または I a の化合物でそれぞれ規定した通りである。

【0074】

他の実施形態では、本発明は、式 I または I a の化合物であって、式中 R^7 および X はハロであり、他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、 R^7 はヨードであり、X はフルオロである。

【0075】

さらに他の実施形態（A1）では、式IまたはIaの化合物は、式中、 R^7 およびXはハロであり；A環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換されたフェニレンであり；他の全ての基は、式IまたはIaでそれぞれ規定した通りである化合物であるものである。他の実施形態では、 R^7 はヨードであり、Xはフルオロであり；A環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換されたフェニレンであり；他の全ての基は、式IまたはIaでそれぞれ規定した通りである化合物である。

【0076】

他の実施形態（A2）では、本発明は、式IまたはIaの化合物であって、式中、A環は、フェニレンであり； R^{14} および R^{16} は水素であり； R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはハロであり；他の全ての基は、式IまたはIaでそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、 R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはフルオロである。他の実施形態では、 R^{10} は3-フルオロであり、 R^{12} は水素である。他の実施形態では、 R^{10} および R^{12} はフルオロである。他の実施形態では、 R^{10} および R^{12} は、3-フルオロおよび4-フルオロ、4-フルオロおよび5-フルオロ、または4-フルオロおよび6-フルオロである。

【0077】

本発明（A3）の他の実施形態では、式IまたはIaの化合物は、式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり；A環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換されたフェニレンであり；他の全ての基は、式IまたはIaでそれぞれ規定した通りである化合物であるものである。

【0078】

他の実施形態（A4）では、本発明は、式Iaの化合物であって、式中、A環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換されたフェニレンであり；X、 R^7 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、式Iaの化合物で規定した通りであり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の1つは、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^{8'}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)R^{8'}$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8'}$ および $-NR^8C(O)R^{8'}$ から選択された1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の他は、式Iaの化合物で規定した通りであり；あるいは R^1 および R^2 の一つはこれらが結合する炭素と一緒にあって、あるいは R^3 および R^4 はこれらが結合する炭素と一緒にあって、あるいは R^5 および R^6 はこれらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 の他は、式Iaの化合物で規定した通りであり；他の全ての基は、式Iaで規定した通りである化合物を提供する。

【0079】

他の実施形態（A5）では、本発明は、式Iaの化合物であって、式中、A環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個

10

20

30

40

50

の基で置換されたフェニレンであり；X、 R^7 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、式I aの化合物で規定した通りであり；

R^3 は、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^{8'}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ および $-NR^8C(O)R^8$ から独立して選択された1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され； R^4 は式I aで規定する通りであり；または R^3 および R^4 はこれらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；

他の全ての基は、式I aで規定した通りである化合物を提供する。

【0080】

実施形態A 5の他の実施形態は、式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 が水素であるものである。

【0081】

他の実施形態(A 6)では、化合物は、式I aであって、式中、A環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換されたフェニレンあり；X、 R^7 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、式I aの化合物で規定した通りであり；

R^3 および R^4 は、独立して、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^{8'}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8S(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ および $-NR^8C(O)R^8$ から独立して選択される1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され；あるいは

R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；

他の全ての基は、式I aで規定した通りである。

【0082】

実施形態A 6の他の実施形態では、式中、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 が水素であるものである。

【0083】

他の実施形態(A 7)では、本発明は、式I aの化合物であって、式中、A環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で置換されたフェニレンであり、ここ

で R^{14} および R^{16} は、水素であり、 R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはハロであり； X および R^7 は、ハロであり； R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり； R^3 は、水素であり、 R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ （式中、 R^8 は、水素、ヒドロキシ、低級アルカニル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、 $R^{8'}$ は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである）、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^{8'}$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、低級アルケニルおよび低級アルキニルであり；ここで、低級アルケニルおよび低級アルキニルは、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ および $-NR^8C(O)R^8$ から独立して選択された1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され；または
 R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒に、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；

10

m 、 $R^{8''}$ および R^9 は、式 I a の化合物で規定した通りであり；この実施形態に他に特記されていない限り、 R^8 および $R^{8'}$ 、および他の全ての基は、式 I a の化合物に関し、本発明の概要で規定した通りである化合物を提供する。

20

【0084】

本発明（A 8）の他の実施形態では、本発明は、式 I または I a の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基置換されたフェニレンであり； R^3 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシまたはアミノであり；他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、 R^3 は、水素、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシまたはアミノである。さらに他の実施形態では、 R^3 は、水素またはヒドロキシである。他の実施形態では、 R^3 はヒドロキシである。

30

【0085】

実施形態 A 8 の他の実施形態では、 X および R^7 はハロであり；A は、場合によっては R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で置換されたフェニレンであり、ここで、 R^{14} および R^{16} は、水素であり、 R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはハロであり； R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり； R^4 は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである。

【0086】

本発明（A 9）の他の実施形態では、本発明は、式 I a の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される1、2、3または4個の基で置換されたフェニレンであり； R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり； R^3 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシまたはアミノであり； R^4 は、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは $-NR^8R^{8'}$ で置換されたアルキルであり、ここで、 R^8 および $R^{8'}$ 、および他の全ての基は、式 I a で規定した通りである化合物を提供する。

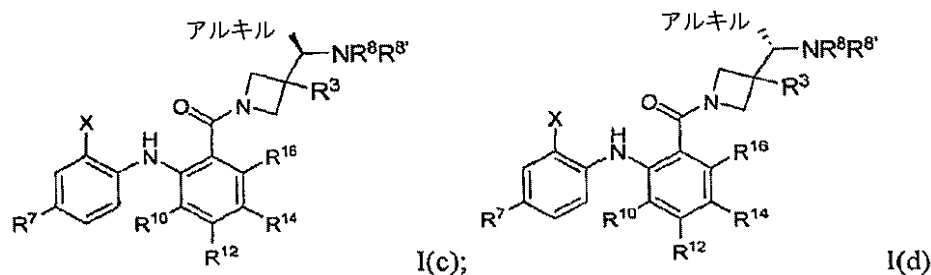
40

【0087】

実施形態 A 9 の他の実施形態は、式中、 R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ で置換されたアルキルであり、ここで、 R^8 および $R^{8'}$ 、および他の全ての基は、式 I a で規定した通りであるものである。他の実施形態では、該化合物は、式 I (c) または I (d)：

【0088】

【化 9】



(式中、 R^3 は、A 9 で規定する通りであり； X 、 R^7 、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、式 I a で規定する通りである) で表わされる。 10

【0089】

実施形態 A 9 の他の実施形態は、式中、 R^4 がヘテロシクロアルキルであるものである。

【0090】

実施形態 A 9 の他の実施形態では、化合物は、式中、 X および R^7 はハロであり； A は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で置換されたフェニレンであり、ここで、 R^{14} および R^{16} は水素であり、 R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはハロであり； R^3 はヒドロキシであり； R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ で置換されたアルキルであり、あるいは R^4 は、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NHS(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)NR^{8'}R^{8''}$ 、 $-NR^8C(O)OR^{8'}$ および $-NR^8C(O)R^{8'}$ から独立して選択された 1、2 または 3 個の基で置換されたヘテロシクロアルキルであり； m 、 R^3 、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 $R^{8''}$ および R^9 は、式 I a で規定する通りであるものである。 20

【0091】

本発明 (A 10) の他の実施形態では、本発明は、式 I a の化合物であって、式中、 A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1、2、3 または 4 個の基で置換されたフェニレンであり； 30

R^4 は、

- a) 水素；
- b) 低級アルカニル；
- c) 1 または 2 個の $-OR^8$ で置換された低級アルカニルであって、ここで、 R^8 は、水素、アリールまたは低級アルカニルであり、 R^8 中の低級アルカニルは、1 または 2 個のヒドロキシで置換されている；
- d) 1、2 または 3 個のハロで置換された低級アルカニル；
- e) ニトロで置換された低級アルカニル； 40
- f) $-S(O)_mR^9$ で置換された低級アルカニル（ここで、 m は 0 であり、 R^9 はアリールである）；
- g) 場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル；
- h) 低級アルケニル；
- i) $-NR^8R^{8'}$ （式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素；低級アルカニル；低級アルケニル；1 または 2 個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；1 または 2 個の $-NR^{30}R^{30'}$ （式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、アルキルまたはヒドロキシアルキル；場合によっては置換されたヘテロアリールで置換された低級アルカニル；または場合によっては置換されたシクロアルキルで置換された低級アルカニルである）で置換された低級アルカニル； 50

j) $-C(O)NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり； $R^{8'}$ は、水素；ヒドロキシ；低級アルカニル；低級アルケニル；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル； $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、アルキル、またはヒドロキシアルキル) で置換された低級アルカニル；またはアルコキシである)；

k) $-NR^8C(O)OR^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである)；

l) $-NR^8R^{8'}$ で置換された低級アルカニルであって、式中、 R^8 は、水素、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニルであり； $R^{8'}$ は、水素；ヒドロキシ；アルコキシ；低級アルカニル；低級アルケニル；低級アルキニル；アルコキシ；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；1または2個のアルコキシで置換された低級アルカニル； $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキルである) で置換された低級アルカニル；1または2個のヒドロキシおよび1または2個の $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキルである) で置換された低級アルカニル；1、2、3、4または5個のハロで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたシクロアルキルで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたアリールで置換された低級アルカニル；1または2個のヒドロキシおよび1個の場合によっては置換されたアリールで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロアリールで置換された低級アルカニル；ヘテロアリール；アリール；1または2個のヒドロキシで置換されたアリール；1または2個のアルコキシで置換されたアリール；1または2個のハロで置換されたアリール；1または2個の $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ (式中、 R^{32} は水素または低級アルカニルであり、 R^{32a} は低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである) で置換されたアリール； $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ (式中、 R^{34} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{34a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである) で置換されたアリール；シクロアルキル；1または2個のヒドロキシで置換されたシクロアルキル；1または2個のヒドロキシおよび1または2個のヒドロキシアルキルで置換されたシクロアルキル；1または2個のアルコキシで置換されたシクロアルキル；カルボキシで置換されたシクロアルキル； $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ (式中、 R^{33} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{33a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである) で置換されたシクロアルキル； $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ (式中、 R^{33} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{33a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである) で置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたシクロアルキルで置換されたシクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；低級アルカニルで置換されたヘテロシクロアルキル；アルコキシカルボニルで置換されたヘテロシクロアルキル；場合によっては置換されたアリールアルキルで置換されたヘテロシクロアルキル；1または2個のヒドロキシで置換されたヘテロシクロアルキル；1または2個のアルコキシで置換されたヘテロシクロアルキル；1または2個のヒドロキシアルキルで置換されたヘテロシクロアルキル；1または2個のヒドロキシ、1または2個のアルコキシおよび1または2個のヒドロキシアルキルで置換されたヘテロシクロアルキル；場合によっては置換されたアリールオキシで置換された低級アルカニル； $-S(O)_nR^{31}$ (式中、 n は0であり、 R^{31} は低級アルカニルである) で置換された低級アルカニル；カルボキシで置換された低級アルカニル；アルコキシカルボニルで置換された低級アルカニル；または $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ (式中、 R^{32} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{32a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである) で置換された低級アルカニルである；

10

20

30

40

50

m) $-NR^8C(O)R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり； $R^{8'}$ は、水素；低級アルカニル；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル； $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニル、ヒドロキシアルキルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルである)；

n) シクロアルキル；

o) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換されたシクロアルキル；

p) ヘテロシクロアルキル；

q) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換されたヘテロシクロアルキル；

r) 1または2個の低級アルカニルで置換されたヘテロシクロアルキル；

s) $-C(O)OR^8$ (式中、 R^8 は、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換されたヘテロシクロアルキル；

t) $-NR^8C(O)R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり、 $R^{8'}$ は、低級アルカニル；低級アルケニル；またはアルコキシ、アリール、および1、2または3個のハロで置換された低級アルカニルである) で置換された低級アルカニル；

u) ヘテロアリール；

v) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニル；場合によっては置換されたヘテロアリールで置換された低級アルカニルである) で置換されたヘテロアリール；

w) $-NR^8S(O)_2R^9$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり、 R^9 は、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニル；

x) $-NR^8C(O)OR^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニル；

y) 1個のアリールおよび1個の $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニル；または

z) 1または2個の $-OR^8$ (式中、 R^8 は水素) および1または2個の $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルでありである) で置換された低級アルカニルであり；

他の全ての基は、式Iaの化合物で規定した通りである化合物を提供する。

【0092】

実施形態A10の他の実施形態は、式中、Xおよび R^7 はハロであり；Aは、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で置換されたフェニレンであり、ここで、 R^{14} および R^{16} は水素であり、 R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはハロであり； R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり； R^3 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシおよびアミノのものである。

【0093】

実施形態A10の他の実施形態は、式中、 R^3 は水素であり、 R^4 は、

a) 水素；

b) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素；低級アルカニル；低級アルケニル；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；1または2個の $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキルである) で置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロアリールで置換された低級アルカニル；または場合によっては置換されたシクロアルキルで置換された低級アルカニルである)；

c) $-C(O)NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり； $R^{8'}$ は、水素；ヒドロキシ；低級アルカニル；低級アルケニル；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；ヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル； $-NR^3R^3$ (式中、 R^3 および R^3 は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロシアルキルである) で置換された低級アルカニル；アルコキシ；または置換されたアルコキシである)；

d) $-NR^8C(O)OR^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである)；

e) $-NR^8C(O)R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり； $R^{8'}$ は、水素；低級アルカニル；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル； $-NR^3R^3$ (式中、 R^3 および R^3 は、独立して、水素、低級アルカニル、ヒドロシアルキルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルである)；

f) 低級アルカニル；

g) 1または2個の $-OR^8$ で置換された低級アルカニル (式中、 R^8 は水素である)；

h) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニルであり； $R^{8'}$ は、水素；低級アルカニル；低級アルケニル；低級アルキニル；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル；低級アルカニルで置換されたヘテロシクロアルキル；または $-NR^3R^3$ (式中、 R^3 および R^3 は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロシアルキル) で置換された低級アルカニルである)；

i) ヘテロシクロアルキル；または

j) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換されたヘテロシクロアルキルであるものである。

【0094】

実施形態A10の他の実施形態は、式中、 R^3 はアルコキシであり、 R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルであるものである。他の実施形態では、 R^3 はメトキシであり、 R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルである。

【0095】

実施形態A10の他の実施形態は、式中、 R^3 はハロであり、 R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルであるものである。他の実施形態では、 R^3 はフルオロであり、 R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルであるものである。

【0096】

実施形態A10の他の実施形態は、式中、 R^3 はアミノであり、 R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルであるものである。

【0097】

実施形態A10の他の実施形態は、式中、 R^3 でヒドロキシあり、 R^4 が

a) 水素；

b) 低級アルカニル；

c) 低級アルケニル；

d) 1または2個の $-OR^8$ で置換された低級アルカニルであって、ここで、 R^8 は、水素、アリールまたは低級アルカニルであり、 R^8 中の低級アルカニルは、1または2個のヒドロキシで置換されている；

- e) 1、2または3個のハロで置換された低級アルカニル；
- f) ニトロで置換された低級アルカニル；
- g) $-S(O)_m R^9$ (式中、 m は0であり、 R^9 はアリールである) で置換された低級アルカニル；
- h) 場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル；
- i) $-NR^8 R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたは1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニルであり、 $R^{8'}$ は、水素；ヒドロキシ；アルコキシ；低級アルカニル；低級アルケニル；低級アルキニル；アルコキシ；置換アルコキシ；1または2個のヒドロキシで置換された低級アルカニル； $-NR^{30} R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキル) で置換された低級アルカニル；1または2個のヒドロキシおよび1または2個の $-NR^{30} R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキルである) で置換された低級アルカニル；低級アルカニル、アルコキシカルボニルまたは場合によっては置換されたアリールアルキルで置換されたヘテロシクロアルキル；1、2、3、4または5個のハロで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたシクロアルキルで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたアリールで置換された低級アルカニル；1または2個のヒドロキシおよび1個の場合によっては置換されたアリールで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルで置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたヘテロアリールで置換された低級アルカニル；ヘテロアリール；アリール；1または2個のヒドロキシで置換されたアリール；1または2個のアルコキシで置換されたアリール；1または2個のハロで置換されたアリール；1または2個の $-NR^{32} C(O) R^{32a}$ (式中、 R^{32} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{32a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである) で置換されたアリール； $-NR^{34} SO_2 R^{34a}$ (式中、 R^{34} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{34a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである) で置換されたアリール；シクロアルキル；1または2個のヒドロキシで置換されたシクロアルキル；1または2個のヒドロキシおよび1または2個のヒドロキシアルキルで置換されたシクロアルキル；1または2個のアルコキシで置換されたシクロアルキル；カルボキシで置換されたシクロアルキル； $-C(O) NR^{33} R^{33a}$ (式中、 R^{33} は、水素またはアルキルであり、 R^{33a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである) で置換されたシクロアルキル；場合によっては置換されたシクロアルキルで置換されたシクロアルキル；ヘテロシクロアルキル；1または2個のヒドロキシで置換されたヘテロシクロアルキル；1または2個のアルコキシで置換されたヘテロシクロアルキル；1または2個のヒドロキシアルキルで置換されたヘテロシクロアルキル；1または2個のヒドロキシ、1または2個のアルコキシおよび1または2個のヒドロキシアルキルで置換されたヘテロシクロアルキル； $-C(O) NR^{33} R^{33a}$ (式中、 R^{33} は、水素またはアルキルであり、 R^{33a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである) で置換された低級アルカニル；場合によっては置換されたアリールオキシで置換された低級アルカニル； $-S(O)_n R^{31}$ (式中、 n は0であり、 R^{31} は低級アルカニルである) で置換された低級アルカニル；カルボキシで置換された低級アルカニル；アルコキシカルボニルで置換された低級アルカニル；または $-NR^{32} C(O) R^{32a}$ (式中、 R^{32} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{32a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである) で置換された低級アルカニルである) で置換された低級アルカニル；
- j) ヘテロシクロアルキル；
- k) $-C(O) NR^8 R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり； $R^{8'}$ は、水素；低級アルカニル；低級アルケニル；または1または2個のヒドロキシで置換されている) ；

10

20

30

40

50

l) $-NR^8C(O)R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり、 $R^{8'}$ は、低級アルカニル；低級アルケニル；またはアルコキシ、アリールおよび 1、2 または 3 個のハロで置換された低級アルカニルである) で置換された低級アルカニル；

m) シクロアルキル；

n) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換されたシクロアルキル；

o) $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ (式中、 R^{33} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{33a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである) で置換されたシクロアルキル；

p) ヘテロシクロアルキル；

q) 1 または 2 個の低級アルカニルで置換されたヘテロシクロアルキル；

r) $-C(O)OR^8$ (式中、 R^8 は、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換されたヘテロシクロアルキル；

s) ヘテロアリール；

t) $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で、場合によっては置換されたヘテロアリール；

u) 場合によっては置換されたヘテロアリールで置換された低級アルカニル；

v) $-NR^8S(O)_2R^9$ (式中、 R^8 は、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルであり、 R^9 は、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニル；

w) $-NR^8C(O)OR^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニル；

x) 1 個のアリールおよび 1 個の $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニル；または

y) 1 または 2 個の $-OR^8$ (式中、 R^8 は水素である) および 1 または 2 個の $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたは低級アルケニルである) で置換された低級アルカニルであるものである。

【0098】

本発明 (A11) の他の実施形態は、式 I または Ia の化合物であって、式中、A 環は、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で場合によっては置換されたフェニレンであり； R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒に、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；他の全ての基は、式 I または Ia でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、X および R^7 はハロであり；A は、場合によっては R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} (ここで、 R^{14} および R^{16} は水素であり、 R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはハロである) で置換されたフェニレンであり； R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり； R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒に、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成する。

【0099】

本発明 (A12) の他の実施形態は、式 I または Ia の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} (ここで、 R^{14} および R^{16} は水素であり、 R^{10} および R^{12} は、独立して、水素またはハロである) で置換されたフェニレンであり；X および R^7 はハロであり； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、水素であり；他の全ての基は、式 I または Ia でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。

【0100】

本発明 (A14) の他の実施形態は、式 I または Ia の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で置換されたフェニレンであり； R^1 は水素であり； R^2 は、 $-NR^8R^{8'}$ で置換されたアルキルであり； R^8 および

10

20

30

40

50

$R^{8'}$ 、および他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。

【0101】

本発明 (A15) の他の実施形態は、式 I または I a の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で置換されたフェニレンであり； R^7 は、ヨードまたはブロモであり；X は、フルオロまたはクロロであり； R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり； R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素またはフルオロであり；他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、 R^{10} は、3-フルオロであり、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、水素またはハロであり； R^{10} は、3-フルオロであり、 R^{12} は、4-フルオロであり、 R^{14} および R^{16} は水素であり； R^{10} は、4-フルオロであり、 R^{12} は、5-フルオロであり、 R^{14} および R^{16} は水素であり； R^{10} は、4-フルオロであり、 R^{12} は、6-フルオロであり、 R^{14} および R^{16} は水素であり；または R^{12} は、4-フルオロであり、 R^{10} 、 R^{14} および R^{16} は水素である。

【0102】

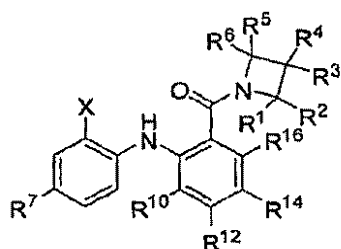
他の実施形態では、本発明は、式 I または I a の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} で置換されたフェニレンであり； R^3 はヒドロキシであり、 R^4 は、ヘテロシクロアルキル、低級アルカニルまたはヘテロアリアルであり、ここで、低級アルカニルは、場合によっては、 $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素または低級アルカニルであり、 $R^{8'}$ は、水素、低級アルカニルまたはシクロアルキルであり、該シクロアルキルは、場合によっては、ヒドロキシおよび低級アルカニルから独立して選択された基で置換され) で置換され、ヘテロアリアルは、場合によっては、低級アルカニルで置換され；他の全ての基は、式 I または I a でそれぞれ規定した通りである化合物である。他の実施形態では、 R^3 は、ヒドロキシであり、 R^4 は、ヘテロシクロアルキルまたは低級アルカニルであり、ここで、低級アルカニルは、場合によっては、 $-NR^8R^{8'}$ (式中、 R^8 は、水素または低級アルカニルであり、 $R^{8'}$ は、水素、低級アルカニルまたはシクロアルキルであり、該シクロアルキルは、場合によっては、ヒドロキシおよび低級アルカニルから独立して選択される基で置換される) で置換される。

【0103】

本発明の他の実施形態は、式 II :

【0104】

【化10】



II

(式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、前記式 I に規定した通りであり、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロ、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ および $-NR^8C(O)R^{8'}$ から選択される) の化合物であり、および場合によってはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物である。

【0105】

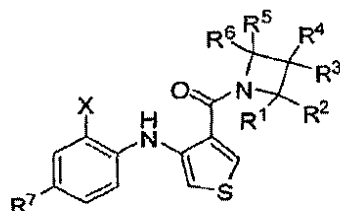
式 II の他の実施形態では、 R^7 および X はハロであり、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素およびハロから選択される。

【0106】

本発明の他の実施形態は、式III:

【0107】

【化11】



III

10

(式中、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、前記式Iの化合物に規定する通りである)の化合物であり、場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物である。

【0108】

式IIIの他の実施形態では、Xおよび R^7 はハロである。他の実施形態では、Xはフルオロまたはクロロであり、 R^7 は、ヨードまたはブロモである。

【0109】

式IIIの他の実施形態では、 R^3 は、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^8'$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8'$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8'$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ 、 $-NR^8C(O)NR^8'R^8''$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ 、 $-NR^8C(O)R^8'$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8'$ 、 $-NR^8S(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8'$ 、 $-NR^8C(O)NR^8'R^8''$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ および $-NR^8C(O)R^8'$ から独立して選択された1、2、3、4、5、6または7個の基で置換され； R^4 は、式IIIで規定される通りであり；または R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒に、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；他の全ての基は、式IIIで規定される通りである。より具体的には、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は、水素であり；Xおよび R^7 はハロである。

20

30

【0110】

式IIIの他の実施形態では、 R^3 および R^4 は、独立して、ハロ、ニトロ、 $-NR^8R^8'$ 、 $-OR^8$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8'$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^8'$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ 、 $-NR^8C(O)NR^8'R^8''$ 、 $-NR^8C(O)OR^8'$ 、 $-NR^8C(O)R^8'$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり；ここで、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、場合によっては、ハロ、低級アルカニル、ハロアルキル、ニトロ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリールアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^8'$ 、 $-NR^8S(O)_2R^9$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_mR^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)$

40

50

$\text{NR}^8\text{R}^{8'}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8'}\text{R}^{8''}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8'}$ および $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^{8'}$ から独立して選択された 1、2、3、4、5、6 または 7 個の基で置換され；または R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $\text{C}(\text{O})$ または $\text{C}(=\text{NOH})$ を形成し；他の全ての基は、式 I I I で規定される通りである。他の実施形態では、 R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり；X および R^7 はハロである。

【0111】

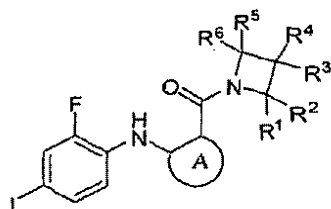
本発明（B5）の他の実施形態では、本発明は、式 I の化合物であって、式中、A 環は、チエンジイルであり、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} および R^{12} は、式 I で規定する通りである化合物である。他の実施形態では、A 環は、チエン-3, 4-ジイルであり； R^{10} および R^{12} は水素であり；X および R^7 はハロであり； R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素である。他の実施形態では、X は、フルオロまたはクロロであり； R^7 は、ヨードまたはブロモであり； R^3 は、水素またはヒドロキシであり； R^4 は、 $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$ （式中、 R^8 および $\text{R}^{8'}$ は、独立して、水素または低級アルカニルである）、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール（場合によっては低級アルカニルで置換される）、または低級アルカニルであり、該低級アルカニルは、場合によっては、 $-\text{NR}^8\text{R}^{8'}$ （式中、 R^8 は、水素または低級アルカニルであり、 $\text{R}^{8'}$ は、水素、低級アルカニルまたはシクロアルキルであり、該シクロアルキルは、場合によっては、ヒドロキシおよび低級アルカニルから独立して選択される 1 または 2 個の基で置換される）で置換される。

【0112】

本発明の他の実施形態は、式 I V：

【0113】

【化12】



IV

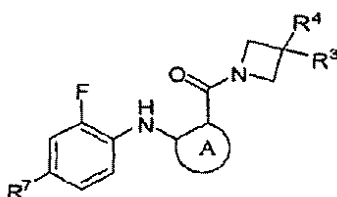
（式中、A 環は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、前記式 I に規定した通りである）の化合物、および場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物である。

【0114】

本発明の他の実施形態は、式 V：

【0115】

【化13】



V

（式中、A 環、 R^3 、 R^4 および R^7 は、前記式 I に規定した通りである）の化合物、および場合によっては、そのその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物である。

【0116】

本発明（E）の他の実施形態は、式 I a の化合物であって、式中、A 環は、場合によっ

ては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1 または 2 個の基で置換されたフェニレンであり、ここで、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素またはハロであり；

X はハロであり；

R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり；

R^3 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシまたはアミノであり；

R^4 は、水素、ハロ、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、低級アルカニル、低級アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールであり；ここで、 R^4 低級アルカニルは、場合によっては、 $-OR^8$ 、ハロ、ニトロ、 $-S(O)_mR^9$ 、場合によ

10

っては置換されたヘテロシクロアルキル、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、 $-NR^8S(O)_2R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ およびアリールから独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換され； R^4 は、場合によっては、 $-OR^8$ および $-NR^8R^{8'}$ から選択される 1 または 2 個の基で置換されたシクロアルキルであり； R^4 ヘテロシクロアルキルは、場合によっては、低級アルカニルおよび $-C(O)OR^8$ から独立して選択された、1 または 2 個の基で置換され； R^4 ヘテロアリールは、場合によっては、 $-NR^8R^{8'}$ で置換され；または

R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し；

m は 1 または 2 であり；

R^7 は、ハロである化合物に関する。

【0117】

R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールおよびシクロアルキルから選択され；

ここで、 R^8 および $R^{8'}$ アルキルは、独立して、場合によっては、ヒドロキシ、 $-NR^{30}R^{30'}$ （式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキルである）、場合によっては置換されたヘテロアリール、場合によっては置換されたシクロアルキル）、アルコキシ、置換アルコキシ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテ

30

ロシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ （式中、 R^{33} は、水素またはアルキルであり、 R^{33a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである）、場合によっては置換されたアリールオキシ、 $-S(O)_nR^{31}$ （式中、n は 0 であり、 R^{31} はアルキルである）、カルボキシ、アルコキシカルボニルおよび $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ （式中、 R^{32} は、水素またはアルキルであり、 R^{32a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである）から独立して選択された 1、2 または 3 個の基で置換され；あるいは、低級アルカニルは、場合によっては、1、2、3、4 または 5 個のハロで置換され；

R^8 および $R^{8'}$ ヘテロアリールは、独立して、場合によっては、アミノおよび低級アルカニルから独立して選択される 1 または 2 個の基で置換され；

R^8 および $R^{8'}$ ヘテロシクロアルキルは、独立して、場合によっては、低級アルカニル、アルコキシカルボニル、場合によっては置換されたアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシおよびヒドロキシアルキルから独立して選択された 1、2 または 3 個の基で置換され；

R^8 および $R^{8'}$ アリールは、独立して、場合によっては、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロ、 $-NR^{32}C(O)R^{32a}$ （式中、 R^{32} は、水素または低級アルカニルであり、 R^{32a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、アルコキシまたはシクロアルキルである）および $-NR^{34}SO_2R^{34a}$ （式中、 R^{34} は、水素またはアルキルであり、 R^{34a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルまたはヘテロシクロアルキルである) から独立して選択された 1 または 2 個の基で置換され;

R^8 および $R^{8'}$ シクロアルキルは、独立して、場合によっては、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、カルボキシ、 $-C(O)NR^{33}R^{33a}$ (式中、 R^{33} は、水素またはアルキルであり、 R^{33a} は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキルである)、および場合によっては置換されたシクロアルキルから独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換され;

R^9 は、低級アルカニルまたはアリールである。

【0118】

実施形態 (E) の他の実施形態は、式 Ia の化合物であって、式中、

R^3 は、水素、ハロ、ヒドロキシまたはアルコキシであり;

R^4 は、水素、ハロ、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、低級アルカニル、低級アルケニルまたはヘテロシクロアルキルであり; ここで、 R^4 低級アルカニルは、場合によっては、 $-OR^8$ 、ハロ、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルおよび $-NR^8R^{8'}$ から独立して選択された 1、2 または 3 個の基で置換され; R^4 ヘテロシクロアルキルは、場合によっては、低級アルカニルおよび $-C(O)OR^8$ から独立して選択された 1 または 2 個の基で置換され; あるいは

R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し;

m は 1 または 2 であり;

R^7 はハロであり;

R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、低級アルカニルおよび低級アルケニルから選択され; ここで、 R^8 および $R^{8'}$ 低級アルカニルは、独立して、場合によっては、ハロ、ヒドロキシおよび $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキルである) から独立して選択された 1、2 または 3 個の基で置換され;

他の全ての基は、実施形態 E で規定する通りである化合物に関する。

【0119】

本発明の他の実施形態 (F) は、式 Ia の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1 または 2 個の基で置換されたフェニレンであり、ここで、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素またハロであり;

X はハロであり;

R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり;

R^3 は、水素、ハロ、ヒドロキシまたはアルコキシであり;

R^4 は、 $-NR^8R^{8'}$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^{8'}$ 、 $-NR^8C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(O)R^8$ 、低級アルカニル、低級アルケニルまたはヘテロシクロアルキルであり; ここで、 R^4 低級アルカニルは、場合によっては、 $-OR^8$ 、ハロ、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルおよび $-NR^8R^{8'}$ から独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換され; R^4 ヘテロシクロアルキルは、場合によっては、低級アルカニルおよび $-C(O)OR^8$ から独立して選択される 1 または 2 個の基で置換され; または

R^3 および R^4 は、これらが結合する炭素と一緒にあって、 $C(O)$ または $C(=NOH)$ を形成し;

R^8 および $R^{8'}$ は、独立して、水素、ヒドロキシ、低級アルカニルおよび低級アルケニルから選択され; ここで、 R^8 および $R^{8'}$ 低級アルカニルは、独立して、場合によっては、ハロ、ヒドロキシおよび $-NR^{30}R^{30'}$ (式中、 R^{30} および $R^{30'}$ は、独立して、水素、低級アルカニルまたはヒドロキシアルキルである) から独立して選択される 1、2 または 3 個の基で置換される化合物に関する。

【0120】

本発明の他の実施形態（G）は、式 I a の化合物であって、式中、A 環は、場合によっては、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} から選択される 1、2 または 3 個の基で置換されたチエン-3, 4-ジイルであって、ここで、 R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} および R^{16} は、独立して、水素、低級アルカニル、ハロまたはアミノであり；

X はハロであり；

R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は、水素であり；

R^3 は、水素またはヒドロキシであり；

R^4 は、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたは低級アルカニルであり；式中、低級アルカニルは、場合によっては、 $-NR^8R^{8'}$ で置換され、ヘテロアリールは、場合によっては、低級アルカニル置換され；

R^7 は、ハロであり；

R^8 は、水素または低級アルカニルであり；

$R^{8'}$ は、水素、低級アルカニルまたはシクロアルキルであり；ここで、シクロアルキルは、場合によっては、ヒドロキシおよび低級アルカニルから独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されている化合物に関する。

【0121】

本発明（H）の他の実施形態は、式 I a の化合物であって、式中、

A 環は、チエン-3, 4-ジイルであり；

X はハロであり；

R^1 、 R^2 、 R^5 および R^6 は水素であり；

R^3 は、水素またはヒドロキシであり；

R^4 は、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^{8'}$ 、ヘテロシクロアルキルまたは低級アルカニルであり；ここで、低級アルカニルは、場合によっては $-NR^8R^{8'}$ で置換され；

R^7 はハロであり；

R^8 は、水素または低級アルカニルであり；

$R^{8'}$ は、水素または低級アルカニルであり；

他の全ての基は、実施形態 E で規定する通りである化合物に関する。

【0122】

本発明の他の実施形態は、式 I、I a、I c、I d、I I、I I I、I V および V のいずれかによる化合物、または表 1 に示す化合物と、医薬的に許容しうる担体とを含む医薬組成物である。他の実施形態では、化合物は、式 I a、式 V または実施形態 G による。

セクション I の定義

このセクションにおいて使用される、以下の用語および語句は、それらが使用されている文脈が、他のことを示すあるいは異なることを意味する規定が明記されている範囲を除いて、一般的に以下に記載する意味を持つものである。

【0123】

記号「-」は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味し、「

【0124】

【化 14】

==

」は、単結合、および場合によっては二重結合であることを意味する。化学構造式が示されまたは記載されている場合、他のことが明示的に記載されていない限り、全ての炭素は、4 価と一致する水素置換を有すると仮定する。構造式内の特定の原子を、たとえば $-CH_2CH_2-$ のように、水素（複数を含む）を置換基として有するテキスト式（水素を明確に規定する）中に記載する場合がある。前記説明的な手法は、他の複雑な構造式の記述に簡略化および単純化を提供するために、化学分野で常用されていることは、当業者に理解されている。

【0125】

「アルキル」または「低級アルキル」は、($C_1 - C_{20}$) 直鎖、分岐状または環状炭化水素基、およびその組合せを包括的に意味する。たとえば、「 C_8 アルキル」は、 n -オクチル、イソオクチル、シクロヘキシルエチル、イソブテニルおよびブテ-2-ニル基などを言う。低級アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。代表的なアルキル基は、 C_{20} またはそれ以下のアルキルである。

【0126】

本願において、アルキルとしては、アルカニル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル残基（およびそれらの組合せ）を含み；シクロヘキシルメチル、ビニル、アリル、イソプレニルなどを含むものである。したがって、特定の数の炭素を有するアルキル残基を命名する場合、その数の炭素を含む全ての幾何異性体を包含するもので、したがって、たとえば、「ブチル」または「 C_4 アルキル」は、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、イソブテニルおよびブチ-2-ニル基を含む意味であり；およびたとえば、「プロピル」または「 C_3 アルキル」は、それぞれ、 n -プロピル、プロペニルおよびイソプロピルを含む。

10

【0127】

「アルカニル」は、1~20個の炭素原子の直鎖飽和の1価の炭化水素ラジカル、または3~20個の炭素原子の分岐状飽和の1価炭化水素ラジカル、たとえば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル（全ての異性形態を含む）、またはペンチル（全ての異性形態を含む）などを意味する。「低級アルカニル」は、1~6個の炭素原子を有するアルカニルを意味する。

20

【0128】

用語「シクロアルキル」は、3~13個の炭素原子を有する単環または多環炭化水素ラジカルを意味する。シクロアルキルは、飽和または部分的に不飽和であってもよいが、芳香族環は含み得ない。シクロアルキルは、縮合、架橋、およびスピロ環構造を含む。そのようなラジカルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0129】

「場合によっては置換されたシクロアルキル」は、本明細書で規定するシクロアルキルラジカルであって、場合によっては、 $C_1 - C_6$ アルカニル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 - C_6$) アルキル、モノ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ($C_1 - C_6$) アルキル、ジ($C_1 - C_6$) アルキルアミノ($C_1 - C_6$) アルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり、 R'' は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である）、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-NR'C(O)R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である）、および $-NHS(O)_2R'$ （式中、 R' は、アルキル、アリールまたはヘテロシクリルである）から独立して選択される1、2、3または4個の基で置換された、シクロアルキルラジカルを意味する。

30

40

【0130】

「アルケニル」は、2~20個の炭素原子と、少なくとも1個の二重結合とを有する直鎖または分岐状炭化水素ラジカルを意味し、エテニル、プロペニル、1-ブテ-3-ニル、1-ペンテ-3-ニル、1-ヘキセ-5-ニルなどが挙げられる。「低級アルケニル」は、2~6個の炭素原子を有するアルケニルである。

【0131】

50

「アルキニル」は、2～20個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1個の三重結合を有する直鎖または分岐状の炭化水素ラジカルを意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが挙げられる。「低級アルキニル」は、2～6個の炭素原子を有するアルキニルである。

【0132】

「アルキレン」は、炭素および水素原子のみで構成される直鎖または分岐状の2価の基であって、不飽和構造を含まず1～10個の炭素原子を有する基を意味し、たとえば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレンなどがある。アルキレンは、アルキルのサブセットであり、アルキルと同じ残基を言うが、2つの結合点を有し、具体的には、完全に飽和である。アルキレンの例として、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、ジメチルプロピレン ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$)、およびシクロヘキシルプロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_{13})$) が挙げられる。

10

【0133】

「アルキリデン」は、炭素および水素原子のみで構成される直鎖または分岐状の2価の基であって、2～10個の炭素原子を有し、少なくとも1個の二重結合を有する基を意味する。代表的な例として、エチリデン、プロピリデン、*n*-ブチリデンなどが挙げられる。

【0134】

「アルキリジン」は、炭素および水素原子のみで構成される直鎖または分岐状鎖の2価の基であって、2～10個の炭素原子を有し、少なくとも1個の三重結合を含む基を意味し、たとえば、プロピリジ-2-ニル、*n*-ブチリジ-1-ニルなどである。

20

【0135】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は、 $-\text{O}-$ アルキルを意味し、該アルキル基は、1～8個の炭素原子の、直鎖、分岐状、環状配置、不飽和鎖、およびこれらの組合わせであって、酸素原子を介して、親構造と結合する。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級アルコキシは、1～6個の炭素を含む基を言う。

【0136】

「置換アルコキシ」は、 $-\text{OR}$ ラジカルを意味し、式中、Rは本明細書で規定する置換アルキルである。代表的な例として、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、およびグリコールエーテル類、たとえば、ポリエチレングリコールおよび $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_x\text{CH}_3$ （式中、*x*は、2と20との間、好ましくは2と10との間、より好ましくは2と5との間の整数である）のような基が挙げられる。他の代表的な置換アルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシまたは $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_y\text{OH}$ （式中、*y*は、1と10との間の整数であり、他の例では、*y*は、1と4との間の整数である）。である。

30

【0137】

「アルコキシアルキル」は、本明細書で規定する低級アルキル基を意味し、少なくとも1個、好ましくは1、2または3個のアルコキシ基（本明細書で規定）で置換されているアルキル基を意味する。代表的な例として、メトキシメチルなどが挙げられる。

40

【0138】

「アルコキシカルボニルアミノ」は、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$ 基（式中、*R'*は、水素、アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシであり、*R''*は、アルキルである）を意味する。

【0139】

「アルキルカルボニルオキシ」は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 基（式中、Rは、アルキル（本明細書で規定する）である）を意味する。

【0140】

「アシル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ラジカル（式中、Rは、アルキル（すなわち、1～10個の炭素原子の、直鎖、分岐状または環状配置であって、飽和または不飽和である）であり

50

、あるいはRは、場合によっては置換されたアリール、または場合によっては置換されたヘテロアリールである。R残基中の1個以上の炭素は、窒素、酸素またはイオウで置き換えられてもよい。例として、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ピリジニルカルボニルなどが挙げられる。低級アシルは、1～6個の炭素を含む基を言う。

【0141】

「アシルアミノ」は、 $-NR R'$ 基であって、式中、Rはアシル（本明細書に規定する）であり、R'は、水素またはアルキルである基を意味する。

【0142】

「アルキルアミノ」は、 $-NHR$ ラジカルであって、式中、Rは、アルキル（本明細書に規定する）、またはN-オキシド誘導体、またはその保護誘導体であるラジカルを意味し、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-、イソプロピルアミノ、*n*-、イソ-*tert*-ブチルアミノ、またはメチルアミノ-N-オキシドなどである。

【0143】

「アルキルアミノアルキル」は、1または2個のアルキルアミノ基（本明細書で規定される）で置換されたアルキル基を意味する。

【0144】

「アルキルアミノカルボニル」は、 $-C(O)NHR$ ラジカルであって、式中、Rはアルキル（*alkyl*）（本明細書で規定する）であるラジカルを意味する。

【0145】

「アリール」は、1価の6～14員、モノまたは二炭素環状環であって、モノ環状環は、芳香族であり、二環状環内の少なくとも1個の環は芳香族である環を意味する。代表的な例として、フェニル、ナフチル、インダニルなどが挙げられる。

【0146】

「場合によっては置換されたアリール」は、アリール基（本明細書で規定する）を意味し、これは、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-C(O)NR'R''$ （式中、R'は、水素またはアルキルであり、R''は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である）、 $-NR'C(O)R'$ （式中、R'は、水素またはアルキルであり、R''は、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である）、および $-NHS(O)_2R'$ （式中、R'は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）から選択される1、2、3、4または5個の基で置換される。

【0147】

「アリールアルキル」は、アリール部分が、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基の1つを介して親構造に結合する残基を意味する。例として、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。「低級アリールアルキル」は、アリールアルキルであって、該基の「アルキル」部分が1～6個の炭素を持つアリールアルキルを言い、これはまた、 C_{1-6} アリールアルキルとも言う。

【0148】

「場合によっては置換されたアリールアルキル」は、1または2個の場合によっては置換されたアリール基（本明細書で規定する）で置換されているアルキル基を意味する。さらに、アルキル基は、以下の「置換アルキル」で記載するように、それ自身が置換されてもよい。

【0149】

「アリールアルキルオキシ」は、 $-OR$ 基であって、式中、Rはアリールアルキル（本明細書で規定する）である $-OR$ 基を意味する。

【0150】

「カルボキシエステル」は、 $-C(O)OR$ 基であって、式中、 R は、それぞれが本明細書に規定されている低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキルである $-C(O)OR$ 基を意味する。代表的な例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

【0151】

「ジアルキルアミノ」は、 $-NRR'$ ラジカルであって、式中、 R および R' は、独立して、アルキル（本明細書で規定される）であるラジカル、または N -オキシド誘導体、またはそれらの保護誘導体を意味し、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N 、 N -メチルプロピルアミノまたは N 、 N -メチルエチルアミノなどである。

10

【0152】

「ジアルキルアミノアルキル」は、1または2個のジアルキルアミノ基（本明細書で規定される）で置換されたアルキル基を意味する。

【0153】

「ジアルキルアミノカルボニル」は、 $-C(O)NRR'$ 基であって、式中、 R および R' はアルキルである基を意味する。

【0154】

「エキソアルケニル」は、環状炭素から放出する二重結合を言い、環構造内には存在しない。

【0155】

ある例では、当業者に理解されるように、芳香族環上の2つの隣にある基は、互いに縮合して環構造を形成してもよい。縮合環構造は、複素原子を含んでもよく、場合によっては、1個以上の基によって置換されてもよい。さらに、そのような縮合基の飽和炭素（すなわち、飽和環構造）は、2個の置換基を含みうることも注目すべきである。

20

【0156】

「縮合多環状」または「縮合環構造」は、架橋または縮合環を含む多環状環構造を意味し、すなわち、2個の環がそれらの環構造内の複数の原子を共有する。本願において、縮合多環状構造および縮合環構造は、全て芳香族環構造である必要はない。通常、しかし必ずしもそうではないが、縮合多環体は、隣接する一組の原子を共有し、たとえば、ナフタリンまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタリンが挙げられる。スピロ環構造は、この定義による縮合多環状体ではないが、本発明の縮合多環状環構造は、それ自身が、縮合多環状体の1個の環原子を介して、結合するスピロ環を有してもよい。

30

【0157】

「ハロアロキシ(haloalkoxy)」は、 $-OR'$ 基であって、式中、 R' は、ハロアルキル（本明細書で規定される）である基を意味し、たとえば、トリフルオロメトキシまたは2, 2, 2-トリフルオロエトキシなどである。

【0158】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0159】

「ハロアルキル」および「ハロアリール」は、それぞれ、アルキルおよびアリール基であって、1個以上のハロゲン、好ましくは1~5個のハロ原子で置換されている基を意味する。したがって、「ジハロアリール」、「ジハロアルキル」および「トリハロアリール」などは、複数のハロゲンで置換されているアリールおよびアルキルを言うが、ここで、複数のハロゲンは同じである必要はなく、したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲内に入る。

40

【0160】

「複素原子」は、O、S、NまたはPを言う。

【0161】

「ヘテロ環式」は、炭素原子と窒素、リン、酸素およびイオウからなる群から選択される1~5個の複素原子とで構成される、安定な3~15員環置換基を意味する。本発明の

50

目的のために、ヘテロ環式置換基は、単環、二環または三環式環構造であり、縮合または架橋構造、およびスピロ環状構造を含んでもよい。用語「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリール」は、広い用語「ヘテロ環式」に包含される基である。ヘテロ環式基中の窒素、リン、炭素およびイオウ原子は、場合によっては、酸化され、種々の酸化状態であってもよい。具体的な例では、基： $-S(O)_{0-2}$ は、 $-S-$ （スルフィド）、 $-S(O)-$ （スルホキシド）、および $-SO_2-$ （スルホン）を言う。便宜上、窒素、特に（しかし限定ではない）環状芳香族窒素として規定されたものは、特定の例におけるように明示的に規定するものではないが、対応するN-オキシド形態を含むことを意味する。したがって、たとえばピリジル環を有する本発明の化合物に関し、本発明の他の化合物として、対応するピリジン-N-オキシドも含まれることを意味する。さらに、環状窒素原子は、場合によっては、四級化してもよく、該環置換基は、部分的または完全に飽和あるいは芳香族であってもよい。ヘテロ環式基の例として、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、パーヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ペペリドンイル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、およびオキサジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【0162】

「場合によっては置換されたヘテロ環式」は、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ（原子価の規則が許す場合）、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルコキシ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロアリール、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、 $-NR'C(O)R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび $-NHS(O)_2R'$ （式中、 R' は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）から選択される1、2、3、4または5個の基で置換された、ヘテロ環式基（本明細書で規定される）を意味する。

【0163】

「ヘテロ脂環式」および「ヘテロシクロアルキル」は、非芳香族ヘテロ環式基（本明細書で規定される）を意味する。「ヘテロ脂環式」または「ヘテロシクロアルキル」は、完全に飽和でもよく、また不飽和を含んでもよいが、芳香族ではない。「ヘテロ脂環式」または「ヘテロシクロアルキル」は、単環状または二環状（縮合、架橋およびスピロ環構造を含む）であってもよい。

【0164】

50

「場合によっては置換されたヘテロ脂環式」および「場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル」は、それぞれ、ヘテロ脂環式およびヘテロシクロアルキル環（それぞれが本明細書で規定される）であって、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルコキシ、場合によっては置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロアリール、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、 $-NR'C(O)R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、および $-NHS(O)_2R'$ （式中、 R' は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）から選択される1、2、3、4または5個の基で置換された環を意味する。

10

【0165】

「ヘテロアリール」は、5～12員の単環状芳香族ヘテロ環（ここで、ヘテロ環式は、本明細書で規定する）または二環状ヘテロ環式環構造（ここで、二環状構造中の少なくとも1個の環は、芳香族である）であって、単環および二環状環構造中の少なくとも1個の環は、窒素、酸素、リンおよびイオウから選択される1、2、3、4または5個の複素原子を含む環構造を意味する。代表的な例として、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルが挙げられる。縮合、架橋およびスピロ部分もこの規定の範囲内に含まれる。

20

【0166】

「場合によっては置換されたヘテロアリール」は、ヘテロアリール基（本明細書で規定される）であって、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ（原子価の規則が許す場合）、カルボキシ、カルボキシエステル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、場合によっては置換されたアリール、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である）、 $-NR'C(O)R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である）および $-NHS(O)_2R'$ （式中、 R' は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）から選択される1、2、3、4または5個の基で置換された基を意味する。

30

【0167】

「場合によっては置換されたヘテロ環式アルキル」は、場合によっては置換されたヘテロ環式基（本明細書で規定される）で置換されたアルキル基を意味する。例として、（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル、（モルホリン-4-イル）メチル、（ピリジン-4-イル）メチル、2-（オキサゾリン-2-イル）エチル、4-（4-メチルピペラジン-1-イル）-2-ブテニルなどが挙げられる。さらに、ヘテロ環式アルキル基のアルキル部分は、「置換」に関する定義において記載したように置換されてもよい。「低級ヘテロ環式アルキル」は、ヘテロ環式アルキルであって、該基の「アルキル」部分が、1～6個の炭素を有するヘテロ環式アルキルを意味する。「ヘテロアリサイクルアルキル」または「低級ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロ環式アルキルであって、該基のヘテロ環式部分は、非芳香族であるヘテロ環式アルキルを意味し、「ヘテロアリールアル

40

50

キル」は、ヘテロ環式アルキルであって、該基のヘテロ環式部分は、芳香族環を含むヘテロ環式アルキルを意味する。このような用語は、複数の方法で記載してもよく、たとえば、「低級ヘテロ環式アルキル」および「ヘテロ環式 C_{1-6} アルキル」は等価の用語である。さらに、簡素化のため、複素環中の環原子（複素原子を含む）の数は、「 $C_x - C_y$ 」（「 $C_x - C_y$ -ヘテロ環式」および「 $C_x - C_y$ -ヘテロアリール」などのように）とあらわしてもよく、この場合、 x および y は整数である。したがって、たとえば、 $C_5 - C_{14}$ -ヘテロ環は、少なくとも1個の複素原子を含む5～14員環構造で、5～14個の環炭素原子を含む環構造ではない。

【0168】

好ましいヘテロ環式として、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ピリドトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ペペラジニル、ペペリジニル、ペペリドンイル、4-ペペリドンイル、ペペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1, 2, 5-チアジニル、1, 2, 3-チアジニル、1, 2, 4-チアジニル、1, 2, 5-チアジニル、1, 3, 4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0169】

「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも1個、好ましくは1、2または3個の水酸基で置換されたアルカニル、アルケニルまたはアルキニルラジカル（本明細書で規定される）であって、ただし、2個の水酸基が存在する場合、それら両方が同じ炭素原子上にはない。代表的な例として、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-（ヒドロキシメチル）-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1-（ヒドロキシメチル）-2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシブチル、3, 4-ジヒドロキシブチルおよび2-（ヒドロキシメチル）-3-ヒドロキシプロピル、好ましくは2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、または1-（ヒドロキシメチル）-2-ヒドロキシエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0170】

「任意の」または「場合によっては」は、順番に記載されている事象または状況が起こるかもしれないし、あるいは起こらないかもしれないことを意味し、該記載は、前記事象

10

20

30

40

50

または状況が、起こる場合もあるし、起こらない場合もあることを意味する。当業者であれば、1個以上の任意の置換基を含むとして記載されたいかなる分子に関しても、単に立体的に実用的なおよび／または合成的に実施可能な化合物を含むことを意味することを理解するであろう。「場合によっては置換された」は、この用語で、全ての後続の変更因子を言う。したがって、たとえば、用語「場合によっては置換されたアリールC₁₋₈アルキル」に関して、分子中の「C₁₋₈アルキル」部分および「アリール」部分は、置換されてもよいし、またはされていなくてもよい。代表的な任意の置換基のリストを、以下、「置換」の定義において挙げる。

【0171】

「飽和架橋環構造」は、芳香族ではない二環または多環構造を言う。該構造は、孤立した不飽和または共役不飽和を含んでもよいが、その核構造の中に芳香族も複素芳香族環も含まない（しかし、核構造上に芳香族置換基を有してもよい）。たとえば、ヘキサヒドロフロ[3, 2-b]フラン、2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-インデン、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、および1, 2, 3, 4, 4a, 5, 8, 8a-オクタヒドロナフタリンは、全て、「飽和架橋環構造」の分類に含まれる。

【0172】

「スピロ」、「スピロ環状」または「スピロ環」は、他の環の特定の環炭素から派生する環を言う。たとえば、以下に示すように、飽和架橋環構造（環BおよびB'）の環原子（ただし、橋頭原子ではない）は、飽和架橋環構造とそれに結合するスピロ環（環A）との間の原子を共有することができる。スピロ環は、炭素環またはヘテロ脂環構造であってもよい。

【0173】

「置換」アルキル、アルキレン、アルキリデンおよびアルキリジンは、それぞれ、アルキル、アルキレン、アルキリデンおよびアルキリジンであって、その中の1個以上（たとえば、約5個まで、他の例では約3個まで）の水素原子が、ハロ、場合によっては置換されたアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、場合によっては置換されたヘテロ環式、アルキレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ）、アミジノ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、アルキルカルボニルオキシ、カルバミル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ベンジルオキシカルボニルアミノ（CBZ-アミノ）、シアノ、アシル、ニトロ、S(O)_{n-1}R'（式中、n-1は、0、1または2であり、R'は、アルキル、置換アルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである）、オキソ、アシルアミノおよびスルホンアミドから独立して選択される置換基によって置き換えられているものを言う。

【0174】

表1にセクションIの化合物の代表的な例示を示す。

【0175】

10

20

30

【化 15】

表 1

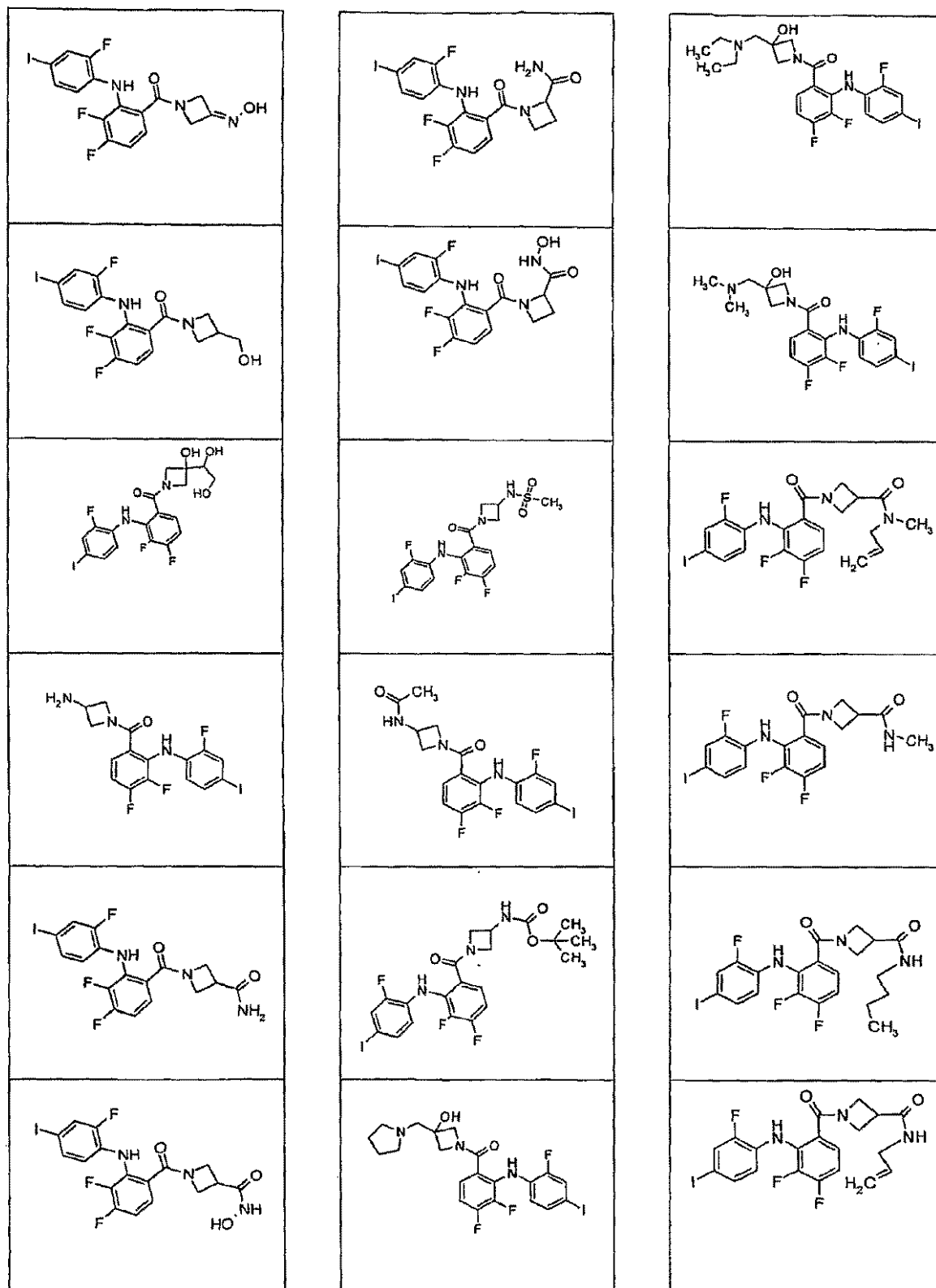
10

20

30

【0176】

【化 16】



10

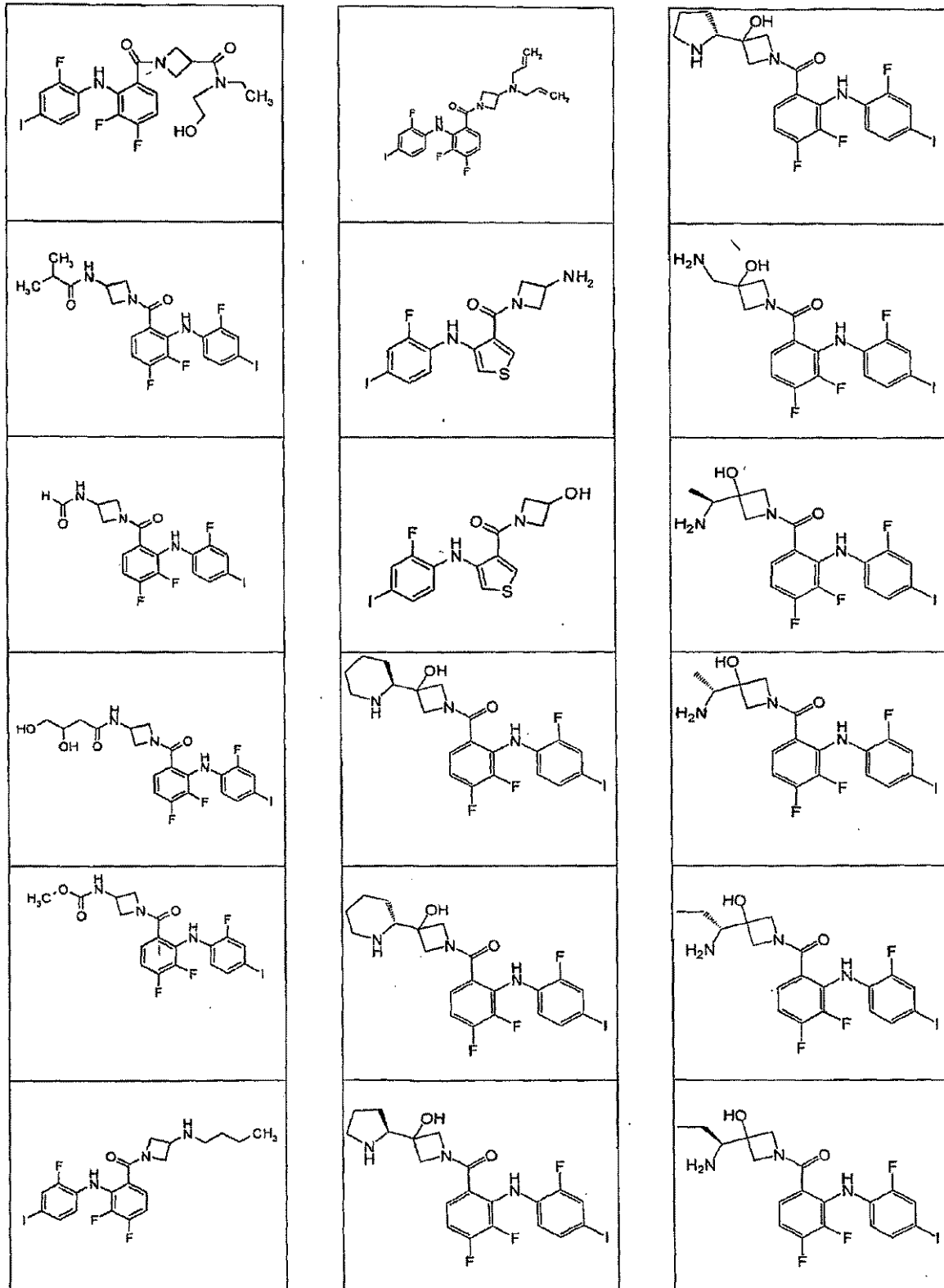
20

30

40

【0177】

【化 17】



本発明の一実施形態における用途として、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約 $4 \mu\text{M}$ 以下である、表 1 中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約 $3 \mu\text{M}$ 以下である、表 1 中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約 $2 \mu\text{M}$ 以下である、表 1 中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約 $1.6 \mu\text{M}$ 以下である、表 1 中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約 $1 \mu\text{M}$ 以下である、表 1 中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK

10

20

30

40

50

阻害剤は、MEK結合親和性が、約0.7 μ M以下である、表1中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約0.3 μ M以下である、表1中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約0.2 μ M以下である、表1中の化合物から選択される。他の実施形態では、MEK阻害剤は、MEK結合親和性が約0.1 μ M以下である、表1中の化合物から選択される。

【0178】

実験

化合物の製造

一般的に、以下に挙げる化合物を、LC-MSによって同定しおよび／または単離し、¹H-NMR（最も代表的に400MHz）によって特徴付けた。液体クロマトグラフィー質量スペクトル（LC-MS）分析を、ヒューレットパカード（Hewlett-Packard）シリーズ1100MSD、アジレント1100（Agilent 1100）シリーズLC/MSD（アジレントテクノロジドイツ社（Agilent Technologies Deutschland GmbH）ドイツ、バルトブロンから入手）、あるいはWaters 8-Channel MUX System（ウォーターズ社、Milford, Massachusettsから入手）の少なくとも1つを使用して行った。化合物は、観察された質量[M+1]または[M+Na]イオン（陽性モード）あるいは[M-1]イオン（陰性モード）に従って、同定した。化合物の¹H-NMRデータは、バリアン（Varian）AS400スペクトロメーター（400MHz, バリアン社（Varian GmbH）、Darmstadt, Germanyから入手）で取った。

10

20

【0179】

本発明の化合物を生成するために使用された出発物質および中間体は、市販されているか、または当業者により生成することができる。

【0180】

実施例1：1-（{3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-オール：

3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]安息香酸（2.1g, 5.3mmol）を、DMF（10mL）に取り、次いでPyBOP（2.6g, 5.3mmol）を加え、混合物を室温で15分攪拌した。次いで、アゼチジン-3-オール塩酸塩（870mg, 8.0mmol）およびDIPEA（1.85mL, 11.2mmol）を加え、混合物を室温でさらに1時間攪拌した。次いで、混合物を、酢酸エチルと0.5Mの水酸化ナトリウム水溶液とで分配した。次いで、有機層を水（3×）、次いでプリンで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過および濃縮し、その後酢酸エチル：ヘキサン（5：1）溶出液を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを行い、1-（{3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-オール（2.09g, 87%：収率）を無色非晶質固体として得た。¹H-NMR（400MHz, CDCl₃）：8.47（s, 1H）, 7.39（dd, 1H）, 7.32（d, 1H）, 7.13-7.09（m, 1H）, 6.84-6.78（m, 1H）, 6.63-6.57（m, 1H）, 4.74-4.67（m, 1H）, 4.43-4.39（m, 2H）, 4.20-3.96（br d, 2H）, 2.50（d, 1H）。

30

40

【0181】

実施例2：4-（2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ）-チオフエン-3-カルボン酸：

メチル-4-オキソテトラヒドロチオフエン-3-カルボキシレート（5.75g, 35.9mmol）および2-フルオロ-4-ヨードアニリン（9.4g, 40.9mmol）の溶液を、エタノール（25mL）および酢酸（0.3mL）の混合物中で18時間還流加熱した。該溶液を室温に冷却し、ろ過し、固体生成物を真空下乾燥し、メチ

50

ル-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-2,3-ジヒドロチオフェン-3-カルボキシレート (5.70 g, 42%:収率)を得た。MS (EI) $C_{12}H_{11}FINO_2S$: 380 (MH⁺)。

【0182】

メチル-4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-2,3-ジヒドロチオフェン-3-カルボキシレート (5.7 g, 15.0 mmol) およびクロラニル (5.7 g, 15.0 mmol) の混合物を、トルエン (50 mL) 中で2時間還流加熱した。該溶液を室温に冷却し、溶剤を蒸発させた。得られた暗褐色固体をメタノールから再結晶し、メチル4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-チオフェン-3-カルボキシレート (2.8 g, 49.5%:収率)。MS (EI) for $C_{12}H_9FINO_2S$: 378 (MH⁺)。

10

【0183】

メチル4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-チオフェン-3-カルボキシレート (270 mg, 0.72 mmol) を、テトラヒドロフラン:メタノール (6:1, 3 mL) の混合物に溶解し、水酸化リチウム (0.1 g, 4.2 mmol) の1 mL 水の溶液を加えた。該溶液を室温で18時間攪拌し、溶剤を濃縮する。残基を5 mL の水に溶解し、該溶液を1 NのHClでpH1の酸性とする。得られた固体をろ過し、真空乾燥し、210 mg (79%:収率) の4-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-チオフェン-3-カルボン酸を得た。MS (EI) $C_{11}H_7FINO_2S$: 364 (MH⁺)。

20

【0184】

実施例3

実施例1および2に記載した手法と同じまたは類似の手法を使用し、代替りの試薬に代えて、以下の本発明の化合物を製造した。

a) 1-({3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{16}H_{12}F_3IN_2O_2$: 449 (MH⁺)。

b) 1-({3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-オン: MS (EI) for $C_{16}H_{10}F_3IN_2O_2$: 447 (MH⁺)。

30

c) 6-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2,3-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アニリン: MS (EI) for $C_{16}H_{12}F_3IN_2O$: 433 (MH⁺)。

d) 6-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)カルボニル]-2,3-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アニリン: MS (EI) for $C_{16}H_{10}F_5IN_2O$: 469 (MH⁺)。

e) 1-({3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_3$: 479 (MH⁺)。

f) 2,3-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)-6-{[3-(メチルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}アニリン: MS (EI) for $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$: 463 (MH⁺)。

40

g) 1-({3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{17}H_{11}F_6IN_2O_2$: 517 (MH⁺)。

h) 1-({3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-プロ-2-ペン-1-イルアゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{19}H_{16}F_3IN_2O_2$: 489 (MH⁺)。

i) 3-[1-({3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル]プロパン-1

50

, 2-ジオール: MS (EI) for $C_{19}H_{18}F_3IN_2O_4$: 523 (MH^+)

j) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-エチルアゼチジン3-オール: MS (EI) for $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_2$: 477 (MH^+).

k) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-メチルアゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$: 463 (MH^+).

l) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-2-カルボン酸: MS (EI) for $C_{17}H_{12}F_3IN_2O_3$: 477 (MH^+).

m) [1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-2-イル]メタノール: MS (EI) for $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$: 463 (MH^+).

n) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-エチルアゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{18}H_{14}F_3IN_2O_2$: 475 (MH^+).

o) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸: MS (EI) for $C_{17}H_{12}F_3IN_2O_3$: 477 (MH^+).

p) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-オンオキシム: MS (EI) for $C_{16}H_{11}F_3IN_3O_2$: 462 (MH^+).

q) [1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-イル]メタノール: MS (EI) for $C_{17}H_{14}F_3IN_2O_2$: 463 (MH^+).

r) 1-[1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-ヒドロキシアゼチジン-3-イル]エタン-1, 2-ジオール: MS (EI) for $C_{18}H_{16}F_3IN_2O_4$: 509 (MH^+).

s) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-アミン: MS (EI) for $C_{16}H_{13}F_3IN_3O$: 448 (MH^+).

t) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_2$: 476 (MH^+).

u) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-N-ヒドロキシアゼチジン-3-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_3$: 492 (MH^+).

v) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-2-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_2$: 476 (MH^+).

w) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-N-ヒドロキシアゼチジン-2-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_3$: 492 (MH^+).

x) N-[1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-イル]メタンスルホンアミド: MS (EI) for $C_{17}H_{15}F_3IN_3O_3S$: 526 (MH^+).

y) N-[1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド: MS (EI) for $C_{18}H_{15}F_3IN_3O_2$: 490 (MH^+).

10

20

30

40

50

z) 1, 1-ジメチルエチル [1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] カルバマート: MS (EI) for $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3$: 548 (MH^+).

aa) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -3-(ピロリジン-1-イルメチル) アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$: 532 (MH^+).

bb) 3-[(ジエチルアミノ) メチル] -1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{21}H_{23}F_3IN_3O_2$: 534 (MH^+).

cc) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -3-[(ジメチルアミノ) メチル] アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$: 506 (MH^+).

dd) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -N-メチル-N-プロ-2-ペン-1-イルアゼチジン-3-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{21}H_{19}F_3IN_3O_2$: 530 (MH^+).

ee) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -N-メチルアゼチジン-3-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{18}H_{15}F_3IN_3O_2$: 490 (MH^+).

ff) N-ブチル-1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$: 532 (MH^+).

gg) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -N-プロ-2-ペン-1-イルアゼチジン-3-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{20}H_{17}F_3IN_3O_2$: 516 (MH^+).

hh) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル) アゼチジン-3-カルボキサミド: MS (EI) for $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_3$: 548 (MH^+).

ii) N-[1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] -2-メチルプロパンアミド: MS (EI) for $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$: 518 (MH^+).

jj) N-[1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] ホルムアミド: MS (EI) for $C_{17}H_{13}F_3IN_3O_2$: 476 (MH^+).

kk) N-[1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] -3, 4-ジヒドロキシブタンアミド: MS (EI) for $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_4$: 550 (MH^+).

ll) メチル [1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-イル] カルバマート: MS (EI) for $C_{18}H_{15}F_3IN_3O_3$: 550 (MH^+).

mm) N-ブチル-1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) アゼチジン-3-アミン: MS (EI) for $C_{20}H_{21}F_3IN_3O$: 504 (MH^+).

nn) 1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル} カルボニル) -N, N-ジプロ-2-ペン-1-イルアゼチジン-3-アミン: MS (EI) for $C_{22}H_{21}F_3IN_3O$: 528 (MH^+).

oo) 1-({4-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] -3-チエニル} カルボニル) アゼチジン-3-アミン: MS (EI) for $C_{14}H_{13}FIN_3OS$: 418 (MH^+).

10

20

30

40

50

pp) 1- ({ 4- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミノ] - 3-チエニル }
カルボニル) アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{14}H_{12}FIN_2O_2$
S: 419 (MH⁺).

qq) 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミ
ノ] フェニル } カルボニル) - 3- [(2S) -ピペリジン-2-イル] アゼチジン-3
-オール: MS (EI) for $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$: 532 (MH⁺).

rr) 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミ
ノ] フェニル } カルボニル) - 3- [(2R) -ピペリジン-2-イル] アゼチジン-3
-オール: MS (EI) for $C_{21}H_{21}F_3IN_3O_2$: 532 (MH⁺).

ss) 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4-ヨードフェニル) アミ
ノ] フェニル } カルボニル) - 3- [2-ピロリジン-2-イル] アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{20}H_{19}F_3IN_3O_2$: 518 (MH⁺).

tt) 3- (アミノメチル) - 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ-4
-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{17}H_{15}F_3IN_3O_2$: 478 (MH⁺).

uu) 3- [1-アミノエチル] - 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオロ
-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{18}H_{17}F_3IN_3O_2$: 492 (MH⁺).

vv) 3- [1-アミノプロピル] - 1- ({ 3, 4-ジフルオロ-2- [(2-フルオ
ロ-4-ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) アゼチジン-3-オール: MS (EI) for $C_{19}H_{19}F_3IN_3O_2$: 506 (MH⁺).

10

20

30

40

【0185】

アッセイ

MEK1阻害活性の生化学的測定に関し、本発明の化合物を、ALPHA SCREEN (Perkin Elmer社の登録商標) 技術 (Perkin Elmer社) を使用する三重結合された (triple coupled) cRaf-MEK-ERK2アッセイでスクリーニングした。本発明の化合物であって 0.5 μ L の 100% DMSO ストック溶液を、20mM の Tris (pH=7.5)、10mM の塩化マグネシウム、0.03% CHAPS および 1mM の DTT からなるアッセイ緩衝液で希釈する。続いて、不活性 MEK1 (3nM)、ATP (50 μ M)、不活性 ERK2 (4nM)、ビオチン化 MBP ペプチド (b-FFKNIVTPRTPPPSQ GK、1 μ M) および アンチホスホ MBP ペプチド (0.5nM) からなる基質混合物を 10 μ L 加える。次いで、該混合物を、室温で 30 分穏やかに振盪し、ついで活性 cRaf (0.5nM で 5 μ L) を加え、反応を開始する。次いで混合物を、室温で 100 分振盪し、検出緩衝液 (75mM の Hepes 緩衝液、pH=7.5、300mM の塩化ナトリウム、120mM の EDTA、0.3% BSA および 0.03% Tween) 中の 5 μ g/mL のストレプトアビジン、ナードービス および 5 μ g/mL のタンパク質 A アクセプタービーズの混合物 10 μ L を加えることによりクエンチし、次いで一晩培養し、ALPHA Quest (Perkin Elmer社の登録商標) プレートリーダー (Perkin Elmer社) でシグナルを検出する。

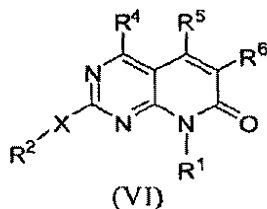
【0186】

セクション I I

セクション I I 中の一実施形態において、本発明は、PI3K の阻害剤として有用な化合物であって、式 V I :

【0187】

【化 18】



で表わされる化合物、および場合によってはその医薬的に許容しうる塩または水和物を提供する。

(式中、 R^1 は、水素、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ環式、場合によっては置換されたヘテロ環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

X は、 $-NR^3-$ であり；

R^2 は、水素、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換されたヘテロ環式、場合によっては置換されたヘテロ環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロ環式アリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールであり； R^2 は、場合によっては、1、2、3または4個の R^8 基でさらに置換され；

R^3 は水素であり；

R^4 は、水素、または場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキル、アミノアルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、または場合によっては置換されたヘテロアリールであり；

R^5 は、水素または場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^6 は、水素、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NR^3-$ 、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキル、アシル、アミノアルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換されたヘテロ環式、または場合によっては置換されたヘテロアリールであり；置換されうる R^6 基は、場合によっては、1、2、3または4個の R^9 基でさらに置換され；

R^8 は、各出現毎に、独立して、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキルアミノアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボキシヘテロ環式、 $-O-C_1 - C_6$ アルキルヘテロ環式、アミノアルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

R^9 は、各出現毎に、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 - C_6$ カルボキシアルキル、アルコシカルボニル、アミノアルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換されたアリールオキシ、場合によっては置換されたヘテロ環式、または場合によっては置換されたヘテロアリールである。)

10

20

30

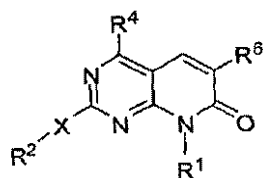
40

50

一実施形態において、本発明は、式 V I a :

【0188】

【化19】



(VIa)

10

の P I 3 K 阻害剤、および場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または水和物を提供する。

(式中、 R^1 は、水素、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

X は、 $-NR^3-$ であり；

R^2 は、水素、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、アリール、アリール- $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロ脂環式、ヘテロ環式アルキル、ヘテロ環式-アリール-またはヘテロアリールであり；ここで、 R^2 中のシクロアルキル、アリール、アリール- $C_1 - C_6$ アルキル、ヘテロ脂環式、ヘテロ環式アルキル、ヘテロ環式-アリール-およびヘテロアリール基は、場合によっては、1、2、3または4個の R^8 基で置換され；

R^3 は水素であり；

R^4 は、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^6 は、水素、アシル、フェニル、ヘテロ脂環式またはヘテロアリールであり；ここで、 R^6 中のフェニル、ヘテロ脂環式およびヘテロアリールは、場合によっては、1、2、3または4個の R^9 基で置換され；

R^8 は、各出現毎に、独立して、ヒドロキシ、ハロ、ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキルアミノアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルカルボキシヘテロ環式、 $-O-C_1 - C_6$ アルキルヘテロ環式、アミノアルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

R^9 は、各出現毎に、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシアルキル、 $C_1 - C_6$ カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、場合によっては置換された $C_3 - C_7$ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール $C_1 - C_6$ アルキル、場合によっては置換されたアリールオキシ、場合によっては置換されたヘテロ脂環式または場合によっては置換されたヘテロアリールである。)

一実施形態において、本発明は、式 V I b :

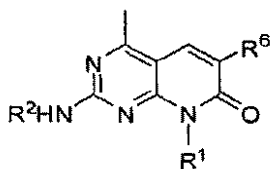
【0189】

20

30

40

【化 20】



(VIb)

の P I 3 K 阻害剤、および場合によっては、その医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

(式中、R¹ は、水素、場合によっては置換された C₁ - C₆ アルキル、場合によっては置換された C₃ - C₇ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

R⁶ は、フェニル、アシルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールは、場合によっては、1、2、3または4個の R⁹ 基で置換され；

R⁹ は、各出現毎に、独立して、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₁ - C₆ アルコキシアルキル、C₁ - C₆ カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アミノアルキル、場合によっては置換された C₃ - C₇ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール C₁ - C₆ アルキル、アリールオキシ、場合によっては置換されたヘテロ脂環式または場合によっては置換されたヘテロアリールである。)

他の実施形態 (A) では、本発明は、式 V I a の化合物であって、式中、R¹ は水素、場合によっては置換された C₁ - C₆ アルキル、場合によっては置換された C₃ - C₇ シクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；他の全ての基は、式 V I a に規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、R¹ は、水素、場合によっては置換されたアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキルである。さらに他の実施形態では、R¹ は、水素、アルキル、1または2個のヒドロキシで置換されたアルキル、アルコキシで置換されたアルキル、アリールで置換されたアルキル、C₃ - C₇ シクロアルキル、またはヘテロ脂環式アルキルである。さらに他の実施形態では、R¹ は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-エトキシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、3-イソプロポキシプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ベンジルまたは2-ピペリジーン-1-イルエチルである。さらに他の実施形態では、R¹ は、エチル、イソプロピル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。さらに他の実施形態では、R¹ はエチルである。

【0190】

他の実施形態 (B) では、本発明は、式 V I a の化合物であって、式中、R² は、水素または場合によっては置換された C₁ - C₆ アルキルであり；他の全ての基は、式 V I a に規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、R² は、水素またはアルキルであり、ここでアルキルは、場合によっては、1、2または3個のアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロで置換される。他の実施形態では、R² は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、3-アミノプロピル、3-(N-メチルアミノ)-プロピルまたは3-(N,N-ジメチルアミノ)-プロピルである。他の実施形態では、R² は水素またはエチルである。他の実施形態では、R² は水素である。

【0191】

他の実施形態では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は水素であり、他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b で規定する通りである化合物を提供する。

【0192】

他の実施形態では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、 R^2 はアルキルであり、ここで、該アルキルは、場合によっては、1、2 または 3 個のアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロで置換されている。他の実施形態では、 R^2 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、3-アミノプロピル、3-(N-メチルアミノ)-プロピルまたは 3-(N,N-ジメチルアミノ)-プロピルである。他の実施形態では、 R^2 はエチルである。

10

【0193】

他の実施形態 (C) では、本発明は、式 V I a の化合物であって、式中、 R^4 は、場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；他の全ての基は、式 V I a に規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、 R^4 は、メチルまたはエチルである。他の実施形態では、 R^4 はメチルである。

【0194】

他の実施形態 (D) では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は、水素、または場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^6 はアシルであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、 R^6 は、アルキルカルボニルである。他の実施形態では、 R^6 はアセチルである。

20

【0195】

他の実施形態 (E) では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は、水素または場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^6 は、場合によっては、1、2、3 または 4 個の R^9 基で置換されたフェニルであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、 R^6 は、場合によっては、1 または 2 個の R^9 基で置換されたフェニルであり； R^9 は、各場合で、独立して、アリール、ハロ、アルコキシ、アリールオキシ、アルコシカルボニル、アルキルおよびハロアルキルから選択される。他の実施形態では、 R^6 は、場合によっては、1 または 2 個の R^9 基で置換されたフェニルであり；各 R^9 は、各場合で独立して、フェニル、フルオロ、クロロ、メトキシ、フェニルオキシ、メチル、メトシカルボニルおよびトリフルオロメチルから選択される。他の実施形態では、 R^6 は、フェニル、フェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、クロロおよびフルオロで置換されたフェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、フェニルオキシフェニルまたはトリフルオロメチルフェニルで置換されたフェニルである。さらにより具体的には、 R^6 は、フェニル、2-フェニル-フェニル、3-フェニル-フェニル、4-フェニル-フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2, 6-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、4-フェニルオキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニルまたは 3-トリフルオロメチルフェニルである。

30

40

【0196】

50

他の実施形態では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^6 は、1、2、3 または 4 個の R^9 基で置換されたフェニルであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。

【0197】

他の実施形態では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^6 は、場合によっては、1、2、3、4 または 5 個の R^9 基で置換されたヘテロアリールであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。

【0198】

他の実施形態 (G) では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は、水素または場合によっては置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^6 は、場合によっては、1、2、3、4 または 5 個の R^9 基で置換されたヘテロアリールであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。

【0199】

他の実施形態 (G1) では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は、水素またはエチルであり、 R^6 は、場合によっては、1 または 2 個の R^9 で置換された 6 員ヘテロアリールであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、 R^6 は、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり、これらはそれぞれ、場合によっては、1 つの R^9 で置換され、ここで、 R^9 は、各場合で、ハロである。他の実施形態では、 R^6 は、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、3-フルオロピリジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ピラジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピリダジン-3-イルまたはピリダジン-4-イルであり、これらはそれぞれ、場合によっては、1 または 2 個の R^9 で置換されている。

【0200】

他の実施形態 (G2) では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は、水素またはエチルであり、 R^6 は、ピラジニル、ピリミジニルまたはピリダジニルであり、それらはそれぞれ、場合によっては、1 個の R^9 で置換され、ここで、 R^9 は、各場合で、ハロであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、 R^6 は、ピラジン-2-イル、ピラジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピリミジン-5-イル、ピリダジン-3-イルまたはピリダジン-4-イルである。

【0201】

他の実施形態 (G3) では、本発明は、式 V I a または V I b の化合物であって、式中、 R^2 は、水素またはエチルであり、 R^6 は、場合によっては、1 または 2 個の R^9 で置換された 5 員ヘテロアリールであり；他の全ての基は、それぞれ式 V I a または V I b に規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、 R^6 は、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、フランニル、ピロリル、トリアゾリルまたはテトラゾリルであり、それらはそれぞれ、場合によっては、1 個の R^9 で置換され、ここで、 R^9 は、各場合で、アルキル、アリールアルキル、シアノ、アリール、アルコキシカルボニルまたはハロである。他の実施形態では、 R^6 は、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フランニルまたはピロリルであり、それらはそれぞれ、場合によっては、1 個の R^9 で置換され、ここで、 R^9 は、各場合で、アルキル、アルコキシカルボニルまたはハロである。他の実施形態では、 R^6 は、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピロール-1-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり；それらはそれぞれ、場合によっては

、1個のR⁹で置換され、ここで、R⁹は、各場合で、メチル、N-tert-ブトキシカルボニルまたはクロロである。他の実施形態では、R⁶は、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり；それらはそれぞれ、場合によっては、1個のR⁹で置換され、ここで、R⁹は、それが存在する場合、メチル、N-tert-ブトキシカルボニルまたはクロロである。

【0202】

他の実施形態（G4）では、本発明は、式V IaまたはV Ibの化合物であって、式中、R²は、水素またはエチルであり、R⁶は、チエン-2-イル、チエン-3-イル、ピロール-2-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-5-イル、イソオキサゾール-4-イル、イミダゾール-5-イル、トリアゾール-5-イルまたはテトラゾール-5-イルであり、それらはそれぞれ、場合によっては、1個のR⁹で置換され、ここで、R⁹は、それが存在する場合、メチル、N-tert-ブトキシカルボニルまたはクロロであり；他の全ての基は、それぞれ式V IaまたはV Ibに規定した通りである化合物に関する。

【0203】

他の実施形態（G5）では、本発明は、式V IaまたはV Ibの化合物であって、式中、R²は、水素またはエチルであり、R⁶は、場合によっては、1、2、3または4個のR⁹基で置換されたインドリルであり；他の全ての基は、それぞれ式V IaまたはV Ibに規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、R⁶は、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イルまたはインドール-7-イルであり；それらはそれぞれ、場合によっては、1、2、3または4個のR⁹基で置換されている。他の実施形態では、R⁶はインドール-6-イルである。

【0204】

本発明（H）の他の実施形態では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、R¹は、水素、場合によっては置換されたC₁-C₆アルキル、場合によっては置換されたC₃-C₇シクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキルであり；R²は、水素または場合によっては、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノまたはハロで置換されたC₁-C₆アルキルであり；R⁴はアルキルであり；R⁶は、フェニルまたはヘテロアリールであり、ここで、フェニルおよびヘテロアリールは、場合によっては、1、2または3個のR⁹基で置換され；各R⁹は、それが存在する場合、独立して、アルキル、アリールアルキル、シアノ、アリール、アルコキシカルボニルまたはハロである化合物に関する。

【0205】

本発明（J）の他の実施形態では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、R²は、水素またはエチルであり、R⁴は、メチルであり、R⁶は、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり；それらはそれぞれ、場合によっては、1、2、3、4または5個のR⁹基で置換され；他の全ての基は、式V Iaに規定した通りである化合物に関する。

【0206】

本発明（K）の他の実施形態では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、R¹は、アルキルまたはシクロアルキルであり；R⁴はメチルであり；R⁶は、場合によっては、1または2個のR⁹基で置換されたヘテロアリールであり；他の全ての基は、式V I

10

20

30

40

50

aに規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、各 R^9 は、それが存在する場合、独立して、アルキル、アルコキシカルボニルまたはハロである。他の実施形態では、 R^6 は、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、ピロール-2-イルまたはピロール-3-イルであり；それらはそれぞれ、場合によっては、1個の R^9 で置換され、ここで R^9 は、存在する場合、メチルまたはN-tert-ブトキシカルボニルである。

【0207】

実施形態Kの他の実施形態（K1）では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、 R^2 は水素であり；他の全ての基は実施形態Kで規定する通りである化合物に関する。

10

【0208】

実施形態Kの他の実施形態（K2）では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、 R^2 は、メチルまたはエチルであり；他の全ての基は実施形態Kで規定する通りである化合物に関する。

【0209】

他の実施形態（L）では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、 R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルであり； R^4 はメチルであり； R^6 は、場合によっては、1または2個の R^9 基で置換されたフェニルであり；他の全ての基は、式V Iaに規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、各 R^9 は、存在する場合、独立して、ハロ、アルコキシまたはハロアルキルである。

20

【0210】

他の実施形態（M）では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、 R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルであり； R^4 はメチルであり； R^2 は水素であり；他の全ての基は、式V Iaに規定した通りである化合物に関する。

【0211】

他の実施形態（N）では、本発明は、式V Iaの化合物であって、式中、 R^1 は、アルキルまたはシクロアルキルであり； R^4 はメチルであり； R^2 は、場合によっては置換されたアルキルであり；他の全ての基は、式V Iaに規定した通りである化合物に関する。

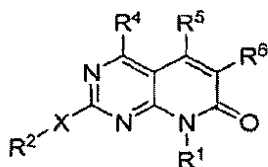
30

【0212】

他の実施形態では、本発明は、式V II：

【0213】

【化21】



VII

の化合物である。

40

（ R^1 は、水素、場合によっては置換された C_1-C_6 アルキル、場合によっては置換された C_3-C_7 シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；

Xは、 $-NR^3-$ であり；

R^3 は水素であり；

R^4 は、場合によっては置換された C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 は水素であり；

R^6 はアシルであり、かつ R^2 は、場合によっては、1、2、3または4個の R^8 基で置

50

換されたヘテロ環式-アリール-であり；または

R⁶ はハロであり、かつ R² は、場合によっては置換された C₁-C₆ アルキル、C₃-C₇ シクロアルキル、フェニル、アリール-C₁-C₆ アルキル、ヘテロ脂環式アルキルまたはヘテロ環式-アリール-であり；ここで、R² 中の C₃-C₇ シクロアルキル、フェニル、フェニル、アリール-C₁-C₆ アルキル、ヘテロ脂環式アルキルおよびヘテロ環式-アリール-基は、場合によっては、1、2、3または4個の R⁸ 基で置換され；または R⁶ は、場合によっては、1、2または3個のハロで置換されたフェニルであり；かつ R² は、フェニルまたはヘテロ環式-アリール-であり；ここで、R² 中のフェニルおよびヘテロ環式-アリール-基は、場合によっては、1、2、3または4個の R⁸ 基で置換され；または

10

R⁶ は、場合によっては、1、2または3個のハロで置換されたヘテロアリールであり；かつ R² は、場合によっては、1、2、3、4または5個の R⁸ 基で置換されたヘテロ環式-アリール-であり；

各 R⁸ は、各場合で、独立して、ヒドロキシ、ハロ、C₁-C₆ アルキル、ハロアルキル、場合によっては置換された C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ アルコキシアルキル、C₁-C₆ アルコキシカルボニル、C₁-C₆ アルコキシアルキルアミノアルキル、-O-C₁-C₆ アルキルヘテロ環式、アミノアルキル、場合によっては置換された C₃-C₇ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたアリール C₁-C₆ アルキル、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルである化合物に関する。

20

【0214】

他の実施形態（A）では、本発明は、式 V I I の化合物であって、式中、R¹ は、水素、場合によっては置換された C₁-C₆ アルキル、場合によっては置換された C₃-C₇ シクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ脂環式、場合によっては置換されたヘテロ脂環式アルキル、場合によっては置換されたヘテロアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールアルキルであり；他のすべての基は式 V I I で規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、R¹ は、水素、場合によっては置換された C₁-C₆ アルキルまたは場合によっては置換された C₃-C₇ シクロアルキルである。他の実施形態では、R¹ は、C₁-C₆ アルキルまたは C₃-C₇ シクロアルキルである。他の実施形態では、R¹ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。他の実施形態では、R¹ は、エチル、イソプロピルまたはシクロペンチルである。

30

【0215】

他の実施形態（B）では、本発明は、式 V I I の化合物であって、式中、R⁴ は、場合によっては置換された C₁-C₆ アルキルであり；他のすべての基は式 V I I で規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、R⁴ は、メチルまたはエチルである。他の実施形態では、R⁴ はメチルである。

【0216】

他の実施形態（C）では、本発明は、式 V I I の化合物であって、式中、R⁶ はアシルであり、R² は、場合によっては、1、2、3または4個の R⁸ 基で置換されたヘテロ環式-アリール-であり；他のすべての基は式 V I I で規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、R⁶ は、アルキルカルボニルである。他の実施形態では、R⁶ はアセチルである。

40

【0217】

実施形態 C の他の実施形態では、本発明は、式 V I I の化合物であって、式中、R⁶ は、アシルであり、R² は、場合によっては、1、2、3または4個の R⁸ 基で置換されたヘテロ脂環式-フェニル-であり；他のすべての基は式 V I I で規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、R⁸ は、R⁸ が存在する場合、C₁-C₆ アルキル、C

50

C_1-C_6 アルコキシカルボニルまたはアリール C_1-C_6 アルキルである。他の実施形態では、 R^2 は、ピペラジニル-フェニル-であって、ここで、ピペラジニルは、場合によっては1個の R^8 で置換され、ここで、 R^8 は存在する場合、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブトキシカルボニルまたはベンジルである。他の実施形態では、 R^2 は、ピペラジニル-フェニル-であり、ここで、ピペラジニルは、場合によっては、 C_1-C_6 アルキルで置換されている。

【0218】

他の実施形態 (E) では、本発明は、式 V I I の化合物であって、式中、 R^6 は、場合によっては、1、2、3または4個の R^9 基で置換されたフェニルであり； R^2 は、フェニルまたはヘテロ環式-アリール-であり；ここで、 R^2 中のフェニルおよびヘテロ環式-アリール-基は、場合によっては、1、2、3または4個の R^8 基で置換され；他のすべての基は式 V I I で規定した通りである化合物に関する。他の実施形態では、 R^6 は、フェニル、1または2個のハロで置換されたフェニルである。他の実施形態では、 R^6 は、フェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニルまたはジクロロフェニルである。他の実施形態では、 R^6 は、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニルまたは3, 5-ジフルオロフェニルである。

【0219】

実施形態 E の他の実施形態 (E 1) では、本発明は、式 V I I の化合物であって、式中、 R^2 は、フェニルまたはヘテロ脂環式-フェニル-であり；ここで、 R^2 中のフェニルおよびヘテロ脂環式-フェニル-基は、場合によっては、1、2、3または4個の R^8 基で置換され；他の全ての基は、実施形態 E で規定した通りである化合物に関する。

【0220】

実施形態 E 1 の他の実施形態では、本発明は、式 V I I の化合物であって、式中、 R^2 は、フェニルまたはヘテロ脂環式-フェニル-であり；ここで、 R^2 中のフェニルおよびヘテロ脂環式-フェニル-基は、場合によっては、1または2個の R^8 基で置換され、ここで、各 R^8 は、存在する場合、独立して、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルキル、場合によっては置換された C_1-C_6 アルコキシ、アルコキシカルボニルまたは $-O-C_1-C_6$ アルキルヘテロ脂環式であり；他の全ての基は、実施形態 E 1 で規定する通りである化合物に関する。

【0221】

実施形態 E 1 の他の実施形態では、 R^2 は、フェニルまたは1または2個の R^8 で置換されたフェニルであり、ここで、各 R^8 は、 R^8 が存在する場合、独立して、ヒドロキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキルヘテロ脂環式、または C_1-C_6 アルコキシ、ここで、 C_1-C_6 アルコキシは、場合によってはアミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノで置換され；他の全ての基は、実施形態 E 1 で規定する通りである。他の実施形態では、 R^2 は、フェニル、ヒドロキシフェニル、[(2-アミノエチル)-オキシ]-フェニル、[(2-アルキルアミノ-エチル)-オキシ]-フェニル、[(2-ジアルキルアミノ-エチル)-オキシ]-フェニル、(モルホリニルアルキルオキシ)-フェニル、(ピペリジニルアルキルオキシ)-フェニル、(ピペラジニルアルキルオキシ)-フェニル、(N-アルキル-ピペラジニルアルキルオキシ)-フェニルまたは(N-ベンジルピペラジニルアルキルオキシ)-フェニルである。他の実施形態では、 R^2 は、ヒドロキシフェニル、[(2-アミノエチル)-オキシ]-フェニル、[(2-アルキルアミノ-エチル)-オキシ]-フェニル、[(2-ジアルキルアミノ-エチル)-オキシ]-フェニル、(モルホリニルアルキルオキシ)-フェニル、(ピペリジニルアルキルオキシ)-フェニル、(ピペラジニルアルキルオキシ)-フェニル、(N-アルキル-ピペラジニルアルキルオキシ)-フェニルまたは(N-ベンジルピペラジニルアルキルオキシ)-フェニルである。他の実施形態では、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-[(2-ジメチルアミノ-エチル)-オキシ]-フェニル、4-[2-

(モルホリン-4-イル)-エチルオキシ]-フェニル、4-[2-(ピペリジニル)-エチルオキシ]-フェニル、4-[2-(ピペラジン-4-イル)-エチルオキシ]-フェニル、または4-[2-(N-エチル-ピペラジン-4-イル)-エチルオキシ]-フェニルである。

【0222】

実施形態E1の他の実施形態では、 R^2 は、ピペラジニル-フェニルであり、ここで、ピペラジニルは、場合によっては、1個の R^8 で置換され、ここで、 R^8 は、存在する場合、アルキルであり；他の全ての基は、実施形態E1で規定する通りである。他の実施形態では、 R^2 は、モルホニルフェニル、ピペラジニルフェニルまたは(N-アルキル-ピペラジニル)-フェニルである。他の実施形態では、 R^2 は、4-モルホリン-4-イルフェニル、4-ピペラジン-4-イルフェニル、4-(N-メチル-ピペラジン-4-イル)-フェニルまたは4-(N-エチル-ピペラジン-4-イル)-フェニルである。

10

【0223】

他の実施形態(F)では、本発明は、式VIIの化合物であって、式中、 R^6 は、場合によっては、1、2または3個のハロで置換されたヘテロアリールであり； R^2 は、場合によっては、1、2、3、4または5個の R^8 基で置換されたヘテロ環式-アリールである化合物に関する。

【0224】

実施形態Fの他の実施形態(F1)では、本発明は、式VIIの化合物であって、式中、 R^6 は、場合によっては、1または2個のハロで置換された5-員ヘテロアリールであり； R^2 は、ヘテロ脂環式-フェニルであり、ここで、 R^2 のヘテロ脂環式およびフェニル部分は、独立して、場合によっては1個の R^8 で置換され、ここで、 R^8 が存在する場合、それは、 C_1-C_6 アルキルまたはアリール C_1-C_6 アルキルであり；他の全ての基は、実施形態Fに規定する通りである化合物である。

20

【0225】

実施形態Fの他の実施形態(F2)では、本発明は、式VIIの化合物であって、式中、 R^6 は、ピラゾリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、フラニルまたはピロリルであり、それらはそれぞれ、場合によっては1または2個のハロで置換されている。他の実施形態では、 R^6 は、ピラゾール-1-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イルまたはフラン-3-イルであり；それらのそれぞれは、場合によっては1個のクロロで置換されている。他の実施形態では、 R^6 は、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イルまたはフラン-3-イルである。

30

【0226】

他の実施形態(G)では、本発明は、式VIIの化合物であって、式中、 R^6 はハロであり、 R^2 は、場合によっては置換された C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_7 シクロアルキル、フェニル、アリール- C_1-C_6 アルキル、ヘテロ脂環式アルキルまたはヘテロ環式-アリールであり；ここで、 R^2 中の C_3-C_7 シクロアルキル、フェニル、フェニル、アリール- C_1-C_6 アルキル、ヘテロ脂環式アルキルおよびヘテロ環式-アリール基は、場合によっては、1、2、3または4個の R^8 基で置換されている化合物に関する。他の実施形態では、 R^6 は、プロモであり、 R^2 は、 C_3-C_7 シクロアルキル、場合によってはヘテロ脂環式で置換された置換された C_1-C_6 アルキル、ジアルキルアミノ、1または2個のハロで置換されたフェニル、またはヘテロ脂環式-フェニルであり；ここで、ヘテロ脂環式-フェニルは、場合によっては、 C_1-C_6 アルキルおよびフェニ

40

50

ル-C₁-₆アルキルから選択される1または2個のR⁸で置換されている。他の実施形態では、R²は、シクロペンチル、シクロヘキシル、2-(モルホリニル)-エチル、3-(モルホリニル)-プロピル、3-(ジメチルアミノ)-プロピル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-[4-メチル-ピペラジニル]-フェニル、4-[4-エチル-ピペラジニル]-フェニル、4-[4-ベンジル-ピペラジニル]-フェニル、または4-(モルホリニル)-フェニルである。

【0227】

他の実施形態(H)では、本発明は、式VIIの化合物であって、式中、R¹は、C₁-C₆アルキルまたはC₃-C₇シクロアルキルであり；R⁴はメチルであり；R⁶は、ヘテロアリールである化合物に関する。他の実施形態では、R⁶は、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イルまたはフラン-3-イルである。

【0228】

他の実施形態(J)では、本発明は、式VIIの化合物であって、式中、R¹は、C₁-C₆アルキルまたはC₃-C₇シクロアルキルであり；R⁴はメチルであり；R⁵は水素であり、R⁶は、場合によっては、1、2または3個ハロで置換されたフェニルである化合物に関する。

【0229】

他の実施形態(M)では、本発明は、式VIIの化合物であって、式中、R⁶は、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、チアゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、オキサゾール-5-イル、フラン-2-イルまたはフラン-3-イルである化合物に関する。

【0230】

本発明の他の態様は、式VI、VIa、VIbまたはVIIの化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を、式I、Ia、Ic、Id、II、III、IVまたはVの化合物および医薬的に許容しうる担体と組合わせて含む医薬組成物である。

【0231】

本発明の他の態様は、PI3KαおよびMEKの活性をインビボで阻害する方法であって、PI3Kα阻害に有効な量の式VI、VIa、VIbまたはVIIの化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を、式I、Ia、Ic、Id、II、III、IVまたはVの化合物またはその医薬組成物と組合わせて、対象に投与することを含む方法である。

【0232】

本発明の他の態様は、PI3KαおよびMEKによって直接または間接的に起こされる制御できない、異常なおよび／または不必要な細胞活性に関連する、疾患または障害を治療する方法であって、治療的に有効な量の式VI、VIa、VIbまたはVIIのいずれかの化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を、式I、Ia、Ic、Id、II、III、IVまたはVの化合物、あるいはその医薬組成物と組合わせて、治療を必要とする哺乳動物（好ましくはヒト）に投与することを含む方法である。他の実施形態では、MEK化合物は式Iaの化合物であり、PI3K化合物は式VIaの化合物である。他の実施形態では、MEK化合物は式Iaの化合物であり、PI3K化合物は式VIbの化合物である。他の実施形態では、MEK化合物は式Vの化合物であり、PI3K化合物はVIaまたはVIbの化合物である。他の実施形態では、MEK化合物はセクシオンI、実施形態Gの化合物であり、PI3K化合物は、セクシオンII、式VIaまたはVIb、実施形態Eの化合物である。他の実施形態では、MEK化合物は、セクシオンI、実施形態Gの化合物であり、PI3K化合物は、セクシオンII、式VIaまたはVIb、実施形態GまたはG3の化合物である。他の実施形態では、MEK化合物は、式Ia

の化合物であり、P I 3 K化合物は式V I Iの化合物である。他の実施形態では、M E K化合物は式Vの化合物であり、P I 3 K化合物は、式V I Iの化合物である。他の実施形態では、M E K化合物はセクションI、実施形態Gの化合物であり、P I 3 K化合物は、セクションI I、式V I I、実施形態Eの化合物である。他の実施形態では、M E K化合物は、セクションI、実施形態Gの化合物であり、P I 3 K化合物は、セクションI I、式V I、実施形態F 1またはF 2の化合物である。他の実施形態では、M E K化合物は、セクションI、表1の化合物であり、P I 3 K化合物は、式V I、V I a、V I bまたはV I Iの化合物である。

【0233】

本発明の他の態様は、細胞内の増殖活性を阻害する方法であって、有効量の式V I、V I a、V I bまたはV I Iの化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を、式I、I a、I c、I d、I I、I I I、I VまたはVの化合物、あるいはその医薬組成物と組合わせて、1個の細胞または複数の細胞に、投与することを含む方法である。

10

【0234】

本発明のさらなる態様は、治療を必要とする患者における、中でも、メラノーマ、卵巣癌、子宮頸部癌、乳癌、結腸直腸癌および神経膠芽腫のような悪性腫瘍を治療する方法であって、式V I、V I a、V I bまたはV I Iの化合物または塩、あるいはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を、式I、I a、I c、I d、I I、I I I、I VまたはVの化合物、あるいはその医薬組成物と組合わせて投与することによる方法である。

20

セクションI Iの定義

本明細書で使用される、以下の用語および語句は、それらが使用されている文脈が、他のことを示すあるいは異なることを意味する規定が明記されている範囲を除いて、一般的に以下に記載する意味を持つものである。

【0235】

記号「—」は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味し、「

【0236】

【化22】



」は、単結合または二重結合であることを意味する。記号「

30

【0237】

【化23】



」は、該記号が結合する二重結合の終点上のいずれかの位置を占めるような二重結合上の基を言い；すなわち、幾何学的配置、二重結合のE—またはZ—は、不定である。ある基が親の式から離れて示されている場合、「~」記号は、その親の構造式から基を分離するために、理論的に切断される結合の終点で使用される。

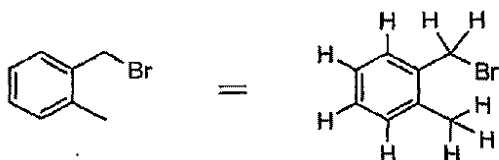
【0238】

化学構造式が示されあるいは記載されている場合、他のことが明示的に記載されていない限り、全ての炭素は、4価と一致する水素置換を有すると仮定する。たとえば、下記の概略図の左側の構造式において、暗示されている水素が9個存在する。右側の構造式では、9個の水素が示されている。構造式内の特定の原子を、たとえば—C H₂ C H₂—のように、水素（複数を含む）を置換基として有するテキスト式（水素を明確に規定する）中に記載する場合がある。前記説明的な手法は、他の複雑な構造式の記述に簡略化および単純化を提供するために、化学分野で常用されていることは、当業者に理解されている。

40

【0239】

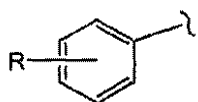
【化 2 4】



基「R」が、たとえば、式：

【0 2 4 0】

【化 2 5】



10

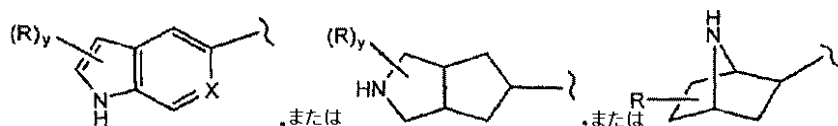
のように、環構造中に「浮遊している」ように示されている場合、他に規定がない限り、置換基「R」は、環構造の任意の原子上の残基であり、安定な構造を形成する限り、環原子の1つからの、示されている、暗示されている、または明確に規定されている水素の置き換えであると仮定される。

【0 2 4 1】

基「R」が、たとえば、式：

【0 2 4 2】

【化 2 6】



20

のように、縮合環構造において浮遊しているように示されている場合、他に規定がない限り、置換基「R」は、環構造の任意の原子上の残基であり、安定な構造を形成する限り、環原子の1つからの、示されている水素（たとえば、前記式中の—NH—）、暗示されている水素（たとえば、前記式において、水素は示されていないが、存在することが理解される）、または明確に規定されている水素（たとえば、前記式において、「X」は、=CH—に等しい）の置き換えであると仮定される。示されている例において、「R」基は、縮合環構造の5員または6員環のいずれかの残基であってもよい。先に示した式において、たとえば、yが2の場合、2個の「R」は、該環構造のいずれの2個の原子の残基であってもよく、それぞれ、該環上の示された、暗示された、または明確に規定された水素を置き換えるものと仮定される。

30

【0 2 4 3】

基「R」が、たとえば、式：

【0 2 4 4】

【化 2 7】



40

で示すように、飽和炭素を含む環構造上に存在するように示され、この例では、「y」が複数である可能性があり、他に規定がない限り、それぞれが、該環上の現在示され、暗示され、または明確に規定されている水素を置き換えている場合、他に記載がなく、得られた構造が安定な場合、2個の「R」は、同じ炭素上の残基であってもよい。簡単な例はRがメチル基の場合であり、示された環の炭素上に対するジメチル（「環」炭素）が存在する。他の例では、同じ炭素上の2個のRは、その炭素を含めて、環を形成してもよく、したがって、たとえば、式：

【0 2 4 5】

50

【化 28】



のような示された環を持つ、スピロ環（「スピロ環」基）構造を形成してもよい。

【0246】

「アルキル」は、直鎖または分岐状の炭化水素構造、およびその組合せを包括的に含むものである。たとえば、「 C_8 アルキル」は、 n -オクチル、イソオクチルなどを言う。低級アルキルは、1～6個の炭素原子のアルキル基を言う。低級アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、イソブチル、ペンチル、などが挙げられる。高級アルキルは、8個を超える炭素原子を含むアルキル基を言う。「 C_0 」アルキル（「 C_0-C_6 アルキル」のように）は、共有結合である。代表的なアルキル基は、 C_{20} またはそれ以下のアルキルである。本願において、アルキルは、アルカニル、アルケニルおよびアルキニル残基（およびそれらの組合せ）を言い；ビニル、アリル、イソプレニルなどを含むものである。したがって、特定の数の炭素を有するアルキル残基を命名する場合、その数の炭素を含む全ての幾何異性体を包含するので、したがって、たとえば、「ブチル」または「 C_4 アルキル」は、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、イソブテニルおよびブチ-2-ニル基を含む意味であり；およびたとえば、「プロピル」または「 C_3 アルキル」は、それぞれ、 n -プロピル、プロペニルおよびイソプロピルを含む。

【0247】

「シクロアルキル」は、3～13個の炭素原子の環状炭化水素基を意味する。シクロアルキル基の例として、 c -プロピル、 c -ブチル、 c -ペンチル、ノルボルニル、アダマンチルなどが挙げられる。

【0248】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は、たとえば、直鎖、分岐状、環状配置、不飽和鎖、およびその組合せの1～8個の炭素原子を含み、酸素原子を介して親構造に結合する基：-O-アルキルを言う。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級-アルコキシは、1～6個の炭素を含む基を言う。

【0249】

「場合によっては置換されたアルコキシ」は、基：-OR（式中、Rは、場合によっては置換されたアルキル（本明細書で規定される）である）を言う。1つの代表的な置換アルコキシ基は、「ポリアルコキシ」、-O-場合によっては置換されたアルキレン-場合によっては置換されたアルコキシであり、-OCH₂CH₂OCH₃のような基、およびポリエチレングリコールおよび-O(CH₂CH₂O)_xCH₃（式中、xは、約2と約12との間、他の例では約2と約10との間、さらに他の例では約2と約5との間の整数である）のようなグリコールエーテル類を含む。他の代表的な置換アルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシ、-OCH₂(CH₂)_yOH（式中、yは、たとえば、約1と約10との間の整数、他の例ではyは、約1と約4との間の整数である）である。

【0250】

「アシル」は、直鎖、分岐状、環状配置、飽和、不飽和および芳香族の1～10個の炭素原子、およびこれらの組合せでの基あって、カルボニル官能基を介して親構造に結合する基を言う。親構造への結合点がカルボニルで残っている限り、アシル残基中の1個以上の炭素は、窒素、酸素またはイオウによって置き換えられてもよい。例として、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、 t -ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。低級-アシルは、1～6個の炭素を含む基を言う。

【0251】

「アシルオキシ」は、-OR基（式中、Rは、アシル（本明細書で規定される）である）を意味する。

10

20

30

40

50

【0252】

「アシルアミノ」は、 $-NHR$ 基（式中、 R はアシル（本明細書で規定される）である）を意味する。

【0253】

「アミノ」は、基： $-NH_2$ を言う。「置換アミノ」は、基： $-N(H)R$ または $-N(R)R$ （式中、各 R は、独立して、場合によっては置換されたアルキル、場合によっては置換されたアルコキシ、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロ環式、アシル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、スルファニル、スルフィニルおよびスルホニルの群から選択される）を言い、たとえば、ジエチルアミノ、メチルスルホニルアミノおよびフラニル-オキシースルホンアミノである。

10

【0254】

「アリール」は、6員～14員芳香族炭素環、たとえば、ベンゼン、ナフタリン、インダン、テトラリン、フルオレンなどであり、1価の置換基である。1価の置換基として、先に記載した環の例、フェニル、ナフチル、インダニル、テトラリニル、およびフルオレニルが挙げられる。

【0255】

「アリールアルキル」は、アリール部分が、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基の1つを介して親構造に結合する残基を言う。例として、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。アリールおよびアリールアルキル基の対応するアルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基のどちらも、場合によっては置換されてもよい。「低級アリールアルキル」は、該基の「アルキル」部分が1～6個の炭素を有するアリールアルキルを言い；これはまた、 C_{1-6} アリールアルキルと言うこともできる。

20

【0256】

いくつかの例では、当業者には理解されているように、芳香族構造上の2個の隣り合う基は、互いに縮合して環構造を形成してもよい。縮合環構造は、複素原子を含んでもよく、場合によっては1個以上の基で置換されていてもよい。さらに、そのような飽和炭素の縮合基（すなわち、飽和環構造）は、2個の置換基を含みうることも注意すべきである。

【0257】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を言う。

30

【0258】

「ハロアルキル」および「ハロアリール」は、一般的に、それぞれ、1個以上のハロゲンで置換されているアルキルおよびアリール基を言う。したがって、「ジハロアリール」、「ジハロアルキル」、「トリハロアリール」などは、複数のハロゲン（ただし、複数のハロゲンは同じものである必要はない）で置換されているアリールおよびアルキルを言い、したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリールの範囲内である。ハロアルキルは、たとえば、モノハロからパーハロまでの C_{1-6} アルキルも含む。

【0259】

「複素原子」は、O、S、NまたはPを言う。

【0260】

「ヘテロ環式」は、安定な3員～15員環置換基であって、炭素原子と窒素、リン、酸素およびイオウからなる群から選択される1～5個の複素原子とから構成される基を言う。本発明の目的に関し、ヘテロ環式置換基は、単環、二環または三環構造であってもよく、縮合または架橋環構造、およびスピロ環構造を含んでもよく、ヘテロ環式基上の窒素、リン、炭素またはイオウ原子は、場合によっては酸化され、種々の酸化状態であってもよい。具体的な例では、基： $-S(O)_0-2-$ は、 $-S-$ （スルフィド）、 $-S(O)-$ （スルホキシド）および $-SO_2-$ （スルホン）を言う。便宜上特に窒素については、これに限定するものではないが、窒素が環芳香族窒素として規定されている場合、特定の例におけるように、明示的に規定していなくても、それらの対応するN-オキシド形態も含むことを意味する。したがって、たとえば、ピリジル環を有する本発明の化合物に関して

40

50

、対応するピリジルーN-オキシドは、本発明の他の化合物として含まれることを意味する。さらに、窒素環原子は、場合によっては、四級化されていてもよく、該環置換基は、部分的にまたは完全に飽和または芳香族であってもよい。ヘテロ環式基の例として、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、パーヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2-オキソペペラジニル、2-オキソペペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ペペリドンイル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニルおよびオキサジアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0261】

「ヘテロ脂環」は、具体的に、非芳香族ヘテロ環式基を言う。ヘテロ脂環は、不飽和を含んでもよいが、芳香族ではない。

【0262】

「ヘテロ脂環式アルキル」は、具体的には、1または2個の非芳香族ヘテロ環式基で置換されたアルキル基を言う。この基のヘテロ脂環式環部分は、不飽和を含んでもよいが、芳香族ではない。

【0263】

「ヘテロアリール」は、具体的には、芳香族ヘテロ環式基を言う。

30

【0264】

「ヘテロ環式アルキル」は、ヘテロ環が、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基の1つを介して親構造に結合する残基を言う。例として、(4-メチルペペラジン-1-イル)メチル、(モルホリン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、2-(オキサゾリン-2-イル)エチル、4-(4-メチルペペラジン-1-イル)-2-ブテニルなどが挙げられる。ヘテロ環式およびヘテロ環式アルキル基の対応するアルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン部分は両方とも、場合によっては置換されていてもよい。「低級ヘテロ環式アルキル」は、該基の「アルキル」部分が1~6個の炭素を有するヘテロ環式アルキルを言う。「ヘテロ複素脂環アルキル」は、具体的には、該基のヘテロ環部分が非芳香族であるヘテロ環式アルキルを言い；「ヘテロアリールアルキル」は、具体的には、該基のヘテロ環部分が芳香族であるヘテロ環式アルキルを言う。このような用語は、複数の方法で記載してもよく、たとえば、「低級ヘテロ環式アルキル」および「ヘテロ環式C₁₋₆アルキル」は、等価の用語である。さらに、簡素化のために、複素環中の環原子(複素原子を含む)の数は、「C_x-C_y」(「C_x-C_y-ヘテロ環式」および「C_x-C_y-ヘテロアリール」などのように)と示されてもよく、ここで、xおよびyは整数である。したがって、たとえば、C₅-C₁₄-ヘテロ環式は、少なくとも1個の複素原子を有する5~14員環構造であって、5~14個の環炭素原子を含む構造ではない。

40

【0265】

好ましいヘテロ環およびヘテロアリールとして、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイ

50

ミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ピリドトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ [2, 3-b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドンイル、4-ピペリドンイル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリルおよびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

【0266】

「ヘテロ環式-アリール」は、少なくとも1個の、具体的には1または2個のヘテロ環（本明細書で規定される）で置換されたアリール基を意味する。「場合によっては置換されたヘテロ環式-アリール」は、アリールおよびヘテロ環式のどちらか、あるいは両方が、「置換された」と規定されるように、置換されうる。

【0267】

「任意の」または「場合によっては」は、順番に記載されている事象または状況が起こるかもしれないし、あるいは起こらないかもしれないことを意味し、該記載は、前記事象または状況が、起こる場合もあるし、起こらない場合もあることを意味する。当業者であれば、1個以上の任意の置換基を含むとして記載されたいかなる分子に関しても、単に立体的に実用的なおよび／または合成的に実施可能な化合物を含むことを意味することを理解するであろう。「場合によっては置換された」は、この用語で、全ての後続の変更因子を言う。したがって、たとえば、用語「場合によっては置換されたアリールC₁₋₈アルキル」に関して、分子中の「C₁₋₈アルキル」部分および「アリール」部分は、置換されてもよいし、またはされていなくてもよい。代表的な任意の置換基のリストを、以下、「置換」の定義において挙げる。

【0268】

「飽和架橋環構造」は、芳香族ではない二環または多環構造を言う。該構造は、孤立した不飽和または共役不飽和を含んでもよいが、その核構造の中に芳香族も複素芳香族環も含まない（しかし、核構造上に芳香族置換基を有してもよい）。たとえば、たとえば、ヘキサヒドロフロ [3, 2-b] フラン、2, 3, 3 a, 4, 7, 7 a-ヘキサヒドロ-1 H-インデン、7-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンおよび1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 8, 8 a-オクタヒドロ-ナフタリンは、全て、「飽和架橋環構造」の分類に含まれる。

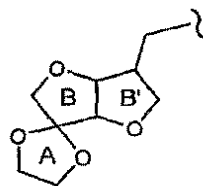
【0269】

50

「スピロシクリル」または「スピロ環」は、他の環の特定の環炭素から派生する環を言う。たとえば、以下に示すように、飽和架橋環構造（環BおよびB'）の環原子（ただし、橋頭原子ではない）は、飽和架橋環構造とそれに結合するスピロ環（環A）との間の原子を共有することができる。スピロ環は、炭素環またはヘテロ脂環構造であってもよい。

【0270】

【化29】



10

「置換」アルキル、シクロアルキル、アリールおよびヘテロ環式（ヘテロ脂環およびヘテロアリールを含む）は、それぞれ、1個以上（たとえば、約5個まで、他の例では約3個まで）の水素原子が、ある置換基によって置き換えられているアルキル、アリールおよびヘテロ環を言う。アルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロ環上の該置換基（複数を含む）（これらの基のいずれかが、たとえば、アルコキシのアルキル部分またはアリールオキシのアリール部分のような、他の基の一部分である場合を含む）として、たとえば、アルキレンジオキシ（たとえばメチレンジオキシ）、アリールオキシ（たとえば、フェノキシ）、カルボキシ、アシルオキシ、アシルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、アシル、カルバミル、オキソ、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル、シクロアルキル、 $-C(O)O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル-アリール、 $-C_1-C_6$ アルキル-アリール、 $-O-C_1-C_6$ アルキル- $O-C_1-C_6$ アルキル、 $-N(R^a)(R^b)$ 、 $(R^a)(R^b)N-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_1-C_6$ アルキル- $N(R^a)(R^b)$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルキル-ヘテロ環式、 C_0-C_6 アルキル-ヘテロ環式、 C_0-C_6 アルキル-アリール、 C_0-C_6 アルキル-ヘテロアリール、 $-C(O)N(R^a)-C_1-C_6$ -アルキル- $N(R^a)(R^b)$ 、スルファニル、スルフィニル、スルホニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルおよびヘテロ環式アルキル（ここで、 R^a および R^b は、独立して、水素またはアルキルであり、あるいは R^a および R^b は、これらが結合する窒素と一緒に、ヘテロ環式基を形成する）から選択される1個以上の基が挙げられる。 R^a および R^b によって形成されるヘテロ環の例として、モルホリニルおよびピペラジニルが挙げられる。置換された基の各置換基は、場合によっては置換されているが、これらの任意の置換基は、それ自身はさらに置換されない。したがって、場合によっては置換された部分は、1個以上の置換基を持ってもよいし持たなくてもよく、これらの置換基のそれぞれは、1個以上の置換基を持ってもよいし、持たなくてもよい。しかし置換された基の置換基は置換されていない。

20

30

【0271】

「スルファニル」は、基： $-S-$ （場合によっては置換されたアルキル）、 $-S-$ （場合によっては置換されたアリール）、および $-S-$ （場合によっては置換されたヘテロ環）を言う。

40

【0272】

「スルフィニル」は、基： $-S(O)-H$ 、 $-S(O)-$ （場合によっては置換されたアルキル）、 $-S(O)-$ （場合によっては置換されたアリール）、および $-S(O)-$ （場合によっては置換されたヘテロ環）を言う。

【0273】

「スルホニル」は、基： $-S(O_2)-H$ 、 $-S(O_2)-$ （場合によっては置換されたアルキル）、 $-S(O_2)-$ （場合によっては置換されたアリール）、 $-S(O_2)-$ （場合によっては置換されたヘテロ環式）、 $-S(O_2)-$ （場合によっては置換されたア

50

ルコキシ)、 $-S(O_2)-$ 場合によっては置換されたアリールオキシ)、および $-S(O_2)-$ (場合によっては置換されたヘテロ環式オキシ)を言う。

化合物の生成

本発明の化合物は、化合物の化学構造の知識だけに基づいて、当業者により生成することができる。本発明の化合物の生成に関する化学は、当業者に公知である。実際、本発明の化合物を生成するプロセスは複数存在する。生成方法の具体的な例は、当該分野で見出すことができる。たとえば、M. Barvianら、J. Med. Chem. 2000、43、4606-4616; S. N. VanderWeirら、J. Med. Chem. 2005、48、2371-2387; P. L. Toogoodら、J. Med. Chem. 2005、48、2388-2406; J. Kaspárecら、Tetrahedron Letters 2003、44、4567-4570; およびこれらに引用されている文献を参照のこと。さらに、米国特許公開第2004/0009993A1 (M. Angioliniら)も参照。これらおよびこれらに引用されている文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0274】

以下の実施例は、本発明を説明するが、これを限定するものではない。本明細書で引用される全ての文献は、その全体を、参照により本明細書に組み入れる。

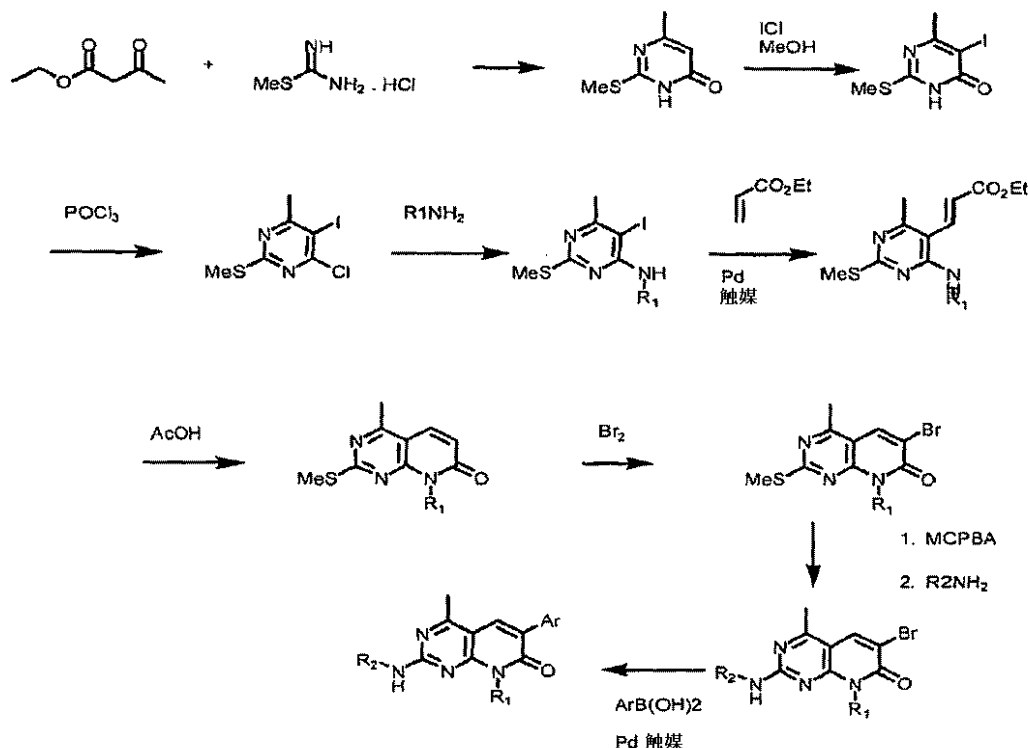
【0275】

実施例

実験スキーム I

【0276】

【化30】



上に記載したスキームと同じまたは類似のスキームを使用しおよび／または代わりの試薬に置き換えて、以下の本発明の化合物を生成した。

【0277】

セクション I I の代表的な化合物を表 1 に示す。

【0278】

【化 3 1】

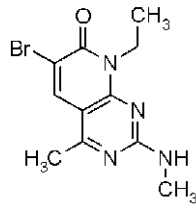
表 1, セクション II

実施例

構造

名前

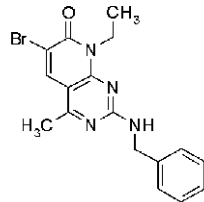
1



6-ブロモ-8-エチル-4-メチル-
2-(メチルアミノ)ピリド[2, 3-d]ピリ
ミジン-7(8H)-オン

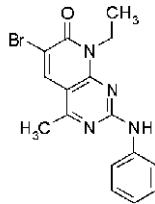
10

2



6-ブロモ-8-エチル-4-メチル-
2-[(フェニルメチル)アミノ]ピリド[2,
3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

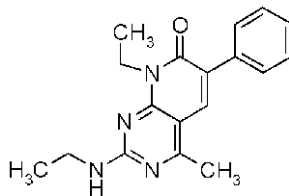
3



6-ブロモ-8-エチル-4-メチル-
2-(フェニルアミノ)ピリド[2, 3-d]ピ
リミジン-7(8H)-オン

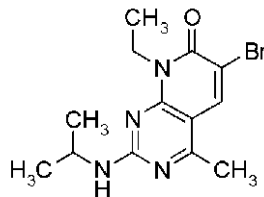
20

4



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メ
チル-6-フェニルピリド[2, 3-d]ピ
リミジン-7(8H)-オン

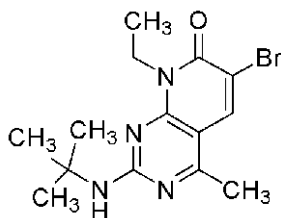
5



6-ブロモ-8-エチル-4-メチル-2-[(1-メ
チルエチル)アミノ]ピリド[2,3-d]ピリミジ
ン-7(8H)-オン

30

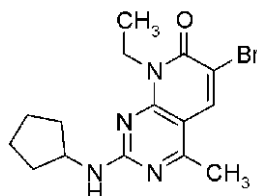
6



6-ブロモ-2-[(1,1-ジメチルエチル)アミ
ノ]-8-エチル-4-メチルピリド[2,3-d]ピリ
ミジン-7(8H)-オン

40

7



6-ブロモ-2-(シクロペンチルアミノ)-8-
エチル-4-メチルピリド[2,3-d]ピリミジ
ン-7(8H)-オン

【 0 2 7 9】

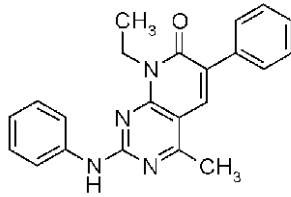
【化 3 2】

実施例

構造

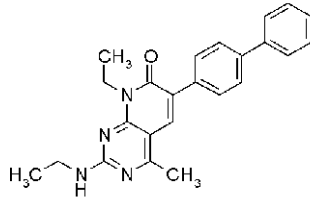
名前

8



8-エチル-4-メチル-6-フェニル-2-(フェ
ニルアミノ)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン

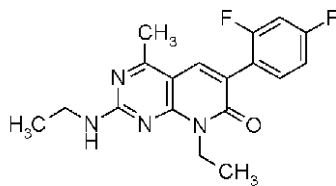
9



6-ビフェニル-4-イル-8-エチル-2-(エ
チルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミ
ジン-7(8*H*)-オン

10

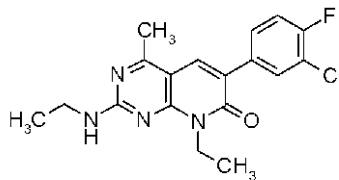
10



6-(2,4-ジフルオロフェニル)-8-エチル-
2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]
ピリミジン-7(8*H*)-オン

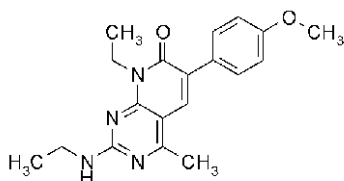
20

11



6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-エ
チル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

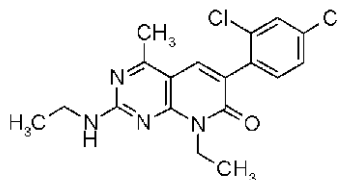
12



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-[4-(メチルオキシ)フェニル]ピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

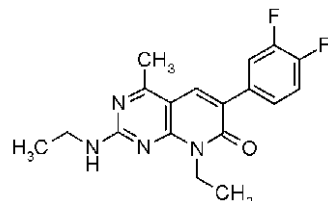
30

13



6-(2,4-ジクロロフェニル)-8-エチル-2-
(エチルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピ
リミジン-7(8*H*)-オン

14



6-(3,4-ジフルオロフェニル)-8-エチル-
2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]
ピリミジン-7(8*H*)-オン

40

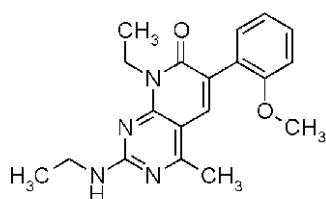
【化 3 3】

実施例

構造

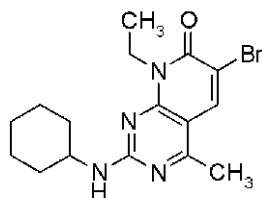
名前

15



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-[2-(メチルオキシ)フェニル]ピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

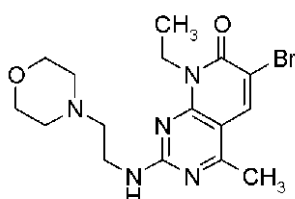
16



6-ブromo-2-(シクロヘキシルアミノ)-8-
エチル-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジ
ン-7(8*H*)-オン

10

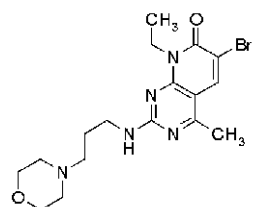
17



6-ブromo-8-エチル-4-メチル-2-[(2-モ
ルホリン-4-イルエチル)アミノ]ピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

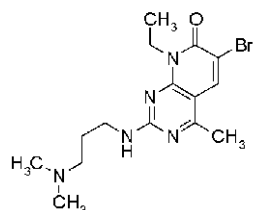
20

18



6-ブromo-8-エチル-4-メチル-2-[(3-モ
ルホリン-4-イルプロピル)アミノ]ピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

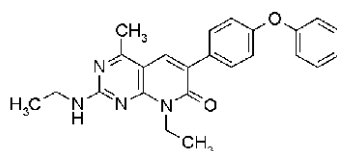
19



6-ブromo-2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピ
ル]アミノ]-8-エチル-4-メチルピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

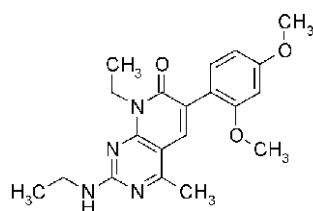
30

20



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-[4-(フェニルオキシ)フェニル]ピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

21



6-[2,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]-8-
エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

40

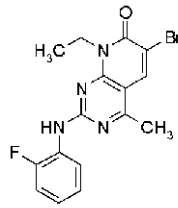
【化 3 4】

実施例

構造

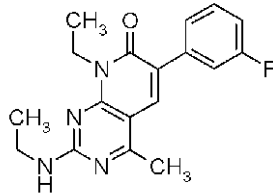
名前

22



6-ブromo-8-エチル-2-[(2-フルオロフェ
ニル)アミノ]-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミ
ジン-7(8*H*)-オン

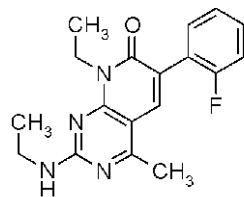
23



8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(3-フル
オロフェニル)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピ
リミジン-7(8*H*)-オン

10

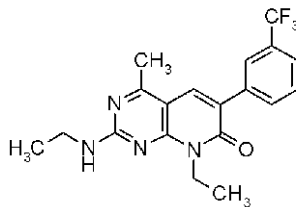
24



8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(2-フル
オロフェニル)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピ
リミジン-7(8*H*)-オン

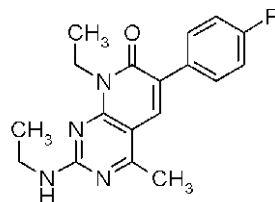
20

25



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリ
ド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

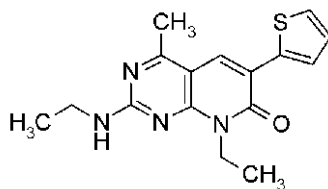
26



8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(4-フル
オロフェニル)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピ
リミジン-7(8*H*)-オン

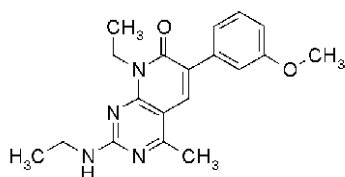
30

27



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-(2-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン

28



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-[3-(メチルオキシ)フェニル]ピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

40

【 0 2 8 2 】

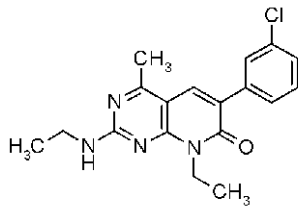
【化 3 5】

実施例

構造

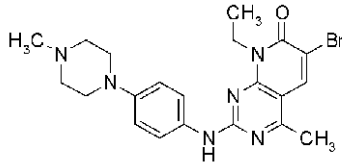
名前

29



6-(3-クロロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

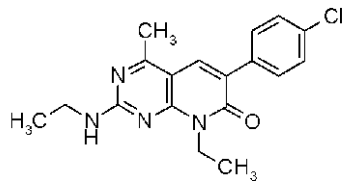
30



6-ブromo-8-エチル-4-メチル-2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

10

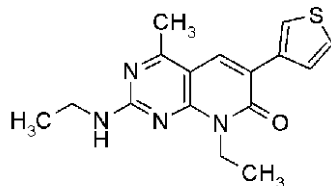
31



6-(4-クロロフェニル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

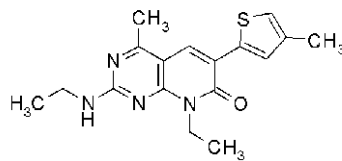
20

32



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(3-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

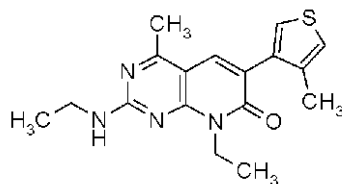
33



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(4-メチル-2-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

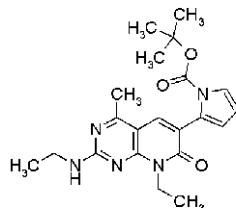
30

34



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(4-メチル-3-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

35



1,1-ジメチルエチル 2-[8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル]-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート

40

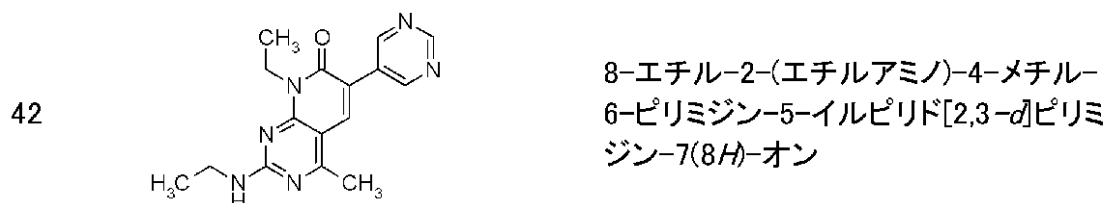
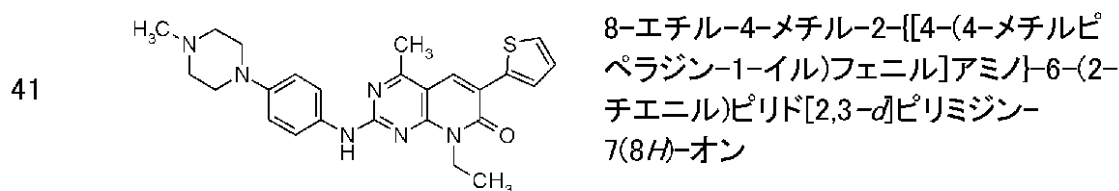
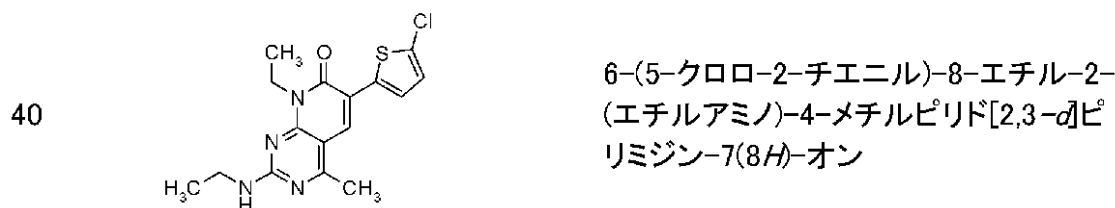
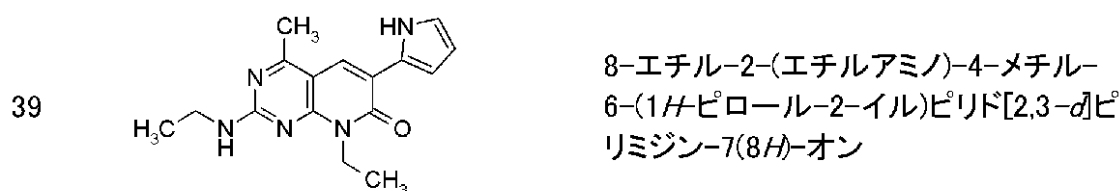
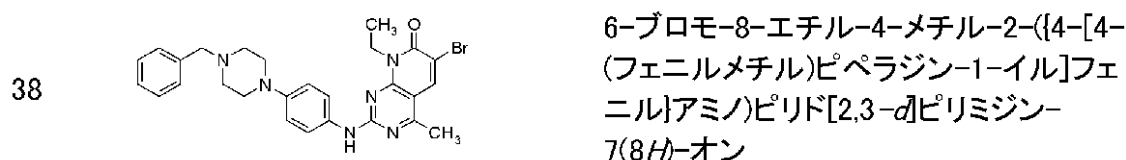
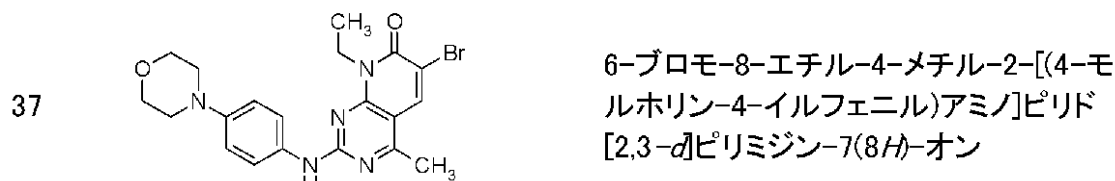
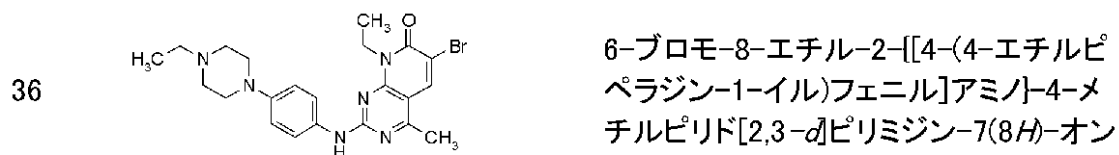
【 0 2 8 3 】

【化 3 6】

実施例

構造

名前



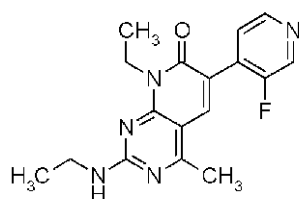
【化 3 7】

実施例

構造

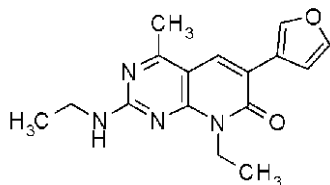
名前

43



8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(3-フル
オロピリジン-4-イル)-4-メチルピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

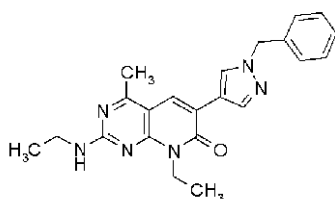
44



8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-フラン-3-
イル-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン

10

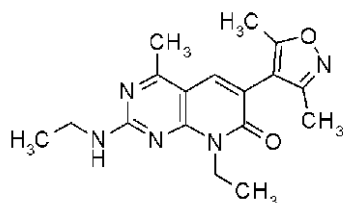
45



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-[1-(フェニルメチル)-1*H*ピラゾール-
4-イル]ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-
オン

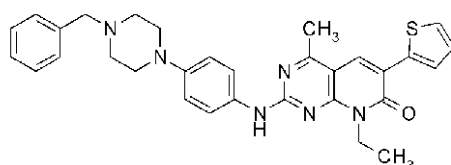
20

46



6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イ
ル)-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチ
ルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

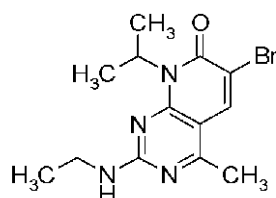
47



8-エチル-4-メチル-2-([4-[4-(フェニル
メチル)ピペラジン-1-イル]フェニル]アミ
ノ)-6-(2-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジ
ン-7(8*H*)-オン

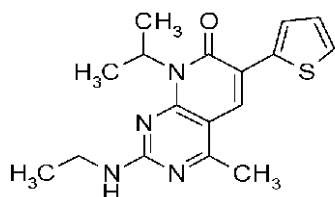
30

48



6-ブromo-2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-
(1-メチルエチル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジ
ン-7(8*H*)-オン

49



2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(1-メチル
エチル)-6-(2-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピ
リミジン-7(8*H*)-オン

40

【 0 2 8 5】

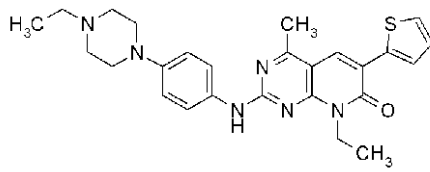
【化 3 8】

実施例

構造

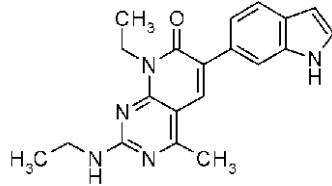
名前

50



8-エチル-2-[[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-4-メチル-6-(2-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

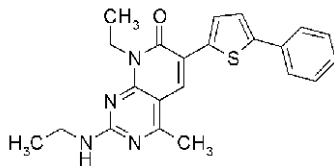
51



8-エチル-2-(エチルアミノ)-6-(1*H*-インドール-6-イル)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

10

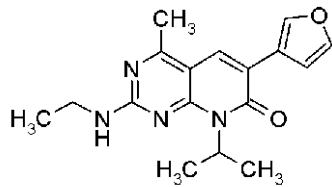
52



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-6-(5-フェニル-2-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

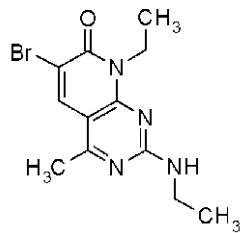
20

53



2-(エチルアミノ)-6-フラン-3-イル-4-メチル-8-(1-メチルエチル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

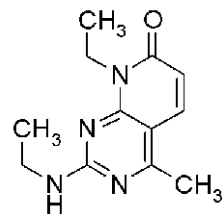
54



6-ブロモ-8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

30

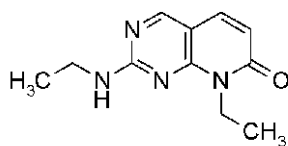
55



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

40

56



8-エチル-2-(エチルアミノ)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

【 0 2 8 6 】

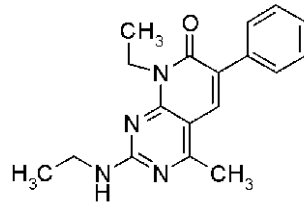
【化 3 9】

実施例

構造

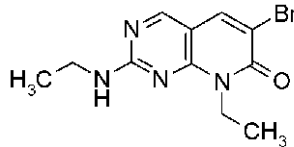
名前

57



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-フェニルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン

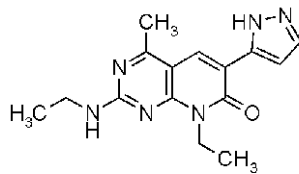
58



6-ブロモ-8-エチル-2-(エチルアミノ)ピ
リド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

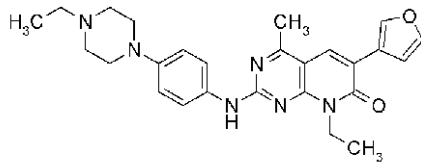
10

59



8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-(1*H*ピラゾール-5-イル)ピリド[2,3-*d*]
ピリミジン-7(8*H*)-オン

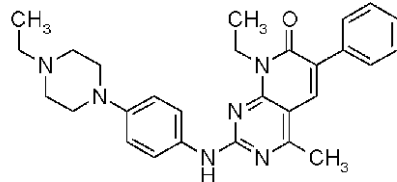
60



8-エチル-2-[[4-(4-エチルピペラジン-
1-イル)フェニル]アミノ]-6-フラン-3-イ
ル-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン

20

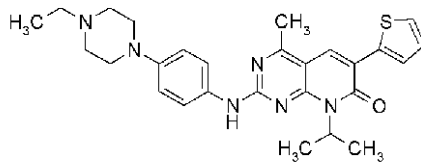
61



8-エチル-2-[[4-(4-エチルピペラジン-
1-イル)フェニル]アミノ]-4-メチル-6-フ
ェニルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オ
ン

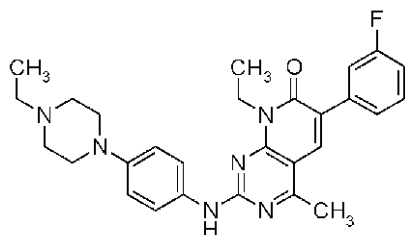
30

62



2-[[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェ
ニル]アミノ]-4-メチル-8-(1-メチルエチ
ル)-6-(2-チエニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミ
ジン-7(8*H*)-オン

63



8-エチル-2-[[4-(4-エチルピペラジン-
1-イル)フェニル]アミノ]-6-(3-フルオロ
フェニル)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジ
ン-7(8*H*)-オン

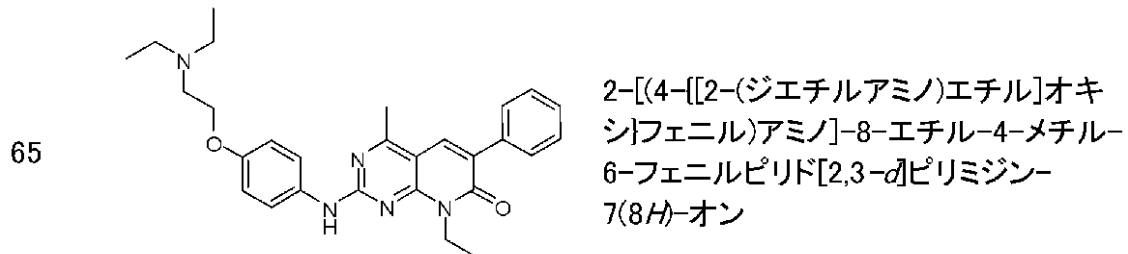
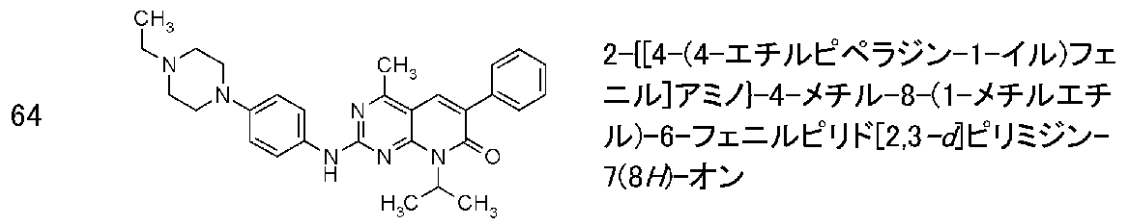
40

【化 4 0】

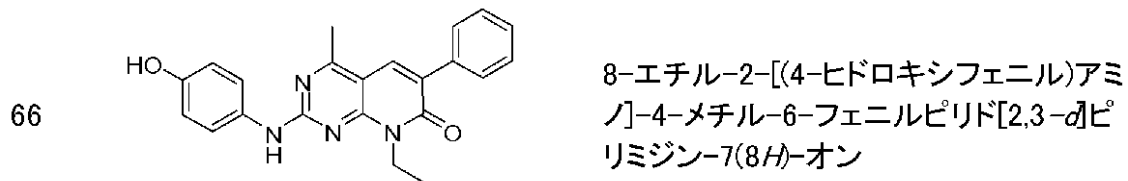
実施例

構造

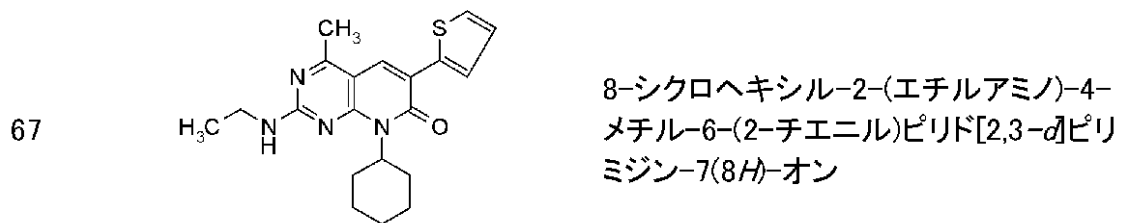
名前



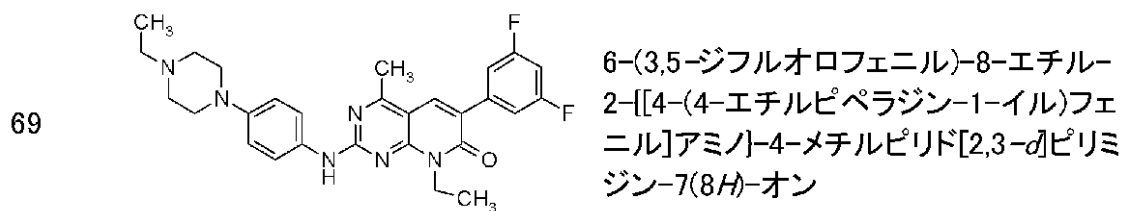
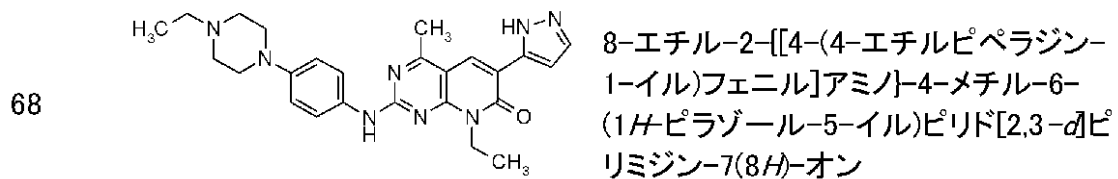
10



20



30



40

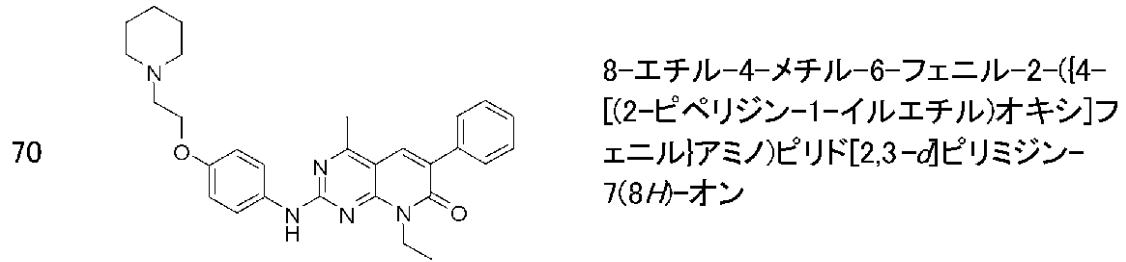
【 0 2 8 8 】

【化 4 1】

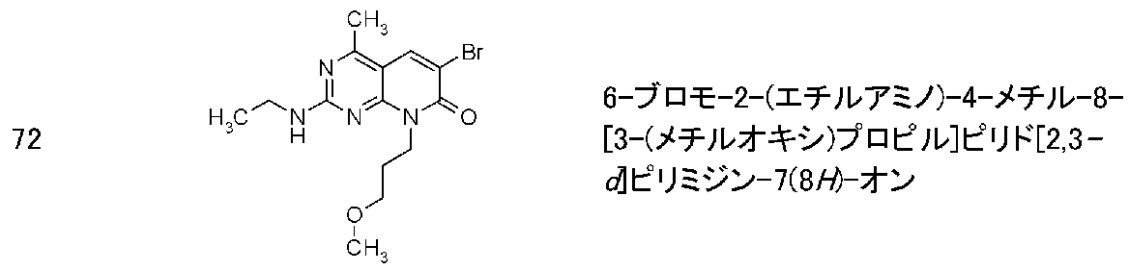
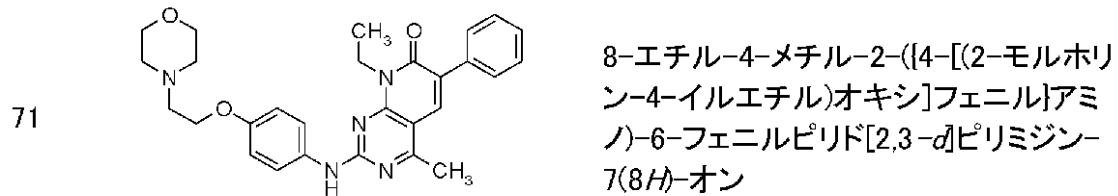
実施例

構造

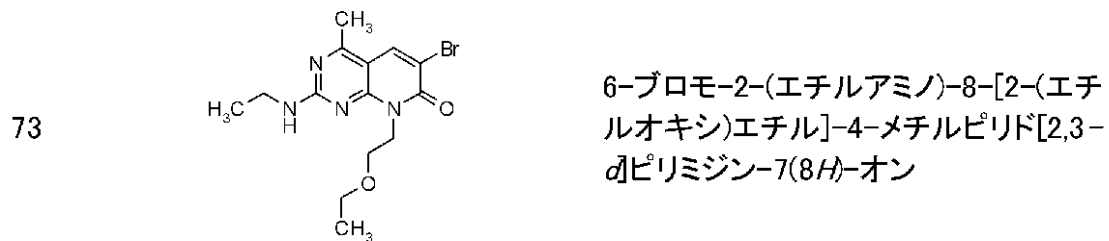
名前



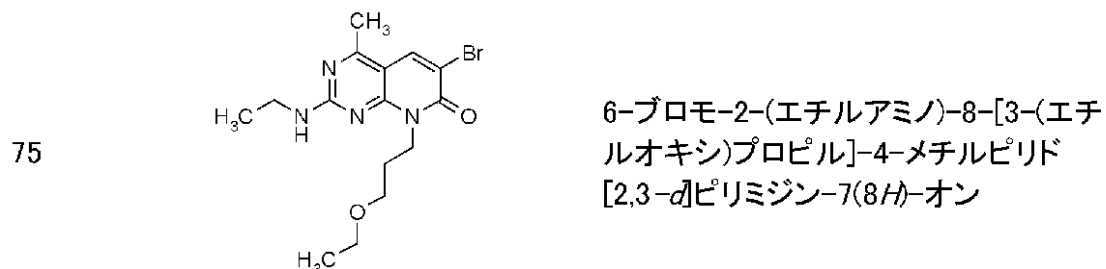
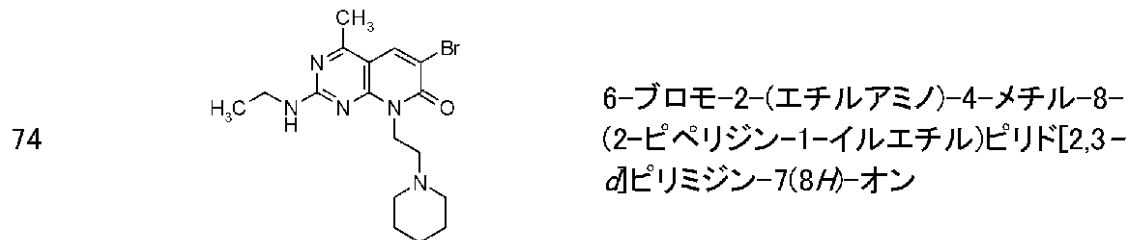
10



20



30



40

【 0 2 8 9 】

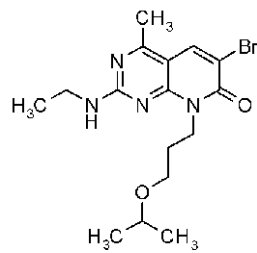
【化 4 2】

実施例

構造

名前

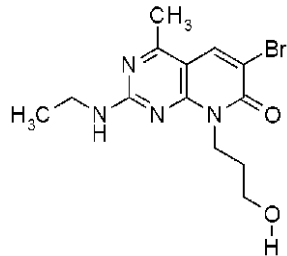
76



6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-
[3-[(1-メチルエチル)オキシ]プロピル]ピ
リド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

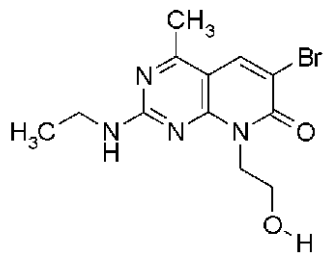
10

77



6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-8-(3-ヒドロ
キシプロピル)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピ
リミジン-7(8*H*)-オン

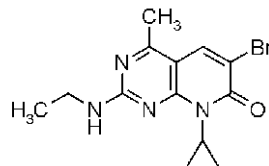
78



6-ブロモ-2-(エチルアミノ)-8-(2-ヒドロ
キシエチル)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリ
ミジン-7(8*H*)-オン

20

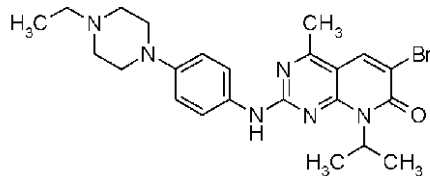
79



6-ブロモ-8-シクロプロピル-2-(エチル
アミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン

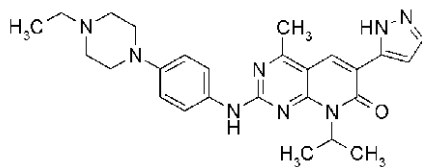
30

80



6-ブロモ-2-[[4-(4-エチルピペラジン-
1-イル)フェニル]アミノ]-4-メチル-8-(1-
メチルエチル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン

81



2-[[4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェ
ニル]アミノ]-4-メチル-8-(1-メチルエチ
ル)-6-(1*H*ピラゾール-5-イル)ピリド
[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

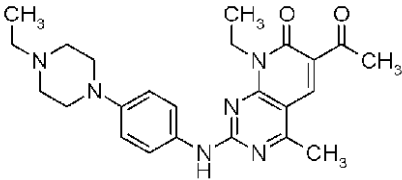
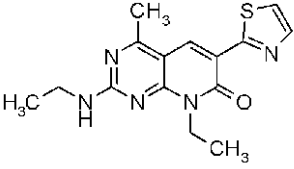
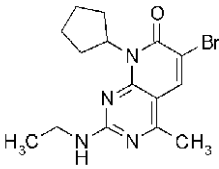
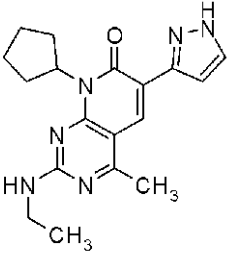
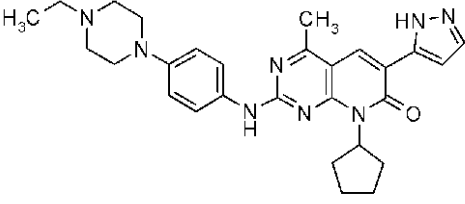
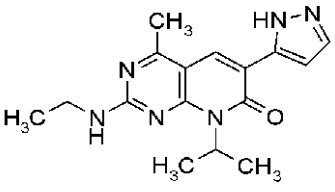
40

【化 4 3】

実施例

構造

名前

- 82  6-アセチル-8-エチル-2-[[4-(4-エチル
ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ]-4-
メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-
オン
- 83  8-エチル-2-(エチルアミノ)-4-メチル-
6-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリド[2,3-*d*]
ピリミジン-7(8*H*)-オン
- 84  6-ブロモ-8-シクロペンチル-2-(エチル
アミノ)-4-メチルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-
7(8*H*)-オン
- 85  8-シクロペンチル-2-(エチルアミノ)-4-
メチル-6-(1*H*-ピラゾール-3-イル)ピリ
ド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン
- 86  シクロペンチル-2-[[4-(4-エチルピペラ
ジン-1-イル)フェニル]アミノ]-4-メチル-
6-(1*H*-ピラゾール-5-イル)ピリド[2,3-*d*]
ピリミジン-7(8*H*)-オン
- 87  2-(エチルアミノ)-4-メチル-8-(1-メチル
エチル)-6-(1*H*-ピラゾール-5-イル)ピリ
ド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

10

20

30

40

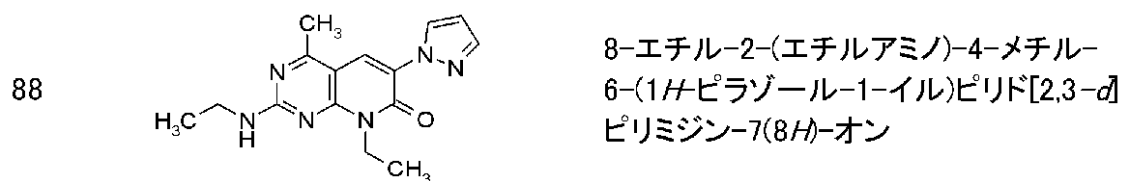
【 0 2 9 1 】

【化 4 4】

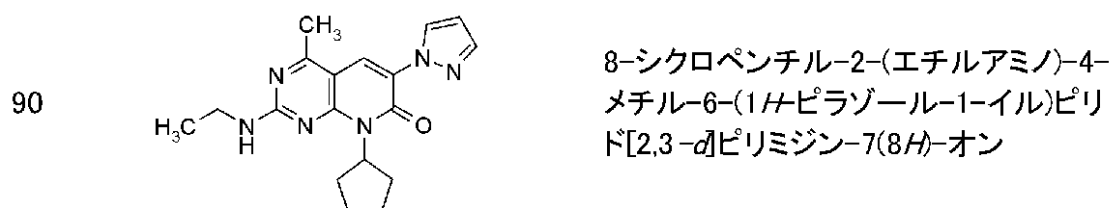
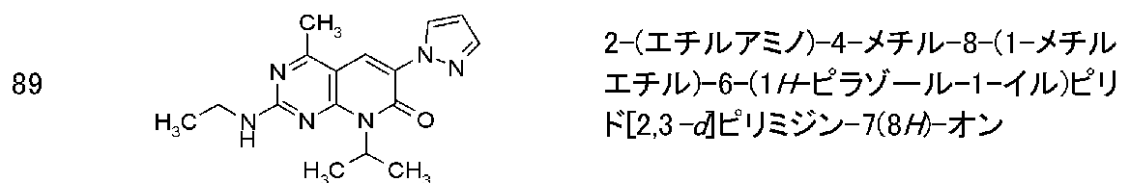
実施例

構造

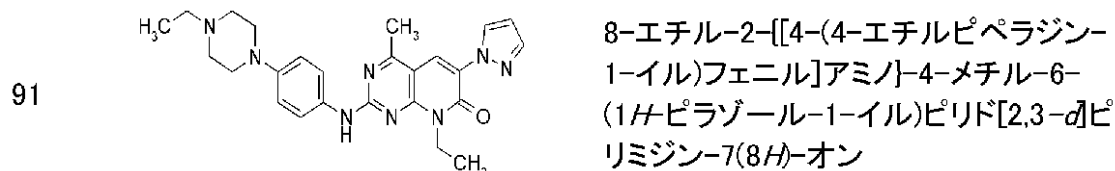
名前



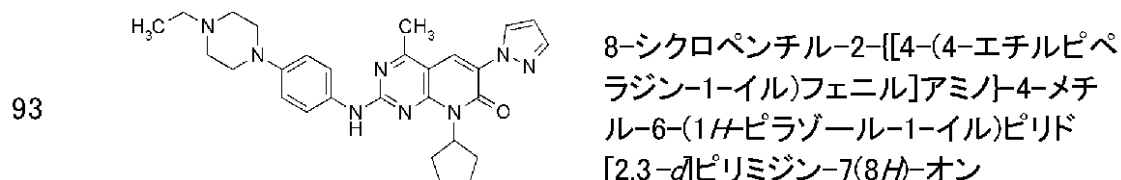
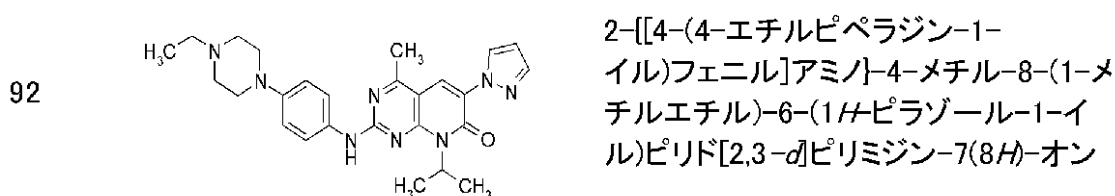
10



20



30



40

本発明の一実施形態において、P I 3 K阻害剤は、P I 3 K結合親和性が約9 μ M以下である表1の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K阻害剤は、P I 3 K結合親和性が約5 μ M以下である表1の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K阻害剤は、P I 3 K結合親和性が約3 μ M以下である表1の化合物から選択される。P I 3 K阻害剤は、P I 3 K結合親和性が約1.5 μ M以下である表1の化合物から選択さ

50

れる。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 結合親和性が約 $1 \mu\text{M}$ 以下である表 1 の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 結合親和性が約 $0.6 \mu\text{M}$ 以下である表 1 の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 結合親和性が約 $0.3 \mu\text{M}$ 以下である表 1 の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 結合親和性が約 $0.2 \mu\text{M}$ 以下である表 1 の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 結合親和性が約 $0.1 \mu\text{M}$ 以下である表 1 の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 結合親和性が約 $0.04 \mu\text{M}$ 以下である表 1 の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、P I 3 K 結合親和性が約 $0.02 \mu\text{M}$ 以下である表 1 の化合物から選択される。

10

【0292】

セクション I I および I I I に関するインビトロ酵素アッセイの説明：

P I 3 K α ルシフェラーゼ結合ケミルミネセンスアッセイプロトコル

P I 3 K α 活性を、ルシフェラーゼルシフェリン結合ケミルミネセンスを使用したキナーゼ反応後の、消費された A T P のパーセントとして測定する。反応は、384-ウェル白色の培地結合マイクロタイタープレート (Greiner) 中で行った。キナーゼ反応を、試験化合物、A T P、基質 (P I P 2)、およびキナーゼを、 $20 \mu\text{L}$ 容積中で混合することにより開始した。酵素、A T P および基質の標準アッセイ濃度は、それぞれ、 1 nm 、 $1 \mu\text{M}$ および $7.5 \mu\text{M}$ である。反応混合物を周辺温度で 2 時間培養した。キナーゼ反応の後、ルシフェラーゼルシフェリン混合物 (Promega Kinase-Glo) の $10 \mu\text{L}$ アリコートを加え、Victor 2 プレートリーダー (Perkin Elmer) を使用して、ケミルミネセンス信号を測定した。総 A T P 消費量を、 $40 \sim 60\%$ に限定し、コントロール化合物の I C ₅₀ 値を参考文献と十分相関させた。このアッセイで、好ましい本発明の化合物は、 50 ミクロモル未満の I C ₅₀ を示す。より好ましい本発明の化合物は、 1 ミクロモル未満の I C ₅₀ を示す。さらにより好ましい本発明の化合物は、 500 ナノモル未満の I C ₅₀ を示す。さらにより好ましい本発明の化合物は 250 ナノモル未満の I C ₅₀ を示す。

20

【0293】

細胞アッセイの説明：

ホスホ A K T アッセイ

P C 3 細胞を 6-ウェルプレート上に $150,000$ 細胞/ウェルで播種した。細胞を 3 日間培養し、次いで無血清培地中で 3 時間化合物により処置した。E G F (100 ng/ml) を少なくとも 10 分かけて加えた。細胞を T E N N 緩衝液に溶解した。ホスホ T 308 A k t および総 A k t を、B i o s o u r c e アッセイプロトコルに従う E L I S A を行うことにより定量した。ホスホ A k t の読みを、総 A k t 読みで正規化した。

30

【0294】

ホスホ S 6 アッセイ

P C 3 細胞を 96-ウェルプレート上に $8,000$ 細胞/ウェルで播種した。各実験に関し、細胞を播種し、1 プレートはホスホ S 6 C e l l E L I S A 用で、1 プレートは総 S 6 C e l l E L I S A 用である、対になったプレート内で処置を行った。細胞をプレートで 3 日間培養し、次いで、化合物による無血清培地で 3 時間の処置を 3 回行った。細胞を、 4% ホルムアルデヒドでフィックスし、 $0.6\% \text{ H}_2\text{O}_2$ でクエンチし、 $5\% \text{ B S A}$ でブロックし、ホスホ S 6 抗体または総 S 6 抗体のいずれかで一晚インキュベートし、ヤギ抗ウサギ Ig G - H R P で 1 時間インキュベートし、化学発光基質で発現させた。

40

【0295】

P I P 3 アッセイ

10 cm 皿内で成長した M C F - 7 細胞を、D M E M 中で 3 時間飢えさせ、次いで化合物で 20 分処置した。化合物による培養の最後の 2 分間に、E G F (100 ng/ml) を加え、P I P 3 の産生を促進した。培地を吸引し、細胞を 10% トリクロロ酢酸でこすり落とした。細胞溶解物を遠心分離した後、脂質をペレットから抽出した。細胞脂質抽出

50

物中の P I P 3 を、G r p 1 - P H を P I P 3 特異的プローブとして使用する A l p h a S c r e e n アッセイで定量した。細胞 P I P 3 の量を d i C ₈ P I (3 , 4 , 5) P 3 の標準曲線から計算した。

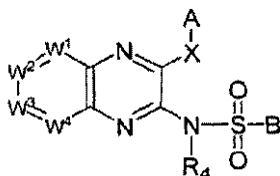
【 0 2 9 6 】

セクション I I I

セクション I I I の一実施形態において、本発明は、式 V I I I :

【 0 2 9 7 】

【化 4 6 】



VIII

10

の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

(式中、W¹、W²、W³およびW⁴は、-C(R₁)-、またはW¹、W²、W³およびW⁴の1または2個は、独立して、-N-であり、残りは、-C(R₁)-であり；Xは、-N(R₅)-であり；

Aは、アリール、アリールアルキル、-S(O)₂-アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、または-C₁-C₆-アルキル-N(R₇)R_{7a}であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびアルキル基は、それぞれ、A内でそれぞれ単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては(R₂)_{n1}で置換され；

20

Bは、アリール、ヘテロアリール、C₁-C₆-アルキル、-C₁-C₆-アルキルアリールまたは-C₁-C₆-アルキルヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびアルキル基は、それぞれ単独で、場合によっては、(R₃)_{n2}で置換され；

n₁およびn₂は、独立して、0または1~5の整数であり；

30

各R₁は、独立して、水素、C₁-C₆-アルキル、ハロアルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ハロアルコキシ、-NO₂、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、シアノアルキルまたは-C₀-C₆-アルキル-N(R₁₀)R_{10a}であり、ここで、R₁₀およびR_{10a}は、独立して、水素、-C₁-C₆-アルキル、-OH、-O-C₁-C₆-アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

各R₂(R₂が存在する場合)は、独立して、-C₁-C₆-アルカニル、-C₁-C₆-アルケニル、-C₂-C₆-アルケニル-C(O)OR₆、-OR₆、-N(R₇)C(O)R₆、-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})R_{7a}、-OC(O)-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)R_{7a}、-N(R₇)C(O)-C₁-C₆-アルキルC(O)OR₆、-C₀-C₆-アルキル-C(O)R₆、-S(O)₂N(R₇)R_{7a}、-C(O)OR₆、-CH(R₆)₂-C(O)OR₆、-S(O)₂R₆、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、-C(O)N(R₇)-C₁-C₆-アルキル-OR₆、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₁-C₆-アルキル-C(O)OR₆、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)R_{7a}、アリール、アリールアルキル、-S-(C₁-C₆-アルキル)、ハロ、オキソ、-NO₂、-S-CN、-CNおよび-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)R_{7a}から選択され、ここで、R₂中のアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、それぞれ、単独でまたは他の基の部分として、場合によっては、C₁-C₆-アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、-NO₂、-CN、-OH、-N(R₈)R_{8a}、C₁-C₆-アルコキシおよび-C(

40

50

○) OR₉ から選択された 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

各 R₃ (R₃ が存在する場合) は、独立して、NO₂、ハロ、-CN、C₁-C₆-アルカニル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、C₁-C₆-アルコキシ、C₃-C₆-シクロアルキル、C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})C(O)R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₁-C₆-アルキルC(O)OR_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-(R_{7a})、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7c})(R_{7a})、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)O-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)O-C₀-C₆-アルキル-アリール、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-C(=N(R_{7b}))(R_{7a})(NR_{7c}R_{7d})、-C₀-C₆-アルキル-アリール、-C₀-C₆-アルキル-ヘテロアリール、-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-O-C₁-C₆-アルキル-N(R₇)R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-OR₆、-C₀-C₆-アルキル-C(O)OR₆、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)NR₇R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)-R₇、-SR₇、-S(O)₂R₇、-S(O)₃R₇、-S(O)R₇、-S(O)₂N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-N(R_{7b})R_{7a}、-S-ヘテロアリール、-S-アリール、-S-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)-アリール、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)-ヘテロアリール、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-シクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-アリール、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロアリール、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N(R₇)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-シクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-アリール、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロアリール、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)C(O)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル-アリール、-N(R₇)C(O)OR₆、または-N(R₇)-C(O)-R_{7a}であり、ここで、R₃ 中のアルキル、アルカニル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、C₁-C₆-アルカニル、C₁-C₆-アルケニル、-C₀-C₆-アルキル-OR₉、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-C(O)R₉、-NO₂、-CN、オキソ、-C₀-C₆-アルキル-N(R₈)R_{8a}、-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-アリール、-C₀-C₆-アルキル-ヘテロアリール、-C(O)OR₉ およびヒドロキシアルキルから選択された 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

R₄ は、水素、アリール、-C₀-C₆-アルキル-N(R₇)R_{7a}、C₁-C₆-アルコキシまたは C₁-C₆-アルキルであって、ここで、R₄ 中で、アルキルおよびアリール基は、それぞれ単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、C₁-C₆-アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-NO₂、-CN、-OH、-N(R₈)R_{8a}、C₁-C₆-アルコキシ、および-C(O)OR₆ から選択される 1

、2、3、4または5個の基で置換され；

R_5 は、水素、 $-C_1-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルまたはアリールであり、ここで、アルキルおよびアリールはそれぞれ、場合によっては、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_8)R_{8a}$ 、 C_1-C_6 -アルコキシまたは $-C(O)OR_6$ から選択される1、2、3、4または5個の基で置換され；

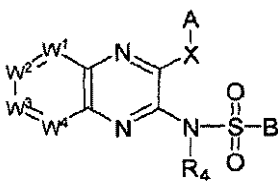
R_6 および R_9 は、独立して、水素、 $-OH$ 、 C_1-C_6 -アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールであり、ここで、 R_6 および R_9 中の C_1-C_6 アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、それぞれ単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルおよびハロから独立して選択される1、2、3、4または5個の基で置換され；

R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} 、 R_{7d} 、 R_8 および R_{8a} は、独立して、水素、 $-C_1-C_6$ -アルカニル、 $-C_1-C_6$ -アルケニル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルカニル、 $-O-C_1-C_6$ アルケニル、 $-O-C_0-C_6$ -アルキル-アリール、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)OR_6$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)R_6$ 、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、 R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} および R_{7d} 内のアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルはそれぞれ単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-S-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、オキソ、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ、アリールおよび1または2個の C_1-C_6 -アルキルで場合によっては置換されたヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5個の基で置換される。)

セクション I I I の一実施形態において、本発明は、式 V I I I a：

【0298】

【化47】



VIIIa

の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

(式中、

W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 は、 $-C(R_1)-$ であり、または W^2 および W^3 は $-C(R_1)-$ であり、 W^1 および W^4 の1つは $-N-$ であり、他は $-C(R_1)-$ であり；

X は、 $-N(R_5)-$ であり；

A は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、場合によっては、 $(R_2)_{n1}$ で置換され；または

B は、アリール、 $-C_1-C_6$ アルキルアリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、ここで、アリール、 C_1-C_6 -アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、独立して、場合によっては、 $(R_3)_{n2}$ で置換され；

$n1$ は0、1、2または3であり；

$n2$ は、または1～5の整数であり；

各 R_1 は、独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、ハロアルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロアルコキシまたは $-NO_2$ であり；

各 R_2 (R_2 が存在する場合) は、独立して、 $-C_1-C_6$ -アルカニル、 $-C_1-C_6$ -アルケニル、 $-OR_6$ 、 $-N(R_7)-C(O)-R_6$ 、 $-N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-OC(O)-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)R_6$ 、ヘテロシクロアルキル、アリール、ハロ、 $-NO_2$ または $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ であり、ここで、 R_2 中のアルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

各 R_3 (R_3 が存在する場合) は、独立して、ヒドロキシ、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_1-C_6 アルコキシ、 $-C_0-C_6$ アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_{7b})C(O)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ アルキル- $C(O)N(R_7)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)N(R_7)-C_1-C_6$ -アルキル- $C(O)OR_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ -アルキル- (R_7) 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_{7b})-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_{7c})R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)C(O)O-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)-C_0-C_6$ アルキル- $C(=N(R_{7b}))(R_{7a})(NR_{7c}R_{7d})$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$ -アルキル- OR_6 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)OR_6$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)-NR_7R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)-R_7$ 、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-SO_2N(R_7)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)-$ ヘテロシクロアルキル($C(O)R_7$ のデューブ(dupe))、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)N(R_7)-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-シクロアルキル、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-アリール、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル-アリールまたは $-N(R_7)C(O)R_{7a}$ であり、ここで、 R_3 中のアルキル、アルカニル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、それぞれ、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 アルケニル、シクロアルキル、ハロ、 $-C(O)-R_6$ 、オキソ、ヒドロキシ、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_8)R_{8a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ -アルキル-アリール、 $-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-C(O)OR_6$ およびヒドロキシアルキルから選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

R_4 は水素であり；

R_5 は水素であり；

R_6 および R_9 は、独立して、水素、 C_1-C_6 -アルキル、アリール、アリールアルキルまたはシクロアルキルであり、ここで、 $-C_1-C_6$ -アルキル、アリール、アリールアルキルおよびシクロアルキルは、それぞれ独立して、場合によっては、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキルおよびハロから選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} 、 R_{7c} および R_{7d} は、独立して、水素、 $-C_1-C_6$ -アルカニル、 $-C_1-C_6$ -アルケニル、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ アルカニル、 $-O-C_1-$

10

20

30

40

50

C₆ アルケニル、-O-C₀-C₆-アルキル-アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、R₇、R_{7a}、R_{7b}、R_{7c} および R_{7d} 中のアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、それぞれ、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、1、2、3、4 または 5 個の-NH₂、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、-S-C₁-C₆-アルキル、-CN、ヒドロキシ、オキソ、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ アルキルまたはハロで置換される。)

他の実施形態 (A1) では、本発明は、式 VII Ia の化合物であって、式中、X は -N(R₅)- であり、R₅ は水素であり、他の全ての基は、式 VII Ia の化合物で規定する通りである化合物を提供する。

10

【0299】

他の実施形態 (A2) では、本発明は、式 VII Ia の化合物であって、式中、A は、アリールまたはヘテロアリール (ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、場合によっては、(R₂)_{n1} (式中、n1 は 1、2、3、4 または 5) で置換される) であり；B は、アリールまたはヘテロアリール (ここで、該アリールおよびヘテロアリールは、場合によっては、(R₃)_{n2} (式中、n2 は 1、2、3、4 または 5) で置換される) であり；他の全ての基は、式 VII Ia の化合物で規定する通りである化合物を提供する。

【0300】

他の実施形態 (A3) では、本発明は、式 VII Ia の化合物であって、式中、W¹、W²、W³ および W⁴ は、-C(R₁)- (式中、各 R₁ は、独立して、水素、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ アルコキシまたはニトロである) であり；他の全ての基は、本発明の概要で規定した通りである化合物を提供する。他の実施形態では、W¹ および W⁴ は、-CH- であり、W² および W³ は、-C(R₁)- (式中、各 R₁ は、独立して、水素、C₁-C₆ アルキル、C₁-C₆ アルコキシまたはニトロである) である。他の実施形態では、W¹ および W⁴ は、-CH- であり、W² および W³ は、-C(R₁)- (式中、各 R₁ は、独立して、水素、メチル、メトキシまたはニトロである) である。他の実施形態では、W¹、W²、W³ および W⁴ は、-CH- である。

20

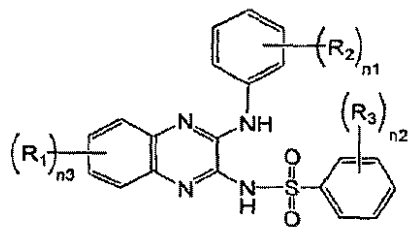
【0301】

他の実施形態では、本発明は、式 VII Ib :

30

【0302】

【化48】



VIIIb

40

の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩または溶媒和物を提供する。

(式中、

n1 は、1 または 2 であり；n2 は、1 または 2 であり；n3 は 0、1 または 2 であり；各 R₁ は、独立して、水素、C₁-C₆-アルキル、ハロアルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ハロアルコキシ、-NO₂、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-CN、シアノアルキル、または -C₀-C₆-アルキル-N(R₁₀)R_{10a} であり、ここで、R₁₀ および R_{10a} は、独立して、水素、-C₁-C₆-アルキル、-OH、-O-C₁-C₆ アルキル、ハロアルキルまたはハロアルコキシであり；

各 R₂ (R₂ が存在する場合) は、独立して、C₁-C₆-アルケニル、C₁-C₆-アルケニル、-OR₆、-N(R₇)-C(O)-R₆、-N(R₇)-C(O)-C₀-

50

C₆ アルキル-N (R_{7b}) R_{7a}、-OC(O)-C₀-C₆ アルキル-N (R₇) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)R₆、ヘテロシクロアルキル、アリール、ハロ、-NO₂ または -C₀-C₆-アルキル-N (R₇) R_{7a} であり、ここで、R₂ 中で各アルキル、アリールおよびヘテロシクロアルキル基は、それぞれ、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、C₁-C₆-アルキル、C₁-C₆-アルコキシ、ハロ、ハロアルキルおよびハロアルコキシから選択された1、2、3、4または5個の基で置換され；

各R₃ (R₃が存在する場合)は、独立して、ヒドロキシ、-NO₂、ハロ、-CN、C₁-C₆-アルカニル、C₂-C₆-アルケニル、C₁-C₆ アルコキシ、-C₀-C₆ アルキル-N (R₇) C(O)-C₀-C₆-アルキル-N (R_{7b}) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) C(O)-C₀-C₆-アルキル-N (R_{7b}) C(O)R_{7a}、-C₀-C₆ アルキル-C(O)N (R₇)-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N (R₇)-C₁-C₆-アルキル-C(O)OR_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇)-C(O)-C₀-C₆-アルキル-(R₇)、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇)-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) C(O)-C₀-C₆-アルキル-N (R_{7b}) -C₀-C₆-アルキル-N (R_{7c}) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) C(O)O-C₀-C₆-アルキル-N (R_{7b}) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇)-C₀-C₆ アルキル-C(=N (R_{7b}) (R_{7a})) (NR_{7c} R_{7d})、-C₀-C₆-アルキル-ヘテロアリール、-C₀-C₆-アルキル-OR₆、-C₀-C₆-アルキル-C(O)OR₆、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)-NR₇ R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)-R₇、-S(O)₂ R₇、-SO₂ N (R₇)-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) R_{7a}、-C₀-C₆-アルキル-C(O)-ヘテロシクロアルキル (C(O)R₇のデューブ)、-C₀-C₆-アルキル-C(O)N (R₇)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) C(O)-C₀-C₆-アルキル-シクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇)-C(O)-C₀-C₆-アルキル-アリール、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇)-C(O)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロアリール、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) C(O)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-N (R₇) C(O)-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル-アリールまたは-N (R₇) C(O)R_{7a} であり、ここで、R₃ 中のアルキル、アルカニル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、アルコキシ、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、C₁-C₆-アルカニル、C₁-C₆ アルケニル、シクロアルキル、ハロ、-C(O)-R₆、オキソ、ヒドロキシ、-C₀-C₆-アルキル-N (R₈) R_{8a}、-C₀-C₆-アルキル-ヘテロシクロアルキル、-C₀-C₆-アルキル-アリール、-C₀-C₆-アルキル-ヘテロアリール、-C(O)OR₆ およびヒドロキシアルキルから選択される1、2、3、4または5個の基で置換され；

R₄ は水素であり；

R₅ は水素であり；

R₆ は、水素、C₁-C₆-アルキル、アリール、アリールアルキルまたはシクロアルキルであり、ここで、-C₁-C₆-アルキル、アリール、アリールアルキルおよびシクロアルキルは、それぞれ独立して、場合によっては、C₁-C₆-アルコキシ、C₁-C₆-アルキルおよびハロから選択される1、2、3、4または5個の基で置換され；

R₇、R_{7a}、R_{7b}、R_{7c} および R_{7d} は、独立して、水素、-C₁-C₆-アルカニル、-C₁-C₆-アルケニル、-OH、-O-C₁-C₆ アルカニル、-O-C₁-C₆ アルケニル、-O-C₀-C₆-アルキル-アリール、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、R₇、R_{7a}、R_{7b}、R_{7c} および R_{7d} 中のアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキルは、それぞれ単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、1、2、3、4または5個の $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-S-C_1-C_6$ -アルキル、 $-CN$ 、ヒドロキシ、オキソ、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルまたはハロで置換される。)

他の実施形態(C)では、本発明は、実施形態Bによる化合物であって、ここで、 R_1 は、水素、 $-NO_2$ 、 C_1-C_4 アルコキシまたは C_1-C_3 アルキルである化合物を提供する。他の実施形態では、1または2個の R_1 は、水素、メトキシまたはメチルであり、残りの R_1 は水素である。他の実施形態では、各 R_1 は水素である。

【0303】

他の実施形態(D)では、本発明は、実施形態Bによる化合物であって、ここで、 n_1 は1または2であり、各 R_2 は、独立して、ハロ、 $-OR_6$ (式中、 R_6 は、水素またはアルキルである)、 $-N(R_7)-C(O)-C_0-C_6$ アルキル $-N(R_{7b})R_{7a}$ (式中、 R_7 、 R_{7a} および R_{7b} は、独立して、水素または C_1-C_6 -アルカニルである)、または $-C_0-C_6$ アルキル $-C(O)R_6$ (式中、 R_6 は、 C_1-C_6 -アルカニルである)である化合物を提供する。他の実施形態では、各 R_2 は、独立して、クロロ、プロモ、フルオロ、ヒドロキシ、メトキシ、 $-N(H)C(O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_3$ またはメチルである。他の実施形態では、各 R_2 は、独立して、水素、メトキシまたはクロロである。

【0304】

他の実施形態(E)では、本発明は、実施形態Bによる化合物であって、ここで、 n_2 は、1または2であり、各 R_3 は、独立して、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 -アルケニル、ハロ、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_{7b})-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_{7c})(R_{7a})$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル $-(R_{7a})$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロアリールであり、ここで、 R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} および R_{7c} は、独立して、水素、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシまたはヘテロシクロアルキル(場合によっては C_1-C_6 -アルキル置換されている)であり；ここで、 R_3 中のアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、ヒドロキシ、ハロ、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_8)R_{8a}$ (式中、 R_8 および R_{8a} は、独立して、水素または C_1-C_6 -アルカニルである)および $-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロアリールから選択される1、2または3個の、好ましくは1または2個の基で置換される化合物を提供する。

【0305】

実施形態Eの他の実施形態では、 n_2 は1であり、 R_3 は、 C_1-C_6 -アルカニル、ハロ、 $-N(R_7)C(O)-C_1-C_6$ -アルキル $-N(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_{7b})-C_1-C_6$ -アルキル $-N(R_{7c})(R_{7a})$ 、 $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル $-(R_{7a})$ 、 $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-N(R_7)R_{7a}$ 、または $-N(R_7)C(O)-C_1-C_6$ -アルキル-ヘテロアリールであり；ここで、 R_7 、 R_{7a} 、 R_{7b} および R_{7c} は、独立して、水素、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシまたはヘテロシクロアルキル(場合によっては、 C_1-C_6 -アルキルで置換されている)であり；ここで、 R_3 中のアルキルは、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、ヒドロキシ、ハロ、 $-C_0-C_6$ -アルキル $-N(R_8)R_{8a}$ (式中、 R_8 および R_{8a} は、独立して、水素または C_1-C_6 -アルカニルである)、および $-C_1-C_6$ -アルキル-ヘテロアリールから選択される1、2または3個の基、好ましくは1または2個の基で置換され

10

20

30

40

50

ている。

【0306】

実施形態 E の他の実施形態では、 n_2 は 1 であり、 R_3 は、メチル、クロロ、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (アゼチジン-1-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (ピロリジン-2-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (アゼチジン-4-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (ピペリジン-3-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_3))$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (1-アミノシクロプロプ-1-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{シクロプロピル})$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (3-(ジメチルアミノ)-アゼチジン-1-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (ピペリジン-2-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (モルホリン-4-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (ピロリジン-1-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (イミダゾール-5-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (1-アミノシクロペンタ-1-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (N-(イミダゾール-4-イルメチル)-アゼチジン-3-イル)、 $-\text{NHC}(\text{O})$ (N-エチルアゼチジン-3-イル)、 $-\text{NHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ (N-メチル-ピロリジン-3-イル) または $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ である。

【0307】

実施形態 E の他の実施形態では、 n_2 は 1 であり、 R_3 は、メチル、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ または $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)$ である。

【0308】

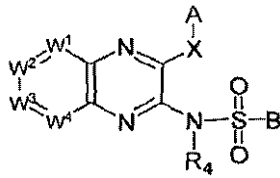
他の実施形態 (F) では、本発明は、式 VII I b の化合物であって、式中、 n_1 は 2 であり； R^2 は、 $-\text{OR}_6$ (式中、 R^6 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルである) およびハロから選択され； n_2 は 1 であり； R^3 は、 $-\text{C}_0 - \text{C}_6$ -アルキル-N(R_7)C(O)- $\text{C}_0 - \text{C}_6$ -アルキル-N(R_{7b}) R_{7a} (式中、 R_7 、 R_{7a} および R_{7b} は、独立して、水素または $-\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルカニルである) であり； n_3 は 0 である化合物を提供する。

【0309】

セクション III の一実施形態において、本発明は、式 IX :

【0310】

【化 4 9】



IX

の化合物、またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。

(式中、

10

W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 は、 $-C(R_1)-$ であり、または W^1 、 W^2 、 W^3 および W^4 の 1 または 2 個は、独立して、 $-N-$ であり、残りは $-C(R_1)-$ であり；

X は、共有結合、 $-N(R_5)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または C_1-C_6 アルキレンであり、ここで、アルキレンは、場合によっては、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ、ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_7)R_{7a}$ 、および $-C(O)OR_6$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

A は、アリール、 $-S(O)_2$ -アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシまたは $-C_1-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ であり、ここで、 A 中のアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキルおよびアルコキシ基は、それぞれ、単独でまたは他の基の部分として、それぞれ独立して、場合によっては、 $(R_2)_{n1}$ で置換され；

20

B は、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_6 -アルキル、 $-C_1-C_6$ -アルキルアリールまたは $-C_1-C_6$ -アルキルヘテロアリールであり、ここで、アリール、ヘテロアリールおよびアルキル基は、それぞれ独立して、場合によっては、 $(R_3)_{n2}$ で置換され；

$n1$ および $n2$ は、独立して、0 または 1～5 の整数であり；

各 R_1 は、独立して、水素、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_1-C_6 -アルキル、 $-NO_2$ 、ハロ、 $-CN$ および $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ から選択され、ここで、アルキルおよびアルコキシ基は、それぞれ、場合によっては、 C_1-C_6 -アルキル、 C_1-C_6 -アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-N(R_8)R_{8a}$ および $-C(O)OR_6$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

30

各 R_2 (R_2 が存在する場合) は、独立して、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルケニル- $C(O)OR_6$ 、 $-OR_6$ 、 $-N(R_7)C(O)R_6$ 、 $-N(R_7)C(O)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-OC(O)-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ 、 $-N(R_7)C(O)-C_1-C_6$ -アルキル $C(O)OR_6$ 、 C_0-C_6 -アルキル- $C(O)R_6$ 、オキソ、ジオキソ、 $-S(O)_2-N(R_7)R_{7a}$ 、 $-C(O)OR_6$ 、 $-CH(R_6)_2-C(O)-OR_6$ 、 $-S(O)_2R_6$ 、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $-C(O)N(R_7)-C_1-C_6$ -アルキル- OR_6 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)N(R_7)-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)OR_6$ 、 $-C_0-C_6$ -アルキル- $C(O)N(R_7)R_{7a}$ 、アリール、アリールアルキル、 $-S-(C_1-C_6$ -アルキル)、ハロ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-S-CN$ 、 $-CN$ および $-C_0-C_6$ -アルキル- $N(R_7)R_{7a}$ から選択され、ここで、 R_2 中のアルキル (たとえば、アルコキシ中の該アルキルを含む)、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、単独でまたは他の基の部分として、場合によっては、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-N(R_8)R_{8a}$ 、 C_1-C_6 -アルコキシおよび $-C(O)OR_9$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

40

50

各 R_3 (R_3 が存在する場合) は、独立して、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_2-C_6 -アルケニル、 C_2-C_6 -アルキニル、 C_1-C_6 -アルコキシ、 C_3-C_6 -シクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})\text{C}(\text{O})R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_7)-\text{C}_1-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- (R_{7a}) 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7c})R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(=\text{N}(R_{7b}))(R_{7a})$ ($\text{NR}_{7c}R_{7d}$)、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- OR_6 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ 、 C_0-C_6 -アルキル- $\text{N}(R_7)R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_7R_{7a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ 、 $-\text{SR}_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_3R_7$ 、 $-\text{S}(\text{O})R_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R_7)R_{7a}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_{7b})R_{7a}$ 、 $-\text{S}$ -ヘテロアリール、 $-\text{S}$ -アリール、 $-\text{S}$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)$ -アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)$ -ヘテロアリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)$ -ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-シクロアルキル、 C_0-C_6 -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-アリール、 C_0-C_6 -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 C_0-C_6 -アルキル- $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_7)-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-シクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)-\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-アリール、 C_0-C_6 -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 C_0-C_6 -アルキル- $\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキルアリール、 $-\text{N}(R_7)\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ または $-\text{N}(R_7)-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{7a}$ であり、ここで、 R_3 中のアルキル、アルカニル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、(たとえば、アルコキシ中の該アルキルを含む)、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリール基は、それぞれ単独でまたは他の基の部分として独立して、場合によっては、 C_1-C_6 -アルカニル、 C_1-C_6 -アルケニル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- OR_9 、シクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_9$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、オキソ、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_8)R_{8a}$ 、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロシクロアルキル、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル-ヘテロアリール、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_9$ およびヒドロキシアルキルから選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

R_4 は、水素、アリール、 $-\text{C}_0-\text{C}_6$ -アルキル- $\text{N}(R_7)R_{7a}$ 、 C_1-C_6 -アルコキシまたは C_1-C_6 -アルキルであって、ここで R_4 中のアルキルおよびアリール基は、単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、 C_1-C_6 -アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(R_8)R_{8a}$ 、 C_1-C_6 -アルコキシおよび $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ から選択される 1、2、3、4 または 5 個の基で置換され；

10

20

30

40

50

R₅ は、水素、-C₁-C₆ アルキル-N (R₇) R_{7a}、C₁-C₆ -アルコキシ、C₁-C₆ -アルキルまたはアリールであって、アルキルおよびアリールは、それぞれ、場合によっては、C₁-C₆ -アルキル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-NO₂、-CN、-OH、-N (R₈) R_{8a}、C₁-C₆ アルコキシまたは-C (O) OR₆ から選択される1、2、3、4または5個の基で置換され；

R₆ および R₉ は、独立して、水素、-OH、C₁-C₆ -アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアリールであり、ここで、R₆ および R₉ 中の C₁-C₆ アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、それぞれ単独でまたは他の基の部分として、独立して、場合によっては、-NH₂、-OH、C₁-C₆ -アルコキシ、C₁-C₆ -アルキルおよびハロから独立して選択される1、2、3、4または5個の基で置換され；

R₇、R_{7a}、R_{7b}、R_{7c}、R_{7d}、R₈ および R_{8a} は、独立して、水素、-C₁-C₆ -アルカニル、-C₁-C₆ -アルケニル、-OH、-O-C₁-C₆ アルカニル、-O-C₁-C₆ アルケニル、-O-C₀-C₆ アルキル-アリール、-C₀-C₆ アルキル-C (O) OR₆、-C₀-C₆ アルキル-C (O) R₆、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルアルキルであり、ここで、R₇、R_{7a}、R_{7b}、R_{7c} および R_{7d} 中のアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、それぞれ、単独でまたは他の基の一部として、独立して、場合によっては、-NH₂、-S-C₁-C₆ アルキル、-CN、-OH、-NO₂、C₁-C₆ アルコキシ、C₁-C₆ アルキル、ハロ、アリールおよび場合によっては1または2個の C₁-C₆ アルキルで置換されたヘテロアリールから選択される1、2、3、4または5個の基で置換される。) 10 20

他の実施形態では、本発明は、式 V I I I、V I I I a、V I I I b または I X の P I 3 K 阻害剤を、式 I、I a、I c、I d、I I、I I I、I V または V の化合物および医薬的に許容しうる担体、賦形剤または希釈剤と組合わせて含む医薬組成物を含む。他の実施形態では、該化合物は、式 V I I I a または V I I I b の化合物である。

【0311】

他の実施形態では、本発明は、P I 3 K および M E K が介在する疾患または状態を治療する方法であって、式 V I I I、V I I I a、V I I I b または I X の P I 3 K 化合物を、式 I、I a、I c、I d、I I、I I I、I V または V の M E K 化合物と組合わせて、患者に、投与することを含む方法を提供する。他の実施形態では、P I 3 K 化合物は、式 V I I I a または V I I I b の化合物である。他の実施形態では、M E K 化合物は式 I a の化合物であり、P I 3 K 化合物は式 V I I I a の化合物である。他の実施形態では、M E K 化合物は式 I a の化合物であり、P I 3 K 化合物は式 V I I I b の化合物である。他の実施形態では、M E K 化合物は式 V の化合物であり、P I 3 K 化合物は式 V I I I b の化合物である。他の実施形態では、M E K 化合物はセクション I、実施形態 G の化合物であり、P I 3 K 化合物は V I I I b の化合物である。他の実施形態では、M E K 化合物は、セクション I、表 1 の化合物であり、P I 3 K 化合物は、式 V I I I、V I I I a または V I I I b の化合物である。 30 40

【0312】

本発明の他の実施形態は、適切な X 線品質結晶に関し、該結晶は、キナーゼ類の活性に結合し、調整することができる候補試薬を同定する方法の一部として使用することができることは、当業者であれば理解するであろう。そのような方法は、以下の実施形態、すなわち、a) ある座標中でキナーゼのリガンド結合ドメインを規定する情報（たとえば、先に記載するような適切な X 線品質結晶から得られる X 線構造座標で定義される）を、適切なコンピュータープログラムに導入し、コンピュータープログラムはリガンド結合ドメインの 3 次元構造のモデルを作成することと、b) コンピュータープログラムに候補試薬の 3 次元構造のモデルを導入することと、c) 候補試薬のモデルを、リガンド結合ドメイン 50

のモデルの上に重ね合わせることで、d) 候補試薬モデルが、リガンド結合ドメインに空間的に適合するかどうかを評価することとを特徴としている。実施形態 a-d は、先に記載した順番で行う必要はない。該方法は、さらに、3次元構造のモデルとの合理的な薬剤設計を行い、コンピューターモデリングと合わせて、可能性のある候補試薬を選択することを伴ってもよい。

【0313】

さらに、当業者であれば、そのような方法は、さらに、キナーゼ調整のための生物学的活性アッセイにおいて、リガンド結合ドメインに空間的に適合すると決定された候補試薬を使用し、該候補試薬が該アッセイにおいてキナーゼの活性を調整するかどうかを決定することを伴ってもよいことを理解するであろう。該方法は、また、キナーゼ活性を調整すると決定された候補試薬を、先に記載したような、キナーゼ調整によって治療可能な状態を患っている哺乳動物に、投与することを含んでもよい。

10

【0314】

また、当業者は、本発明の化合物を、キナーゼのリガンド結合ドメインを含む分子または分子複合体と結びつく試験試薬の能力を評価する方法において使用することができることを理解するであろう。該方法は、以下の実施形態、a) キナーゼの適切なX線品質結晶から得られる構造座標を使用して、キナーゼ結合ポケットのコンピューターモデルを作成することと、b) 試験試薬と結合ポケットのコンピューターモデルとの間のフィッティング操作を行うために、計算アルゴリズムを使用することと、c) 試験試薬と結合ポケットのコンピューターモデルとの間の関係を数量化するために、フィッティング操作の結果を分析することとを特徴としている。

20

セクション I I I の定義

本明細書で使用される、以下の用語および語句は、それらが使用されている文脈が、他のことを示すあるいは異なることを意味する規定が明記されている範囲を除いて、一般的に以下に記載する意味を持つものである。

【0315】

記号「—」は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味し、「

【0316】

【化50】

」は、単結合または二重結合であることを意味する。ある基が親の式から離れて示されている場合、「

30

【0317】

【化51】

」記号は、その親の構造式から基を分離するために、理論的に切断される結合の終点で使用される。

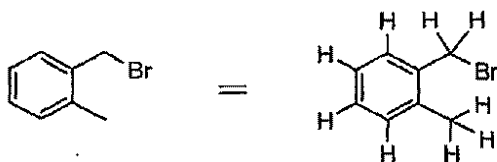
【0318】

化学構造式が示されあるいは記載されている場合、他のことが明示的に記載されていない限り、全ての炭素は、4価と一致する水素置換を有すると仮定する。たとえば、下記の概略図の左側の構造式において、暗示されている水素が9個存在する。右側の構造式では、9個の水素が示されている。構造式内の特定の原子を、たとえば—CH₂CH₂—のように、水素（複数を含む）を置換基として有するテキスト式（水素を明確に規定する）中に記載する場合がある。前記説明的な手法は、他の複雑な構造式の記述に簡略化および単純化を提供するために、化学分野で常用されていることは、当業者に理解されている。

40

【0319】

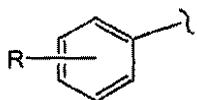
【化 5 2】



基「R」が、たとえば、式：

【0 3 2 0】

【化 5 3】



10

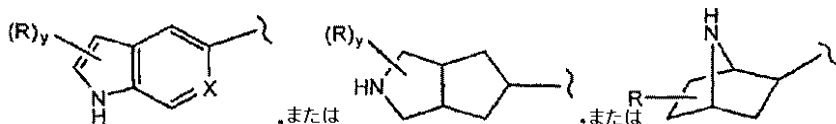
のように、環構造中に「浮遊している」ように示されている場合、他に規定がない限り、置換基「R」は、環構造の任意の原子上の残基であり、安定な構造を形成する限り、環原子の1つからの、示されている、暗示されている、または明確に規定されている水素の置き換えであると仮定される。

【0 3 2 1】

基「R」が、たとえば、式：

【0 3 2 2】

【化 5 4】



20

のように、縮合環構造において浮遊しているように示されている場合、他に規定がない限り、置換基「R」は、縮合環構造の任意の原子上の残基であり、安定な構造を形成する限り、環原子の1つからの、示されている水素（たとえば、前記式中の-NH-）、暗示されている水素（たとえば、前記式において、水素は示されていないが、存在することが理解される）、または明確に規定されている水素（たとえば、前記式において、「X」は、=CH-に等しい）の置き換えであると仮定される。示されている例において、「R」基は、縮合環構造の5員または6員環のいずれかの残基であってもよい。先に示した式において、たとえば、yが2の場合、2個の「R」は、該環構造のいずれの2個の残基であってもよく、それぞれ、該環上の示された、暗示された、または明確に規定された水素を置き換えるものと仮定される。

30

【0 3 2 3】

基「R」が、たとえば、式：

【0 3 2 4】

【化 5 5】



40

で示すように、飽和炭素を含む環構造上に存在するように示され、この例では、「y」が複数である可能性があり、他に規定がない限り、それぞれが、該環上の現在示され、暗示され、または明確に規定されている水素を置き換えている場合、他に記載がなく、得られた構造が安定な場合、2個の「R」は、同じ炭素上の残基であってもよい。簡単な例はRがメチル基の場合であり、示された環の炭素上に対するジメチル（「環」炭素）が存在する。他の例では、同じ炭素上の2個のRは、その炭素を含めて、環を形成してもよく、したがって、たとえば、式：

【0 3 2 5】

50

【化 5 6】



のような示された環を持つ、スピロ環（「スピロシクリル」基）構造を形成してもよい。

【0326】

「アシル」は、 $-C(O)R$ ラジカルであって、式中、 R は、アルキル（すなわち、直鎖、分岐状または環状配置の1～10個の炭素原子であり、飽和または不飽和である）、または R は、場合によっては置換されたアリールまたは場合によっては置換されたヘテロアリールである。 R 残基における1個以上の炭素が、窒素、酸素またはイオウによって置き換えられてもよい。例として、アセチル、ベンゾイル、プロピオニル、イソブチリル、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ピリジニルカルボニルなどが挙げられる。低級アシルは、1～6個の炭素を含むラジカルを言う。

10

【0327】

「アシルアミノ」は、 $-NR_1R_2$ 基であって、式中、 R はアシル（本明細書で規定される）であり、 R' は水素またはアルキルである基を意味する。

【0328】

「アルキル」は、 $(C_1 - C_{20})$ 直鎖、分岐状または環状炭化水素基（およびこれらの組合せも含む）を意味し、飽和でも不飽和でもよい。たとえば、「 C_6 アルキル」は、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、シクロブチルエチルなどを言う。「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子のアルキル基を意味する。低級アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。「 C_0 」アルキル（「 $C_0 - C_6$ アルキル」におけるような）は共有結合である。

20

【0329】

本願において、アルキルとして、アルカニル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル残基（およびこれらの組合せ）を含み、シクロヘキシルメチル、ビニル、アリル、イソプレニルなども含むものである。したがって、具体的な数の炭素のアルキル残基を命名する場合、その数の炭素を有する全ての幾何異性体は、それに包含されるものである。したがって、たとえば、「 C_4 アルキル」は、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、シクロブチル、イソブテニルおよびブテ-2-ニル基を含み、たとえば、「 C_3 アルキル」は、それぞれ、*n*-プロピル、プロペニルおよびイソプロピルを含むことを意味する。

30

【0330】

「アルカニル」は、1～12個の炭素原子の直鎖飽和1価炭化水素ラジカル、または3～20個の炭素原子の分岐状飽和1価炭化水素ラジカルを意味し、たとえば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル（全ての異性体を含む）、またはペンチル（全ての異性体を含む）などが挙げられる。「低級アルカニル」は、1～6個の炭素原子を有するアルカニルを意味する。

【0331】

「シクロアルキル」は、3～13個の炭素原子を有する単環または多環状炭化水素ラジカルを意味する。シクロアルキルは、飽和でも、部分的に不飽和でもよいが、芳香族環を含むことはない。シクロアルキルは、縮合、架橋、およびスピロ環構造を含む。そのようなラジカルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。「シクロアルキルアルキル」は、1または2個のシクロアルキル基（複数を含む）（本明細書で規定される）で置換されているアルキル基を意味する。代表的な例として、シクロプロピルメチルおよび2-シクロブチル-エチルなどが挙げられる。

40

【0332】

「場合によっては置換されたシクロアルキル」は、シクロアルキルラジカル（本明細書

50

で規定される)であって、場合によっては、 C_1-C_6 アルカニル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ(C_1-C_6)アルキルアミノ、ジ(C_1-C_6)アルキルアミノ、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、アミノ(C_1-C_6)アルキル、モノ(C_1-C_6)アルキルアミノ(C_1-C_6)アルキルジ(C_1-C_6)アルキルアミノ(C_1-C_6)アルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-C(O)NR'R''$ (式中、 R' は、水素、アルキル、ヒドロキシ、またはアルコキシであり、 R'' は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である)、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-NR'C(O)R''$ (式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環式である)、および $-NHS(O)_2R'$ (式中、 R' は、アルキル、アリールまたはヘテロシクリルである)から独立して選択される1、2、3または4個の基で置換されたラジカルを意味する。

10

【0333】

「アルケニル」は、2~20個の炭素原子と、少なくとも1個の二重結合とを有する直鎖または分岐状炭化水素ラジカルを意味し、エテニル、プロペニル、1-ブテ-3-ニル、1-ペンテ-3-ニル、1-ヘキセ-5-ニルなどが挙げられる。「低級アルケニル」は、2~6個の炭素原子を有するアルケニルである。

【0334】

20

「アルキニル」は、2~20個の炭素原子と、少なくとも1個の三重結合とを有する直鎖または分岐状炭化水素ラジカルを意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが挙げられる。「低級アルキニル」は、2~6個の炭素原子を有するアルキニルである。

【0335】

「アルキレン」は、直鎖または分岐状の2価の炭化水素であって、不飽和を含まず、1~10個の炭素原子を有する単価水素を言う。アルキレンの例として、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、ジメチルプロピレン($-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$)などが挙げられる。

【0336】

30

「アルキリジン」または「アルキニレン」は、直鎖または分岐状の2価の炭化水素であって、2~10個の炭素原子を有し、少なくとも1個の三重結合を含む炭化水素を意味し、たとえば、プロピリジ-2-ニル、 n -ブチリジ-1-ニルなどが挙げられる。

【0337】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は、 $-O-$ アルキルであって、ここで、アルキル基は、直鎖、分岐状、環状配置、不飽和鎖およびこれらの組合せの1~8個の炭素原子を含み、酸素原子を介して親構造と結合するものを意味する。例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。低級-アルコキシは、1~6個の炭素を含む基を言う。

【0338】

40

「アルキルアミノ」は、 $-NHR$ ラジカルであって、ここで、 R はアルキル(本明細書で規定される)であるラジカル、または N -オキシド誘導体、またはその保護誘導体を意味し、たとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、 n -、イソプロピルアミノ、 n -、イソ-、 $tert$ -ブチルアミノ、またはメチルアミノ- N -オキシドなどがある。

【0339】

「アルキルアミノアルキル」は、1または2個のアルキルアミノ基(本明細書で規定される)で置換されているアルキル基を意味する。

【0340】

「アリール」は、1価の6員~14員の単環または二環の炭素環であって、該単環状は、芳香族であり、二環の中の少なくとも1個の環は芳香族であるものを意味する。代表的

50

な例として、フェニル、ナフチル、インダニルなどが挙げられる。

【0341】

「場合によっては置換されたアリール」は、アリール基（本明細書で規定される）であって、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルコキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロアリール、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、水素、アルキル、アリール、またはヘテロ環である）、 $-NR'C(O)R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリール、またはヘテロ環である）、および $-NHS(O)_2R'$ （式中、 R' は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである）から選択された1、2、3、4または5個の基で置換された基を意味する。

10

【0342】

「アリールアルキル」は、アリール部分が、アルキレン、アルキリデンまたはアルキリジン基の1つを介して親構造と結合する残基を意味する。例として、ベンジル、フェネチル、フェニルビニル、フェニルアリルなどが挙げられる。「低級アリールアルキル」は、該基の「アルキル」部分が、1～6個の炭素を有するアリールアルキルを言い、これは、また、 C_1-C_6 アリールアルキルとも言うことができる。ある基が、「 C_1-C_6 アルキル-アリール」または「 C_0-C_6 アルキル-アリール」と言われている場合、アリール部分は、アルキレン基を介して親構造と結合している。例として、ベンジル、フェネチルなどが挙げられる。

20

【0343】

「アリールアルキルオキシ」は $-OR$ 基（式中、 R は、アリールアルキル（本明細書で規定される）である）を意味する。

【0344】

「カルボキシエステル」は、 $-C(O)OR$ 基（式中、 R は、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリールまたはアリールアルキルであり、それぞれ、本明細書で規定されている）を意味する。代表的な例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。

30

【0345】

「ジアルキルアミノ」は、 $-NRR'$ ラジカル（式中、 R および R' は、独立して、アルキル（本明細書で規定される）である）、または N -オキシド誘導体、またはその保護された誘導体であり、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、 N 、 N -メチルプロピルアミノ、 N 、 N -メチルエチルアミノなどである。

【0346】

「縮合多環」または「縮合環構造」は、架橋または縮合環を含む多環状構造、すなわち環構造中の2個の環が複数の共有する原子を有するものを言う。本願において、縮合多環および縮合環構造は、全てが芳香族環構造である必要はない。通常、しかし必ずしもそうではないが、縮合多環は、たとえば、ナフタリンまたは1,2,3,4-テトラヒドロナフタリンのように、隣接する1組の原子を共有する。スピロ環構造は、この規定による縮合多環ではないが、本発明の縮合された多環状環構造は、それ自身が、縮合多環の1個の環原子を介して結合するスピロ環を有してもよい。ある例では、当業者には理解されるように、芳香族構造上の2個の隣接する基が、一緒になって縮合し、環構造を形成してもよい。縮合環構造は、複素原子を含んでもよく、場合によっては、1個以上の基で置換されてもよい。さらに、そのような縮合基の飽和炭素（すなわち飽和環構造）は、2個の置換基を含みうることに注目すべきである。

40

【0347】

「ハロアロキシ」は、 $-OR'$ 基（式中、 R' は、ハロアルキル（本明細書で規定される）である）を意味し、たとえば、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエ

50

トキシなどである。

【0348】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。

【0349】

「ハロアルキル」および「ハロアリアル」は、それぞれ、アルキルおよびアリアル基であって、1個以上のハロゲン、好ましくは1～5個のハロ原子で置換されているものを意味する。したがって、「ジハロアリアル」、「ジハロアルキル」および「トリハロアリアル」などは、複数のハロゲン（ただし、複数のハロゲンが必ずしも同じものである必要はない）で置換されているアリアルおよびアルキルを言い；したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルは、ジハロアリアルの範囲内である。

10

【0350】

「複素原子」は、O、S、NまたはPを言う。

【0351】

「ヘテロ環」は、安定な3員～15員環置換基であって、炭素原子と、窒素、リン、酸素およびイオウからなる群から選択される1～5個の複素原子とで構成されているものを言う。本発明の目的に関し、該ヘテロ環式置換基は、単環、二環または三環状環構造であってよく、これらは、縮合または架橋環構造、およびスピロ環状構造を含んでもよい。用語「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロアリアル」は、広い用語「ヘテロ環」に包含される基である。ヘテロ環式基中の窒素、リン、炭素またはイオウ原子は、場合によっては、酸化され、種々の酸化状態であってもよい。具体的な例では、基： $-S(O)_{0-2}-$ は、 $-S-$ （スルフィド）、 $-S(O)-$ （スルホキシド）、および $-SO_2-$ （スルホン）を言う。便宜上特に窒素については、これに限定するものではないが、窒素が環芳香族窒素として規定されている場合、特定の例におけるように、明示的に規定していなくても、それらの対応するN-オキシド形態も含むことを意味する。したがって、たとえば、ピリジル環を有する本発明の化合物に関して、対応するピリジル-N-オキシドは、本発明の他の化合物として含まれることを意味する。さらに、窒素環原子は、場合によっては、四級化されていてもよく、該環置換基は、部分的にまたは完全に飽和または芳香族であってもよい。ヘテロ環式基の例として、アゼチジニル、アクリジニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、カルバゾイル、シンノリニル、ジオキサラニル、インドリジニル、ナフチリジニル、パーヒドロアゼピニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラゾイル、テトラヒドロイソキノリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドンイル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、トリアゾリル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、キノリル、イソキノリル、デカヒドロイソキノリル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、ジオキサホスホラニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびテトラヒドロキノリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0352】

「場合によっては置換されたヘテロ環式」は、ヘテロ環式基（本明細書で規定される）であって、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、オキシ（原子価の規則が許す場合）、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アル

50

コキシ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロアリール、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、 $-NR'C(O)R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび $-NHS(O)_2R'$ （式中、 R' は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）から選択される1、2、3、4または5個の基で置換された基を意味する。

【0353】

「ヘテロ脂環式」および「ヘテロシクロアルキル」は、非芳香族ヘテロ環式基（本明細書で規定される）を意味する。「ヘテロ脂環式」または「ヘテロシクロアルキル」は、完全に飽和であってもよく、不飽和を含んでもよいが、芳香族ではない。「ヘテロ脂環式」または「ヘテロシクロアルキル」は、単環、二環（縮合、架橋およびスピロ環構造を含む）でもよい。

【0354】

「場合によっては置換されたヘテロ脂環式」および「場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル」は、それぞれ、ヘテロ脂環およびヘテロシクロアルキル環（それぞれ、本明細書で規定される）であって、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルコキシ、場合によっては置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロアリール、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシ、カルボキシエステル、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、 $-NR'C(O)R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環である）、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノおよび $-NHS(O)_2R'$ （式中、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）から選択された1、2、3、4または5個の基で置換されている。

【0355】

「ヘテロアリール」は、5員～12員の単環状芳香族ヘテロ環（ヘテロ環は本明細書で定義される）または二環ヘテロ環式環構造（ここで、二環構造中の少なくとも1個の環は、芳香族である）を意味し、ここで、単環および二環状環構造中の少なくとも1個の環は、窒素、酸素、リンおよびイオウから選択される1、2、3、4または5個の複素原子を含む。代表的な例として、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルおよびフロピリジニルが挙げられる。縮合、架橋およびスピロ部分も、この規定の範囲内に含まれる。

【0356】

「場合によっては置換されたヘテロアリール」は、ヘテロアリール基（本明細書で規定される）であって、場合によっては、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、低級アルカニル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ（原子価の規則が許す場合）、カルボキシ、カルボキシエステル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、場合によっては置換されたシクロアルキル、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、場合によっては置換されたアリール、 $-C(O)NR'R''$ （式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、水素、アルキル、アリ

10

20

30

40

50

ールまたはヘテロ環式である)、 $-NR' C(O)R''$ (式中、 R' は、水素またはアルキルであり、 R'' は、アルキル、アリールまたはヘテロ環である)、および $-NHS(O)_2 R'$ (式中、 R' は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである) から選択された 1、2、3、4 または 5 個の基で置換された基を意味する。

【0357】

「場合によっては置換されたヘテロ環式アルキル」は、場合によっては置換されたヘテロ環式基 (本明細書で規定される) で置換されたアルキル基を意味する。例として、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、(モルホリン-4-イル)メチル、(ピリジン-4-イル)メチル、2-(オキサゾリン-2-イル)エチル、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ブテニルなどが挙げられる。さらに、ヘテロ環式アルキル基のアルキル部分は、「置換」に関する規定において記載されるように、置換されていてもよい。「低級ヘテロ環式アルキル」は、ヘテロ環式アルキルであって、該基の「アルキル」部分が 1~6 個の炭素を有するヘテロ環式アルキルを意味する。「複素脂環アルキル」または「低級ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロ環式アルキルであって、該基のヘテロ環式部分は非芳香族であるヘテロ環式アルキルを意味し;「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロ環式アルキルであって、該基のヘテロ環式部分は、芳香族環を含むヘテロ環式アルキルを意味する。このような用語は、複数の方法で記載してもよく、たとえば、「低級ヘテロ環式アルキル」および「ヘテロ環式 C_{1-6} アルキル」は、等価の用語である。さらに、簡素化のために、複素環中の環原子 (複素原子を含む) の数は、「 $C_x - C_y$ 」(「 $C_x - C_y$ -ヘテロ環式」および「 $C_x - C_y$ -ヘテロアリール」などのように) と示されてもよく、ここで、 x および y は整数である。したがって、たとえば、 $C_5 - C_{14}$ -ヘテロ環式は、少なくとも 1 個の複素原子を有する 5~14 員環構造であって、5~14 個の環炭素原子を含む構造ではない。

【0358】

「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも 1 個、好ましくは 1、2 または 3 個の水酸基で置換されたアルカニル、アルケニルまたはアルキニルラジカル (本明細書で規定される) を意味するが、ただし、2 個の水酸基が存在する場合、それらは同じ炭素原子上にはない。代表的な例として、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシブチル、3, 4-ジヒドロキシブチルおよび 2-(ヒドロキシメチル)-3-ヒドロキシプロピル、好ましくは、2-ヒドロキシエチル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0359】

「任意の」または「場合によっては」は、順番に記載されている事象または状況が起こるかもしれないし、あるいは起こらないかもしれないことを意味し、該記載は、前記事象または状況が、起こる場合もあるし、起こらない場合もあることを意味する。当業者であれば、1 個以上の任意の置換基を含むとして記載されたいかなる分子に関しても、単に立体的に実用的なおよび/または合成的に実施可能な化合物を含むことを意味することを理解するであろう。「場合によっては置換された」は、この用語で、全ての後続の変更因子を言う。したがって、たとえば、用語「場合によっては置換されたアリール C_{1-8} アルキル」に関して、分子中の「 C_{1-8} アルキル」部分および「アリール」部分は、置換されてもよいし、またはされていなくてもよい。代表的な任意の置換基のリストを、以下、「置換」の定義において挙げる。

【0360】

「飽和架橋環構造」は、芳香族ではない二環または多環構造を言う。該構造は、孤立した不飽和または共役不飽和を含んでもよいが、その核構造の中に芳香族も複素芳香族環も含まない (しかし、核構造上に芳香族置換基を有してもよい)。たとえば、たとえば、ヘキサヒドロフロ [3, 2-b] フラン、2, 3, 3a, 4, 7, 7a-ヘキサヒドロ

10

20

30

40

50

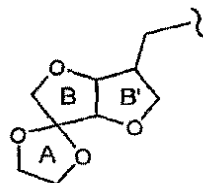
1 H-インデン、7-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンおよび 1, 2, 3, 4, 4 a, 5, 8, 8 a-オクタヒドロ-ナフタリンは、全て、「飽和架橋環構造」の分類に含まれる。

【0361】

「スピロシクリル」または「スピロ環状環」は、他の環の特定の環炭素から派生する環を言う。たとえば、以下に示すように、飽和架橋環構造（環 B および B'）の環原子（ただし、橋頭原子ではない）は、飽和架橋環構造とそれに結合するスピロ環（環 A）との間の原子を共有することができる。スピロ環は、炭素環またはヘテロ脂環構造であってもよい。

【0362】

【化57】



10

「置換」アルキル、アルキレン、アルキリデンおよびアルキリジンは、それぞれ、アルキル、アルキレン、アルキリデンおよびアルキリジンであって、1 個以上（たとえば約 5 個まで、他の例では約 3 個まで）の水素原子が、ハロ、場合によっては置換されたアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、場合によっては置換されたヘテロ環式、アルキレンジオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ）、アミジノ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、カルボキシ、カルボキシエステル、アルキルカルボニルオキシ、カルバミル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ベンジルオキシカルボニルアミノ（C B Z-アミノ）、シアノ、アシル、ニトロ、S (O)_{n-1} R'（式中、n-1 は、0、1 または 2 であり、R' は、アルキル、置換アルキル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、または場合によっては置換されたヘテロアリールである）、オキソ、アシルアミノおよびスルホンアミドから独立して選択された置換基によって置き換えられたものを言う。

20

【0363】

「スルホンアミド」は、-N R S O₂ R' または -S O₂ N R R' ' 基であって、式中、R は、水素または低級アルキルであり、R' は、低級アルカニル、低級アルケニル、場合によっては置換されたアリール、場合によっては置換されたヘテロシクロアルキル、場合によっては置換されたシクロアルキルまたは場合によっては置換されたヘテロアリールであり、R' ' は、水素または R' である基を意味する。

30

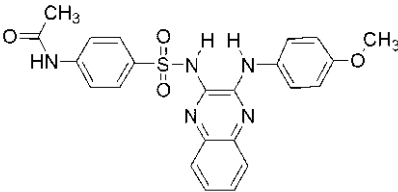
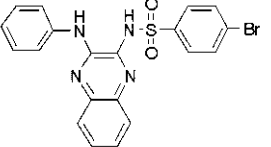
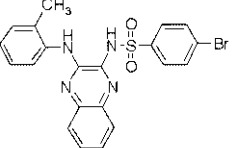
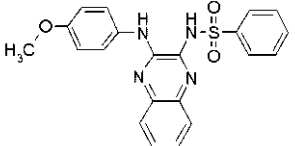
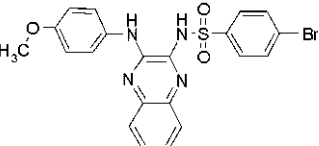
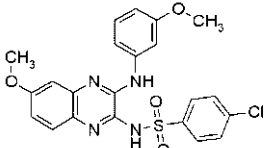
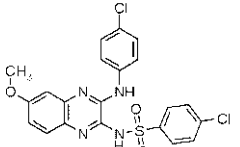
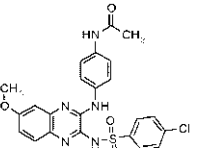
【0364】

セクション I I I の代表的な化合物を以下に示す。これらの例は、単なる説明的なものであり、どのような方法でも本発明の範囲を限定するものではない。本発明の化合物は、国際純正応用化学連合（I U P A C）、国際生化学分子生物学連合（I U B M B）、およびケミカルアブストラクトサービス（C A S）により承認された命名法規則の系統的な適用に従って命名されている。

40

【0365】

【化 5 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
1		<i>N</i> -(4-[[3-[[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}フェニル) アセトアミド
2		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド
3		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
4		<i>N</i> -(3-[[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
5		4-ブロモ- <i>N</i> -(3-[[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
6		4-クロロ- <i>N</i> -[6-(メチルオキシ)-3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
7		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-(メチルオキシ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
8		<i>N</i> -(4-[[3-[[4-(クロロフェニル)スルホニル]アミノ]-7-(メチルオキシ)キノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル) アセトアミド

【 0 3 6 6】

10

20

30

40

50

【化 5 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
9		4-クロロ-N-[6-(メチルオキシ)-3-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
10		N-[4-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]フェニル]アセトアミド
11		N-(3-[(4-(エチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
12		N-[3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
13		N-(3-[(3-(ジメチルアミノ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
14		N-(3-[(4-(エチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
15		4-メチル-N-(3-[(4-(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
16		4-メチル-N-[6-メチル-3-[(4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
17		N-[3-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

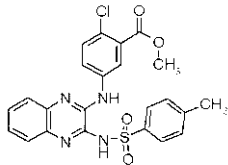
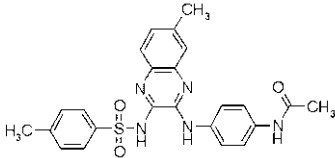
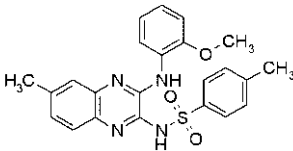
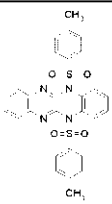
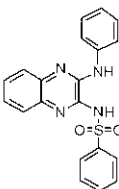
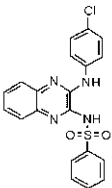
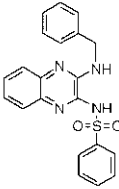
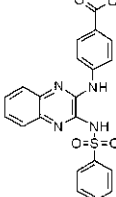
【 0 3 6 7 】

【化 6 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
18		4-メチル-N-(3-モルホリン-4-イルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
19		N-[3-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
20		4-クロロ-N-[3-(ナフタレン-2-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
21		N-[3-[(3-アミノフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
22		N-(3-[[4-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
23		4-クロロ-N-[3-[(4-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
24		4-クロロ-N-[3-[(4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
25		4-クロロ-N-[3-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
26		メチル 4-[[3-[[4-(クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]ベンゾエート

【 0 3 6 8 】

【化 6 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
27		メチル 2-クロロ-5-[(3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル) アミノ]ベンゾエート
28		<i>N</i> -[4-[(7-メチル-3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル) アミノ]フェニル]アセトアミド
29		4-メチル- <i>N</i> -(6-メチル-3-[[2-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
30		5,12-ビス[(4-メチルフェニル)スルホニル]-5,12-ジヒドロキノキサリノ[2,3- <i>b</i>]キノキサリン
31		<i>N</i> -[3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
32		<i>N</i> -[3-[(4-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
33		<i>N</i> -[3-[(フェニルメチル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
34		4-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸

【 0 3 6 9 】

【化 6 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
35		3-((3-((フェニルスルホニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド
36		<i>N</i> -[3-((1,5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
37		<i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> ベンズイミダゾール-1-イル)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
38		<i>N</i> -[3-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
39		<i>N</i> -[3-(ナフタレン-2-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
40		<i>N</i> -[3-((4-ヒドロキシフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
41		<i>N</i> -[3-((4-(アミノスルホニル)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

10

20

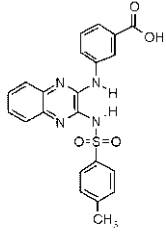
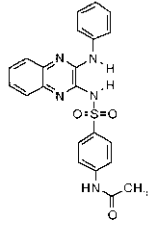
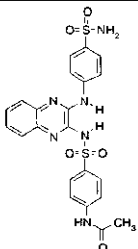
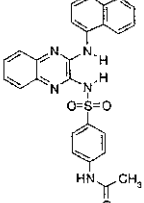
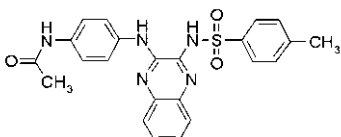
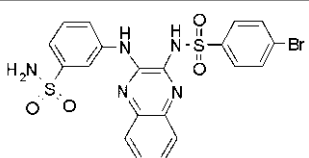
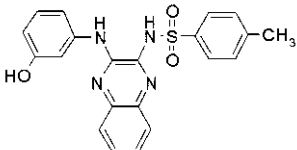
30

40

【 0 3 7 0 】

50

【化 6 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
42		3-[[3-[[[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]安息香酸
43		<i>N</i> -[4-[[[3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
44		<i>N</i> -[4-[[[3-[[4-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
45		<i>N</i> -[4-[[[3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
46		<i>N</i> -[4-[[[3-[[[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル]アセトアミド
47		<i>N</i> -(3-[[3-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-ブロモベンゼンスルホンアミド
48		<i>N</i> -[3-[[3-(ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

10

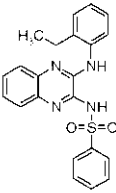
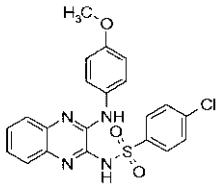
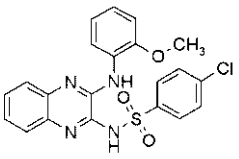
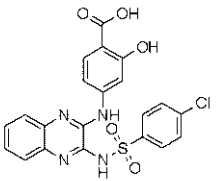
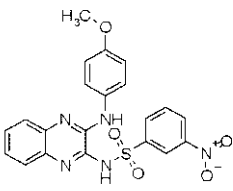
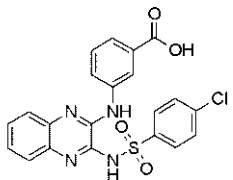
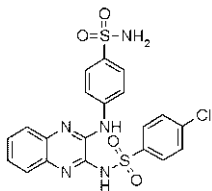
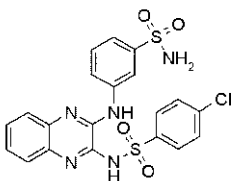
20

30

40

【 0 3 7 1】

【化 6 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
49		<i>N</i> -[3-[(2-エチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
50		4-クロロ- <i>N</i> -(3-[[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
51		4-クロロ- <i>N</i> -(3-[[2-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
52		4-[[3-[[4-(クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
53		<i>N</i> -(3-[[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
54		3-[[3-[[4-(クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
55		<i>N</i> -(3-[[4-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド
56		<i>N</i> -(3-[[3-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド

【 0 3 7 2 】

10

20

30

40

50

【化 6 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
57		<i>N</i> -[3-(ナフタレン-2-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド
58		<i>N</i> -(3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
59		<i>N</i> -[3-[(4-ブロモフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
60		3-[[3-[[4-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
61		4-ニトロ- <i>N</i> -[3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
62		4-クロロ- <i>N</i> -[3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
63		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
64		4-[[3-[[4-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸

10

20

30

40

【 0 3 7 3 】

50

【化 6 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
65		<i>N</i> -[3-(ナフタレン-2-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
66		4-メチル- <i>N</i> -(3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
67		<i>N</i> -(3-[[3-クロロ-4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
68		<i>N</i> -[3-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
69		メチル 2-クロロ-5-({3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル}アミノ)ベンゾエート
70		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
71		4-メチル- <i>N</i> -[6-メチル-3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

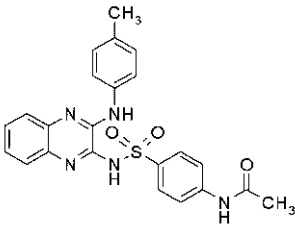
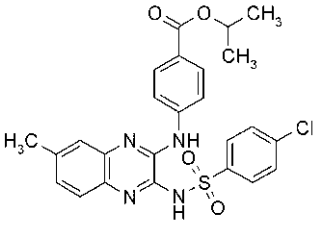
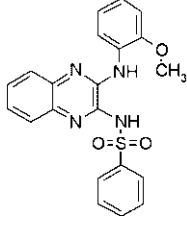
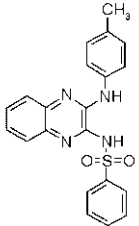
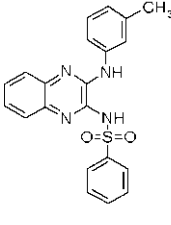
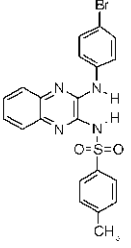
30

40

【 0 3 7 4】

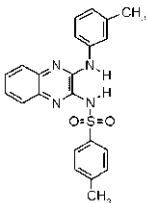
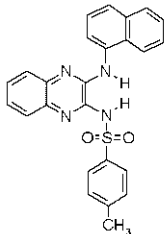
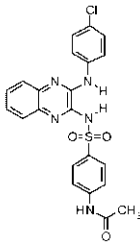
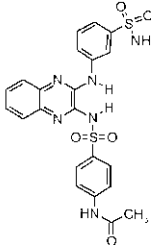
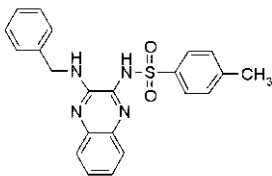
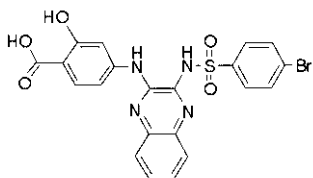
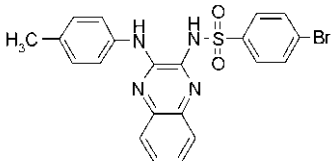
50

【化 6 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
72		<i>N</i> -[4-[[3-[(4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル}アセトアミド
73		1-メチルエチル 4-[[3-[[4-クロロフェニル]スルホニル]アミノ]-7-メチルキノキサリン-2-イル]アミノ]ベンゾエート
74		<i>N</i> -(3-[[2-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
75		<i>N</i> -[3-[(4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
76		<i>N</i> -[3-[(3-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
77		<i>N</i> -[3-[(4-ブロモフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【 0 3 7 5】

【化 6 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
78		4-メチル-N-[3-[(3-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
79		4-メチル-N-[3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
80		N-[4-[(3-[(4-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
81		N-(4-[(3-[(3-(アミノスルホニル)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド
82		4-メチル-N-[3-[(フェニルメチル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
83		4-[(3-[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
84		4-ブロモ-N-[3-[(4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

50

【化 6 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
85		4-ブロモ-N-[3-[(3-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
86		N-[4-[(3-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
87		4-ブロモ-N-[3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
88		N-(3-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
89		4-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
90		3-[(3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
91		N-[3-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
92		4-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 7 7 】

【化 7 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
93		<i>N</i> -[3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
94		<i>N</i> -(3-[[3-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
95		<i>N</i> -[3-[(4-ブロモフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド
96		4-クロロ- <i>N</i> -[3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
97		<i>N</i> -[4-[[3-[(フェニルメチル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
98		<i>N</i> -[4-[[3-(ブチルアミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド

10

20

30

40

【 0 3 7 8】

50

【化 7 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
99		<i>N</i> -[3-(ブチルアミノ)キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
100		<i>N</i> -[3-(シクロヘキシルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
101		1-(フェニルスルホニル)-3-[4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン
102		1-(フェニルスルホニル)-3-[4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン
103		2,5-ジクロロ- <i>N</i> -[3-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2 <i>H</i>)-イル)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
104		エチル 2-[(3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート

10

20

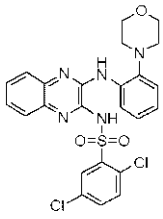
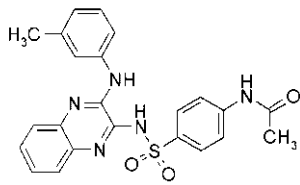
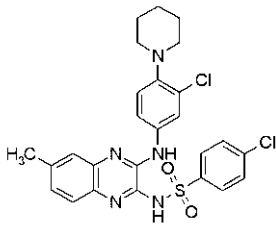
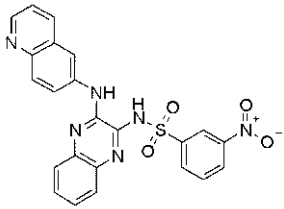
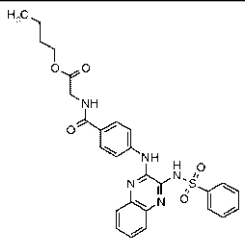
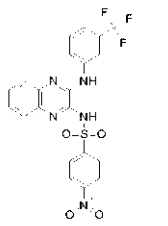
30

40

【 0 3 7 9 】

50

【化 7 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
105		2,5-ジクロロ-N-[3-[(2-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
106		N-[4-[[[3-[(3-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
107		4-クロロ-N-[3-[(3-クロロ-4-ピペリジン-1-イルフェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
108		3-ニトロ-N-[3-(キノリン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
109		ブチル N-[4-[[[3-(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル]カルボニルグリシネート
110		4-ニトロ-N-[3-[[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 3 8 0 】

50

【化 7 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
111		<i>N</i> -[4-({3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル}アミノ)フェニル]アセトアミド
112		<i>N</i> -[3-[(3-[[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル]アセトアミド
113		エチル 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-[4-[(3-[[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル]プロパノエート
114		<i>N</i> -[3-[(4-[[2,6-ジメチルピリミジン-4-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
115		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
116		4-クロロ- <i>N</i> -(6-メチル-3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
117		ブチル 4-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ)-7-メチルキノキサリン-2-イル]アミノ]ベンゾエート

【 0 3 8 1】

【化 7 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
118		4-クロロ-N-[3-[(3-クロロ-4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
119		1-メチルエチル 4-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ]ベンゾエート
120		N-[3-[(2,5-ジメチルフェニル)アミノ]-6-ニトロキノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
121		N-[3-(シクロヘキシルアミノ)-6-ニトロキノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
122		N-[3-[(2,4-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
123		N-[3-[(4-(エチルオキシ)フェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
124		3-[(3-[(4-[(ヒドロキシ(オキシド)アミノ]フェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]安息香酸

10

20

30

40

【 0 3 8 2】

50

【化 7 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
125		<i>N</i> -[[4-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]フェニル]カルボニル}グリシン
126		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(2-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル}アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
127		<i>N</i> -[3-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ)-7-メチルキノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル}アセトアミド
128		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(3,5-ジメチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-イル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
129		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(4'-ニトロビフェニル-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
130		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(2-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
131		<i>N</i> -[3-[(4-ブチルフェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド

【 0 3 8 3 】

【化 7 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
132		<i>N</i> -[4-[(3-[[4-クロロフェニル]スルホニル]アミノ)-7-メチルキノキサリン-2-イル)アミノ]フェニル]アセトアミド
133		4-クロロ- <i>N</i> -[6-メチル-3-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
134		プロピル 4-[(3-[[4-クロロフェニル]スルホニル]アミノ)-7-メチルキノキサリン-2-イル)アミノ]ベンゾエート
135		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
136		<i>N</i> -[4-[(3-(ナフタレン-2-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
137		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
138		2-ヒドロキシ-4-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸

【 0 3 8 4】

10

20

30

40

50

【化 7 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
139		<i>N</i> -(3-[[3-(アミノスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
140		4-[[3-[[3-(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]安息香酸
141		<i>N</i> -(3-[[3-(ブチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
142		<i>N</i> -(3-[[4-(4-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
143		4-[[3-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸
144		<i>N</i> -(3-[[4-(ブチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド

【 0 3 8 5】

【化 7 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
145		<i>N</i> -[3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド
146		4-[[3-[[4-ブロモフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
147		<i>N</i> -[4-[[3-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル}アセトアミド
148		3-[[3-[[4-ブロモフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
149		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[[3-(ブチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
150		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
151		4-メチル- <i>N</i> -[3-[[4'-ニトロビフェニル-3-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 8 6 】

10

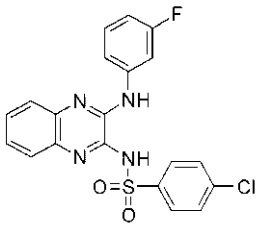
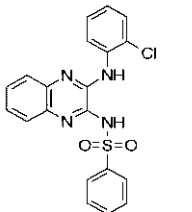
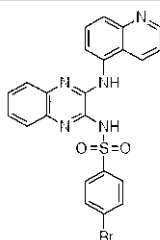
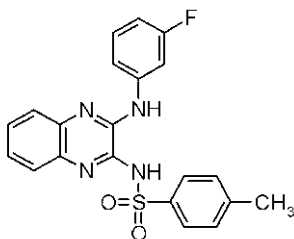
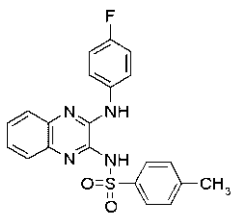
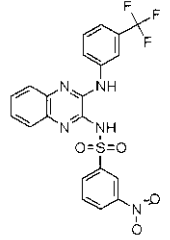
20

30

40

50

【化 7 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
152		4-クロロ-N-[3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
153		N-[3-[(2-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
154		4-ブロモ-N-[3-(キノリン-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
155		N-[3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
156		N-[3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
157		3-ニトロ-N-[3-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

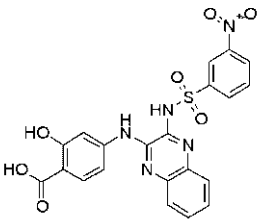
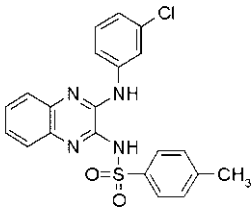
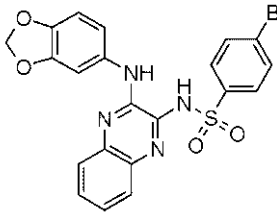
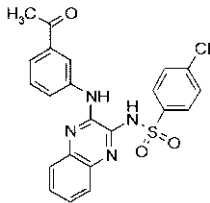
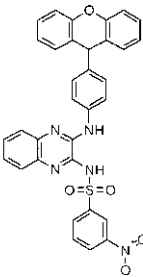
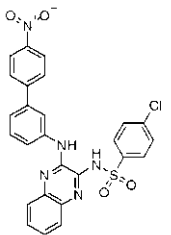
30

40

【 0 3 8 7 】

50

【化 8 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
158		2-ヒドロキシ-4-[(3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
159		<i>N</i> -[3-[(3-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
160		<i>N</i> -[3-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-ブロモベンゼンスルホンアミド
161		<i>N</i> -[3-[(3-アセチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
162		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-[(4-(9 <i>H</i> -キサンテン-9-イル)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
163		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(4'-ニトロビフェニル-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 8 8 】

10

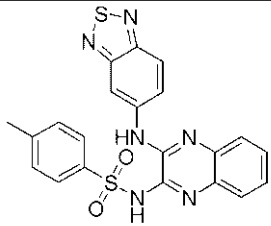
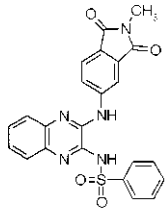
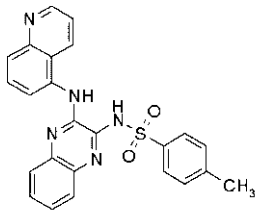
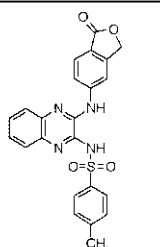
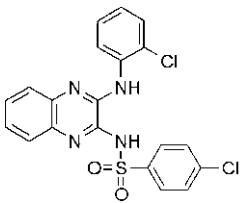
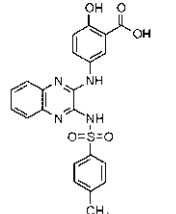
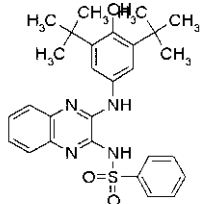
20

30

40

50

【化 8 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
164		<i>N</i> -[3-(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-4- <i>t</i> -オールイルスルホンアミド
165		<i>N</i> -[3-[(2-メチル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イソインドール-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
166		4-メチル- <i>N</i> -[3-(キノリン-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
167		4-メチル- <i>N</i> -[3-[(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
168		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(2-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
169		2-ヒドロキシ-5-[(3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
170		<i>N</i> -[3-[(3,5-ビス(1,1-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 3 8 9 】

50

【化 8 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
171		<i>N</i> -[3-({2-[(トリフルオロメチル)チオ]フェニル}アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
172		<i>N</i> -[4-({[3-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセトアミド
173		<i>N</i> -[3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
174		<i>N</i> -(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
175		<i>N</i> -[3-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
176		<i>N</i> -[4-({[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセトアミド
177		4-クロロ- <i>N</i> -[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 9 0 】

10

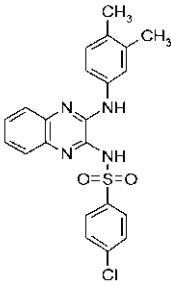
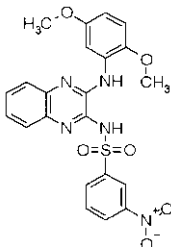
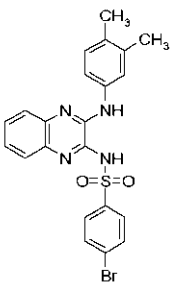
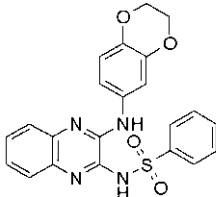
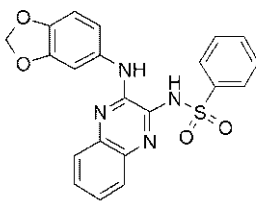
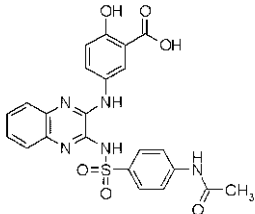
20

30

40

50

【化 8 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
178		4-クロロ-N-[3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
179		N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
180		4-ブロモ-N-[3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
181		N-[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
182		N-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
183		5-[[3-[[[4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸

【 0 3 9 1】

10

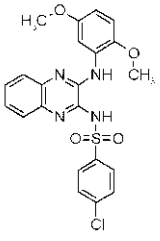
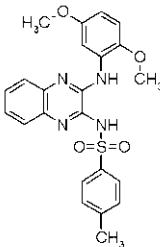
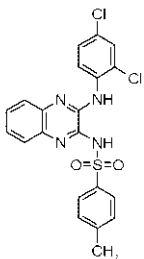
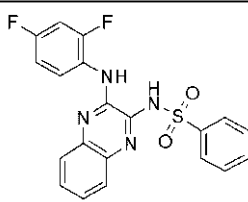
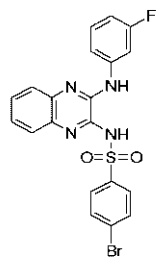
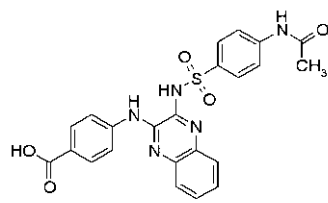
20

30

40

50

【化 8 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
184		<i>N</i> -(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド
185		<i>N</i> -(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
186		<i>N</i> -[3-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
187		<i>N</i> -[3-[(2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
188		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
189		4-[[3-[[[4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]安息香酸

10

20

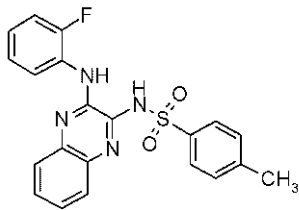
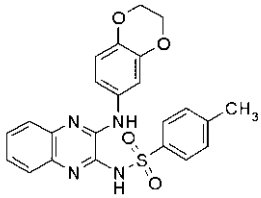
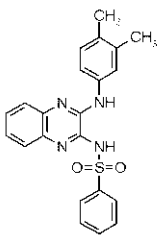
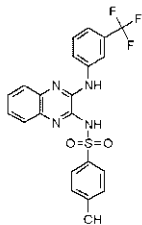
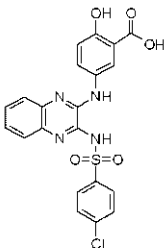
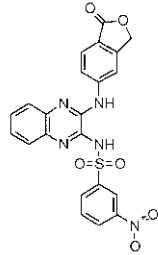
30

40

【 0 3 9 2】

50

【化 8 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
190		<i>N</i> -[3-[(2-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
191		<i>N</i> -[3-[(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
192		<i>N</i> -[3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
193		4-メチル- <i>N</i> -[3-[(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
194		5-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸
195		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-[(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

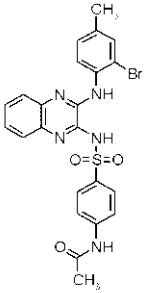
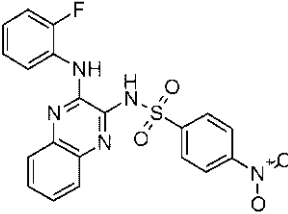
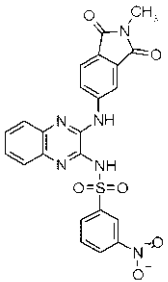
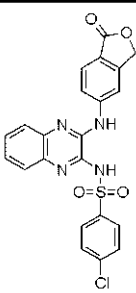
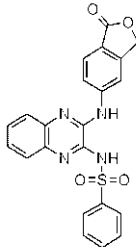
30

40

【 0 3 9 3 】

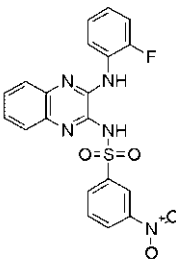
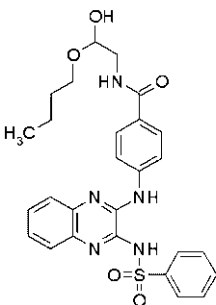
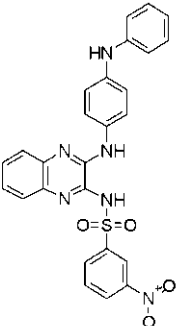
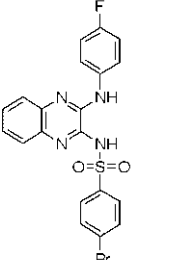
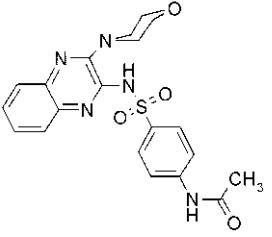
50

【化 8 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
196		<i>N</i> -[4-[[3-[(2-ブロモ-4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
197		<i>N</i> -[3-[(2-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-ニトロベンゼンスルホンアミド
198		<i>N</i> -[3-[(2-メチル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イソインドール-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
199		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
200		<i>N</i> -[3-[(1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 3 9 4】

【化 8 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
201		<i>N</i> -[3-[(2-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
202		<i>N</i> -[2-(ブチルオキシ)-2-ヒドロキシエチル]-4-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]ベンズアミド
203		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-[(4-(フェニルアミノ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
204		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
205		<i>N</i> -(4-[(3-モルホリン-4-イルキノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)アセトアミド

【 0 3 9 5】

【化 8 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
206		4-メチル-N-[3-((2-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
207		N-[4-((3-[2-(メチルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン-1-イル]スルホニル)フェニル]アセトアミド
208		4-(3-((4-(アセチルアミノ)フェニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン-1-イル)安息香酸
209		1-ナフタレン-2-イル-3-((3-ニトロフェニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン
210		N-[4-((3-[4-(メチルオキシ)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン-1-イル]スルホニル)フェニル]アセトアミド
211		1-(3-メチルフェニル)-3-((4-メチルフェニル)スルホニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン

10

20

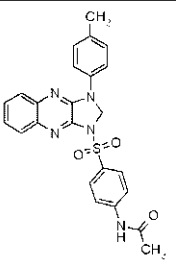
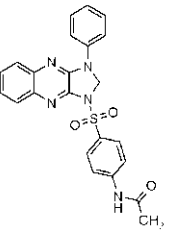
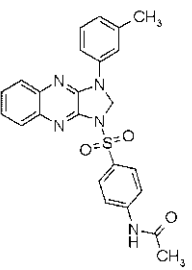
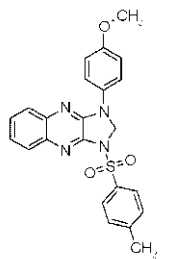
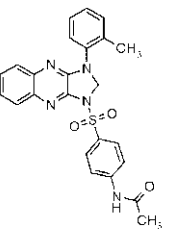
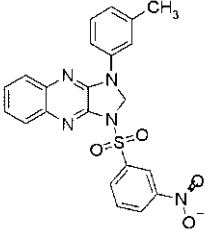
30

40

【 0 3 9 6 】

50

【化 8 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
212		<i>N</i> -(4-[[3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン-1-イル]スルホニル]フェニル)アセトアミド
213		<i>N</i> -[4-[[3-フェニル-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン-1-イル]スルホニル]フェニル]アセトアミド
214		<i>N</i> -(4-[[3-(3-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン-1-イル]スルホニル]フェニル)アセトアミド
215		1-[4-(メチルオキシ)フェニル]-3-[[4-メチルフェニル]スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン
216		<i>N</i> -(4-[[3-(2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン-1-イル]スルホニル]フェニル)アセトアミド
217		1-(3-メチルフェニル)-3-[[3-ニトロフェニル]スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン

【 0 3 9 7 】

10

20

30

40

50

【化 9 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
218		1-(4-メチルフェニル)-3-[[3-ニトロフェニル]スルホニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン
219		<i>N</i> -[3-[(4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-(1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イル)ベンゼンスルホンアミド
220		<i>N</i> -(3-[[2-(エチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
221		<i>N</i> -[4-[[3-[(4-エチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
222		4-ブロモ- <i>N</i> -(3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
223		<i>N</i> -(4-[[3-[[4-(エチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド

【 0 3 9 8】

【化 9 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
224		<i>N</i> -(4-[[3-[(2-エチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド
225		<i>N</i> -(4-[[3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド
226		<i>N</i> -(4-[[3-[[2-(エチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド
227		<i>N</i> -(3-[[4-(ニトロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
228		4-(エチルオキシ)- <i>N</i> -(3-[[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
229		<i>N</i> -(4-[[3-(ピペリジン-1-イル)キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド

10

20

30

40

【 0 3 9 9 】

50

【化 9 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
230		<i>N</i> -シアノ- <i>N</i> -(3-ピペリジン-1-イルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
231		メチル <i>N</i> -アセチル- <i>N</i> -[4-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]フェニル]-β-アラニネート
232		メチル <i>N</i> -アセチル- <i>N</i> -[4-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]フェニル-β-アラニネート
233		<i>N</i> -[3-[(3-クロロ-5-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
234		<i>N</i> -[3-[(3-アセチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
235		<i>N</i> -[4-(メチルオキシ)フェニル]-4-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]ベンズアミド

【 0 4 0 0 】

10

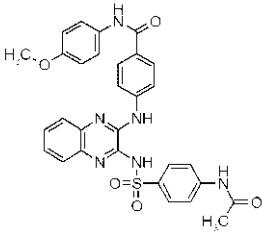
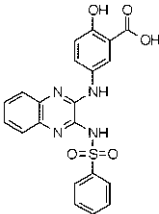
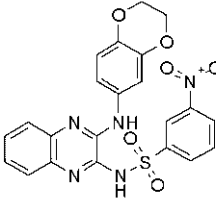
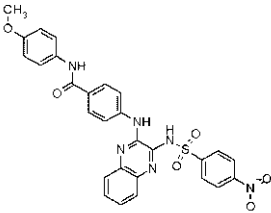
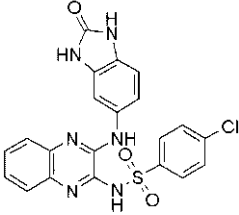
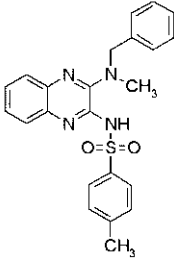
20

30

40

50

【化 9 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
236		4-[[3-[[[4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]- <i>N</i> -[4-(メチルオキシ)フェニル]ベンズアミド
237		2-ヒドロキシ-5-[[3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]安息香酸
238		<i>N</i> -[3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
239		<i>N</i> -[4-(メチルオキシ)フェニル]-4-[[3-[[[4-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]ベンズアミド
240		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -ベンズイミダゾール-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
241		4-メチル- <i>N</i> -[3-[メチル(フェニルメチル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

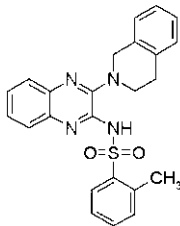
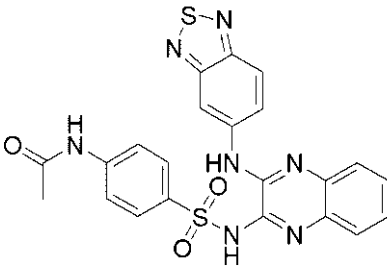
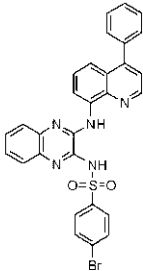
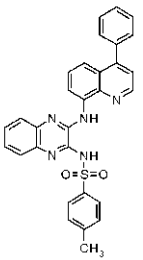
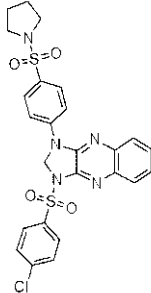
30

40

【 0 4 0 1】

50

【化 9 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
242		<i>N</i> -[3-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1 <i>H</i>)-イル)キノキサリン-2-イル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド
243		<i>N</i> -[4-({[3-(2,1,3-ベンゾチアゾール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]アミノ}スルホニル)フェニル]アセトアミド
244		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(4-フェニルキノリン-8-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
245		4-メチル- <i>N</i> -[3-[(4-フェニルキノリン-8-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル}ベンゼンスルホンアミド
246		1-[(4-クロロフェニル)スルホニル]-3-[4-(ピロリジン-1-イルスルホニル)フェニル]-2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ[4,5- <i>b</i>]キノキサリン

10

20

30

40

【 0 4 0 2】

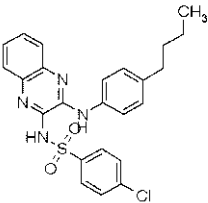
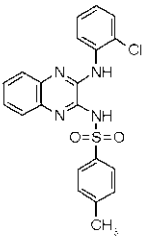
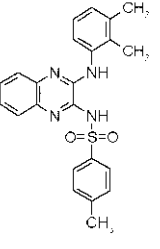
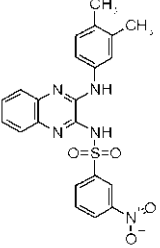
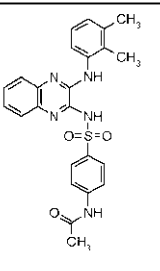
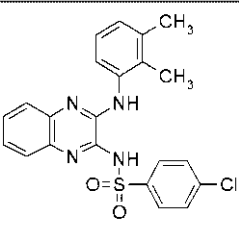
50

【化 9 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
247		1-(4-モルホリン-4-イルフェニル)-3-(フェニルスルホニル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]キノキサリン
248		メチル 4,5-ジメチル-2-((3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ)チオフェン-3-カルボキシレート
249		エチル 6-メチル-2-[(3-[(2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
250		エチル 2-[(3-((4-(アセチルアミノ)フェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-6-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
251		エチル 6-メチル-2-[(3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
252		プロピル 4-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]ベンゾエート

【 0 4 0 3 】

【化 9 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
253		<i>N</i> -[3-[(4-ブチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
254		<i>N</i> -[3-[(2-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
255		<i>N</i> -[3-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
256		<i>N</i> -[3-[(3,4-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
257		<i>N</i> -[4-[[3-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル]アセトアミド
258		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 0 4】

50

【化 9 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
259		3-ニトロ-N-(3-[[3,4,5-トリス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
260		4-クロロ-N-(3-[[2,4-ジクロロフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
261		N-(3-[[2,3-ジメチルフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
262		N-(4-[[3-[[3,4-ジメチルフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)フェニル}アセトアミド
263		エチル 2-[[3-[[4-クロロフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート
264		4-クロロ-N-(3-[[4-クロロ-3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 0 5】

10

20

30

40

50

【化 9 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
265		エチル 2-[(3-[(2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
266		4-ブromo-N-[3-[(2,4-ジクロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
267		エチル 5-エチル-2-[(3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]チオフェン-3-カルボキシレート
268		N-[3-[(3-(モルホリン-4-イル)スルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
269		エチル 2-[(3-[(4-ブromoフェニル)スルホニル]アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
270		4-メチル-N-[3-[(ピペリジン-1-イル)スルホニル]フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
271		4-クロロ-N-[3-[(4-(モルホリン-4-イル)スルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 0 6 】

50

【化 9 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
272		4-クロロ-N-(3-[[3-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
273		4-メチル-N-[3-(キノリン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
274		N-(3-[[3-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
275		N-(3-[[4-(フェニルアミノ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
276		N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-ブロモベンゼンスルホンアミド
277		エチル 2-[[3-[[3-(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート
278		N-(3-[[4'-ニトロビフェニル-4-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 0 7 】

10

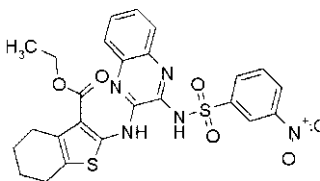
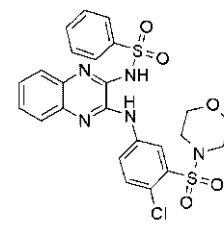
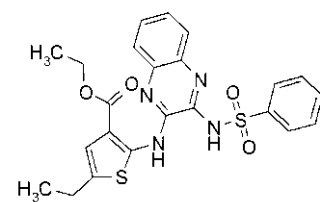
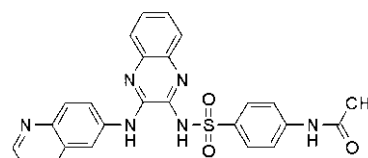
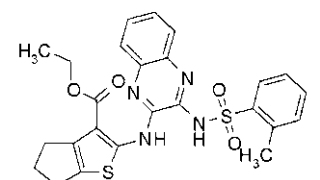
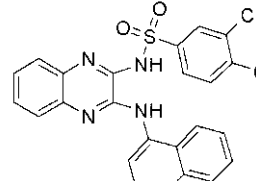
20

30

40

50

【化 1 0 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
279		エチル 2-[(3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
280		<i>N</i> -(3-[(4-クロロ-3-(モルホリン-4-イル)スルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
281		エチル 5-エチル-2-[(3-[(フェニルスルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]チオフェン-3-カルボキシレート
282		<i>N</i> -[4-[(3-(キノリン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
283		エチル 2-[(3-[(2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]-5,6-ジヒドロ-4 <i>H</i> -シクロペンタ[b]チオフェン-3-カルボキシレート
284		3,4-ジクロロ- <i>N</i> -[3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 0 8】

10

20

30

40

50

【化 1 0 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
285		エチル 2-[[3-[[4-(アセチルアミノ)-3,5-ジブロモフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボキシレート
286		エチル 2-[[3-[[2-クロロ-5-ニトロフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボキシレート
287		<i>N</i> -[3-[[3-フルオロフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
288		<i>N</i> -[3-[[4-(モルホリン-4-イルスルホニル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
289		エチル 2-[[3-[[4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフエン-3-カルボキシレート
290		エチル 2-[[3-[[4-クロロフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ-5-エチルチオフエン-3-カルボキシレート
291		<i>N,N</i> -ジエチル-4-[[3-[[4-メチルフェニル]スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 0 9】

50

【化 1 0 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
292		エチル 2-[[3-([4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ-5-エチルチオフェン-3-カルボキシレート
293		N-[3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
294		エチル 2-([3-([4-クロロフェニル]スルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
295		エチル 2-([3-([フェニルスルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフェン-3-カルボキシレート
296		N-[4-(メチルオキシ)フェニル]-4-([3-([3-ニトロフェニル]スルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]ベンズアミド
297		N-[3-([4-([4-アミノフェニル]オキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド
298		N-[4-([3-([4-([4-アミノフェニル]オキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル]アセトアミド

10

20

30

40

【 0 4 1 0】

50

【化 1 0 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
299		(2E)-3-{3-[[3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ}フェニル}プロプ-2-エン酸
300		<i>N</i> -[3-[(9-エチル-9 <i>H</i> -カルバゾール-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
301		<i>N</i> -[3-[(4-[(4-アミノフェニル)オキシ]フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
302		4-[(3-[(4-クロロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]- <i>N</i> -[4-(メチルオキシ)フェニル]ベンズアミド
303		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(9-エチル-9 <i>H</i> -カルバゾール-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
304		<i>N</i> -[3-[(9-エチル-9 <i>H</i> -カルバゾール-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 1 1】

50

【化 1 0 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
305		<i>N</i> -[3-[(2-ヨードフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
306		<i>N</i> -[3-[(1-フェニルエチル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
307		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(4-ブロモフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
308		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-[(4-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
309		4-ブロモ- <i>N</i> -[3-(ナフタレン-2-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
310		<i>N</i> -[3-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
311		4-クロロ- <i>N</i> -[3-[(2-ヨードフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
312		<i>N</i> -[3-[[4-(oct イルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 1 2】

10

20

30

40

50

【化 1 0 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
313		<i>N</i> -[3-((2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
314		<i>N</i> -[3-((2-ブロモ-4-メチルフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
315		<i>N</i> -[3-((4-((3-アミノフェニル)スルホニル)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル]-4-クロロベンゼンスルホンアミド
316		<i>N</i> -[3-((2-((ジフルオロメチル)オキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
317		8-((3-((4-メチルフェニル)スルホニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)キノリン-2-カルボン酸
318		エチル 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-((4-((3-((3-ニトロフェニル)スルホニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパノエート

10

20

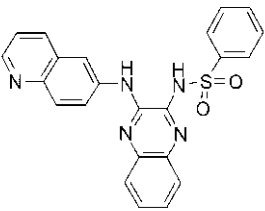
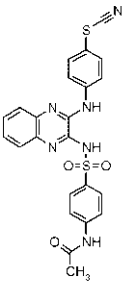
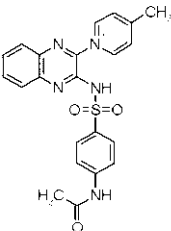
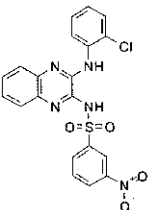
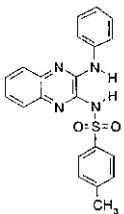
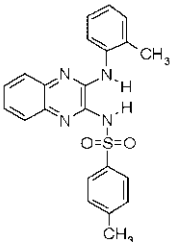
30

40

【 0 4 1 3】

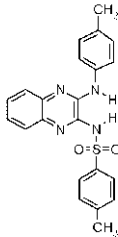
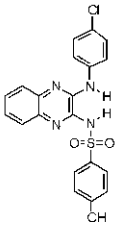
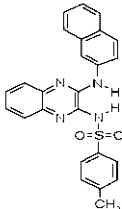
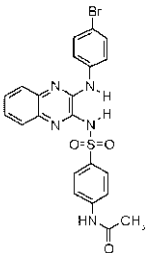
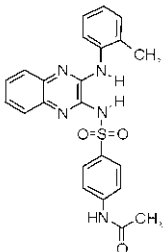
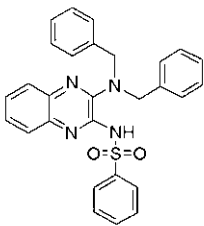
50

【化 1 0 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
319		<i>N</i> -[3-(キノリン-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
320		4-[[3-([4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]フェニル チオシアネート
321		1-[3-([4-(アセチルアミノ)フェニル]スルホニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルピリジニウム
322		<i>N</i> -[3-[(2-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
323		4-メチル- <i>N</i> -[3-(フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
324		4-メチル- <i>N</i> -[3-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 1 4】

【化 1 0 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
325		4-メチル-N-[3-[(4-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
326		N-[3-[(4-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド
327		4-メチル-N-[3-(ナフタレン-2-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
328		N-[4-[[3-[(4-ブロモフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
329		N-[4-[[3-[(2-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アセトアミド
330		N-[3-[ビス(フェニルメチル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 1 5】

50

【化 1 0 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
331		<i>N</i> -(3-ピペリジン-1-イルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
332		4-[(3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
333		2-ヒドロキシ-4-[(3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]安息香酸
334		4-ブロモ- <i>N</i> -(3-[(2-(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
335		4-メチル- <i>N</i> -(3-ピペリジン-1-イルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
336		<i>N</i> -(3-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
337		<i>N</i> -(3-(ナフタレン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
338		3-メチル-1-(3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ピリジニウム

10

20

30

40

【 0 4 1 6】

50

【化 1 0 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
339		<i>N</i> -(3-((3-((4-クロロフェニル)スルホニル)アミノ)-7-(メチルオキシ)キノキサリン-2-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド
340		<i>N</i> -(3-((3-((4-クロロフェニル)スルホニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)フェニル)アセトアミド
341		<i>N</i> -(3-((4-ブロモフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド
342		<i>N</i> -(3-((2,4-ジメチルフェニル)アミノ)-6-メチルキノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
343		<i>N</i> -(3-((3,4-ジメチルフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
344		<i>N</i> -(3-((2,5-ジメチルフェニル)アミノ)-6-メチルキノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
345		エチル 4-((3-((4-クロロフェニル)スルホニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)ベンゾエート
346		4-クロロ- <i>N</i> -(3-((4-エチルフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 1 7】

50

【化 1 1 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
347		4-クロロ-N-(6-メチル-3-[[4-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
348		4-クロロ-N-[3-[(4-クロロフェニル)アミノ]-6-メチルキノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
349		N-(3-[[4-クロロ-2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
350		N-[3-({2-[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]エチル}アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
351		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
352		N-(3-[[3,4,5-トリス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 1 8】

50

【化 1 1 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
353		<i>N</i> -[3-({3-[(フェニルメチル)オキシ]フェニル}アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
354		<i>N</i> -(3-[[3-(フェニルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
355		<i>N</i> -[3-(ピペリジン-1-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
356		<i>N</i> -[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
357		<i>N</i> -[3-[4-(フェニルメチル)ピペリジン-1-イル]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
358		<i>N</i> -[3-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
359		<i>N</i> -[3-[[3-(メチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

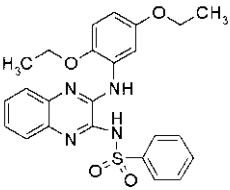
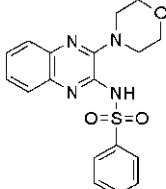
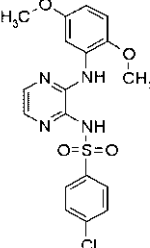
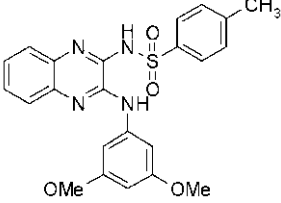
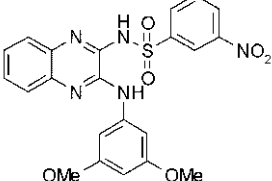
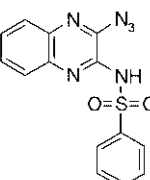
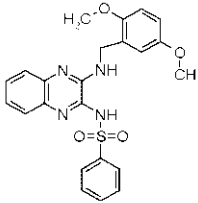
30

40

【 0 4 1 9】

50

【化 1 1 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
360		<i>N</i> -(3-[[2,5-ビス(エチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
361		<i>N</i> -(3-モルホリン-4-イルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
362		<i>N</i> -(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]ピラジン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド
363		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド
364		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
365		<i>N</i> -(3-アジドキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
366		<i>N</i> -[3-([2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]メチル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

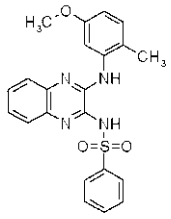
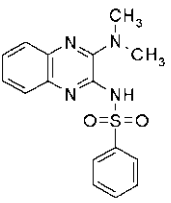
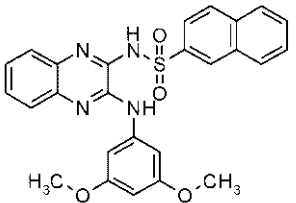
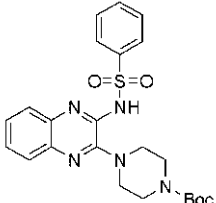
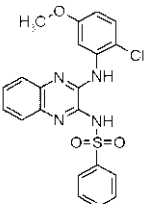
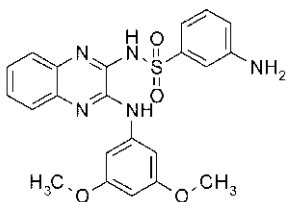
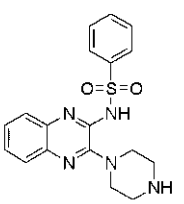
30

40

【 0 4 2 0】

50

【化 1 1 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
367		<i>N</i> -(3-[[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
368		<i>N</i> -[3-(ジメチルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
369		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ナフタレン-2-スルホンアミド
370		4-(3-ベンゼンスルホニルアミノ-キノキサリン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
371		<i>N</i> -[3-(2-クロロ-5-メトキシ-フェニルアミノ)-キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
372		3-アミノ- <i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
373		<i>N</i> -(3-ピペラジン-1-イルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 2 1】

10

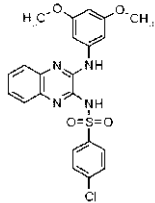
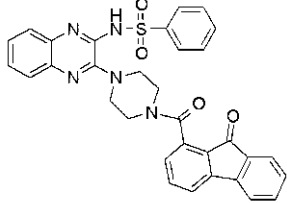
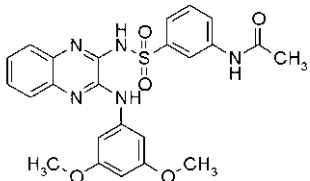
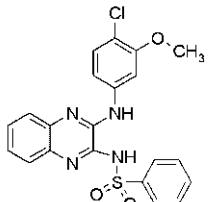
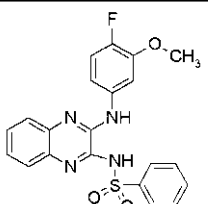
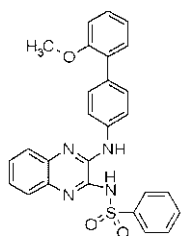
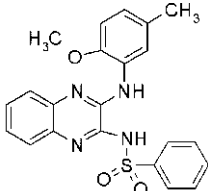
20

30

40

50

【化 1 1 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
374		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド
375		<i>N</i> -(3-[4-[(9-オキソ-9Hフルオレン-1-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
376		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}フェニル)アセトアミド
377		<i>N</i> -(3-[[4-クロロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
378		<i>N</i> -(3-[[4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
379		<i>N</i> -(3-[[2'-(メチルオキシ)ビフェニル-4-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
380		<i>N</i> -(3-[[5-メチル-2-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 2 2】

10

20

30

40

50

【化 1 1 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
381		3-アミノ-N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
382		N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-6,7-ジメチルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
383		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-ブロモベンゼンスルホンアミド
384		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
385		N-(3-[[5-クロロ-2-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
386		N-(3-[[2-(メチルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
387		N-(3-[[2-(メチルオキシ)ビフェニル-4-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 2 3】

50

【化 1 1 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
388		3-アミノ-N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
389		N-(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}フェニル)-N,2,2-ジメチルグリシンアミド
390		N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]-7-メチルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
391		N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド
392		N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ブロモベンゼンスルホンアミド
393		N-(3-[[2,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド
394		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
395		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 2 4】

10

20

30

40

50

【化 1 1 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
396		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ブロモベンゼンスルホンアミド
397		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}フェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド
398		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}フェニル)-3-ピペリジン-1-イルプロパンアミド
399		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド
400		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(ヒドロキシアミノ)ベンゼンスルホンアミド
401		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}フェニル)-2-モルホリン-4-イルアセトアミド
402		<i>N</i> -(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)- <i>N</i> 2-メチルグリシンアミド

【 0 4 2 5】

10

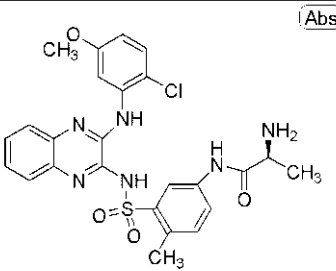
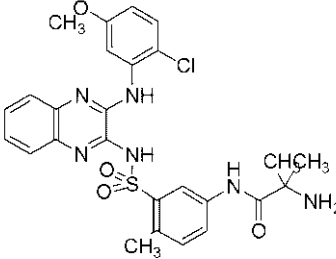
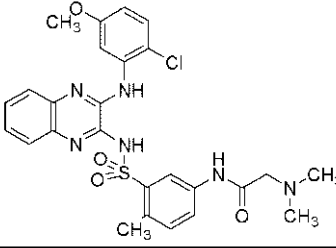
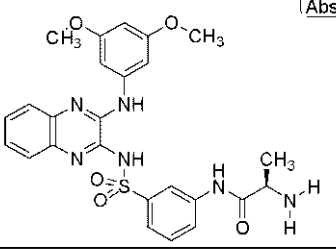
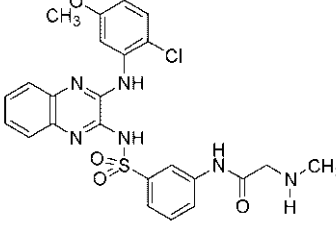
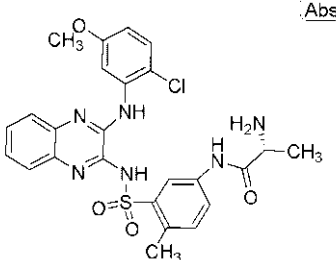
20

30

40

50

【化 1 1 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
403		<i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)-4-メチルフェニル)-L-アラニンアミド
404		<i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)-4-メチルフェニル)-2-メチルアラニンアミド
405		<i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)-4-メチルフェニル)- <i>N</i> -2, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
406		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-D-アラニンアミド
407		<i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド
408		<i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)-4-メチルフェニル)-D-アラニンアミド

10

20

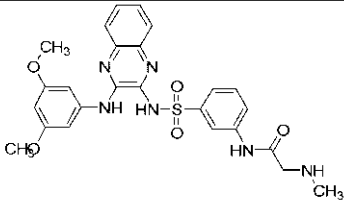
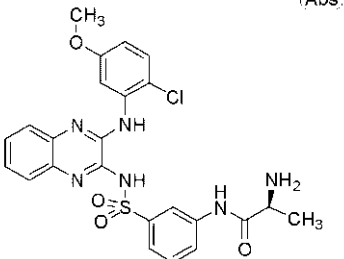
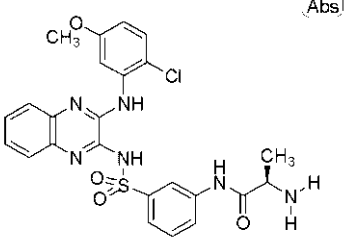
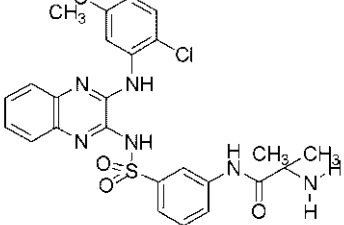
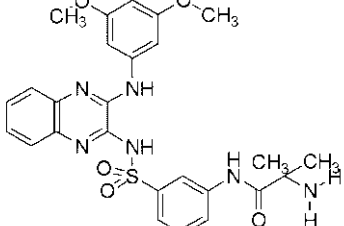
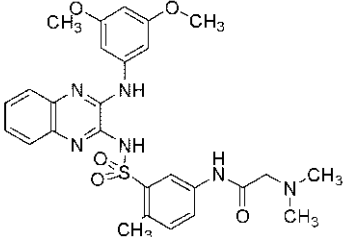
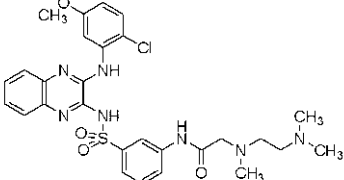
30

40

【 0 4 2 6 】

50

【化 1 1 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
409		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド
410	 (Abs.)	<i>N</i> -(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-L-アラニンアミド
411	 (Abs.)	<i>N</i> -(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-D-アラニンアミド
412		<i>N</i> -(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-メチルアラニンアミド
413		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-2-メチルアラニンアミド
414		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニル)- <i>N</i> -2, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
415		<i>N</i> -(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)- <i>N</i> -2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド

【 0 4 2 7 】

10

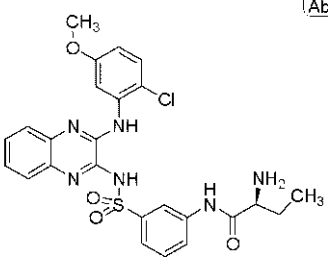
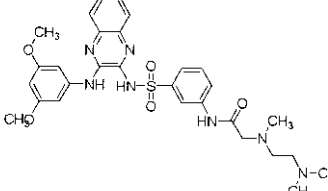
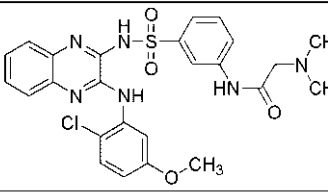
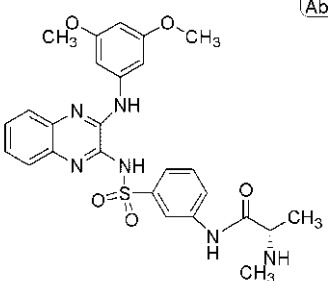
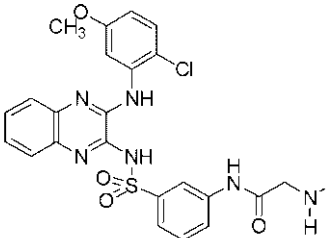
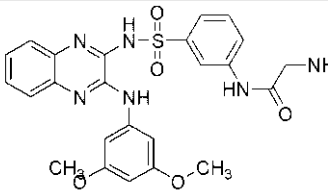
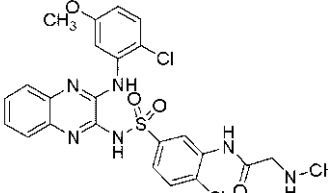
20

30

40

50

【化 1 2 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
416	 (Abs)	(2S)-2-アミノ-N-(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)ブタンアミド
417		N-(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-N-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-2-メチルグリシニアミド
418		N-(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-N-2-2-ジメチルグリシニアミド
419	 (Abs)	N-(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-N-2-メチル-L-アラニンアミド
420		N-(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)グリシニアミド
421		N-(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)グリシニアミド
422		N-(2-クロロ-5-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-N-2-メチルグリシニアミド

【 0 4 2 8】

10

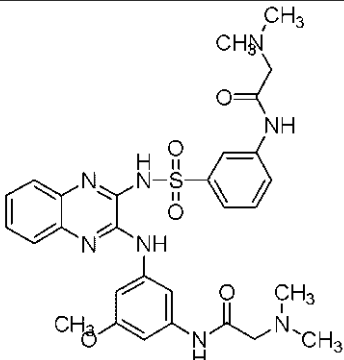
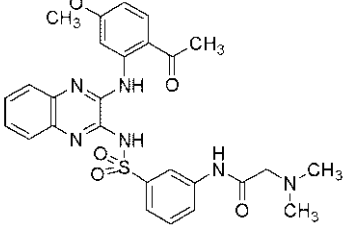
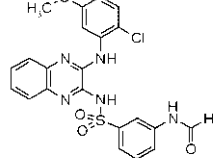
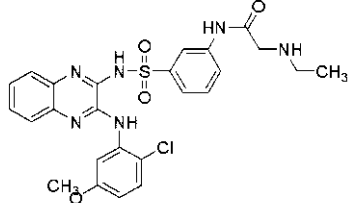
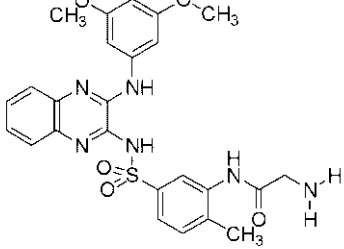
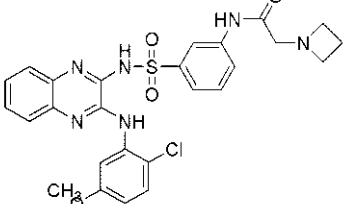
20

30

40

50

【化 1 2 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
423		2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド
424		N-(3-[[[3-[[2-アセチル-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-N-2-、N-2-ジメチルグリシンアミド
425		N-(3-[[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(ホルミルアミノ)ベンゼンスルホンアミド
426		N-(3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-N-2-エチルグリシンアミド
427		N-(5-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-2-メチルフェニル)グリシンアミド
428		2-アゼチジン-1-イル-N-(3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド

【 0 4 2 9 】

10

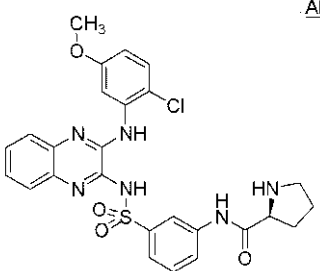
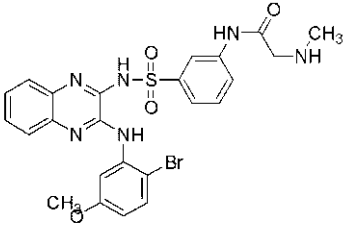
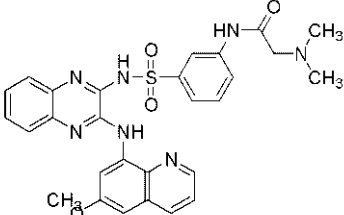
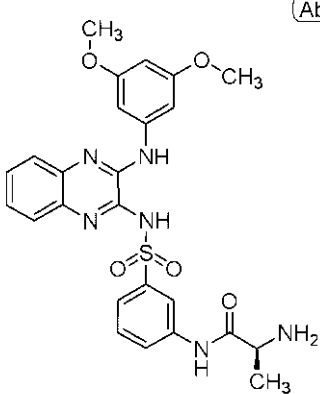
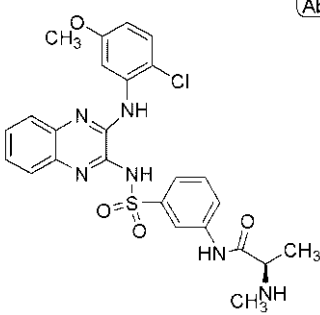
20

30

40

50

【化 1 2 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
429		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-L-プロリンアミド
430		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-ブロモ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド
431		<i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチル- <i>N</i> -(3-[(3-[[6-(メチルオキシ)キノリン-8-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)グリシンアミド
432		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-L-アラニンアミド
433		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)- <i>N</i> -2-メチル-D-アラニンアミド

【0 4 3 0】

10

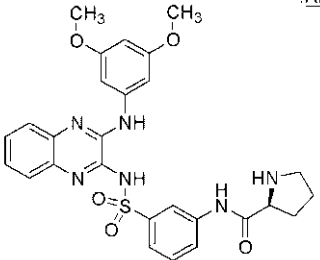
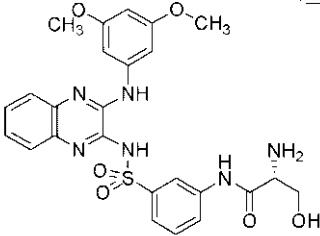
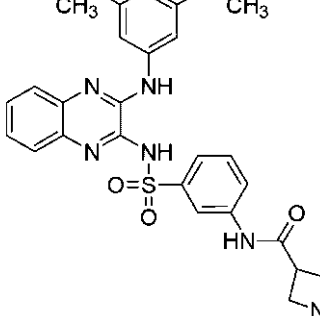
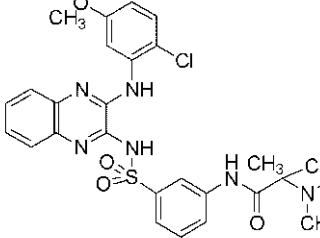
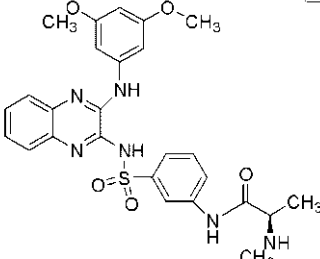
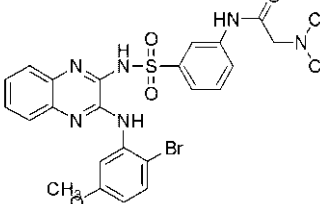
20

30

40

50

【化 1 2 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
434		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-L-プロリンアミド
435		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-D-セリンアミド
436		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド
437		<i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2,2-ジメチルアラニンアミド
438		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-メチル-D-アラニンアミド
439		<i>N</i> -(3-((3-((2-ブロモ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2,2-ジメチルグリシンアミド

【0 4 3 1】

10

20

30

40

50

【化 1 2 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
440		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-プロピルグリシンアミド
441		<i>N</i> -(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル-L-アラニンアミド
442		<i>N</i> -(5-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-2-メチルフェニル)-β-アラニンアミド
443		<i>N</i> -(3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)ピペリジン-3-カルボキサミド
444		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)アセトアミド
445		(2 <i>S</i>)-2-アミノ- <i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)ブタンアミド

10

20

30

40

【 0 4 3 2】

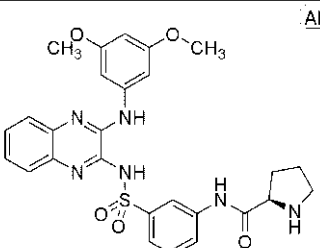
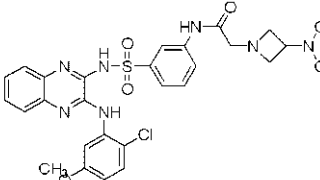
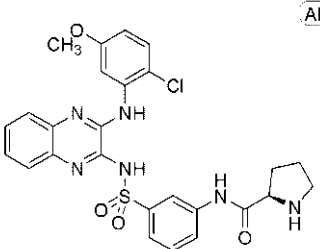
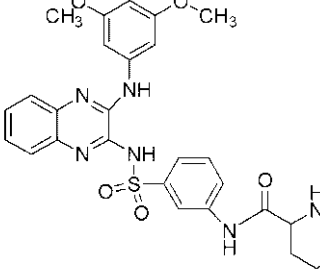
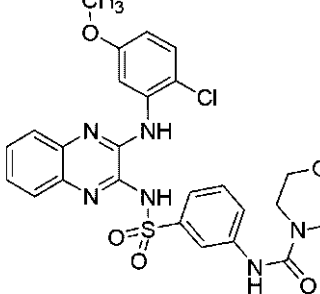
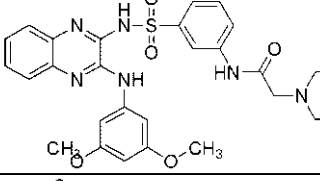
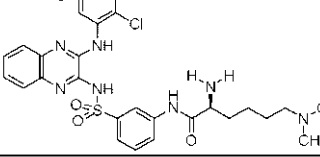
50

【化 1 2 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
446		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-(2-ヒドロキシプロピル)グリシンアミド
447		<i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-(2-フルオロエチル)グリシンアミド
448		3-アミノ- <i>N</i> -(2-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)ピリド[2,3- <i>b</i>]ピラジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド
449		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-((2-メチルプロピル)オキシ)グリシンアミド
450		1-アミノ- <i>N</i> -(3-((3-((2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド
451		<i>N</i> -(3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(ホルミルアミノ)ベンゼンスルホンアミド
452		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-(シクロプロピルメチル)グリシンアミド

【0 4 3 3】

【化 1 2 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
453		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-D-プロリンアミド
454		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]アセトアミド
455		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-D-プロリンアミド
456		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド
457		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド
458		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-ピロリジン-1-イルアセトアミド
459		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -6- <i>N</i> -6-ジメチル-L-リシンアミド

10

20

30

40

【0 4 3 4】

50

【化 1 2 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
460		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-エチル- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド
461		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)アセトアミド
462		1-アミノ- <i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)シクロペンタンカルボキサミド
463		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(2-メチルプロピル)グリシンアミド
464		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-エチル- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド
465		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-(1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イルメチル)アゼチジン e-3-カルボキサミド
466		<i>N</i> -(5-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-2-メチルフェニル)- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド

10

20

30

40

【 0 4 3 5】

50

【化 1 2 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
467		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-エチルアゼチジン e-3-カルボキサミド
468		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -2-(1-メチルピロリジン-3-イル)グリシンアミド
469		<i>N</i> -(3-[(2-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]ピリド[2,3- <i>b</i>]ピラジン-3-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド
470		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[(3 <i>S</i>)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]アセトアミド
471		1-アミノ- <i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)シクロブタンカルボキサミド
472		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-ブチルグリシンアミド
473		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(3-ピペリジン-1-イルアゼチジン-1-

【 0 4 3 6】

10

20

30

40

50

【化 1 2 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
		イル)アセトアミド
474		3-[(アミノカルボニル)アミノ]- <i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
475		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド
476		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(2,2-ジメチルヒドラジノ)アセトアミド
477		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド
478		<i>N</i> -(3-[[3-[[3-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチルグリシンアミド
479		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
480		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)ピリダジン-4-カルボキサミド

【 0 4 3 7 】

10

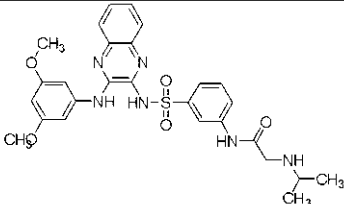
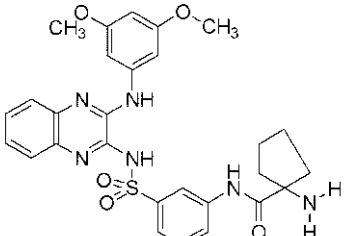
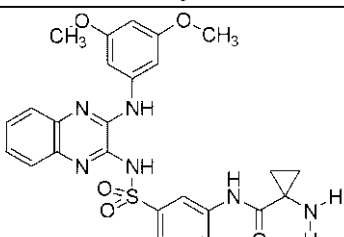
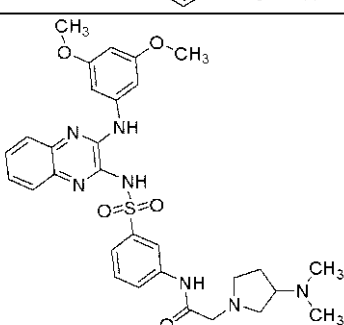
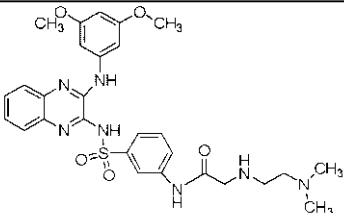
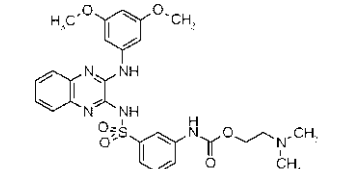
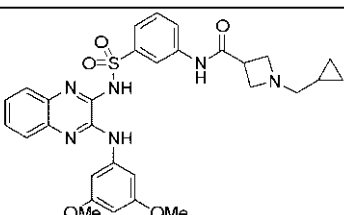
20

30

40

50

【化 1 3 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
481		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(1-メチルエチル)グリシンアミド
482		1-アミノ- <i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)シクロペンタンカルボキサミド
483		1-アミノ- <i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)シクロプロパンカルボキサミド
484		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]アセトアミド
485		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]グリシンアミド
486		2-(ジメチルアミノ)エチル(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)カルバマート
487		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-(シクロプロピルメチル)アゼチジン e-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 4 3 8】

50

【化 1 3 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
488		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(1,1-ジメチルエチル)グリシンアミド
489		<i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -(3-[(3-[(3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)グリシンアミド
490		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-2-カルボキサミド
491		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド
492		<i>N</i> -(3-[(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(2,2,2-トリフルオロエチル)グリシンアミド
493		3-アミノ- <i>N</i> -(3-[[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
494		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-3-オキシシクロペンタンカルボキサミド
495		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-6-ヒドロキシピリジン-2-カルボキサミド

【 0 4 3 9】

【化 1 3 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
496		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)グリシンアミド
497		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-(フラン-2-イルメチル)アゼチジン e-3-カルボキサミド
498		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド
499		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1 <i>H</i> ピロール-2-カルボキサミド
500		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -2-(1-メチルエチル)グリシンアミド
501		<i>N</i> -(3-[[3-[[3-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
502		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1 <i>H</i> -イミダゾール-4-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 4 4 0】

50

【化 1 3 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
503		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジエチルグリシニアミド
504		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)アセトアミド
505		<i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチル- <i>N</i> -(3-((3-((2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)グリシニアミド
506		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-((3-ヒドロキシフェニル)メチル)グリシニアミド
507		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-1-メチル-1 <i>H</i> ピロール-2-カルボキサミド
508		4-アミノ- <i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-カルボキサミド
509		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド

【 0 4 4 1】

10

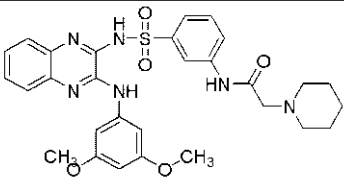
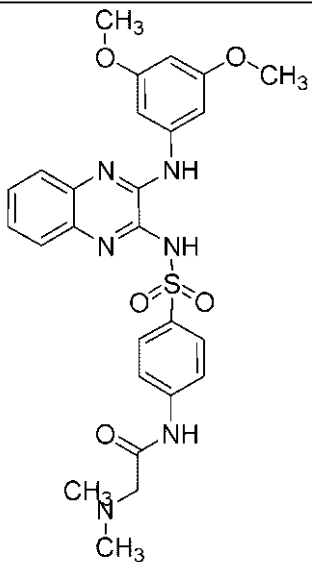
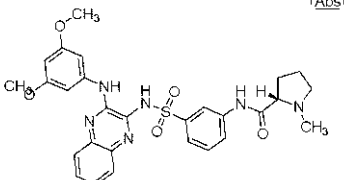
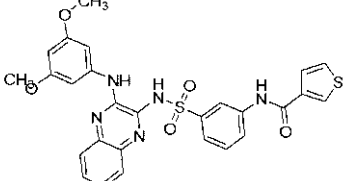
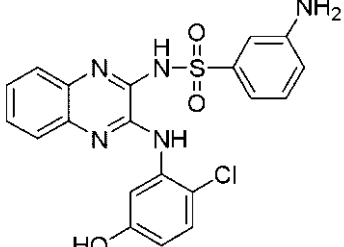
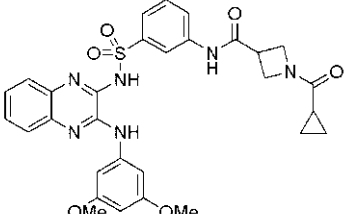
20

30

40

50

【化 1 3 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
510		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-ピペリジン-1-イルアセトアミド
511		<i>N</i> -(4-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
512		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-メチル-L-プロリンアミド
513		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)チオフェン-3-カルボキサミド
514		3-アミノ- <i>N</i> -(3-[(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
515		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-(シクロプロピルカルボニル)アゼチジン e-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 4 4 2】

50

【化 1 3 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
516		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド
517		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-1-(フェニルメチル)アゼチジン e-3-カルボキサミド
518		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-クロロピリジン-3-カルボキサミド
519		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-ピリジン-4-イルアセトアミド
520		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -2-プロップ-2-エン-1-イルグリシンアミド
521		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(フェニルメチル)グリシンアミド
522		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(メチルオキシ)アセトアミド
523		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-1-プロパノイルアゼチジン e-3-カルボキサミド

【0 4 4 3】

10

20

30

40

50

【化 1 3 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
524		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド
525		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-[2-(メチルオキシ)エチル]グリシンアミド
526		1-アセチル- <i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド
527		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド
528		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)フラン-3-カルボキサミド
529		<i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチル- <i>N</i> -(3-[[3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)グリシンアミド
530		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-6-クロロピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

【 0 4 4 4】

50

【化 1 3 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
531		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-クロロベンズアミド
532		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-ピリジン-2-イルアセトアミド
533		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]アセトアミド
534		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-ピリジン-3-イルアセトアミド
535		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(2-クロロフェニル)アセトアミド
536		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> 2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]- <i>N</i> 2-メチルグリシンアミド
537		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> 2-エチル- <i>N</i> 2-(2-ヒドロキシエチル)グリシンアミド

10

20

30

40

【 0 4 4 5】

50

【化 1 3 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
538		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-[2-(フェニルメチル)ピロリジン-1-イル]アセトアミド
539		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)プロパンアミド
540		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド
541		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-クロロピリジン-4-カルボキサミド
542		<i>N</i> -2-アセチル- <i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)グリシンアミド
543		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)ブタンアミド
544		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-4-クロロベンズアミド

【 0 4 4 6 】

10

20

30

40

50

【化 1 3 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
545		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-4-メチルベンズアミド
546		1,1-ジメチルエチル2-((3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-オキソエチルカルバマート
547		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-1,3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド
548		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-((2-(メチルオキシ)フェニル)メチル)オキシグリシンアミド
549		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)ピリジン-4-カルボキサミド
550		<i>N</i> -(3-((3-((4-フルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
551		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-[4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド

【 0 4 4 7】

【化 1 4 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
552		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-ピリジン-3-イルプロパンアミド
553		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド
554		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-((2-メチルフェニル)メチル)グリシンアミド
555		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-メチルブタンアミド
556		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド
557		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-(1-メチル-1-フェニルエチル)グリシンアミド
558		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド

10

20

30

40

【 0 4 4 8】

50

【化 1 4 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
559		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-メチル-4-(メチルオキシ)ベンズアミド
560		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-カルボキサミド
561		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-4-(メチルオキシ)ベンズアミド
562		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセトアミド
563		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)チオフェン-2-カルボキサミド
564		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-フルオロ-2-メチルベンズアミド
565		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-ブromoチオフェン-3-カルボキサミド
566		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-4-フルオロベンズアミド

10

20

30

40

【 0 4 4 9】

50

【化 1 4 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
567		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド
568		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-メチルプロパンアミド
569		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)ペンタンアミド
570		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(エチルオキシ)アセトアミド
571		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(2-フルオロフェニル)グリシンアミド
572		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド
573		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド
574		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(2-プロピルフェニル)グリシンアミド

10

20

30

40

【 0 4 5 0】

50

【化 1 4 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
575		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)ベンズアミド
576		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド
577		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-フルオロ-4-(メチルオキシ)ベンズアミド
578		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2,2-ジメチルブタンアミド
579		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-[(4-フルオロフェニル)オキシ]アセトアミド
580		1-アセチル- <i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド
581		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> '-2-(4-メチルフェニル)グリシンアミド

【 0 4 5 1】

10

20

30

40

50

【化 1 4 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
582		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-フェニルグリシンアミド
583		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(4-プロップ-2-エン-1-イルピペラジン-1-イル)アセトアミド
584		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-メチルベンズアミド
585		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-(メチルオキシ)プロパンアミド
586		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-メチルフuran-2-カルボキサミド
587		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2,2-ジメチルプロパンアミド
588		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-[(フェニルメチル)オキシ]グリシンアミド

10

20

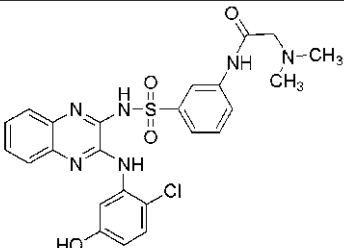
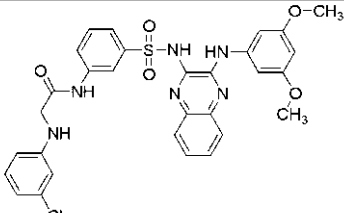
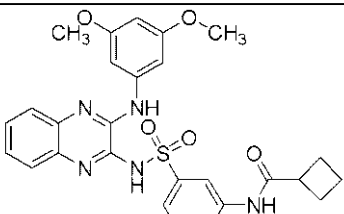
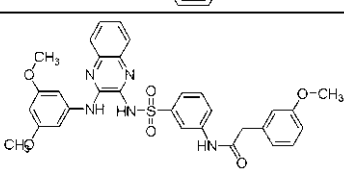
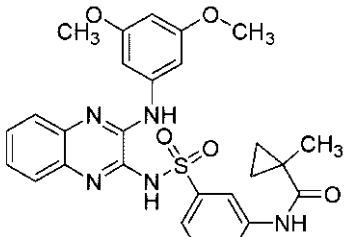
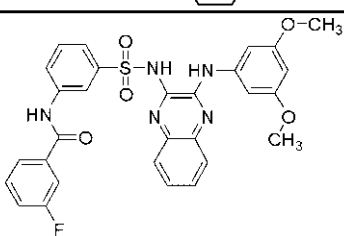
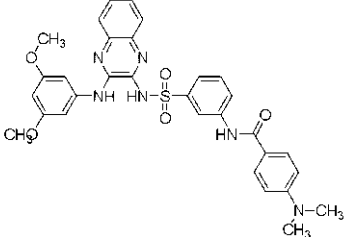
30

40

【 0 4 5 2】

50

【化 1 4 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
589		<i>N</i> -(3-[(3-[(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
590		<i>N</i> -(3-[(3-[(3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(3-クロロフェニル)グリシンアミド
591		<i>N</i> -(3-[(3-[(3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)シクロブタンカルボキサミド
592		<i>N</i> -(3-[(3-[(3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[3-(メチルオキシ)フェニル]アセトアミド
593		<i>N</i> -(3-[(3-[(3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-1-メチルシクロプロパンカルボキサミド
594		<i>N</i> -(3-[(3-[(3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-3-フルオロベンズアミド
595		<i>N</i> -(3-[(3-[(3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド

10

20

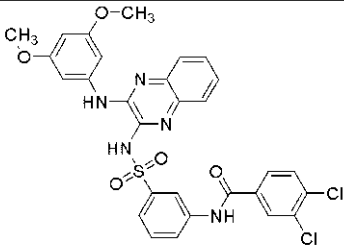
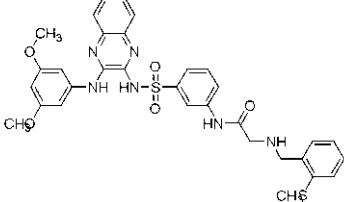
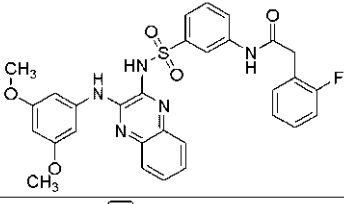
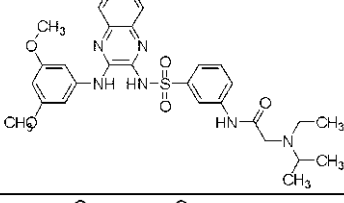
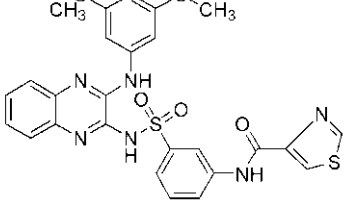
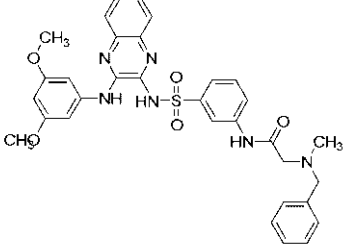
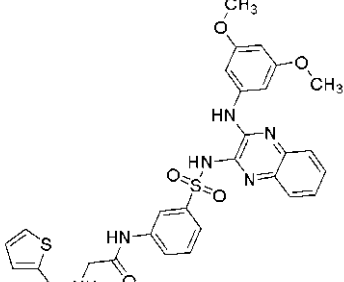
30

40

【 0 4 5 3】

50

【化 1 4 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
596		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-3,4-ジクロロベンズアミド
597		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-[[2-(メチルチオ)フェニル]メチル]グリシンアミド
598		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド
599		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-エチル- <i>N</i> -2-(1-メチルエチル)グリシンアミド
600		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド
601		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -2-(フェニルメチル)グリシンアミド
602		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(2-チエニルメチル)グリシンアミド

【 0 4 5 4】

【化 1 4 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
603		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-(ピリジン-2-イルメチル)グリシンアミド
604		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-(メチルオキシ)ベンズアミド
605		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-((3-クロロ-4-メチルフェニル)メチル)グリシンアミド
606		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-メチルペンタンアミド
607		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(4-クロロフェニル)アセトアミド
608		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-フルオロ-4-メチルベンズアミド
609		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-((2-メチルフェニル)オキシ)アセトアミド

【 0 4 5 5】

10

20

30

40

50

【化 1 4 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
610		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-シクロヘキシルアセトアミド
611		(1R,2R)- <i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド
612		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-3-クロロベンズアミド
613		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[2-(メチルオキシ)フェニル]アセトアミド
614		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-3-[3-(メチルオキシ)フェニル]プロパンアミド
615		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N'</i> -2-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)グリシンアミド
616		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N'</i> -2-[(3-フルオロフェニル)メチル]グリシンアミド

【 0 4 5 6】

10

20

30

40

50

【化 1 4 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
617		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-[4-(メチルオキシ)フェニル]アセトアミド
618		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-フェニルアセトアミド
619		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2,4-ジクロロベンズアミド
620		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-オキシシクロヘキサンカルボキサミド
621		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> '-2-(3-フルオロフェニル)グリシンアミド
622		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(3-クロロフェニル)アセトアミド
623		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> '-2-(2-フェニルプロピル)グリシンアミド
624		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> '-2-[(2,4-ジメチルフェニル)メチル]グリシンアミド

【 0 4 5 7】

10

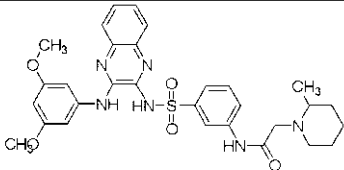
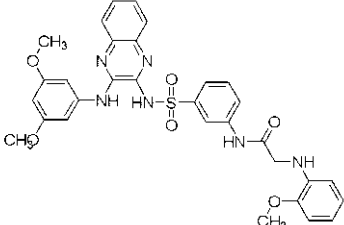
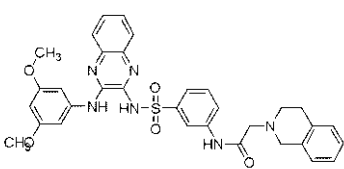
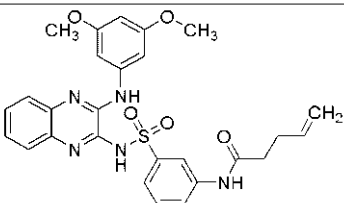
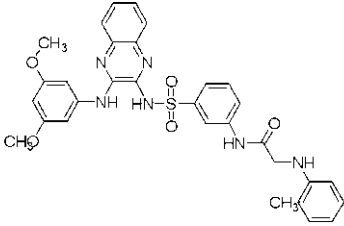
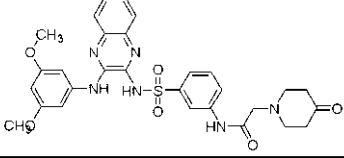
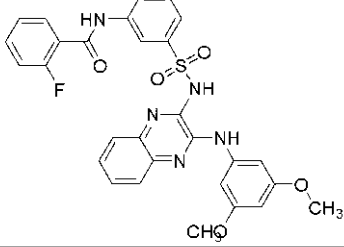
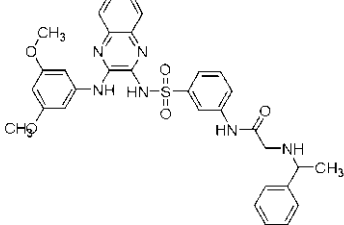
20

30

40

50

【化 1 5 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
625		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(2-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド
626		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-[2-(メチルオキシ)フェニル]グリシンアミド
627		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1 <i>H</i>)-イル)アセトアミド
628		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)ペント-4-エナミド
629		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(2-メチルフェニル)グリシンアミド
630		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(4-オキソピペリジン-1-イル)アセトアミド
631		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-フルオロベンズアミド
632		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(1-フェニルエチル)グリシンアミド

【 0 4 5 8】

10

20

30

40

50

【化 1 5 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
633		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-フルオロ-6-(メチルオキシ)ベンズアミド
634		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> 2-[2-(1-メチルエチル)フェニル]グリシンアミド
635		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-[2-(メチルオキシ)フェニル]プロパンアミド
636		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-4-メチルペンタンアミド
637		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(2-フェニルモルホリン-4-イル)アセトアミド
638		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-[4-(メチルオキシ)フェニル]プロパンアミド
639		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> 2-シクロペンチル- <i>N</i> 2-プロプ-2-エン-1-イルグリシンアミド

【 0 4 5 9 】

10

20

30

40

50

【化 1 5 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
640		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -2-[2-(メチルオキシ)エチル]グリシンアミド
641		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-4-シクロプロピル-4-オキソブタンアミド
642		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-[3-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]グリシンアミド
643		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(シクロプロピルメチル)- <i>N</i> -2-プロピルグリシンアミド
644		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(2-オキソシクロペンチル)アセトアミド
645		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-(4-クロロフェニル)グリシンアミド
646		2-(1,4'-ビピペリジン-1'-イル)- <i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド

【 0 4 6 0】

10

20

30

40

50

【化 1 5 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
647		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)-2-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)アセトアミド
648		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)-2-(2-メチルフェニル)アセトアミド
649		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)- <i>N</i> 2-[(5-フルオロ-2-メチルフェニル)メチル]グリシンアミド
650		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)-3,3-ジメチルブタンアミド
651		2-(2-クロロフェニルアミノ)- <i>N</i> -(3-((3-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド
652		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド
653		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル)フェニル)-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド

【 0 4 6 1】

10

20

30

40

50

【化 1 5 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
654		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2,3-ジクロロベンズアミド
655		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(フェニルオキシ)アセトアミド
656		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> '-2-(2,3-ジメチルフェニル)グリシンアミド
657		3-アミノ- <i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)ピリド[2,3- <i>b</i>]ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
658		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-フルオロ-5-メチルベンズアミド
659		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> '-2-((4-メチルフェニル)メチル)オキシグリシンアミド
660		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-[4-(1-メチルエチル)ピペラジン-1-イル]アセトアミド

10

20

30

40

【 0 4 6 2】

50

【化 1 5 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
661		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド
662		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-3-メチルブタンアミド
663		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-4-メチル-2-(メチルオキシ)ベンズアミド
664		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(4-プロピルピペリジン-1-イル)アセトアミド
665		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[(3-メチルフェニル)オキシ]アセトアミド
666		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
667		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]アセトアミド

【 0 4 6 3】

10

20

30

40

50

【化 1 5 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
668		1,1-ジメチルエチル 2-[[[3-[[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]アミノ]カルボニル]ピペリジン-1-カルボキシレート
669		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -2-(ピリジン-3-イルメチル)グリシンアミド
670		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-エチル- <i>N</i> -2-フェニルグリシンアミド
671		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ]アセトアミド
672		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-3-シクロペンチルプロパンアミド
673		<i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)-2,5-ジクロロベンズアミド
674		2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)- <i>N</i> -(3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)アセトアミド

【 0 4 6 4】

【化 1 5 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
675		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-5-フルオロ-2-(メチルオキシ)ベンズアミド
676		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)- <i>N</i> -2-シクロヘキシル- <i>N</i> -2-エチルグリシンアミド
677		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-5-メチルイソキサゾール-3-カルボキサミド
678		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3-メチルピリジン-2-カルボキサミド
679		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(メチルオキシ)ピリジン-3-カルボキサミド
680		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-3,5-ジクロロベンズアミド
681		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル)フェニル)-2-(1,3-チアゾリジン-3-イル)アセトアミド

【 0 4 6 5】

10

20

30

40

50

【化 1 5 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
682		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)アセトアミド
683		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(2-ピリジン-4-イルピペリジン-1-イル)アセトアミド
684		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(メチルオキシ)ベンズアミド
685		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-メチル- <i>N</i> -2-(2-メチルプロピル)グリシンアミド
686		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(4-ホルミル-1,4-ジアゼパン-1-イル)アセトアミド
687		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド
688		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)アセトアミド
689		<i>N</i> -(3-((3-((3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)アミノ)スルホニル]フェニル)-2-(2-フェニルピロリジン-1-イル)アセトアミド

【 0 4 6 6 】

50

【化 1 5 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
690		<i>N</i> -(3-[(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)アセトアミド
691		<i>N</i> -[3-[(3-[(4-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル]- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
692		<i>N</i> -[3-[(3-[(3-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル]- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
693		<i>N</i> -[3-[(3-[(3-クロロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル]- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
694		3-[(3-[(3-[(2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエチル]ベンズアミド
695		3-[(3-[(3-[(2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド

10

20

30

40

【 0 4 6 7 】

50

【化 1 6 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
696		5-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-フルオロベンズアミド
697		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-ピロリジン-3-イルベンズアミド
698		3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド
699		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-(2-ピロリジン-1-イルエチル)ベンズアミド
700		N-(2-アミノエチル)-3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]ベンズアミド
701		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルベンズアミド

10

20

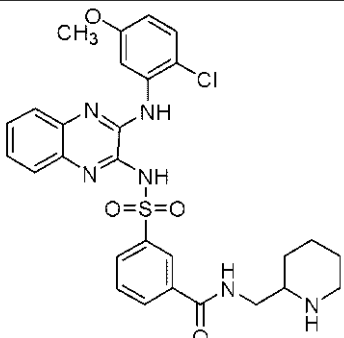
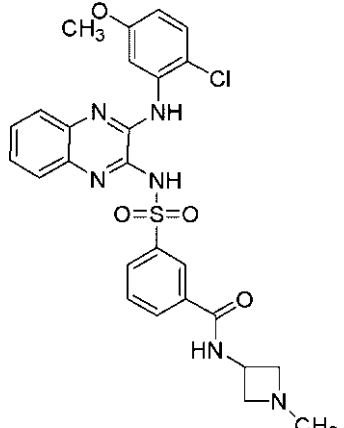
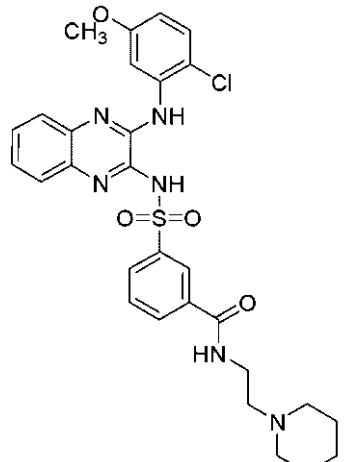
30

40

【 0 4 6 8】

50

【化 1 6 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
702		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -(ピペリジン-2-イルメチル)ベンズアミド
703		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -(1-メチルアゼチジン-3-イル)ベンズアミド
704		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -(2-ピペリジン-1-イルエチル)ベンズアミド

10

20

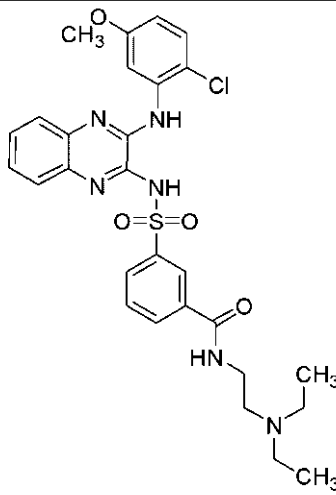
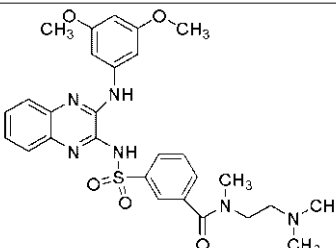
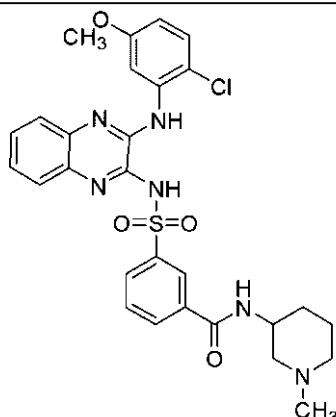
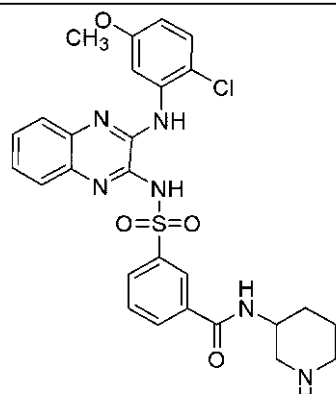
30

40

【 0 4 6 9】

50

【化 1 6 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
705		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]ベンズアミド
706		3-[[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-メチルベンズアミド
707		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)ベンズアミド
708		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-ピペリジン-3-イルベンズアミド

10

20

30

40

【 0 4 7 0 】

50

【化 1 6 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
709		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]-N-[(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル]ベンズアミド
710		N-[2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]-3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]ベンズアミド
711		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]-N-(1-エチルピペリジン-3-イル)ベンズアミド
712		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]ベンズアミド

【 0 4 7 1】

10

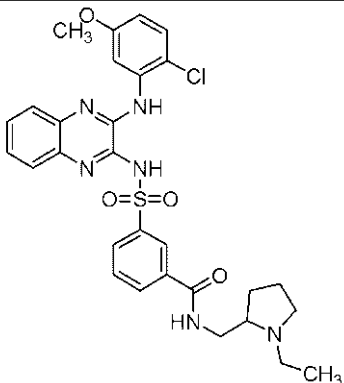
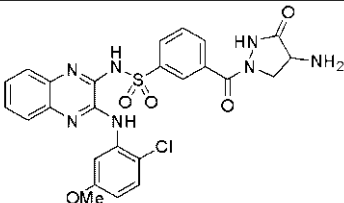
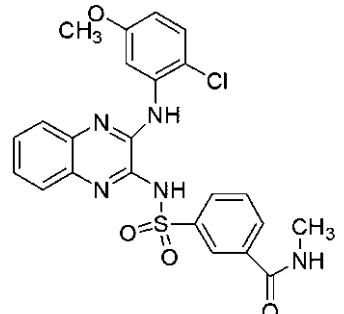
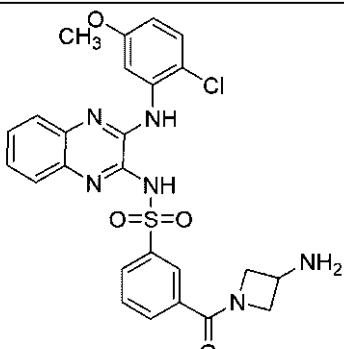
20

30

40

50

【化 1 6 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
718		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[(1-エチルピロリジン-2-イル)メチル]ベンズアミド
719		3-[(4-アミノ-3-オキソピラゾリジン-1-イル)カルボニル]-N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
720		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-メチルベンズアミド
721		3-[(3-アミノアゼチジン-1-イル)カルボニル]-N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 7 3】

【化 1 6 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
722		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド
723		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド
724		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド
725		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)-N-(3-オキソピラゾリジン-4-イル)ベンズアミド
726		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)-N-[2-(1Hイミダゾール-4-イル)エチル]ベンズアミド

10

20

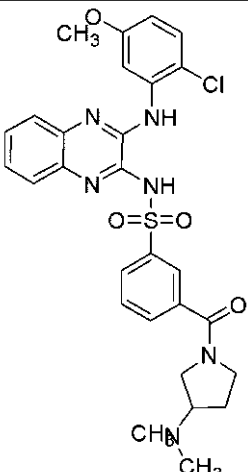
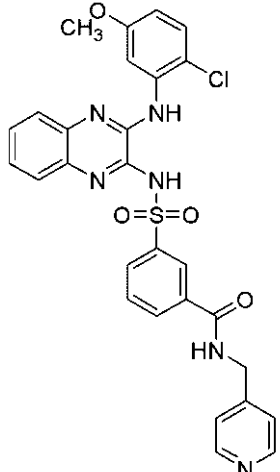
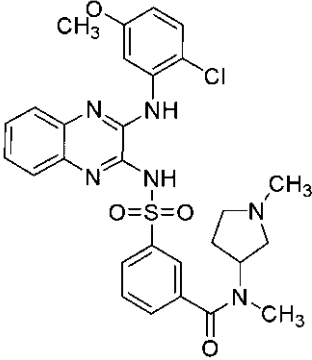
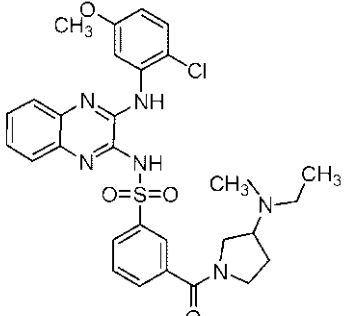
30

40

【 0 4 7 4】

50

【化 1 6 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
727		<i>N</i> -(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-[[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル]ベンゼンスルホンアミド
728		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -(ピリジン-4-イルメチル)ベンズアミド
729		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンズアミド
730		<i>N</i> -(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-[[3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イル]カルボニル]ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 7 5】

10

20

30

40

50

【化 1 6 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
731		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-1Hピロール-1-イルベンズアミド
732		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-(3-ピロリジン-1-イルプロピル)ベンズアミド
733		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-(2-シアノエチル)-N-メチルベンズアミド
734		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[2-(メチルオキシ)エチル]ベンズアミド
735		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-(2-シアノエチル)-N-エチルベンズアミド

【 0 4 7 6 】

10

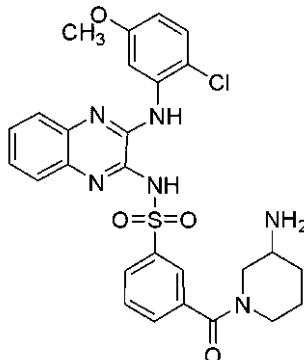
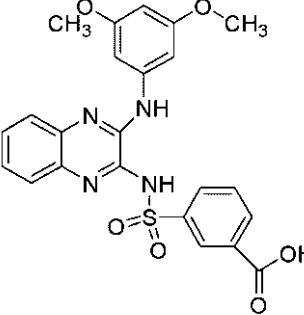
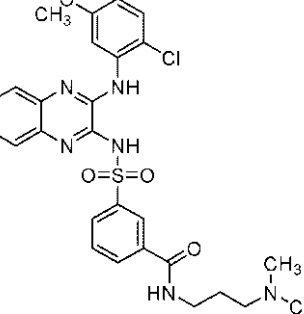
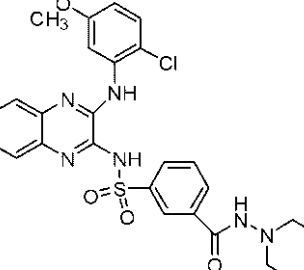
20

30

40

50

【化 1 6 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
736		3-[[3-アミノピペリジン-1-イル]カルボニル]- <i>N</i> -[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
737		3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]安息香酸
738		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ベンズアミド
739		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -モルホリン-4-イルベンズアミド

【 0 4 7 7】

10

20

30

40

【化 1 7 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
740		<i>N</i> -(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-[[2,2-ジメチルヒドラジノ]カルボニル]ベンゼンスルホンアミド
741		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -イミダゾール-1-イル)プロピル]ベンズアミド
742		3-[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ベンズアミド

【 0 4 7 8】

10

20

30

40

【化 1 7 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
743		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -(2-シアノエチル)ベンズアミド
744		メチル <i>N</i> -[[[3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)カルボニル]-β-アラニネート
745		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[2-(メチルチオ)エチル]ベンズアミド
746		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[2-(エチルチオ)エチル]ベンズアミド

【 0 4 7 9】

10

20

30

40

50

【化 1 7 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
747		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エチルベンズアミド
748		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル]ベンズアミド
749		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-(2-ピリジン-4-イルエチル)ベンズアミド
750		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-[3-(エチルオキシ)プロピル]ベンズアミド
751		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-N-(3-モルホリン-4-イルプロピル)ベンズアミド

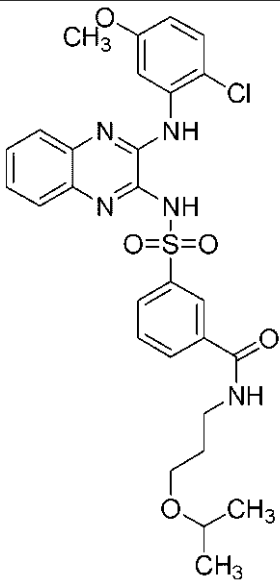
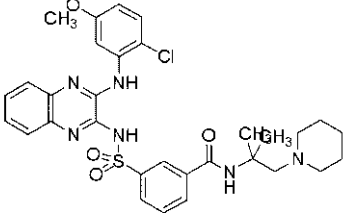
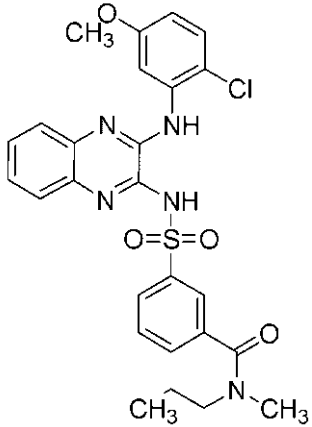
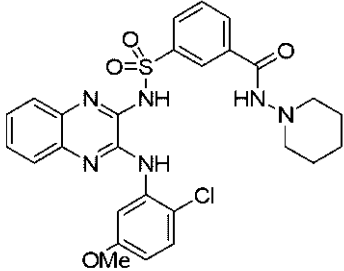
【0 4 8 0】

【化 1 7 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
752		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[3-(メチルオキシ)プロピル]ベンズアミド
753		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[3-(ジメチルアミノ)プロピル]- <i>N</i> -メチルベンズアミド
754		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[3-(プロピルオキシ)プロピル]ベンズアミド
755		エチル <i>N</i> -[[3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)カルボニル]- β -アラニネート

【 0 4 8 1】

【化 1 7 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
756		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -[3-[(1-メチルエチル)オキシ]プロピル]ベンズアミド
757		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -(1,1-ジメチル-2-ピペリジン-1-イルエチル)ベンズアミド
758		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -メチル- <i>N</i> -プロピルベンズアミド
759		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]- <i>N</i> -ピペリジン-1-イルベンズアミド

10

20

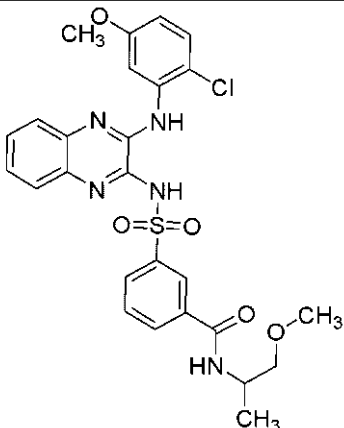
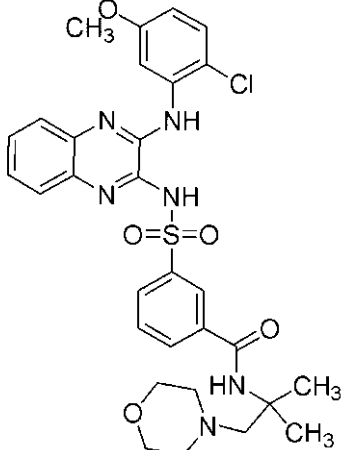
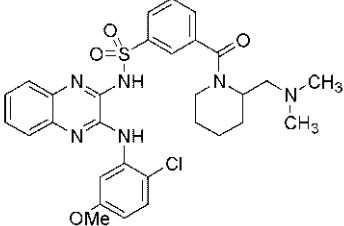
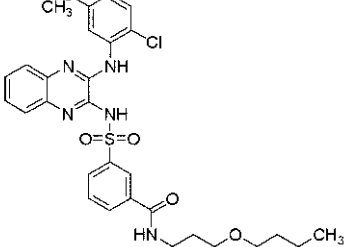
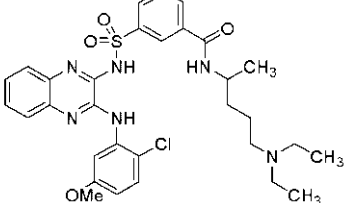
30

40

【 0 4 8 2】

50

【化 1 7 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
760		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]-N-[1-メチル-2-(メチルオキシ)エチル]ベンズアミド
761		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]-N-(1,1-ジメチル-2-モルホリン-4-イルエチル)ベンズアミド
762		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-([2-[(ジメチルアミノ)メチル]ピペリジン-1-イル]カルボニル)ベンゼンスルホンアミド
763		N-[3-(ブチルオキシ)プロピル]-3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]ベンズアミド
764		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]-N-[4-(ジエチルアミノ)-1-メチルブチル]ベンズアミド

【 0 4 8 3】

10

20

30

40

50

【化 1 7 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
765		3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]-N-(1,1-ジメチル-2-オキソ-2-ピペリジン-1-イルエチル)ベンズアミド
766		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-[[4-メチルピペラジン-1-イル]カルボニル]ベンゼンスルホンアミド
767		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-[[2-(ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-イル]カルボニル]ベンゼンスルホンアミド
768		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド
769		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド
770		3-アミノ-N-(3-[[6-(メチルオキシ)キノリン-8-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 8 4】

10

20

30

40

50

【化 1 7 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
771		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド
772		<i>N</i> -(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド
773		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(メチルアミノ)ベンゼンスルホンアミド
774		<i>N</i> -(2-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]ピリド[2,3- <i>b</i>]ピラジン-3-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
775		<i>N</i> -(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(1-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]エチル)ベンゼンスルホンアミド
776		3-アミノ- <i>N</i> -(3-[[3-(メチルオキシ)-5-ニトロフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 8 5】

50

【化 1 7 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
777		3-アセチル-N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
778		3-アミノ-N-(3-[[3-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
779		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンゼン-1,3-ジスルホンアミド
780		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ベンゼン-1,3-ジスルホンアミド
781		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-6-クロロピリジン-3-スルホンアミド
782		N-(3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-[5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
783		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ピリジン-3-スルホンアミド

【 0 4 8 6】

10

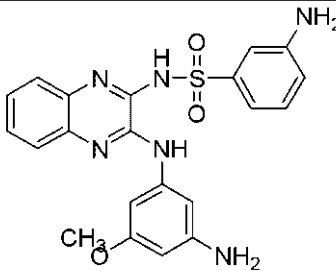
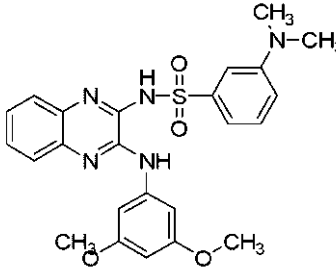
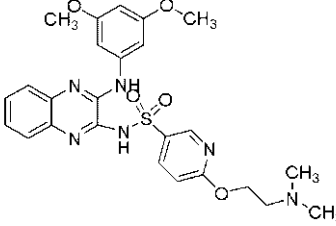
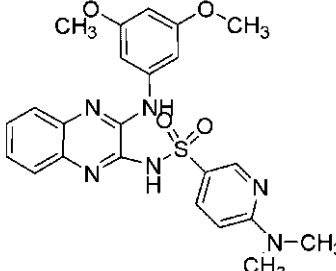
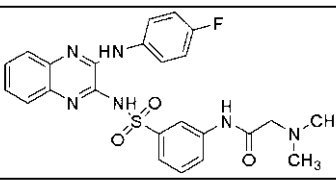
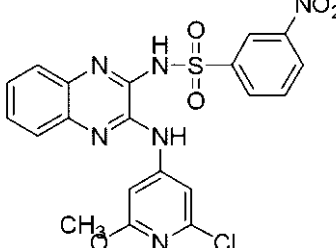
20

30

40

50

【化 1 7 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
784		3-アミノ-N-(3-[[3-アミノ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
785		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(ジメチルアミノ)ベンゼンスルホンアミド
786		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-6-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]オキシ]ピリジン-3-スルホンアミド
787		N-(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド
788		N-[3-[[3-[[4-フルオロフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]-N-2-,N-2-ジメチルグリシンアミド
789		N-(3-[[2-クロロ-6-(メチルオキシ)ピリジン-4-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

20

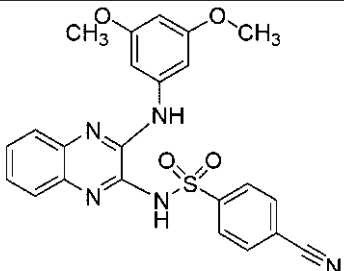
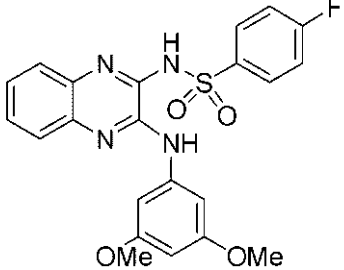
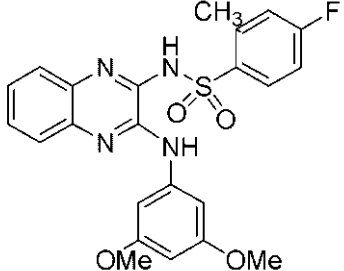
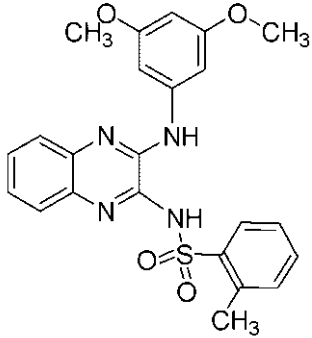
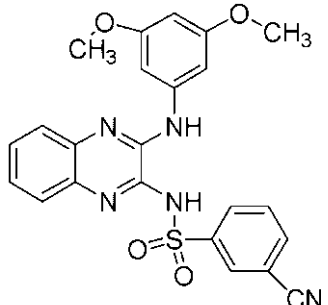
30

40

【0 4 8 7】

50

【化 1 8 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
790		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド
791		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド
792		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド
793		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド
794		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 8 8 】

50

【化 1 8 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
795		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド
796		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
797		<i>N</i> -(4-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)フェニル)アセトアミド
798		<i>N</i> -(3-[[6-(メチルオキシ)キノリン-8-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
799		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(2H-テトラゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド

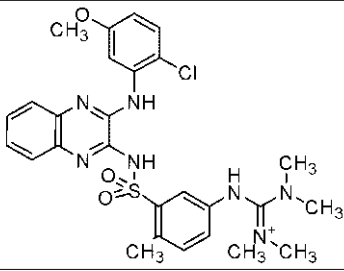
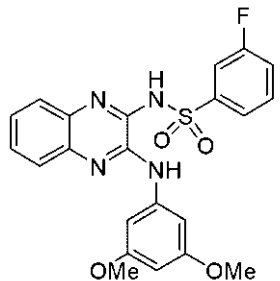
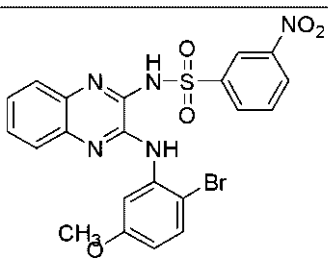
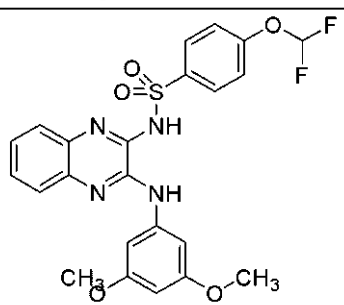
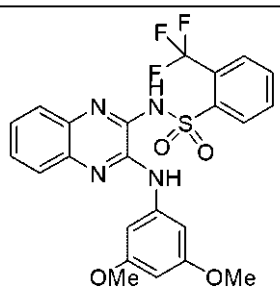
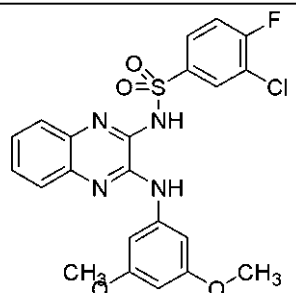
【 0 4 8 9】

【化 1 8 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
800		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)ナフタレン-1-スルホンアミド
801		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-(ピリジン-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
802		<i>N</i> -[3-[(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
803		<i>N</i> -[3-[(2-クロロピリジン-4-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
804		<i>N</i> -(3-[[4,6-ビス(メチルオキシ)ピリミジン-2-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
805		<i>N</i> -(3-[[4-ヒドロキシ-6-(メチルオキシ)ピリミジン-2-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0 4 9 0】

【化 1 8 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
806		<i>N</i> -[[[3-[[[3-[[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]-4-メチルフェニル]アミノ](ジメチルアミノ)メチリデン- <i>N</i> -メチルメタンアミニウム
807		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド
808		<i>N</i> -(3-[[2-ブromo-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
809		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-[[ジフルオロメチル]オキシ]ベンゼンスルホンアミド
810		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
811		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホンアミド

【0 4 9 1】

10

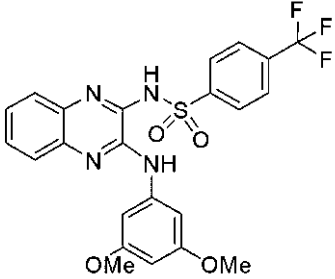
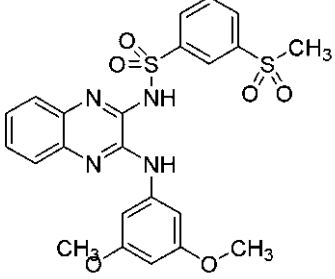
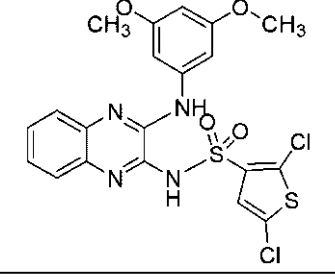
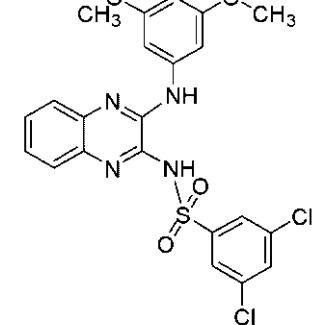
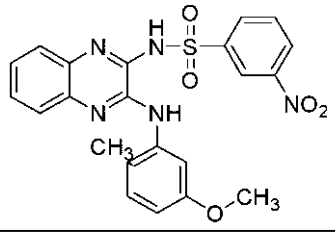
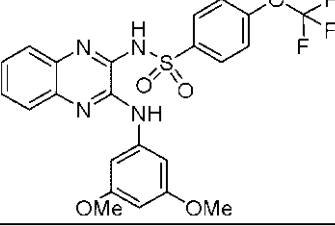
20

30

40

50

【化 1 8 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
812		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
813		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド
814		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2,5-ジクロロチオフェン-3-スルホンアミド
815		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド
816		<i>N</i> -(3-[[2-メチル-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
817		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-[(トリフルオロメチル)オキシ]ベンゼンスルホンアミド

【 0 4 9 2】

10

20

30

40

50

【化 1 8 5】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
818		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェニル)-2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド
819		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-5-クロロ-2-(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド
820		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
821		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2,5-ビス(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド
822		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-スルホンアミド
823		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-5-ブロモ-2-(メチルオキシ)ベンゼンスルホンアミド

10

20

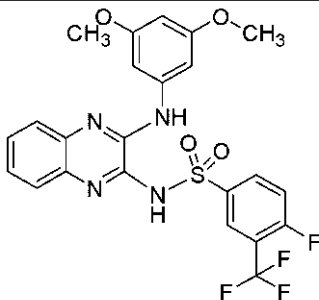
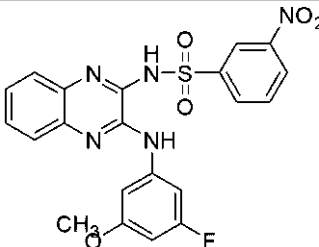
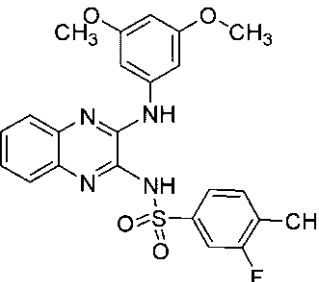
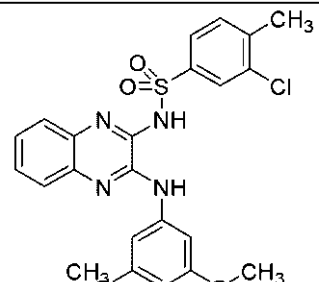
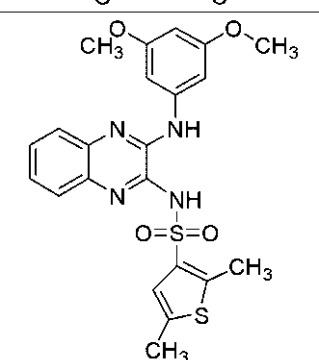
30

40

【 0 4 9 3】

50

【化 1 8 6】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
824		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
825		<i>N</i> -(3-[[3-フルオロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
826		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-フルオロ-4-メチルベンゼンスルホンアミド
827		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-クロロ-4-メチルベンゼンスルホンアミド
828		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2,5-ジメチルチオフェン-3-スルホンアミド

10

20

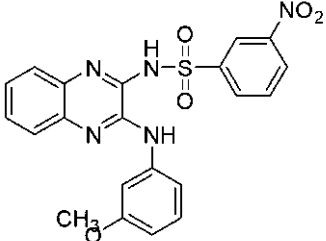
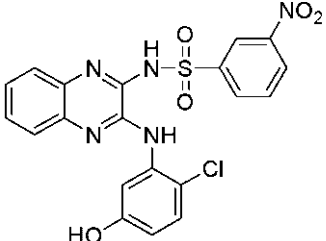
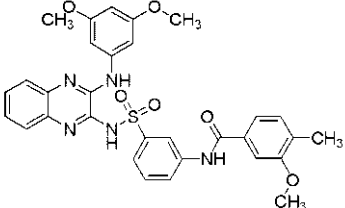
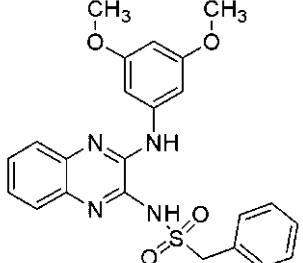
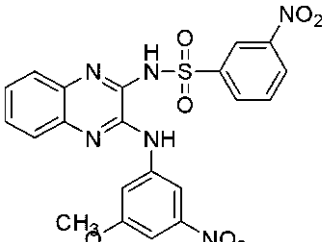
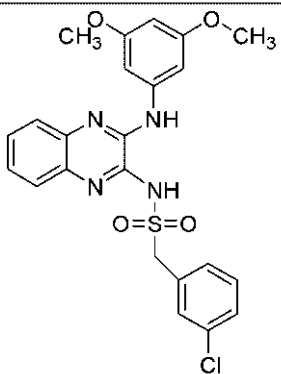
30

40

【 0 4 9 4】

50

【化 1 8 7】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
829		<i>N</i> -(3-[[3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
830		<i>N</i> -[3-[(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
831		<i>N</i> -(3-[[3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル)フェニル)-4-メチル-3-(メチルオキシ)ベンズアミド
832		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド
833		<i>N</i> -(3-[[3-(メチルオキシ)-5-ニトロフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
834		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-1-(3-クロロフェニル)メタンスルホンアミド

10

20

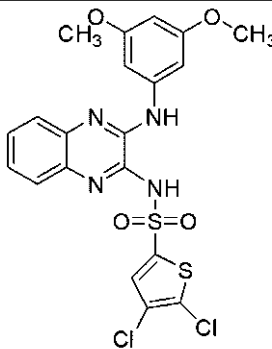
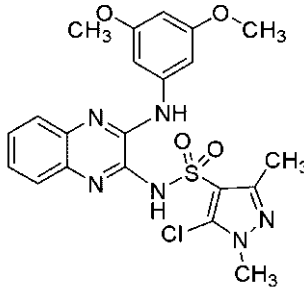
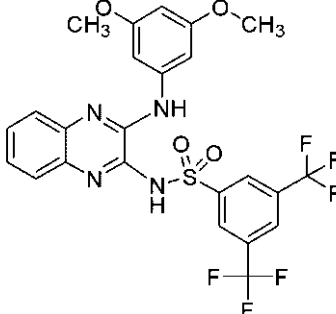
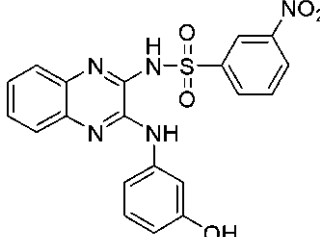
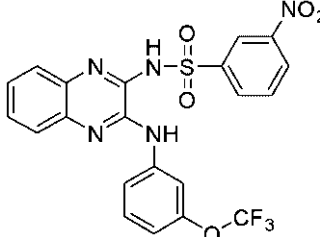
30

40

【0 4 9 5】

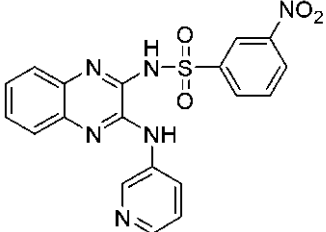
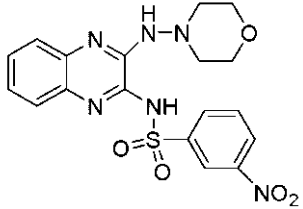
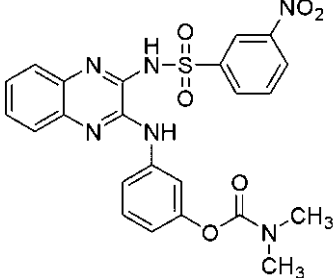
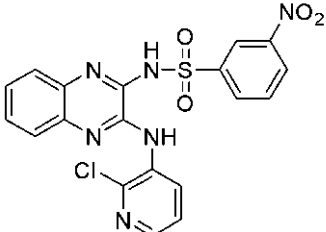
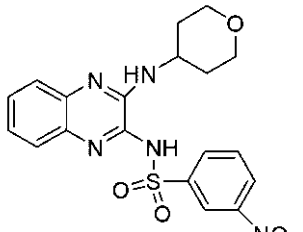
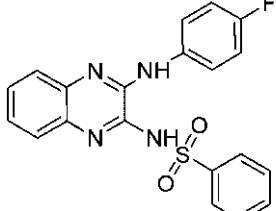
50

【化 1 8 8】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
835		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4,5-ジクロロチオフェン-2-スルホンアミド
836		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-5-クロロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> ピラゾール-4-スルホンアミド
837		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド
838		<i>N</i> -(3-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
839		3-ニトロ- <i>N</i> -(3-[(3-(トリフルオロメチル)オキシ)フェニル]アミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

【0 4 9 6】

【化 1 8 9】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
840		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-(ピリジン-3-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
841		<i>N</i> -[3-(モルホリン-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
842		3-[(3-[[3-(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]フェニルジメチルカルバマート
843		<i>N</i> -[3-[(2-クロロピリジン-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
844		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
845		<i>N</i> -[3-[(4-フルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド

10

20

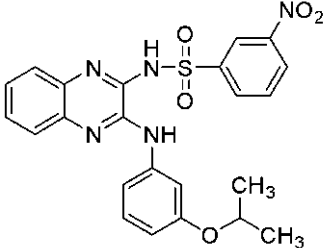
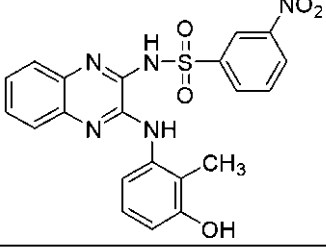
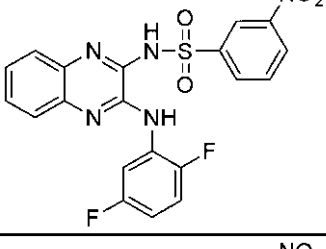
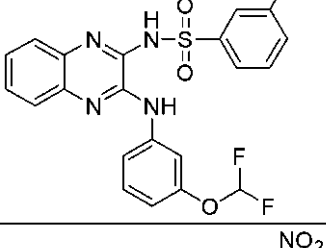
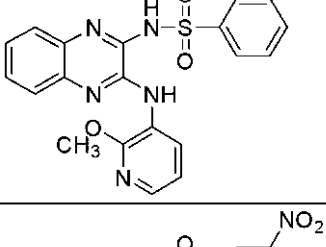
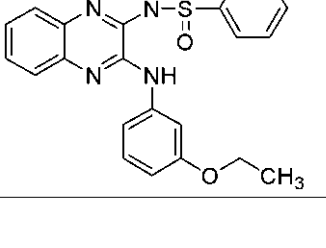
30

40

【0 4 9 7】

50

【化 1 9 0】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
846		<i>N</i> -[3-[(3-[(1-メチルエチル)オキシ]フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
847		<i>N</i> -[3-[(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
848		<i>N</i> -[3-[(2,5-ジフルオロフェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
849		<i>N</i> -[3-[(3-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
850		<i>N</i> -[3-[[2-(メチルオキシ)ピリジン-3-イル]アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
851		<i>N</i> -[3-[(3-(エチルオキシ)フェニル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 4 9 8】

50

【化 1 9 1】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
852		<i>N</i> -[3-[(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジ オキソール-4-イル)アミノ]キノキサリ ン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホ ンアミド
853		<i>N</i> -[3-[(3-[(3-ニトロフェニル)スルホ ニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミ ノ]フェニル]アセトアミド
854		<i>N</i> -[3-(4-アミノ-1 <i>H</i> -インドール-1-イ ル)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベ ンゼンスルホンアミド
855		<i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -インドール-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベン ゼンスルホンアミド
856		<i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチル- <i>N</i> -(3-[(3-[[4- (メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキ サリン-2-イル)アミノ]スルホニル]フェ ニル)グリシンアミド
857		<i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> -インダゾール-6-イルアミ ノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベ ンゼンスルホンアミド

10

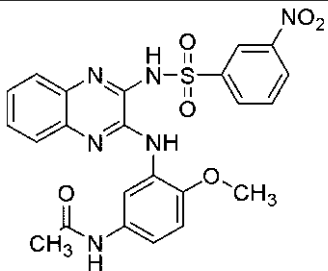
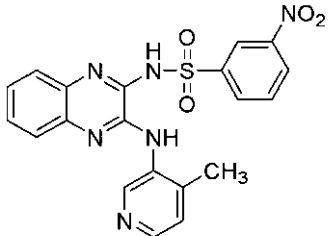
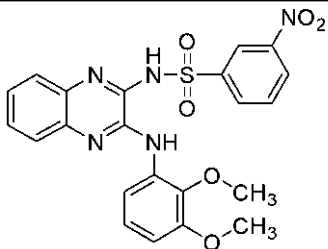
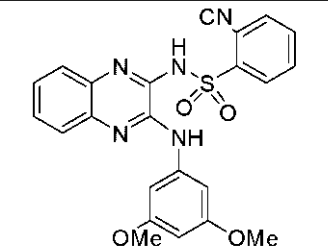
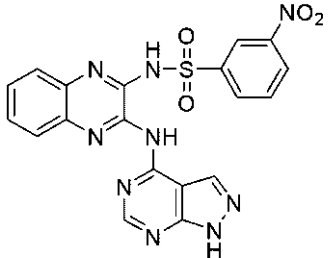
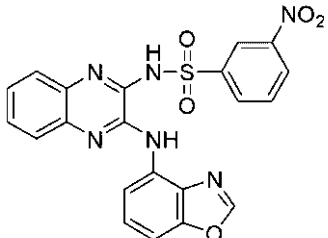
20

30

40

【 0 4 9 9 】

【化 1 9 2】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
858		<i>N</i> -[4-(メチルオキシ)-3-[[3-[[3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)アミノ]フェニル]アセトアミド
859		<i>N</i> -[3-[[4-メチルピリジン-3-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
860		<i>N</i> -(3-[[2,3-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
861		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-2-シアノベンゼンスルホンアミド
862		3-ニトロ- <i>N</i> -[3-(1 <i>H</i> ピラゾロ[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]ベンゼンスルホンアミド
863		<i>N</i> -[3-(1,3-ベンゾオキサゾール-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

【 0 5 0 0】

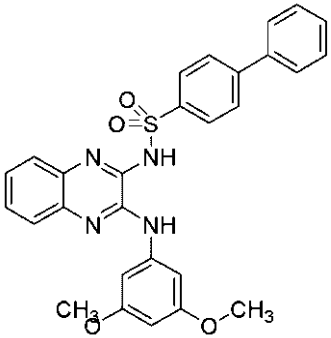
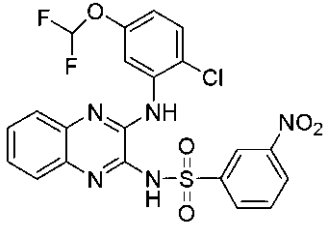
50

【化 1 9 3】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
864		<i>N</i> -(3-[[2,6-ジフルオロ-3-(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
865		<i>N</i> -[3-[[3-[[4-フルオロ-3-メチルフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
866		<i>N</i> -[3-[[3-[[3,5-ジメチルフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
867		<i>N</i> -(3-[[3-[[2,4-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル)- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
868		<i>N</i> -[3-[[3,5-ジヒドロキシフェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド
869		<i>N</i> -[3-[[3-(2,3-ジヒドロ-1 <i>H</i> -インデン-5-イル)アミノ]キノキサリン-2-イル]アミノ]スルホニル]フェニル]- <i>N</i> -2-, <i>N</i> -2-ジメチルグリシンアミド
870		<i>N</i> -(3-[[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ]キノキサリン-2-イル)-4-[[1-メチルエチル]オキシ]ベンゼンスルホンアミド

【0 5 0 1】

【化 1 9 4】

表 1		
化合物番号	構造	IUPAC 名
871		<i>N</i> -(3-([3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ)キノキサリン-2-イル)ビフェニル-4-スルホンアミド
872		<i>N</i> -[3-([2-クロロ-5-[(ジフルオロメチル)オキシ]フェニル]アミノ)キノキサリン-2-イル]-3-ニトロベンゼンスルホンアミド

10

20

先に列挙した好ましい実施形態に加えて、好ましい実施形態の組合せを含む実施形態も好ましいものである。

【0502】

当業者は、ある結晶化されたタンパク質リガンド複合体、特に P I 3 K-リガンド複合体およびそれらの対応する X 線構造座標を、本明細書で記載したようなキナーゼの生物学的活性を理解するのに有用な新しい構造情報を明らかにするために使用することができることを理解するであろう。同時に、前記タンパク質の重要な構造的特徴、特にリガンド結合部位の形状は、キナーゼの選択的モジュレーターを設計しまたは同定する方法において、および類似の特徴を持つ他のタンパク質の構造の解決において有用である。そのような、リガンド成分として本発明の化合物を有するタンパク質リガンド複合体は、本発明の実施形態である。

30

【0503】

本発明の一実施形態において、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 8 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 4 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 3 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 2 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 1.5 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 1 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 0.750 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 0.5 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 0.3 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 0.2 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 0.1 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 0.075 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。他の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、結合親和性が約 0.050 μ M 以下の表 I 中の化合物から選択される。

40

【0504】

合成手順

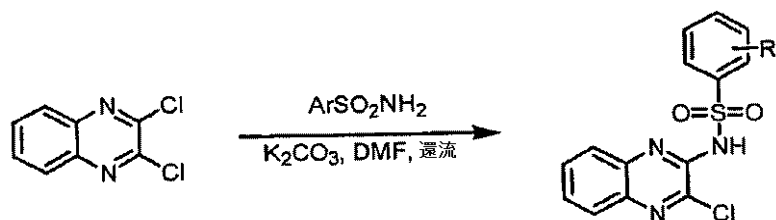
50

K_2CO_3 および金属銅の存在下、 $180^\circ C$ で試薬を溶融すれば、これらの化合物は低収率でしか得られないことは知られていた (S. H. Dandegaonker および C. K. Mesta, J. Med. Chem. 1965, 8, 884)。新しい方法では、 K_2CO_3 の存在下、DMF 中で試薬を大まかに加熱することが利用され、市販の 2, 3-ジクロロキノキサリンおよび置換アリールスルホンアミドが、定量的な収率で形成された (S. V. Litvinenko, V. I. Savich, D. D. Bobrovnik, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl), 1994, 30, 340)。

【0505】

【化195】

10



前記化合物中の活性塩素原子の置き換えを、DMF で還流しながら、2, 5-ジメトキシフェニルアミン (求核性) で処置し、目的化合物を定量的な収率で得た (S. V. Litvinenko, V. I. Savich, D. D. Bobrovnik, Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl), 1994, 30, 340)。

20

【0506】

【化196】



30

一方、他のキノキサリン誘導体の合成は、十分文献で報告されていた (W. C. Lumma, R. D. Hartman, J. Med. Chem. 1981, 24, 93)。

【0507】

以下の化合物を、先に記載した方法に類似する方法で生成した。N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド；N-(3-{[2, 5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド；N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド；および 4-クロロ-N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。

40

【0508】

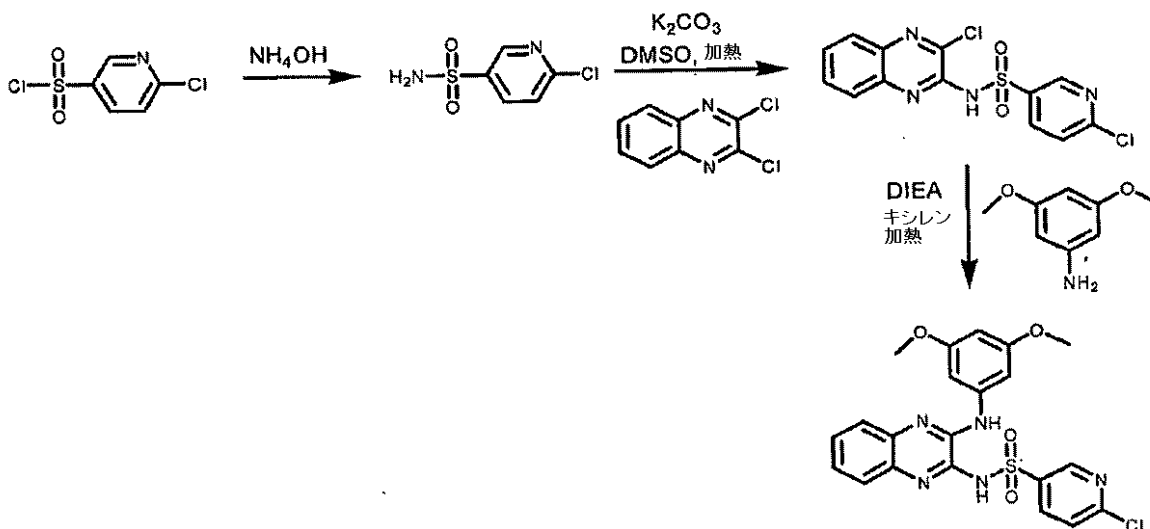
合成例

実施例 1

6-クロロ-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【0509】

【化 1 9 7】



10

20

30

40

6-クロロピリジン-3-スルホンアミド。6-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド（4.1 g、19.3 mmol）を、水酸化アンモニウム（30 mL）中、室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAc（150 mL）で希釈し、不溶物質をろ過した。ろ液を分液ロートに移し、該相を分離した。水相をさらにEtOAc（1×15 mL）で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を、H₂O（1×50 mL）、飽和NaCl（1×50 mL）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）し、真空濃縮し、6-クロロピリジン-3-スルホンアミド（2.58 g、69%）を得た。MS（EI）for C₅H₃Cl₂N₂O₂S：190.9（MH⁻）。

【0510】

6-クロロ-N-（3-クロロキノキサリン-2-イル）ピリジン-3-スルホンアミド。2,3-ジクロロキノキサリン（1.09 g、5.48 mmol）、6-クロロピリジン-3-スルホンアミド（1.05 g、5.45 mmol）、K₂CO₃（753 mg、5.45 mmol）および乾燥DMSO（30 mL）を合わせ、3～4時間激しく攪拌しながら、150℃に加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで激しく攪拌しながら、氷水（300 mL）中の1% AcOHに注ぎ入れた。得られた固体をろ過し、H₂Oで洗浄し、高真空下で乾燥し、6-クロロ-N-（3-クロロキノキサリン-2-イル）ピリジン-3-スルホンアミド（1.87 g、96%）を得た。MS（EI）for C₁₃H₈Cl₂N₄O₂S：354.99（MH⁺）。

【0511】

6-クロロ-N-（3-（3,5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ピリジン-3-スルホンアミド。6-クロロ-N-（3-クロロキノキサリン-2-イル）ピリジン-3-スルホンアミド（775 mg、2.2 mmol）、3,5-ジメトキシアニリン（355 mg、2.3 mmol）およびトルエン（12 mL）を合わせ、一晚攪拌しながら、125℃に加熱した。反応系を室温まで冷却し、激しく攪拌しながらEt₂Oで希釈した。得られた固体をろ過し、Et₂Oで洗浄し、乾燥し、6-クロロ-N-（3-（3,5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ピリジン-3-スルホンアミド（920 mg、89%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 12.20（br s, 1H），9.12（d, 1H），9.01（br s, 1H），8.53（dd, 1H），7.91（br d, 1H），7.77（d, 1H），7.60（dd, 1H），7.40（m, 4H），6.26（m, 1H），3.78（s, 6H）。MS（EI）for C₂₁H₁₈ClN₅O₄S：472.0（MH⁺）。

【0512】

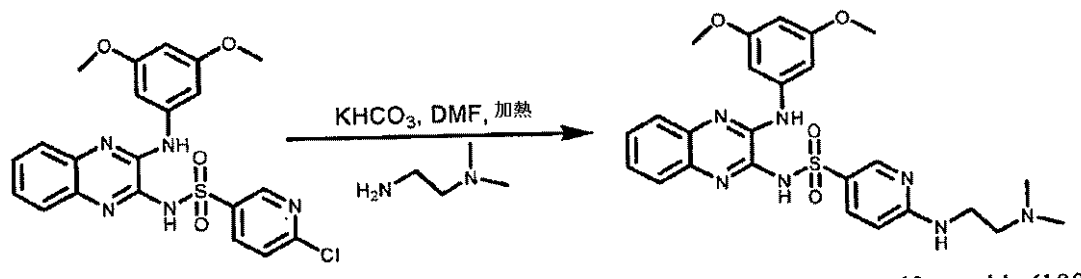
実施例 2

50

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

【0513】

【化198】



10

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (100 mg、0.21 mmol)、KHCO₃ (40 mg、0.40 mmol)、N¹, N¹-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (225 μl、2.0 mmol) および乾燥 DMF (1.0 mL) を合わせ、一晩攪拌しながら、130℃に加熱した。反応混合物を真空濃縮し、分取 HPLC で精製し、N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド (21.0 mg、19%) を得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (m, 4H), 6.47 (d, 1H), 6.12 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.35 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.74 (s, 6H). MS (EI) for C₂₅H₂₉N₇O₄S: 524.1 (MH⁺).

20

【0514】

実施例 3

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

標題化合物を、前記実施例に従って製造した。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 6.70 (d, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.08 (s, 6H). MS (EI) for C₂₃H₂₄N₆O₄S: 481.1 (MH⁺).

30

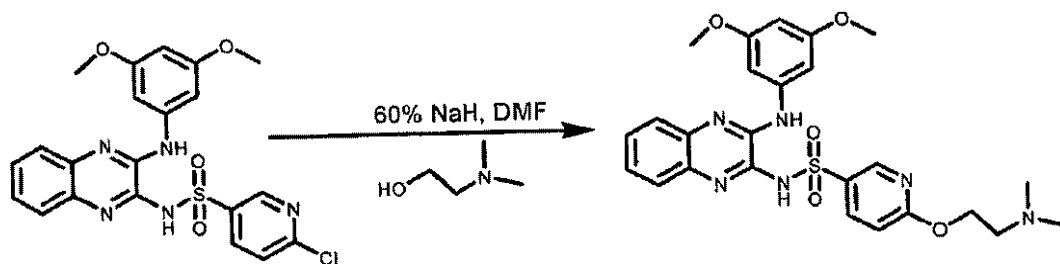
【0515】

実施例 4

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-スルホンアミド

【0516】

【化199】



40

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (100 mg、0.21 mmol)、2-(ジメチルアミノ)エタ

50

ノール (50 μ l、0.50 mmol) および乾燥 DMF を合わせ、油中の 60% NaH (80 mg、2.0 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、分取 HPLC で精製し、N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-スルホンアミド (23 mg、21%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.14 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.43 (m, 2H), 2.77 (s, 6H). MS (EI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 525.1 (MH $^+$).

10

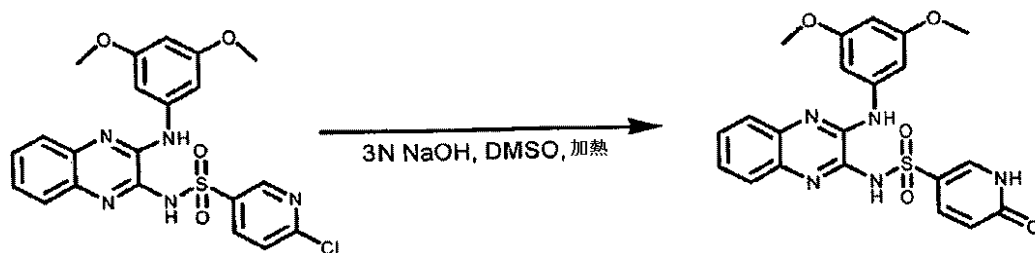
【0517】

実施例 5

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド

【0518】

【化200】



20

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (220 mg、0.47 mmol)、DMSO (5 mL) および 3 N の NaOH (5 mL) を合わせ、一晩攪拌しながら 100 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。室温に冷却し、反応混合物を H_2O で希釈し、1 N の HCl で pH を 7.0 に調整した。得られた固体をろ過し、 H_2O で乾燥し、風乾した。次いで、固体を EtOAc 中で音波処理し、ろ過し、EtOAc で洗浄し、高真空下で乾燥し、N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド (190 mg、90%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.77 (s, 6H). MS (EI) for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: 454.0 (MH $^+$).

30

【0519】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

【0520】

実施例 6: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-スルホンアミド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.81 (s, 3H). MS (EI) for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: 456.0 (MH $^-$).

40

【0521】

実施例 7: 5-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.14 (

50

dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 6.60 (dd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (EI) for $C_{27}H_{29}ClN_6O_5S$: 585.3 (MH⁺).

【0522】

実施例8: 5-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-2-フルオロベンズアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.85 (d, 6H). MS (EI) for $C_{26}H_{26}ClFN_6O_4S$: 573.1 (MH⁺).

【0523】

実施例9: N-(2-クロロ-5-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド。標題化合物を、前記実施例に従って製造した。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (m, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.64 (t, 3H). MS (EI) for $C_{24}H_{22}Cl_2N_6O_4S$: 561.0 (MH⁺).

【0524】

実施例10: (S)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド塩酸塩。1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.72-8.71 (d, 1H), 8.48-8.46 (t, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.58-7.55 (t, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.24-7.22 (d, 1H), 6.60-6.58 (dd, 1H), 4.10-4.04 (q, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.61-1.60 (d, 3H); MS (EI) for $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S \cdot HCl$: 527.2 (MH⁺).

【0525】

実施例11: (S)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ブタンアミド塩酸塩。1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.74-8.73 (d, 1H), 8.80-8.47 (t, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.55 (t, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.24 (d, 1H), 6.62-6.59 (dd, 1H), 3.96-3.93 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.09-1.06 (t, 3H); MS (EI) for $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S \cdot HCl$: 541.3 (MH⁺).

【0526】

実施例12: (S)-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩。1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.78-8.77 (d, 1H), 8.47-8.46 (t, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.59-7.55 (t, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.31-7.28 (d, 1H), 6.65

− 6. 63 (dd, 1H), 4. 42−4. 38 (m, 1H), 3. 86 (s, 3H), 3. 48−3. 42 (m, 2H), 2. 55−2. 49 (m, 1H), 2. 18−2. 08 (m, 3H); MS (EI) for $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S \cdot HCl$: 553. 3 (MH+).

【0527】

実施例13: (S)−N−(3−(N−(3−(3, 5−ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン−2−イル)スルファモイル)フェニル)ピロリジン−2−カルボキサミド塩酸塩。1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 10. 62 (br s, 1H), 8. 50−8. 49 (t, 1H), 7. 90−7. 87 (m, 1H), 7. 76−7. 73 (m, 1H), 7. 63−7. 58 (m, 3H), 7. 43−7. 35 (m, 2H), 7. 14 (s, 2H), 6. 27−6. 26 (t, 1H), 4. 43−4. 38 (m, 1H), 3. 78 (s, 6H), 3. 48−3. 41 (m, 1H), 3. 40−3. 36 (m, 1H), 2. 54−2. 48 (m, 1H), 2. 19−2. 05 (m, 3H); MS (EI) for $C_{27}H_{28}N_6O_5S \cdot HCl$: 549. 3 (MH+).

10

【0528】

実施例14: (R)−2−アミノ−N−(3−(N−(3−(3, 5−ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン−2−イル)スルファモイル)フェニル)−3−ヒドロキシプロパンアミド塩酸塩。1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8. 49−8. 48 (t, 1H), 7. 89−7. 87 (m, 1H), 7. 75−7. 72 (m, 1H), 7. 65−7. 62 (m, 2H), 7. 62−7. 55 (t, 1H), 7. 44−7. 38 (m, 2H), 7. 23−7. 22 (d, 2H), 6. 27−6. 26 (t, 1H), 4. 07−4. 05 (m, 1H), 3. 99−3. 93 (m, 2H), 3. 80 (s, 6H); MS (EI) for $C_{25}H_{26}N_6O_6S \cdot HCl$: 539. 1 (MH+).

20

【0529】

実施例15: N−(3−(N−(3−(2−クロロ−5−メトキシフェニルアミノ)キノキサリン−2−イル)スルファモイル)フェニル)ピペリジン−3−カルボキサミド塩酸塩。1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 8. 79−8. 78 (d, 1H), 8. 45 (m, 1H), 7. 83−7. 81 (d, 1H), 7. 76−7. 74 (m, 1H), 7. 636 (m, 2H), 7. 54−7. 50 (t, 1H), 7. 41 (m, 2H), 7. 30−7. 28 (d, 1H), 6. 65−6. 62 (dd, 1H), 3. 86 (s, 3H), 3. 40−3. 32 (m, 2H), 3. 20−3. 13 (m, 3H), 2. 93 (m, 1H), 2. 15−2. 11 (m, 1H), 1. 98−1. 93 (m, 2H), 1. 83 (m, 1H); MS (EI) for $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S \cdot HCl$: 567. 3 (MH+).

30

【0530】

実施例16: (S)−2−アミノ−N−(3−(N−(3−(3, 5−ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン−2−イル)スルファモイル)フェニル)ブタンアミド塩酸塩。MS (EI) for $C_{26}H_{28}N_6O_5S \cdot HCl$: 537. 1 (MH+).

【0531】

実施例17: (R)−N−(3−(N−(3−(3, 5−ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン−2−イル)スルファモイル)フェニル)ピロリジン−2−カルボキサミド塩酸塩。MS (EI) for $C_{27}H_{28}N_6O_5S \cdot HCl$: 549. 1 (MH+).

40

【0532】

実施例18: (R)−N−(3−(N−(3−(2−クロロ−5−メトキシフェニルアミノ)キノキサリン−2−イル)スルファモイル)フェニル)ピロリジン−2−カルボキサミド塩酸塩。MS (EI) for $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S \cdot HCl$: 553 (MH+).

【0533】

実施例19: N−(3−(N−(3−(2−クロロ−5−メトキシフェニルアミノ)

50

キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)モルホリン-4-カルボキサミド。
MS (EI) for $C_{26}H_{25}ClN_6O_5S$: 567 (MH⁻)。

【0534】

実施例20: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。
MS (EI) for $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 535. 1 (MH⁻)。

【0535】

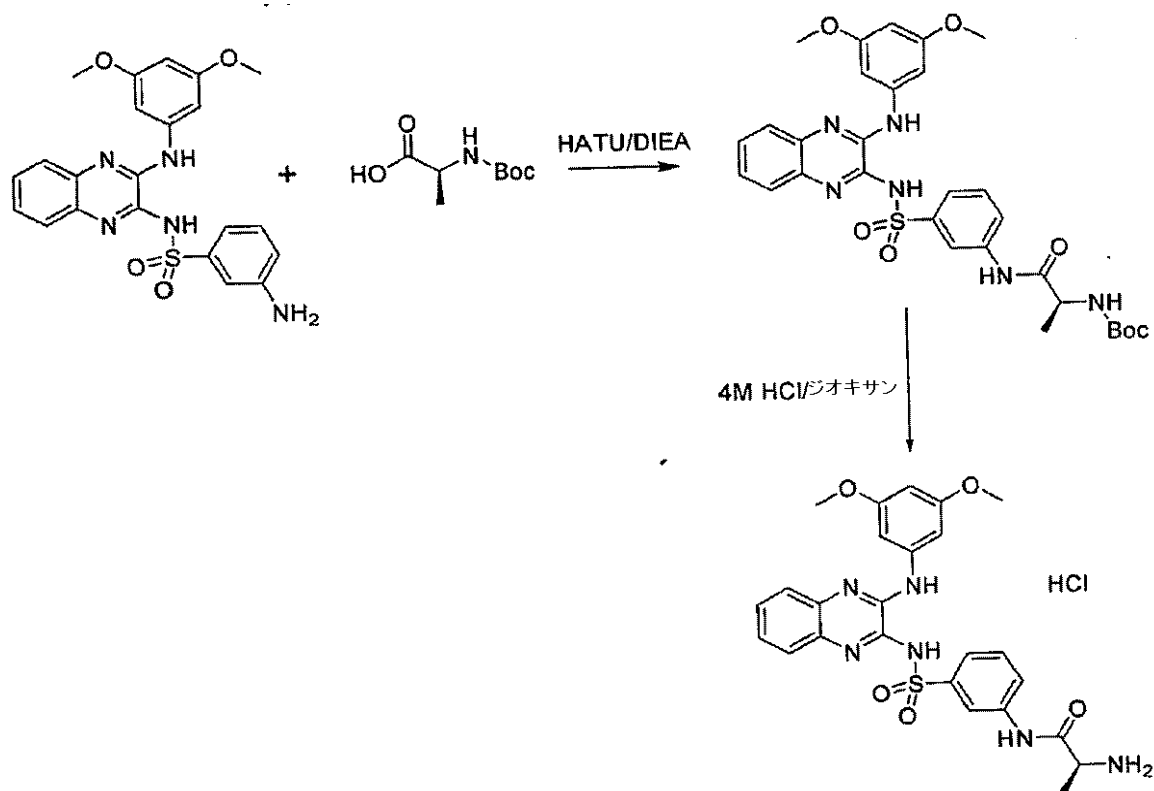
実施例21

(S)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド塩酸塩

10

【0536】

【化201】



20

30

(S)-tert-ブチル1-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート。3-アミノ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (1.1 mmol、500 mg)、(L)-Boc-Ala-OH (1.5 mmol、284 mg)、ジクロロメタン (15 mL)、DMF (10 mL)、DIEA (2 mmol、330 μ l) および HATU (2 mmol、760 mg) を室温で一晩攪拌した。粗混合物をシリカ上で1/1酢酸エチル/ヘキサンを使用するカラムで精製し、160 mgを得た。

40

(S)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド塩酸塩。ジオキサン (10 mL) 中の4MのHClを、(S)-tert-ブチル1-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニルアミノ)-1-オキソプロパン-2-イルカルバマート (160 mg) およびDCM (15 mL) の溶液に加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。溶剤をデカントし、エーテルを固体に加え、エーテルをデカントし、80 mgの生成物をHCl塩として得た。1H

50

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50–8.49 (t, 1H), 7.89–7.87 (m, 1H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.61–7.5 (m, 3H)

), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.21-7.20 (d, 2H), 6.23-6.21 (t, 1H), 4.09-4.03 (q, 1H), 3.78 (s, 6H), 1.60-1.58 (d, 3H); MS (EI) for $C_{25}H_{26}N_6O_5S \cdot HCl$: 523.1 (MH+).

【0537】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

実施例22: 4-クロロ-N-(3-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40-8.60 (m, 3H), 7.98 (t, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); MS (EI) for $C_{22}H_{19}N_5O_6S$: 482.1 (MH+).

10

【0538】

実施例23: N-(3-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.68 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 3.78 (s, 6H); MS (EI) for $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 471.1 (MH+).

20

【0539】

実施例24: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H), 10.0 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.01 (dd, 1H); MS (EI) for $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555 (MH+).

【0540】

30

実施例25: (R)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.2 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 6.14 (t, 1H), 3.77 (s, 6H), 1.39 (d, 3H); MS (EI) for $C_{25}H_{26}N_6O_5S$: 523 (MH+).

【0541】

実施例26: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.6 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 2.62 (s, 3H); MS (EI) for $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527 (MH+).

40

【0542】

実施例27: (R)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロパンアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1H), 9.

50

4.7 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.22 (d, 2 H), 8.14 (br s, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.40 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.60 (m, 1 H), 3.97 (q, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 1.45 (d, 3 H); MS (EI) for $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527 (MH+).

【0543】

実施例 28: 2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.50 (br s, 1 H), 8.27 (m, 1 H), 7.81 (m, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.37 (m, 3 H), 7.17 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.60 (s, 6 H); MS (EI) for $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541 (MH+).

10

【0544】

実施例 29: 2-アミノ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルプロパンアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.32 (br s, 4 H), 7.92 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H), 7.37 (m, 4 H), 6.24 (s, 1 H), 3.76 (s, 6 H), 1.61 (s, 6 H); MS (EI) for $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537 (MH+).

20

【0545】

実施例 30: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-4-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1 H), 9.80 (br s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.67 (dd, 1 H), 7.30 (m, 7 H), 6.16 (m, 1 H), 4.02 (br s, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 2.81 (s, 6 H), 2.54 (s, 3 H); MS (EI) for $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551 (MH+).

30

【0546】

実施例 31: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)アセトアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.0 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.96 (d, 1 H), 8.16 (m, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.39 (m, 4 H), 7.17 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.40 (br s, 2 H), 2.94 (br s, 2 H), 2.71 (br t, 2 H), 2.60 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H); MS (EI) for $C_{28}H_{32}ClN_7O_4S$: 598 (MH+).

40

【0547】

実施例 32: 2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (s, 1 H), 9.48 (s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.06 (br s, 3 H), 7.74 (m, 2 H), 7.39 (m, 4 H), 7.18 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.77 (s, 2 H); MS (EI) for $C_{23}H_{21}ClN_6O_4S$: 513 (MH+).

【0548】

実施例 33: N-(3-(N-(3-(2-アセチル-5-メトキシフェニルアミノ

50

）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（ジメチルアミノ）アセトアミド。1H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 12.4（s，1 H），10.5（s，1 H），9.27（s，1 H），8.25（s，1 H），8.01（d，1 H），7.82（d，1 H），7.71（d，1 H），7.42（m，3 H），7.21（m，2 H），6.63（dd，1 H），3.91（m，5 H），2.75（s，6 H），2.61（s，3 H）；MS（EI）for C₂₇H₂₈N₆O₅S：549（MH⁺）。

【0549】

実施例34：N-（3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）ホルムアミド。1H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 12.6（s，1 H），10.5（s，1 H），9.16（s，1 H），8.53（br s，1 H），8.35（m，2 H），8.02（s，1 H），7.56（m，7 H），6.70（dd，1 H），3.83（s，3 H）；MS（EI）for C₂₂H₁₈ClN₅O₄S：484（MH⁺）。

10

【0550】

実施例35：2-アミノ-N-（5-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-2-メチルフェニル）アセトアミド。1H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 12.4（s，1 H），10.1（br s，1 H），8.82（s，1 H），8.20（m，3 H），7.82（m，1 H），7.30（m，6 H），6.20（s，1 H），3.85（s，2 H），3.77（s，6 H），2.26（s，3 H）；MS（EI）for C₂₅H₂₆N₆O₅S：523（MH⁺）。

20

【0551】

実施例36：N-（3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-メチル-2-（メチルアミノ）プロパンアミド。1H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 10.09（s，1 H），9.46（s，1 H），8.95（m，3 H），8.28（s，1 H），7.81（m，2 H），7.41（m，4 H），7.17（m，2 H），6.60（dd，1 H），3.82（s，3 H），2.53（s，3 H），1.60（s，6 H）；MS（EI）for C₂₆H₂₇ClN₆O₄S：555（MH⁺）。

30

【0552】

実施例37：（S）-N-（3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド。1H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 10.61（s，1 H），9.47（s，1 H），8.95（s，1 H），8.82（br s，2 H），8.27（m，1 H），7.74（m，2 H），7.42（m，4 H），7.17（m，2 H），6.60（dd，1 H），3.90（m，1 H），3.82（s，3 H），2.59（s，3 H），1.49（d，3 H）；MS（EI）for C₂₅H₂₅ClN₆O₄S：541（MH⁺）。

40

【0553】

実施例38：3-アミノ-N-（5-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-2-メチルフェニル）プロパンアミド。1H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 12.25（s，1 H），9.77（s，1 H），8.82（s，1 H），7.84（m，5 H），7.50（d，1 H），7.37（m，5 H），6.22（m，1 H），3.74（s，6 H），3.08（m，2 H），2.77（m，2 H），2.27（s，3 H）；MS（EI）for C₂₆H₂₈N₆O₅S：537（MH⁺）。

【0554】

実施例39：1-アミノ-N-（3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）シクロプロパンカル

50

ボキサミド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (br s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.20 (br s, 2 H), 7.81 (m, 2 H), 7.48 (m, 4 H), 7.22 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63 (m, 2 H), 1.26 (m, 2 H); MS (EI) for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 539 (MH $^+$)。

【0555】

実施例 40: (S)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-6-(ジメチルアミノ)ヘキサナムイド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (br s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.30 (m, 4 H), 7.26 (m, 4 H), 7.16 (m, 2 H), 6.59 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.34 (m, 1 H), 2.20 (m, 2 H), 2.09 (s, 6 H), 1.50 (m, 6 H); MS (EI) for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$: 610 (MH $^+$)。

10

【0556】

実施例 41: 1-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)シクロペンタンカルボキサミド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.95 (d, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.16 (m, 3 H), 7.84 (m, 2 H), 7.35 (m, 6 H), 6.60 (dd, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.34 (m, 2 H), 1.91 (m, 6 H); MS (EI) for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 567 (MH $^+$)。

20

【0557】

実施例 42: 2-アミノ-N-(5-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)アセトアミド。
実施例 N-(5-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-2-メチルフェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.0 (br s, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 8.91 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H), 7.32 (m, 6 H), 6.61 (dd, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 2.82 (s, 6 H), 2.21 (s, 3 H); MS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{S}$: 555 (MH $^+$)。

30

【0558】

実施例 43: 1-アミノ-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)シクロブタンカルボキサミド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.49 (br s, 3 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (m, 2 H), 7.43 (m, 3 H), 7.31 (m, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 3.77 (s, 6 H), 2.83 (m, 2 H), 2.25 (m, 3 H), 2.05 (m, 1 H); MS (EI) for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$: 549 (MH $^+$)。

40

【0559】

実施例 44: N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ウレイド)ベンゼンスルホンアミド。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (br s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (m, 9 H), 6.28 (m, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 3.78 (s, 6 H), 3.40 (m, 2 H), 3.08 (m, 2 H), 2.74 (s, 6 H); M

50

S (E I) f o r C₂₇H₃₁N₇O₅S : 566 (MH+)。

【0560】

実施例45: 1-アミノ-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)シクロペンタンカルボキサミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.40 (br s, 1 H), 10.58 (s, 1 H), 8.46 (m, 4 H), 7.80 (m, 3 H), 7.59 (m, 2 H), 7.34 (m, 4 H), 6.25 (m, 1 H), 3.76 (s, 6 H), 2.35 (m, 2 H), 1.90 (m, 8 H); MS (E I) f o r C₂₈H₃₀N₆O₅S : 563 (MH+)。

【0561】

実施例46: 1-アミノ-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (br s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 7.39 (m, 6 H), 7.17 (m, 2 H), 6.16 (m, 1 H), 3.78 (s, 6 H), 1.52 (m, 2 H), 1.17 (m, 2 H); MS (E I) f o r C₂₆H₂₆N₆O₅S : 535 (MH+)。

【0562】

実施例47: 2-(ジメチルアミノ)エチル-3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニルカルバマート。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (br s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.31 (m, 9 H), 6.14 (m, 1 H), 4.17 (t, 2 H), 3.78 (s, 6 H), 2.54 (t, 2 H), 2.21 (s, 6 H); MS (E I) f o r C₂₇H₃₀N₆O₆S : 567 (MH+)。

【0563】

実施例48: 4-アミノ-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (br s, 1 H), 10.6 (s, 1 H), 8.74 (m, 5 H), 7.93 (m, 2 H), 7.47 (m, 6 H), 6.24 (m, 1 H), 3.77 (m, 10 H), 2.45 (m, 2 H), 1.81 (m, 2 H); MS (E I) f o r C₂₈H₃₀N₆O₆S : 579 (MH+)。

【0564】

実施例49: N1-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-N3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ベンゼン-1, 3-ジスルホンアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (m, 2 H), 8.92 (m, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 6.61 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.05 (m, 4 H), 2.74 (s, 6 H); MS (E I) f o r C₂₅H₂₇ClN₆O₅S₂ : 591 (MH+)。

【0565】

実施例50: N1-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-N3-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ベンゼン-1, 3-ジスルホンアミド。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (m, 2 H), 8.90 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 6.67 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 2.97 (m, 2 H), 2.78 (m, 2 H), 2.7

10

20

30

40

50

1 (s, 6 H), 1.70 (m, 2 H); MS (EI) for $C_{26}H_{29}ClN_6O_5S_2$: 605 (MH+).

【0566】

実施例 51: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-4-メチルフェニル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) for $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541.0 (MH+).

【0567】

実施例 52: (S)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-4-メチルフェニル)プロパンアミド。MS (EI) for $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541.2 (MH+).

10

【0568】

実施例 53: (R)-2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-4-メチルフェニル)プロパンアミド。MS (EI) for $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541.0 (MH+).

【0569】

実施例 54: (S)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド。MS (EI) for $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537.1 (MH+).

20

【0570】

実施例 55: (R)-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド。MS (EI) for $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$: 541.1 (MH+).

【0571】

実施例 56: (R)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド。MS (EI) for $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537.3 (MH+).

30

【0572】

実施例 57: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ピペリジン-2-カルボキサミド。MS (EI) for $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563.1 (MH+).

【0573】

実施例 58: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) for $C_{28}H_{33}N_7O_5S$: 580.1 (MH+).

【0574】

実施例 59: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{30}H_{35}N_7O_6S$: 606.1 (MH+).

40

【0575】

実施例 60: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-((3-(ジメチルアミノ)プロピル)(メチル)アミノ)アセトアミド。MS (EI) for $C_{30}H_{37}N_7O_5S$: 608.1 (MH+).

【0576】

50

実施例 61: 2-(1,4'-ビペリジン-1'-イル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{34}H_{41}N_7O_5S$: 660.1 (MH⁺)。

【0577】

実施例 62: tert-ブチル 2-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート。MS (EI) for $C_{33}H_{38}N_6O_7S$: 663.1 (MH⁺)。

【0578】

実施例 63: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)ベンズアミド。MS (EI) for $C_{27}H_{29}ClN_6O_4S$: 569.0 (MH⁺)。

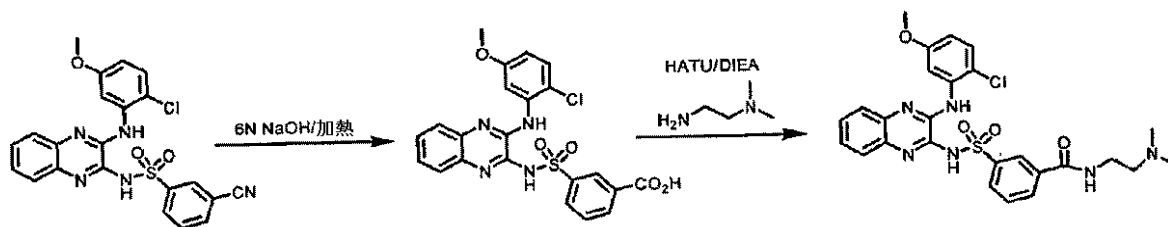
【0579】

実施例 64

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド

【0580】

【化202】



3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}安息香酸。N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド (6.02 g、12.95 mmol) のメタノール (20 mL) および 1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液に、6.0 N の水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を室温で加えた。溶液を 90℃ で 3.5 時間攪拌した。反応系を室温に冷却し、溶液の pH が 0℃ で 2~3 となるまで、2.0 N の塩酸をゆっくり加えて中性とした。溶液を酢酸エチル (300 mL) で希釈した。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過および減圧濃縮を行い、3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}安息香酸 (5.921 g、94%) を得た。MS (EI) for $C_{22}H_{17}ClN_4O_5S$: 485.0 (MH⁺)。

【0581】

3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベンズアミド。3-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}安息香酸 (0.20 g、0.42 mmol) のジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU、0.32 g、0.83 mmol) および N-エチルジイソプロピルアミン (DIEA、0.13 g、1.04 mmol) を、室温で加えた。反応系を 15 分攪拌し、その後 N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (73 mg、0.83 mmol) を加えた

10

20

30

40

50

。反応混合物を一晩攪拌した。反応系を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、水（50 mL）、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（40 mL）、1.0 Nの塩酸水溶液（30 mL）および塩化ナトリウムの飽和水溶液（25 mL）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、3-〔〔3-〔2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル〕アミノ〕キノキサリン-2-イル）アミノ〕スルホニル〕-N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕ベンズアミド（0.20 g、87%）を黄色固体として得た。MS（EI）for $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555.1（MH⁺）。

【0582】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

実施例65：3-（N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（2-（ジメチルアミノ）エチル）ベンズアミド。MS（EI）for $C_{27}H_{30}N_6O_5S$: 551.1（MH⁺）。

10

【0583】

実施例66：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-N-メチルベンズアミド。MS（EI）for $C_{27}H_{29}ClN_6O_4S$: 569.1（MH⁺）。

【0584】

実施例67：3-（N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-N-メチルベンズアミド。MS（EI）for $C_{28}H_{32}N_6O_5S$: 565.1（MH⁺）。

20

【0585】

実施例69：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）ベンズアミド。MS（EI）for $C_{22}H_{18}ClN_5O_4S$: 484.0（MH⁺）。

【0586】

実施例70：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）安息香酸。MS（EI）for $C_{22}H_{17}ClN_4O_5S$: 485.0（MH⁺）。

【0587】

実施例71：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（2-モルホリノエチル）ベンズアミド。MS（EI）for $C_{28}H_{29}ClN_6O_5S$: 597.0（MH⁺）。

30

【0588】

実施例72：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-メチルベンズアミド。MS（EI）for $C_{23}H_{20}ClN_5O_4S$: 498.0（MH⁺）。

【0589】

実施例73：3-（N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）安息香酸。MS（EI）for $C_{23}H_{20}N_4O_6S$: 481.0（MH⁺）。

40

【0590】

実施例74：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-モルホリノベンズアミド。MS（EI）for $C_{26}H_{25}ClN_6O_5S$: 569.0（MH⁺）。

【0591】

実施例75：N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミド。MS（EI）for $C_{22}H_{16}ClN_5O_3S$: 465.9（MH⁺）。

【0592】

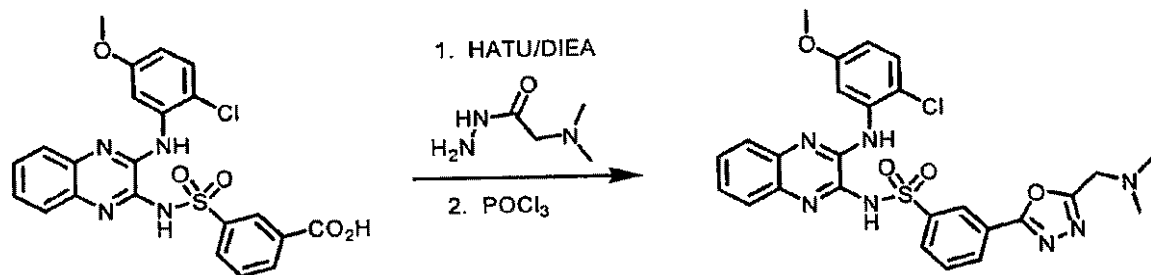
50

実施例 76

N-（3-〔〔2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル〕アミノ〕キノキサリン-2-イル）-3-〔5-〔（ジメチルアミノ）メチル〕-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル〕ベンゼンスルホンアミド

【0593】

【化203】



10

3-〔〔（3-〔〔2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル〕アミノ〕キノキサリン-2-イル）アミノ〕スルホニル〕安息香酸（0.25 g、0.52 mmol）のジメチルホルムアミド（2.6 mL）溶液に、2-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU、0.25 g、0.67 mmol）およびN-エチルジイソプロピルアミン（DIEA、0.11 g、0.88 mmol）を、室温に加えた。反応系を15分攪拌し、その後2-（ジメチルアミノ）アセトヒドラジン（78 mg、0.67 mmol）を加えた。反応混合物を一晩攪拌した。反応系を酢酸エチル（200 mL）で希釈し、水（30 mL）、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液（30 mL）、1.0 Nの塩酸水溶液（20 mL）および塩化ナトリウムの飽和水溶液（25 mL）で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、180 mgの結合中間体を得、次いでこれをオキシ塩化リン（5 mL）中、100℃で4時間加熱した。反応系を室温に冷却し、氷水（50 mL）で処理し、ジクロロメタン（3×50 mL）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、粗生成物を得、これを逆相HPLCに供し、N-〔〔〔2-クロロ-5-（メチルオキシ）フェニル〕アミノ〕キノキサリン-2-イル〕-3-〔5-〔（ジメチルアミノ）メチル〕-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル〕ベンゼンスルホンアミド（16 mg、5%）を黄色固体として得た。MS（EI）for $C_{26}H_{24}ClN_7O_4S$: 566.0 (MH⁺)。

20

30

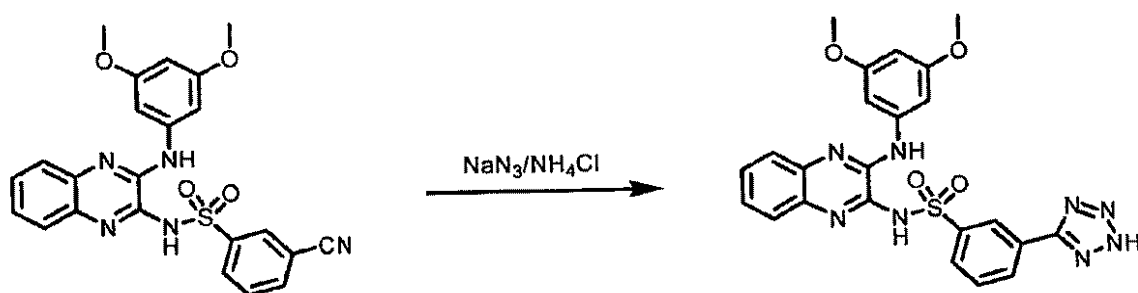
【0594】

実施例 78

N-（3-〔〔3, 5-ビス（メチルオキシ）フェニル〕アミノ〕キノキサリン-2-イル）-3-（2H-テトラゾール-5-イル）ベンゼンスルホンアミド

【0595】

【化204】



40

攪拌した3-シアノ-N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.20 g、0.44 mmol）のジメチルホルムアミド（1.2 mL）溶液に、50℃で、アジ化ナトリウム（0.11 g、1.76 m

50

mol) および塩化アンモニウム (94 mg、1.76 mmol) を加えた。粗混合物を一晩 100 °C で加熱した。反応系を室温に冷却し、氷水 (20 mL)、次いで濃塩酸 (10 mL) で処理した。得られた固体を減圧ろ過し、ヘキサン (20 mL)、ジエチルエーテル (20 mL) および酢酸エチル (5 mL) で洗浄し、N- (3- { [3, 5-ビス (メチルオキシ) フェニル] アミノ} キノキサリン-2-イル) -3- (2H-テトラゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド (55 mg、25%) を明黄色固体として得た。MS (EI) for $C_{23}H_{20}N_8O_4S$: 505.0 (MH⁺)。

【0596】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

実施例 77: 3-シアノ-N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{19}N_5O_4S$: 462.3 (MH⁺)。

10

【0597】

実施例 79: N- (3- (N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) -2- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) アセトアミド。MS (EI) for $C_{31}H_{37}N_7O_5S$: 620.1 (MH⁺)。

【0598】

実施例 80: N- (3- (2, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-フルオロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 456.0 (MH⁺)。

20

【0599】

実施例 81: 3-ブロモ-N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$: 516.9 (MH⁺)。

【0600】

実施例 82: 3-ブロモ-N- (3- (2, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S$: 516.9 (MH⁺)。

【0601】

実施例 83: N- (3- (3-メトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{18}N_4O_3S$: 407.0 (MH⁺)。

30

【0602】

実施例 84: N- (3- (モルホリノアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{18}H_{18}N_6O_5S$: 431.0 (MH⁺)。

【0603】

実施例 85: 3-ニトロ-N- (3- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{19}H_{19}N_5O_5S$: 430.0 (MH⁺)。

40

【0604】

実施例 86: N- (3- (4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{17}FN_4O_3S$: 425.0 (MH⁺)。

【0605】

実施例 87: N- (3- (2, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -4-メトキシベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{22}N_4O_5S$: 467.0 (MH⁺)。

【0606】

50

実施例 88 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -4-メトキシベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{22}N_4O_5S$: 467. 0 (MH+)。

【0607】

実施例 89 : N- (3- (4-クロロ-3-メトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$: 440. 9 (MH+)。

【0608】

実施例 90 : N- (3- (2-メトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{18}N_4O_3S$: 407. 0 (MH+)。

10

【0609】

実施例 91 : N- (3- (3- (ベンジルオキシ) フェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{27}H_{22}N_4O_3S$: 483. 0 (MH+)。

【0610】

実施例 92 : N- (3- (3-フェノキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{26}H_{20}N_4O_3S$: 469. 0 (MH+)。

【0611】

20

実施例 93 : N- (3- (3-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_7F_3N_4O_3S$: 475. 0 (MH+)。

【0612】

実施例 94 : N- (3- (2, 5-ジエトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{24}H_{24}N_4O_4S$: 465. 0 (MH+)。

【0613】

実施例 95 : N- (3- (2'-メトキシビフェニル-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{27}H_{22}N_4O_3S$: 483. 0 (MH+)。

30

【0614】

実施例 96 : N- (3- (2-メトキシ-5-メチルフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{20}N_4O_3S$: 421. 0 (MH+)。

【0615】

実施例 97 : N- (3- (5-クロロ-2-メトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$: 441. 0 (MH+)。

【0616】

40

実施例 98 : N- (3- (2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) -フェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{17}F_3N_4O_3S$: 475. 0 (MH+)。

【0617】

実施例 99 : N- (3- (2-メトキシビフェニル-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{27}H_{22}N_4O_3S$: 483. 3 (MH+)。

【0618】

実施例 100 : N- (3- (N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド

50

。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.4 (br s, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.3 (br s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (t, 2H), 7.4 (q, 2H), 7.3 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.8 (s, 6H), 2.9 (s, 6H). MS (EI) for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} \cdot 2.0 \times \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{F}_3$: 537.1 (MH⁺)。

【0619】

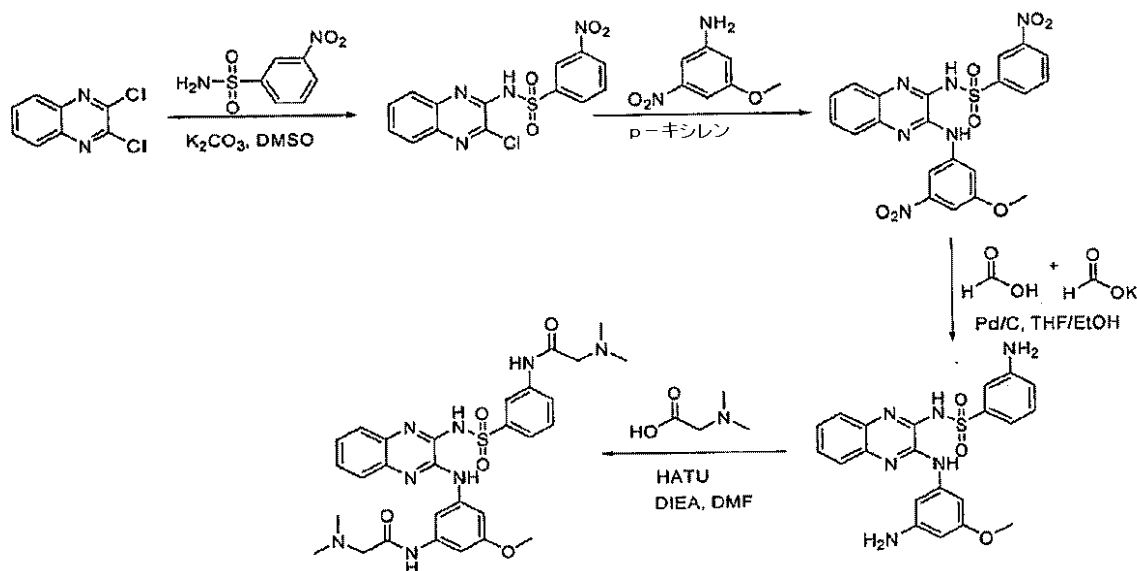
実施例101

2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド

10

【0620】

【化205】



20

N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。2, 3-ジクロロキノキサリン (26.1 g、131.1 mmol)、m-ニトロベンゼンスルホンアミド (26.5 g、131.1 mmol) および炭酸カリウム (18.1 g、131.1) を無水DMSO (500 mL) に溶解した。反応系を2時間で150℃に加熱した。反応混合物を水 (400 mL) に注ぎ入れ、ついで2 MのHCl (60 mL) を加えた。生成物をEtOAc (3×500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (2×500 mL) およびブリン (2×500 mL) で洗浄した。次いで生成物を硫酸ナトリウムで乾燥し、N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミドを得た。MS (EI) for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: 364.94、366.97 (MH⁺)。

30

【0621】

N-(3-(3-メトキシ-5-ニトロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (700 mg、1.92 mmol)、3-メトキシ-5-ニトロアニリン (645 mg、3.84 mmol) およびp-キシレン (7 mL) を合わせ、140℃に加熱し、次いで130℃で16時間攪拌した。反応系を冷却し、分液ロートに入れ、DCMで希釈し、2 MのHCl およびブリンで洗浄し、真空濃縮した。得られた固体をEt₂Oで洗浄し、N-(3-(3-メトキシ-5-ニトロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド (400 mg、42%) を得た。MS (EI) for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$: 496.94 (MH⁺)。

40

【0622】

3-アミノ-N-(3-(3-アミノ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-

50

2-イル)ベンゼンスルホンアミド。N-(3-(3-メトキシ-5-ニトロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(400mg、0.81mmol)を、1:1のTHF:EtOH(4mL)に溶解し、これにギ酸(938μl、2.42mmol)およびギ酸カリウム(203mg、2.42mmol)を加えた。系を窒素で洗い流し、次いで10重量%のPd/C(50mg)を加えた。次いで反応系を60℃に加熱した。LC-MSによって反応の完了が測定されると、これを冷却し、DMFを加え、溶解した。次いで、該溶液をナイロンフリットでろ過し、触媒を除去した。ろ液を水で希釈し、pHを7に調整し、DCM(2×)およびEtOAc(2×)で抽出した。全ての有機層を合わせ、蒸発乾固し、3-アミノ-N-(3-(3-アミノ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(330mg、93%)を得た。MS(EI) for $C_{21}H_{20}N_6O_3S$: 437.06(MH+)。

10

【0623】

2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-スルファモイル)フェニル)アセトアミド。3-アミノ-N-(3-(3-アミノ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(330mg、0.76mmol)、DMF(4mL)、N,N-ジメチルグリシン(312mg、3.02mmol)、HATU(1.15g、3.02mmol)、および1.29(mL)(7.56mmol)のDIEA(1.29mL、7.56mmol)を合わせ、90℃に加熱し、次いで50℃で16時間加熱した。反応系を冷却し、分液ロートに入れ、水およびLiCl水溶液で希釈し、EtOAcで抽出した。次いで最終化合物を分取HPLCで精製し、2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3-(2-(ジメチルアミノ)アセトアミド)-5-メトキシフェニルアミノ)-キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミドを得た。 ^1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.45(t, 1H), 7.93(t, 1H), 7.85-7.88(m, 1H), 7.70-7.74(m, 1H), 7.65-7.68(m, 1H), 7.58-7.62(m, 1H), 7.58(t, 1H), 7.34-7.42(m, 3H), 7.0(t, 1H), 4.05(d, 2H), 3.8(s, 3H), 2.9-3.0(d, 12H)。MS(EI) for $C_{29}H_{34}N_8O_5S$: 607.2(MH+)。

20

30

【0624】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

【0625】

実施例102: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(エチルアミノ)アセトアミド。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.8(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.84(br s, 2H), 8.64(br s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.9-8.0(br s, 1H), 7.80(t, 2H), 7.55-7.68(m, 2H), 7.4(d, 3H), 6.70(m, 1H), 3.97(br s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.04(br s, 2H), 1.3(t, 3H)。MS(EI) for $C_{25}H_{25}ClN_6O_4S$ 2.0 x $C_2H_1O_2F_3$: 541.3, 543.2(MH+)。

40

【0626】

実施例103: 2-(アゼチジン-1-イル)-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.8(s, 1H), 10.2(s, 1H), 9.2(s, 1H), 8.7(s, 1H), 8.3(s, 1H), 7.9-8.0(br s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.65(br s, 1H), 7.56(t, 1H), 7.40(d, 3H), 6.70(m, 1H), 4.28(s, 2H), 4.15(m, 4H), 3.82(s, 3H), 2.

50

3 2 (b r s, 1 H). MS (E I) f o r C₂₆H₂₅ClN₆O₄S 2. 0
x C₂H₁O₂F₃: 5 5 3. 3, 5 5 5. 2 (MH+).

【0 6 2 7】

実施例 1 0 4: N- (3- (N- (3- (2- ブロモ- 5- メトキシ- フェニルアミノ)
キノキサリン- 2- イル) スルファモイル) フェニル) - 2- (メチルアミノ) アセト
アミド。標題化合物を前記実施例に従って製造した。1 H NMR (4 0 0 M H z, D M
S O) δ 1 0. 6 (s, 1 H), 9. 5 (s, 1 H), 8. 9 5 (d, 1 H), 8. 1 8
(t, 1 H), 7. 7 8 (m, 1 H), 7. 7 0 (m, 1 H), 7. 5 4 (d, 1 H),
7. 4 6 (m, 1 H), 7. 3 8 (t, 1 H), 7. 3 2 (d, 1 H), 7. 1 2- 7.
2 2 (m, 2 H), 6. 5 6 (m, 1 H), 3. 9 0 (s, 2 H), 3. 8 2 (s, 3 H
) , 2. 6 2 (s, 3 H). MS (E I) f o r C₂₄H₂₃BrN₆O₄S: 5 7 2
. 7 7, 5 7 0. 9 0 (MH+).

10

【0 6 2 8】

実施例 1 0 5: 2- (ジメチルアミノ) - N- (3- (N- (3- (6- メトキシ- キ
ノリン- 8- イルアミノ) キノキサリン- 2- イル) スルファモイル) フェニル) アセト
アミド。標題化合物を前記実施例に従って製造した。1 H NMR (4 0 0 M H z, D M
S O) δ 1 0. 9 (s, 1 H), 1 0. 6 (s, 1 H), 9. 1 3 (s, 1 H), 8. 8
0 (d, 1 H), 8. 2 6- 8. 3 0 (m, 2 H), 7. 8 5 (d, 1 H), 7. 7 0 (d,
1 H), 7. 6 0 (q, 1 H), 7. 5 4 (m, 1 H), 7. 4 4 (t, 2 H), 7.
. 2 0 (t, 2 H), 6. 8 0 (d, 1 H), 4. 0 0 (s, 2 H), 3. 9 4 (s, 3
H), 2. 7 8 (s, 6 H). MS (E I) f o r C₂₈H₂₇N₇O₄S: 5 5 8.
3 (MH+).

20

【0 6 2 9】

実施例 1 0 6: N- (3- (N- (3- (2- ブロモ- 5- メトキシ- フェニルアミノ)
キノキサリン- 2- イル) スルファモイル) フェニル) - 2- (ジメチルアミノ) アセ
トアミド。標題化合物を前記実施例に従って製造した。1 H NMR (4 0 0 M H z, D
M S O) δ 1 0. 6 (s, 1 H), 9. 4 (s, 1 H), 8. 9 (s, 1 H), 8. 2 5
(s, 1 H), 7. 7 8 (d, 1 H), 7. 7 0 (d, 1 H), 7. 5 4 (d, 1 H),
7. 4 8 (d, 1 H), 7. 4 0 (t, 2 H), 6. 5 6 (d, 1 H), 4. 0 2 (s,
2 H), 3. 8 2 (s, 3 H), 2. 8 0 (s, 6 H). MS (E I) f o r C₂₅H
2 5 BrN₆O₄S: 5 8 6. 7 9, 5 8 4. 9 1 (MH+).

30

【0 6 3 0】

実施例 1 0 7: N- (3- (3, 5- ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン- 2-
イル) - 3- (ヒドロキシアミノ) ベンゼンスルホンアミド。MS (E I) f o r C₂
2 H₂₁N₅O₅S: 4 6 8. 1 (MH+).

【0 6 3 1】

実施例 1 0 8: N- (3- (N- (3- (2- クロロ- 5- メトキシ- フェニルアミノ)
キノキサリン- 2- イル) スルファモイル) フェニル) - 2- (2- フルオロエチルア
ミノ) アセトアミド。標題化合物を前記実施例に従って製造した。1 H NMR (4 0 0
M H z, D M S O) δ 1 0. 6 (s, 1 H), 9. 4 (s, 1 H), 8. 9 (d, 1 H)
, 8. 2 0 (s, 1 H), 7. 7 8 (d, 1 H), 7. 7 0 (d, 1 H), 7. 4 8 (m
, 1 H), 7. 3 6- 7. 4 4 (m, 3 H), 7. 2 0 (q, 3 H), 6. 6 (m, 1 H
) , 4. 7 8 (t, 1 H), 4. 6 6 (t, 1 H), 3. 9 4 (s, 2 H), 3. 8 2 (s,
3 H), 3. 4 (t, 1 H), 3. 3 (t, 1 H). MS (E I) f o r C₂₅H
2 4 ClFN₆O₄S: 5 5 9. 2, 5 6 1. 2 (MH+).

40

【0 6 3 2】

実施例 1 0 9: N- (3- (N- (3- (3, 5- ジメトキシフェニルアミノ) キノキ
サリン- 2- イル) スルファモイル) フェニル) ホルムアミド。1 H NMR (4 0 0 M
H z, D M S O) δ 1 2. 4 (b r s, 1 H), 1 0. 5 (s, 1 H), 8. 9 0 (s
, 1 H), 8. 3 (s, 1 H), 7. 9 (b r s, 1 H), 7. 8 5 (d, 1 H), 7

50

. 75 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 4H), 6.2 (s, 1H), 3.8 (s, 3H). MS (EI) for $C_{23}H_{21}N_5O_5S$: 480.1 (MH+).

【0633】

実施例110: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)アセトアミド。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.2 (br s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30-7.35 (t, 1H), 7.1-7.2 (q, 2H), 6.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H). MS (EI) for $C_{28}H_{30}ClN_7O_4S$: 480.1 (MH+).

10

【0634】

実施例111: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ピロリジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563.18 (MH+).

【0635】

実施例112: 3-アミノ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.2 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.2 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.56 (br s, 2H), 3.76 (s, 6H). MS (EI) for $C_{22}H_{21}N_5O_4S$: 452.0 (MH+).

20

【0636】

実施例113: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(エチル(メチル)アミノ)アセトアミド。1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.0 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45-7.50 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 3H), 7.2 (t, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.02 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (br s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.2 (t, 3H). MS (EI) for $C_{26}H_{27}ClN_6O_4S$: 555.2, 557.3 (MH+).

30

【0637】

実施例114: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(3-(ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{31}H_{34}ClN_7O_4S$.

【0638】

実施例115: N-(3-(N-(3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) for $C_{24}H_{23}FN_6O_4S$: 511.04 (MH+).

40

【0639】

実施例116: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1-メチルピペリジン-4-カルボキサミド。MS (EI) for $C_{29}H_{32}N_6O_5S$ 1.0 x $C_2H_4O_2$: 577.2 (MH+).

【0640】

実施例117: N-(3-(N-(3-(3-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチルアミノ)アセトアミド。1H

50

NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.6 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.86 (t, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H). MS (EI) for $C_{24}H_{24}N_6O_4S$: 492.99 (MH+).

【0641】

実施例 118: N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)アセトアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (q, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.40-7.5 (m, 3H), 6.7 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (br s, 2H), 3.55 (br d, 2H). MS (EI) for $C_{25}H_{22}ClF_3N_6O_4S$ 1.0 x $C_2H_1O_2F_3$: 595.0, 597.0 (MH+).

10

【0642】

実施例 119: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-(ピペリジン-1-イル)プロパンアミド。MS (EI) for $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591.2 (MH+).

20

【0643】

実施例 120: 3-アミノ-N-(3-(2, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.4 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.24 (q, 2H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 5.6 (br s, 2H), 3.78 (d, 6H). MS (EI) for $C_{22}H_{21}N_5O_4S$: 452.3 (MH+).

【0644】

実施例 121: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド。MS (EI) for $C_{28}H_{32}N_6O_5S$ 1.0 x $C_2H_4O_2$: 565.2 (MH+).

30

【0645】

実施例 122: 2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.9 (s, 1H), 9.8 (br s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52-7.68 (m, 4H), 7.40 (m, 2H), 6.54 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (s, 6H). MS (EI) for $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$: 525.05 (MH+).

40

【0646】

実施例 123: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ピペリジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{29}H_{32}N_6O_5S$: 577.37 (MH+).

【0647】

実施例 124: 3-アミノ-N-(3-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{16}ClN_5O_3S$ 1.0 x $C_2H_1O_2F_3$: 442.2, 444.2 (MH+).

50

【0648】

実施例125：2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.3-7.48 (m, 4H), 7.22 (t, 1H), 7.12 (t, 2H), 6.56 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.76 (s, 6H). MS (EI) for C₂₅H₂₆N₆O₄S: 507.1 (MH⁺).

【0649】

実施例126：N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.8 (s, 1H), 9.9 (s, 1H), 9.8 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.9-8.0 (br s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52-7.66 (m, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.86 (s, 6H). MS (EI) for C₂₄H₂₃ClN₆O₄S: 527.1, 529.0 (MH⁺).

【0650】

実施例127：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-モルホリノアセトアミド。MS (EI) for C₂₈H₃₀N₆O₆S: 579.1 (MH⁺).

【0651】

実施例128：3-アミノ-N-(3-(6-メトキシキノリン-8-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₄H₂₀N₆O₃S: 473.0 (MH⁺).

【0652】

実施例129：N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)チオフエン-2-スルホンアミド。MS (EI) for C₂₀H₁₈N₄O₄S₂: 443.0 (MH⁺).

【0653】

実施例130：N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(メチルアミノ)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₃H₂₃N₅O₄S: 466.05 (MH⁺).

【0654】

実施例131：3-アミノ-N-(3-(3-メトキシ-5-ニトロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₁H₁₈N₆O₅S: 467.00 (MH⁺).

【0655】

実施例132：3-アミノ-N-(3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₁H₁₈FN₅O₃S: 439.99 (MH⁺).

【0656】

実施例134：3-アミノ-N-(3-(3-アミノ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₁H₂₀N₆O₃S: 437.2 (MH⁺).

【0657】

実施例135：N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(ジメチルアミノ)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₄H₂₅N₅O₄S: 480.04 (MH⁺).

【0658】

10

20

30

40

50

実施例 136 : N- (3- (2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{15}ClN_6O_5S$: 496. 94 (MH+)。

【0659】

実施例 137 : N- (3- (6-メトキシキノリン-8-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{24}H_{18}N_6O_5S$: 502. 95 (MH+)。

【0660】

実施例 138 : 3-ニトロ-N- (3- (ピリジン-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{19}H_{14}N_6O_4S$: 423. 2 (MH+)。

10

【0661】

実施例 139 : N- (3- (2, 6-ジクロロピリジン-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{19}H_{12}Cl_2N_6O_4S$: 491. 1、493. 1 (MH+)。

【0662】

実施例 140 : N- (3- (2-クロロピリジン-4-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{19}H_{13}ClN_6O_4S$: 456. 93、458. 90 (MH+)。

【0663】

20

実施例 141 : N- (3- (4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{17}N_7O_6S$: 484. 03 (MH+)。

【0664】

実施例 142 : N- (3- (4-ヒドロキシ-6-メトキシピリミジン-2-イルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{19}H_{15}N_7O_6S$: 469. 97 (MH+)。

【0665】

実施例 143 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -2-フルオロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$: 455. 3 (MH+)。

30

【0666】

実施例 144 : N- (3- (2-ブロモ-5-メトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{16}BrN_5O_5S$: 531. 82、532. 84 (MH+)。

【0667】

実施例 145 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -4-メチルベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451. 0 (MH+)。

【0668】

40

実施例 146 : N- (3- (2, 5-ジメトキシフェニルアミノ) -7-メチルキノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451. 0 (MH+)。

【0669】

実施例 147 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{19}N_5O_6S$: 481. 9 (MH+)。

【0670】

実施例 148 : N- (3- (N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) for

50

$C_{24}H_{23}N_5O_5S : 494.0$ (MH+)。

【0671】

実施例149: N-(3-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{22}N_4O_4S : 451.0$ (MH+)。

【0672】

実施例150: N-(3-(3-フルオロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{16}FN_5O_5S : 470.0$ (MH+)。

【0673】

実施例151: 4-ブロモ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{19}BrN_4O_4S : 516.9, 514.9$ (MH+)。

【0674】

実施例152: N-(3-(3-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{17}N_5O_5S : 451.93$ (MH+)。

【0675】

実施例153: N-(3-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{14}ClN_5O_5S : 472.15, 474.13$ (MH+)。

【0676】

実施例154: N-(3-(3-メトキシ-5-ニトロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{16}N_6O_7S : 496.94$ (MH+)。

【0677】

実施例155: N-(3-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{15}N_5O_6S : 466.2$ (MH+)。

【0678】

実施例156: N-(3-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{15}N_5O_5S : 438.16$ (MH+)。

【0679】

実施例157: 3-ニトロ-N-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{14}F_3N_5O_5S : 506.19$ (MH+)。

【0680】

実施例158: 3-ニトロ-N-(3-(ピリジン-3-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{19}H_{14}N_6O_4S : 423.15$ (MH+)。

【0681】

実施例159: 3-(3-(3-ニトロフェニル)スルホンアミド)キノキサリン-2-イルアミノ)フェニルジメチルカルバマート。MS (EI) for $C_{23}H_{20}N_6O_6S : 509.01$ (MH+)。

【0682】

実施例160: N-(3-(2-クロロピリジン-3-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{19}H_{13}ClN_6O_4S : 456.91$ (MH+)。

【0683】

10

20

30

40

50

実施例 161: N-(3-(3-イソプロポキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{21}N_5O_5$ S: 480. 3 (MH+)。

【0684】

実施例 162: N-(3-(3-ヒドロキシ-2-メチルフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{17}N_5O_5$ S: 452. 2 (MH+)。

【0685】

実施例 163: N-(3-(2, 5-ジフルオロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{13}F_2N_5O_4$ S: 458. 2 (MH+)。

10

【0686】

実施例 164: N-(3-(3-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{15}F_2N_5O_5$ S: 488. 2 (MH+)。

【0687】

実施例 165: N-(3-(2-メトキシピリジン-3-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{16}N_6O_5$ S: 453. 01 (MH+)。

【0688】

20

実施例 166: N-(3-(3-エトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{19}N_5O_5$ S: 466. 2 (MH+)。

【0689】

実施例 167: N-(3-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{13}F_2N_5O_6$ S: 502. 2 (MH+)。

【0690】

実施例 168: N-(3-(3-(3-ニトロフェニルスルホンアミド)キノキサリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{18}N_6O_5$ S: 479. 2 (MH+)。

30

【0691】

実施例 169: N-(3-(4-アミノ-1H-インドール-1-イル)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{16}N_6O_4$ S: 461. 2 (MH+)。

【0692】

実施例 170: N-(3-(1H-インドール-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{16}N_6O_4$ S: 461. 2 (MH+)。

【0693】

40

実施例 171: N-(3-(1H-インダゾール-6-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{15}N_7O_4$ S: 461. 96 (MH+)。

【0694】

実施例 172: N-(4-メトキシ-3-(3-(3-ニトロフェニルスルホンアミド)キノキサリン-2-イルアミノ)フェニル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{20}N_6O_6$ S: 508. 97 (MH+)。

【0695】

実施例 173: N-(3-(4-メチルピリジン-3-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{20}H_{16}N_6$

50

O₄S : 436. 93 (MH+)。

【0696】

実施例174 : N-(3-(2, 3-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₂H₁₉N₅O₆S : 481. 94 (MH+)。

【0697】

実施例175 : N-(3-(1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₁₉H₁₃N₉O₄S : 463. 96 (MH+)。

【0698】

実施例176 : N-(3-(ベンゾ[d]オキサゾール-4-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₁H₁₄N₆O₅S : 462. 99 (MH+)。

【0699】

実施例177 : N-(3-(2, 6-ジフルオロ3-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₁H₁₅F₂N₅O₅S : 487. 89 (MH+)。

【0700】

実施例178 : N-(3-(3, 5-ジヒドロキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₀H₁₅N₅O₆S : 453. 96 (MH+)。

【0701】

実施例179 : N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ナフタリン-2-スルホンアミド。MS (EI) for C₂₆H₂₂N₄O₄S : 487. 0 (MH+)。

【0702】

実施例180 : N-(3-(2, 5-ジメトキシフェニルアミノ)-6, 7-ジメチルキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₄H₂₄N₄O₄S : 465. 3 (MH+)。

【0703】

実施例181 : 2-アミノ-N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパンアミド。MS (EI) for C₂₆H₂₇ClN₆O₄S : 556. 12 (MH+)。

【0704】

実施例182 : N-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) for C₂₅H₂₅ClN₆O₄S : 542. 05 (MH+)。

【0705】

実施例183 : 2-アミノ-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) for C₂₄H₂₄N₆O₅S : 509. 59 (MH+)。

【0706】

実施例184 : 3-アミノ-N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C₂₁H₁₈ClN₅O₃S : 457. 02 (MH+)。

【0707】

実施例185 : 3-アミノ-N-(2-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)ピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for C

10

20

30

40

50

$_{21}H_{20}N_6O_4S : 453.62$ (MH⁺)。

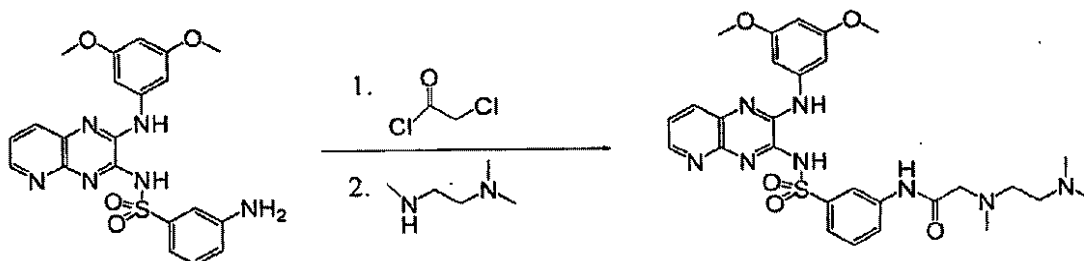
【0708】

実施例186

N-(3-{[(2-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}ピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)-N-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-2-メチルグリシンアミド

【0709】

【化206】



10

3-アミノ-N-(3-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (126 mg、0.28 mmol) の THF 懸濁液 (1.3 mL) に、0.143 mL の 2 M の Na_2CO_3 水溶液を加えた。この黄色の懸濁液に、33 μ L (0.42 mmol) のクロロアセチルクロリドを加えた。数分後、反応混合物が透明に変わり、これを 23 $^{\circ}C$ で 1 時間攪拌した。反応系に、180 μ L (1.4 mmol) の N, N', N'-トリメチルエチレンジアミンを含む DMSO (1 mL) 溶液を加えた。次いで、反応系を 60 $^{\circ}C$ に暖め、18 時間攪拌した。生成物を分取 RP-HPLC (NH_4OAc/ACN) 勾配により単離し、適正なフラクションを貯め、凍結乾燥し、黄色の固体を酢酸塩として得た。59 mg (51%)。 ^1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 10.1 (br s, 1), 8.37 (br s, 2), 8.18 (d, 1), 7.97 (d, 1), 7.60 (br d, 1), 7.27 (s, 2), 7.20 (br s, 3), 6.15 (s, 1), 3.82 (m, 2), 3.65 (s, 6), 3.20 (br m, 2), 2.82 (br s, 8), 2.42 (s, 3), 2.02 (s, 3)。MS (EI) for $C_{28}H_{34}N_8O_5S : 595.84$ (MH⁺)。

20

30

【0710】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

【0711】

実施例187 : N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ウレイドベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{23}H_{22}N_6O_5S : 495.40$ (MH⁺)。

【0712】

実施例188 : 3-アミノ-N-(3-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{22}H_{21}N_5O_3S : 436.32$ (MH⁺)。

40

【0713】

実施例189 : 2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{26}H_{28}N_6O_4S : 521.69$ (MH⁺)。

【0714】

実施例190 : N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{29}H_{33}N_7O_5S : 592.61$ (MH⁺)。

50

【0715】

実施例191：2-アセトアミド-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) for $C_{26}H_{26}N_6O_6S$: 550. 59 (MH⁺)。

【0716】

実施例192：tert-ブチル 2-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニルアミノ)-2-オキソエチルカルバマート。MS (EI) for $C_{29}H_{32}N_6O_7S$: 609. 32 (MH⁺)。

【0717】

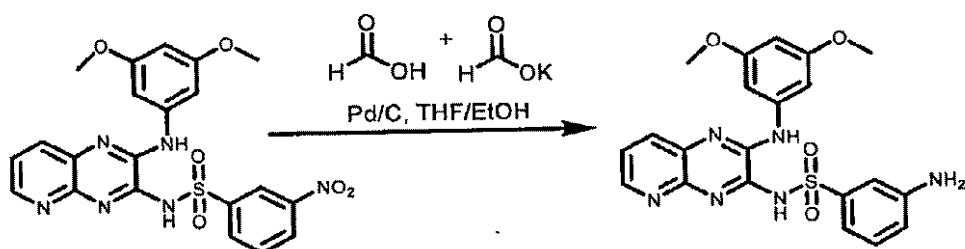
10

実施例193

3-アミノ-N-(3-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}ピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0718】

【化207】



20

3-ニトロ-N-(3-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}ピリド[2,3-b]ピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(100mg、0.21mmol)の1:1のTHF/EtOH懸濁液(1mL)に、46μL(0.63mmol)のギ酸と100mg(0.63mmol)のギ酸カリウムと100mgの木炭上の10%パラジウムとを加えた。反応系を1時間還流した後、熱いままセライトでろ過し、濃縮し、生成物を分取RP-HPLC(NH₄OAc/ACN)勾配で単離した。適正なフラクションを貯め、凍結乾燥し、黄色固体状生成物を得た。3.2mg(4%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.62(d, 1), 8.52(s, 1), 7.62(d, 1), 7.3(m, 4), 7.18(d, 2), 6.88(d, 1), 6.27(t, 1), 3.96(br s, 2), 3.83(s, 6)。MS(EI) for $C_{21}H_{20}N_6O_4S$: 453. 22 (MH⁺)。

30

【0719】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

【0720】

実施例194：3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-メチル-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)ベンズアミド。MS (EI) for $C_{31}H_{35}ClN_6O_4S$: 623. 06 (MH⁺)。

40

【0721】

実施例195：3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-メチル-1-オキソ-1-(ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)ベンズアミド。MS (EI) for $C_{31}H_{33}ClN_6O_5S$: 637. 65 (MH⁺)。

【0722】

実施例196：N-(2-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)ピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) for $C_{21}H_{18}N_6O_6S$: 483. 78 (MH⁺)。

50

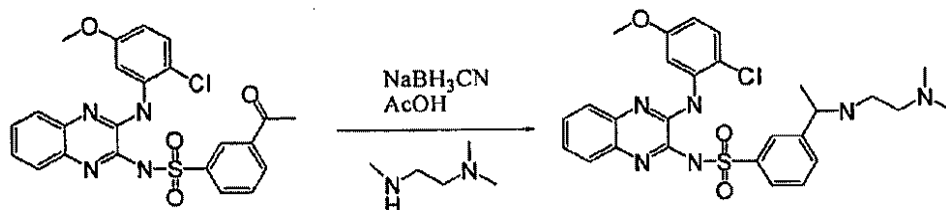
【0723】

実施例197

N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)-3-(1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}エチル)ベンゼンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩

【0724】

【化208】



10

3-アセチル-N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (150 mg、0.31 mmol) および 51 μ L (0.37 mmol) の N,N-ジメチルエチレンジアミンのジクロロエタン溶液 (0.6 mL) に、19 μ L の酢酸、次いで 132 mg (0.62 mmol) のナトリウムシアノボロハイドライドを加えた。反応混合物を窒素雰囲気下で 18 時間還流した。濃縮 (真空下) した後、生成物を、分取 RP-HPLC (0.1% TFA/ACN) 勾配で単離し、次いで適正なフラクションを凍結乾燥し、黄色の固体を得た。189 mg (90%)。¹H-NMR (400 MHz, d_3 -MeOD): δ 8.74 (s, 1), 8.18 (s, 1), 8.12 (d, 1), 7.71 (m, 3), 7.48 (m, 4), 7.28 (d, 1), 6.63 (d, 1), 4.38 (q, 1), 3.80 (s, 3), 3.30 (m, 3), 3.12 (m, 1), 2.84 (s, 3), 1.60 (d, 3). MS (EI) for $C_{27}H_{31}ClN_6O_3S$: 555.56 (MH⁺).

20

【0725】

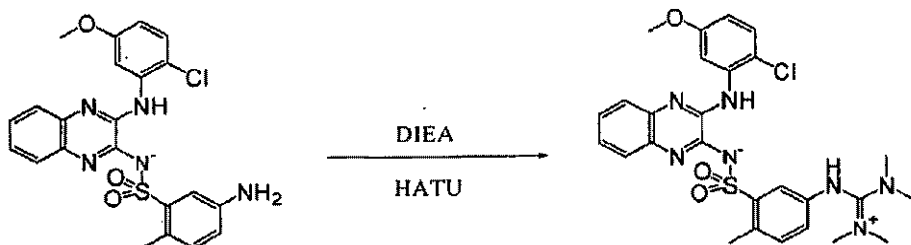
実施例198

N,N-{[(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}-4-メチルフェニルアミノ (ジメチルアミノ) メチリデン}-N-メチルメタンアミニウム

30

【0726】

【化209】



40

3-アミノ-N-(3-{[2-クロロ-5-(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)2-メチルベンゼンスルホンアミド (200 mg、0.40 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1 mL) に、312 μ L (1.8 mmol) のヒューニツヒ塩基および 122 mg (0.6 mmol) の HATU を加えた。60 °C で 18 時間攪拌した後、生成物を、ヘキサン/酢酸エチルの 1:1 混合物から析出させ、ろ過し、乾燥し、60 mg (26%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9.26 (br s, 1), 8.96 (br s, 1), 7.80 (s, 1), 7.51 (br s, 1), 7.45 (d, 1), 7.18 (br m, 4), 6.91 (br s, 1), 6.60 (br d, 1), 3.82 (s, 3), 3.36 (s, 3), 2.85 (s, 6), 2.58 (s, 3). MS (EI) for $C_{27}H_{31}ClN_7O$

50

${}^3S^+ : 569.32$ (MH+)。

【0727】

以下の標題化合物を前記実施例に従って製造した。

実施例199：3-アセチル-N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{23}H_{19}ClN_4O_4S : 483.08$ (MH+)。

【0728】

実施例200：N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{22}H_{20}N_4O_4S : 437.49$ (MH+)。

【0729】

実施例201：N-(3-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{22}H_{20}N_4O_3S : 421.46$ (MH+)。

【0730】

実施例202：N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S : 440.59$ (MH+)。

【0731】

実施例203：N-(3-(2,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{22}H_{20}N_4O_4S : 437.53$ (MH+)。

実施例204：4-クロロ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S : 470.54$ (MH+)。

【0732】

実施例205：N-(3-(5-メトキシ-2-メチルフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{22}H_{19}N_5O_5S : 466.32$ (MH+)。

【0733】

実施例206：N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{21}H_{16}ClN_5O_5S : 485.86$ (MH+)。

【0734】

実施例207：N-(3-(2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)フェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{21}H_{14}ClF_2N_5O_5S : 521.92$ (MH+)。

【0735】

実施例208：N-(3-(4-クロロ-2,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S : 470.99$ (MH+)。

【0736】

実施例209：N-(3-(4-モルホリノフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS(EI) for $C_{24}H_{23}N_5O_3S : 461.54$ (MH+)。

【0737】

実施例210

3-アミノ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0738】

10

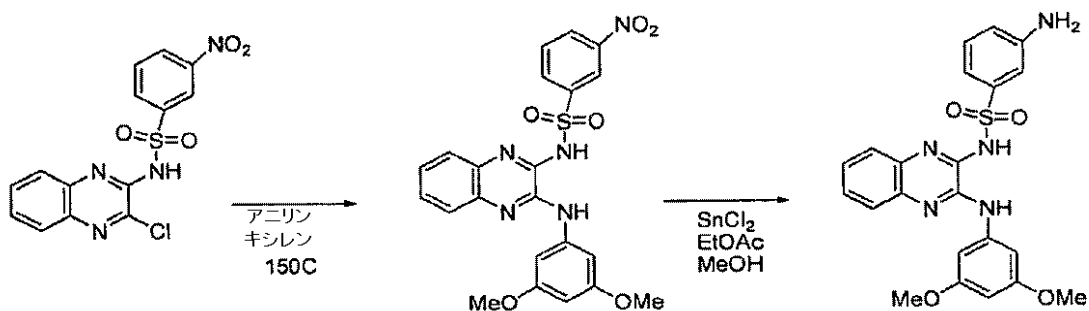
20

30

40

50

【化 2 1 0】



10

N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド。フラスコにN-(3-クロロキノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(5 g、13.7 mmol)、3,5-ジメトキシアニリン(4.2 g、27.4 mmol)および80 mLのキシレンを充填した。反応混合物をN₂雰囲気下、150℃で3時間攪拌し、その後、溶剤を回転蒸発器で除去し、10 mLのジクロロメタンおよび50 mLのメタノールを加えた。該スラリーを還流加熱し、暖めながらろ過し、4.6 g(69.7%)のN-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミドを得た。MS(EI) for C₂₂H₁₉N₅O₆S: 482.2 (MH⁺)。

【0739】

20

実施例 211

3-アミノ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

フラスコにN-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-ニトロベンゼンスルホンアミド(3.4 g、7.06 mmol)、塩化スズ水和物(6.4 g、28.2 mmol)、および30 mLのDMAを充填した。数滴の水を加え、反応混合物を80℃で3時間攪拌し、その後、溶剤を回転蒸発器で除去し、50 mLの水および10 mLのメタノールを加えた。該スラリーをろ過し、ろ液をMeOH、水およびジエチルエーテル(それぞれ20 mL)で洗浄し、3.25 gの3-アミノ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを得た。MS(EI) for C₂₂H₂₁N₅O₄S: 461.5 (MH⁺)。

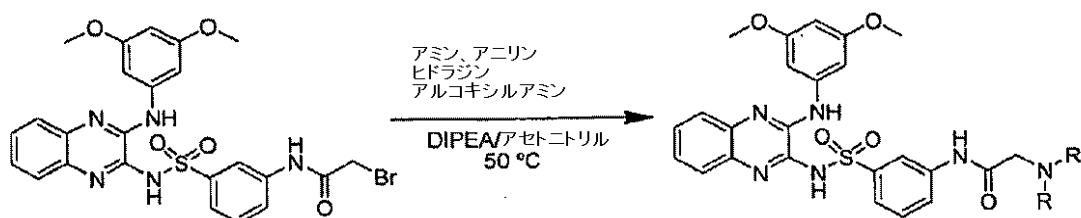
30

【0740】

一般的ライブラリアルキル化手順 1

【0741】

【化 2 1 1】



40

2ドラムバイアルに、2-ブromo-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド(86 mg、0.15 mmol)を、2 mLのアセトニトリルとともに入れた。8当量(1.2 mmol)の所望のアミン、アニリン、ヒドラジンまたはアルコキシルアミンを加え、次いでヒューニツヒ塩基(41 μL、0.25 mmol)を加えた。次いで反応系を50℃で1時間(アニリン試薬の場合は一晩)攪拌した。分取逆相HPLCを使用して、粗反応混合物から目的生成物を直接単離した。Waters SunFire Prep C1

50

8、OCD 5 μ M、30 X 70 mm カラムが取り付けられた Waters Fracti on l y n x 分取逆相 HPLC を使用し、水／アセトニトリル中 25 mM 酢酸アンモニウムの二元溶媒システムで 5～100% 勾配を走らせ、精製を行った。

【0742】

以下の標題化合物を、一般的ライブラリーアルキル化手順 1 に従って生成した。

【0743】

実施例 212：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（メチルアミノ）アセトアミド。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， d_6 -DMSO）：8.81（s，1H），8.23（t，1H），7.75（d，1H），7.66（d，1H），7.41-7.38（m，1H），7.35（m，1H），7.32（d，2H），7.29-7.27（m，1H），7.14-7.11（m，2H），6.14（t，1H），3.80（s，1H），3.78（s，6H），2.58（s，3H），1.91（s，2H）；MS（EI） $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ：523.6（ MH^+ ）。

10

【0744】

実施例 213：2-（シクロプロピルメチルアミノ）-N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）アセトアミド。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， d_6 -DMSO）：10.58（s，1H），8.81（s，1H），8.20（t，1H），7.76（d，1H），7.67（d，1H），7.42-7.36（m，2H），7.32（d，2H），7.27（s，1H），7.14-7.12（m，2H），6.15（t，1H），3.93（s，2H），3.78（s，6H），2.89（s，1H），2.88（s，1H），1.05-1.00（m，1H），0.59（d，1H），0.57（d，1H），0.35（d，1H），0.34（d，1H）；MS（EI） $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ ：563.6（ MH^+ ）。

20

【0745】

実施例 214：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（2-ヒドロキシプロピルアミノ）アセトアミド。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， d_6 -DMSO）：10.49 ppm（s，1H），8.81 ppm（s，1H），8.23 ppm（t，1H），8.13 ppm（s，1H），7.76 ppm（d，1H），7.765-7.763（dd，1H），7.41-7.37 ppm（m，2H），7.33-7.32 ppm（d，1H），7.30-7.28 ppm（m，1H），7.16-7.09 ppm（m，2H），6.55 ppm（s，1H），6.14 ppm（t，1H），5.49 ppm（d，2H），5.25 ppm（s，1H），3.85 ppm（s，1H），3.78 ppm（s，6H），3.67-3.59 ppm（m，1H），3.00-2.89 ppm（dd，1H），2.79-2.76 ppm（m，1H），1.10 ppm（d，1H），1.01-0.99 ppm（d，1H）；MS（EI） $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ ：566.6（ MH^+ ）。

30

【0746】

実施例 215：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（3-フルオロベンジルアミノ）アセトアミド。 $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， d_6 -DMSO）：10.42 ppm（s，1H），8.82 ppm（s，1H），8.23 ppm（s，1H），8.14 ppm（s，1H），7.75 ppm（d，1H），7.65 ppm（d，1H），7.49-7.32 ppm（m，6H），7.25-7.20 ppm（m，1H），7.14-7.12 ppm（m，2H），6.55 ppm（s，1H），6.15 ppm（t，1H），4.14 ppm（s，2H），3.78 ppm（s，6H），3.74 ppm（s，2H）；MS（EI） $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}$ ：616.7（ MH^+ ）。

40

【0747】

実施例 216：2-（ベンジルアミノ）-N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシ

50

シフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。
MS (EI) C₃₁H₃₀N₆O₅S : 599 (MH⁺)。

【0748】

実施例 217 : 2-(ジエチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。
MS (EI) C₂₈H₃₂N₆O₅S : 565 (MH⁺)。

【0749】

実施例 218 : 2-(4-(3, 4-ジクロロフェニル) ピペラジン-1-イル)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) C₃₄H₃₃Cl₂N₇O₅S : 722 (MH⁺)。

10

【0750】

実施例 219 : N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル)-2-(2, 2-ジメチルヒドラジニル) アセトアミド。MS (EI) C₂₆H₂₉N₇O₅S : 552 (MH⁺)。

【0751】

実施例 220 : N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル)-2-(p-トリイルアミノ) アセトアミド。MS (EI) C₃₁H₃₀N₆O₅S : 599 (MH⁺)。

【0752】

実施例 221 : 2-(ベンジルオキシアミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) C₃₁H₃₀N₆O₆S : 615 (MH⁺)。

20

【0753】

実施例 222 : 2-(2-クロロフェニルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) C₃₀H₂₇ClN₆O₅S : 619 (MH⁺)。

【0754】

実施例 223 : N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル)-2-(イソプロピルアミノ) アセトアミド。MS (EI) C₂₇H₃₀N₆O₅S : 551 (MH⁺)。

30

【0755】

実施例 224 : 2-(4-シクロペンチルピペラジン-1-イル)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) C₃₃H₃₉N₇O₅S : 646 (MH⁺)。

【0756】

実施例 225 : N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル)-2-(4-プロピルピペリジン-1-イル) アセトアミド。MS (EI) C₃₂H₃₈N₆O₅S : 619 (MH⁺)。

【0757】

実施例 226 : N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル)-2-(イソブトキシアミノ) アセトアミド。MS (EI) C₂₈H₃₂N₆O₆S : 581 (MH⁺)。

40

【0758】

実施例 227 : 2-(3-tert-ブチルフェニルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) C₃₄H₃₆N₆O₅S : 641 (MH⁺)。

【0759】

実施例 228 : N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル)-2-(2-フェニルプロパン-2-

50

イルアミノ) アセトアミド。MS (EI) $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627 (MH^+)。

【0760】

実施例 229: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{30}H_{27}FN_6O_6S$: 619 (MH^+)。

【0761】

実施例 230: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-(メチルチオ)ベンジルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{32}H_{32}N_6O_5S_2$: 645 (MH^+)。

10

【0762】

実施例 231: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(5-フルオロ-2-メチルベンジルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{32}H_{31}FN_6O_5S$: 631 (MH^+)。

【0763】

実施例 232: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-フェニルピロリジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) $C_{34}H_{34}N_6O_5S$: 639 (MH^+)。

【0764】

20

実施例 233: 2-(2-ベンジルピロリジン-1-イル)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) $C_{35}H_{36}N_6O_5S$: 653 (MH^+)。

【0765】

実施例 234: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-フェニルモルホリノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{34}H_{34}N_6O_6S$: 655 (MH^+)。

【0766】

実施例 235: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-(ピリジン-4-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) $C_{34}H_{35}N_7O_5S$: 654 (MH^+)。

30

【0767】

実施例 236: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(o-トリルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{31}H_{30}N_6O_5S$: 599 (MH^+)。

【0768】

実施例 237: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2, 4-ジメチルベンジルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{33}H_{34}N_6O_5S$: 627 (MH^+)。

40

【0769】

実施例 238: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{31}H_{31}N_7O_5S$: 614 (MH^+)。

【0770】

実施例 239: 2-(3-クロロ-4-メチルベンジルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) $C_{32}H_{31}ClN_6O_5S$: 647 (MH^+)。

50

【0771】

実施例240：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（（2-（ジメチルアミノ）-エチル）（メチル）アミノ）アセトアミド。MS（EI）C₂₉H₃₅N₇O₅S：594（MH⁺）。

【0772】

実施例241：2-（4-アセチルピペラジン-1-イル）-N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）アセトアミド。MS（EI）C₃₀H₃₃N₇O₆S：620（MH⁺）。

【0773】

実施例242：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（メチル（1-メチルピロリジン-3-イル）アミノ）アセトアミド。MS（EI）C₃₀H₃₅N₇O₅S：606（MH⁺）。

【0774】

実施例243：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（4-メチル-1，4-ジアゼパイン-1-イル）アセトアミド。MS（EI）C₃₀H₃₅N₇O₅S：606（MH⁺）。

【0775】

実施例244：2-（4-アリルピペラジン-1-イル）-N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）アセトアミド。MS（EI）C₃₁H₃₅N₇O₅S：618（MH⁺）。

【0776】

実施例245：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（4-イソプロピルピペラジン-1-イル）アセトアミド。MS（EI）C₃₁H₃₇N₇O₅S：620（MH⁺）。

【0777】

実施例246：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（3-（ジメチルアミノ）ピロリジン-1-イル）アセトアミド。MS（EI）C₃₀H₃₅N₇O₅S：606（MH⁺）。

【0778】

実施例247：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（3-（ジメチルアミノ）アゼチジン-1-イル）アセトアミド。MS（EI）C₂₉H₃₃N₇O₅S：592（MH⁺）。

【0779】

実施例248：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（4-オキソピペリジン-1-イル）アセトアミド。MS（EI）C₂₉H₃₀N₆O₆S：591（MH⁺）。

【0780】

実施例249：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）アセトアミド。MS（EI）C₂₈H₃₂N₆O₆S：581（MH⁺）。

【0781】

実施例250：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（4-メチルベンジルオキシアミノ）アセトアミド。MS（EI）C₃₂H₃₂N₆O₆S：629（MH⁺）。

【0782】

10

20

30

40

50

実施例 251: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-メトキシベンジルオキシアミノ)アセトアミド。MS (EI) C₃₂H₃₂N₆O₇S: 645 (MH⁺)。

【0783】

実施例 252: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(プロピルアミノ)アセトアミド。MS (EI) C₂₇H₃₀N₆O₅S: 551 (MH⁺)。

【0784】

実施例 253: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(エチル(メチル)アミノ)アセトアミド。MS (EI) C₂₇H₃₀N₆O₅S: 551 (MH⁺)。

10

【0785】

実施例 254: 2-(アリル(メチル)アミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) C₂₈H₃₀N₆O₅S: 563 (MH⁺)。

【0786】

実施例 255: 2-(tert-ブチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) C₂₈H₃₂N₆O₅S: 565 (MH⁺)。

【0787】

20

実施例 256: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(イソブチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) C₂₈H₃₂N₆O₅S: 565 (MH⁺)。

【0788】

実施例 257: 2-(ブチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) C₂₈H₃₂N₆O₅S: 565 (MH⁺)。

【0789】

実施例 258: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(イソプロピル(メチル)アミノ)アセトアミド。MS (EI) C₂₈H₃₂N₆O₅S: 565 (MH⁺)。

30

【0790】

実施例 259: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) C₂₉H₃₁N₇O₆S: 606 (MH⁺)。

【0791】

実施例 260: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) C₃₀H₃₅N₇O₅S: 606 (MH⁺)。

【0792】

40

実施例 261: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-ホルミル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)アセトアミド。MS (EI) C₃₀H₃₃N₇O₆S: 620 (MH⁺)。

【0793】

実施例 262: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)アセトアミド。MS (EI) C₂₈H₃₂N₆O₆S: 581 (MH⁺)。

【0794】

実施例 263: (S)-N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ

50

）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（３－ヒドロキシピロリジンー１－イル）アセトアミド。MS（EI） $C_{28}H_{30}N_6O_6S$ ：579（ MH^+ ）。

【0795】

実施例264：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（２，６－ジメチルモルホリノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{30}H_{34}N_6O_6S$ ：607（ MH^+ ）。

【0796】

実施例265：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（２－メチルベンジルアミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{32}H_{32}N_6O_5S$ ：613（ MH^+ ）。

10

【0797】

実施例266：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（２－メトキシエチルアミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{27}H_{30}N_6O_6S$ ：567（ MH^+ ）。

【0798】

実施例267：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（チアゾリジンー３－イル）アセトアミド。MS（EI） $C_{27}H_{28}N_6O_5S_2$ ：581（ MH^+ ）。

【0799】

20

実施例268：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジンー１－イル）アセトアミド。MS（EI） $C_{30}H_{34}N_6O_6S$ ：607（ MH^+ ）。

【0800】

実施例268：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（２－フェニルプロピルアミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ ：627（ MH^+ ）。

【0801】

実施例269：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（イソブチル（メチル）アミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{29}H_{34}N_6O_5S$ ：579（ MH^+ ）。

30

【0802】

実施例270：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（フェニルアミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{30}H_{28}N_6O_5S$ ：585（ MH^+ ）。

【0803】

実施例271：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（２－プロピルフェニルアミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ ：627（ MH^+ ）。

40

【0804】

実施例272：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（２－イソプロピルフェニルアミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{33}H_{34}N_6O_5S$ ：627（ MH^+ ）。

【0805】

実施例273：N－（３－（N－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリンー２－イル）スルファモイル）フェニル）ー２－（２－フルオロ－４－メチルフェニルアミノ）アセトアミド。MS（EI） $C_{31}H_{29}FN_6O_5S$ ：617（ MH^+ ）。

【0806】

50

実施例 274: 2-(4-クロロフェニルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{27}ClN_6O_5S$: 619 (MH^+)。

【0807】

実施例 275: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-メトキシフェニルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{31}H_{30}N_6O_6S$: 615 (MH^+)。

【0808】

実施例 276: 2-(3-クロロフェニルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{27}ClN_6O_5S$: 619 (MH^+)。

10

【0809】

実施例 277: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2,3-ジメチルフェニルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613 (MH^+)。

【0810】

実施例 278: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-フルオロフェニルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{27}FN_6O_5S$: 603 (MH^+)。

【0811】

20

実施例 279: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(3-フルオロフェニルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{27}FN_6O_5S$: 603 (MH^+)。

【0812】

実施例 280: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(チオフェン-2-イルメチルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{29}H_{28}N_6O_5S_2$: 605 (MH^+)。

【0813】

実施例 281: 2-(シクロヘキシル(エチル)アミノ)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{32}H_{38}N_6O_5S$: 619 (MH^+)。

30

【0814】

実施例 282: 2-((シクロプロピルメチル)(プロピル)アミノ)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{31}H_{36}N_6O_5S$: 605 (MH^+)。

【0815】

実施例 283: 2-(アリル(シクロペンチル)アミノ)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{32}H_{36}N_6O_5S$: 617 (MH^+)。

40

【0816】

実施例 284: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(エチル(イソプロピル)アミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{29}H_{34}N_6O_5S$: 579 (MH^+)。

【0817】

実施例 285: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(エチル(フェニル)アミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613 (MH^+)。

【0818】

実施例 286: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキ

50

サリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-メチルピロリジン-1-イル)アセトアミド。MS(EI) $C_{29}H_{32}N_6O_5S$: 577 (MH^+)。

【0819】

実施例287: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591 (MH^+)。

【0820】

実施例288: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{29}N_7O_5S$: 600 (MH^+)。

10

【0821】

実施例289: 2-(ベンジル(メチル)アミノ)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613 (MH^+)。

【0822】

実施例290: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(1-フェニルエチルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{32}H_{32}N_6O_5S$: 613 (MH^+)。

【0823】

実施例291: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(3-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591 (MH^+)。

20

【0824】

実施例292: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{34}N_6O_5S$: 591 (MH^+)。

【0825】

実施例293: 2-(3,4-ジヒドロイソキノリン2(1H)-イル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{33}H_{32}N_6O_5S$: 625 (MH^+)。

30

【0826】

実施例294: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2,6-ジメチルピペリジン-1-イル)アセトアミド。MS(EI) $C_{31}H_{36}N_6O_5S$: 605 (MH^+)。

【0827】

実施例295: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(3-ヒドロキシベンジルアミノ)アセトアミド。MS(EI) $C_{31}H_{30}N_6O_6S$: 615 (MH^+)。

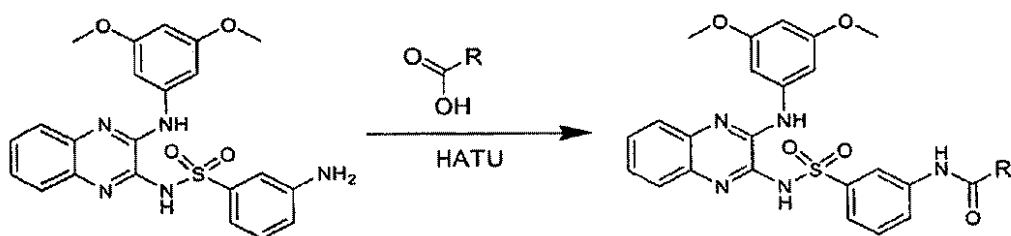
【0828】

40

一般のライブラリーアシル化手順2

【0829】

【化212】



50

2ドラムバイアルに、3-アミノ-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(54mg、0.12mmol)、DMA(2mL)および所望のカルボン酸(0.17mmol)を入れた。ヒューニッヒ塩基(70μL、0.4mmol)、次いでHATU(53mg、0.14mmol)をバイアルに加え、反応混合物を50℃で一晩攪拌した。分取逆相HPLCを使用して、粗反応混合物から目的生成物を直接単離した。Waters SunFire Prep C18、OCD5μM、30×70mmカラムが取り付けられたWaters Fractionlynx分取逆相HPLCを使用し、水/アセトニトリル中25mM酢酸アンモニウムの二元溶媒システムで5~100%勾配を走らせ、精製を行った。

【0830】

10

以下の標題化合物を、一般的ライブラリーアシル化手順2に従って生成した。

【0831】

実施例296：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)プロピオンアミド。¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)：12.37(s, 1H), 10.20(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.77(t, 2H), 7.59(t, 1H), 7.51(t, 1H), 7.41-7.34(m, 4H), 6.24(t, 1H), 3.76(s, 6H), 2.36-2.31(dd, 2H), 1.10(s, 1H), 1.08(s, 1H), 1.06(s, 1H); MS(EI) C₂₅H₂₅N₅O₅S：508.6(MH⁺)。

20

【0832】

実施例297：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ピリダジン-4-カルボキサミド。¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)：11.01(s, 1H), 9.66(dd, 1H), 9.52(dd, 1H), 8.90(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.99(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.42-7.35(m, 4H), 6.24(t, 1H), 3.75(s, 6H); MS(EI) C₂₇H₂₃N₇O₅S：558.6(MH⁺)。

【0833】

実施例298：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルニコチンアミド。¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)：10.78ppm(s, 1H), 8.90ppm(s, 1H), 8.58-8.57ppm(dd, 2H), 7.90-7.86(m, 4H), 7.60-7.56ppm(m, 2H), 7.42-7.34(m, 5H), 6.23ppm(t, 1H), 3.74ppm(s, 6H), 2.57ppm(s, 3H); MS(EI) C₂₉H₂₆N₅O₅S：570.6(MH⁺)。

30

【0834】

実施例299：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(o-トリルオキシ)アセトアミド。¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO)：12.37ppm(s, 1H), 10.41ppm(s, 1H), 8.90ppm(s, 1H), 8.41ppm(s, 1H), 7.93ppm(s, 1H), 7.90-7.8(m, 2H), 7.59-7.53ppm(m, 2H), 7.42-7.33ppm(m, 4H), 7.17-7.12ppm(m, 2H), 6.89-6.85ppm(m, 2H), 6.24ppm(t, 1H), 4.74ppm(s, 2H), 3.76ppm(s, 6H), 2.33ppm(s, 2H); MS(EI) C₃₁H₂₉N₅O₆S：599.7(MH⁺)。

40

【0835】

実施例300：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-メトキシ-4-メチルベンズアミド。MS(EI) C₃₁H₂₉N₅O₆S：600(MH⁺)。

50

【0836】

実施例301：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-3-メトキシ-4-メチルベンズアミド。MS（EI）C₂₈H₂₄N₆O₅S：557（MH⁺）。

【0837】

実施例302：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）チアゾール-4-カルボキサミド。MS（EI）C₂₆H₂₂N₆O₅S₂：563（MH⁺）。

【0838】

実施例303：2-ブロモ-N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）チオフェン-3-カルボキサミド。MS（EI）C₂₇H₂₂BrN₅O₅S₂：640（MH⁺）。

10

【0839】

実施例304：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）ピバルアミド。MS（EI）C₂₇H₂₉N₅O₅S：536（MH⁺）。

【0840】

実施例305：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）ペンテ-4-ンアミド。MS（EI）C₂₇H₂₇N₅O₅S：534（MH⁺）。

20

【0841】

実施例306：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）ベンズアミド。MS（EI）C₂₉H₂₅N₅O₅S：556（MH⁺）。

【0842】

実施例307：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）ブチルアミド。MS（EI）C₂₆H₂₇N₅O₅S：522（MH⁺）。

【0843】

実施例308：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-メトキシアセトアミド。MS（EI）C₂₅H₂₅N₅O₆S：524（MH⁺）。

30

【0844】

実施例309：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）シクロブタンカルボキサミド。MS（EI）C₂₇H₂₇N₅O₅S：534（MH⁺）。

【0845】

実施例310：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-メチルシクロプロパンカルボキサミド。MS（EI）C₂₇H₂₇N₅O₅S：534（MH⁺）。

40

【0846】

実施例311：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-1-メチルシクロプロパンカルボキサミド。MS（EI）C₂₇H₂₇N₅O₅S：534（MH⁺）。

【0847】

実施例312：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-3-メチルブタンアミド。MS（EI）C₂₇H₂₉N₅O₅S：536（MH⁺）。

【0848】

実施例313：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキ

50

サリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-エトキシアセトアミド。MS (EI) $C_{26}H_{27}N_5O_6S$: 538 (MH⁺)。

【0849】

実施例314: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-メトキシプロパンアミド。MS (EI) $C_{26}H_{27}N_5O_6S$: 538 (MH⁺)。

【0850】

実施例315: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド。MS (EI) $C_{24}H_{23}N_5O_6S$: 510 (MH⁺)。

10

【0851】

実施例316: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)イソブチルアミド。MS (EI) $C_{26}H_{27}N_5O_5S$: 522 (MH⁺)。

【0852】

実施例317: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1-ヒドロキシシクロプロパンカルボキサミド。MS (EI) $C_{26}H_{25}N_5O_6S$: 536 (MH⁺)。

【0853】

実施例318: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)フラン-3-カルボキサミド。MS (EI) $C_{27}H_{23}N_5O_6S$: 546 (MH⁺)。

20

【0854】

実施例319: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)テトラヒドロフラン-3-カルボキサミド。MS (EI) $C_{27}H_{27}N_5O_6S$: 550 (MH⁺)。

【0855】

実施例320: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド。MS (EI) $C_{27}H_{27}N_5O_6S$: 550 (MH⁺)。

30

【0856】

実施例321: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)フラン-2-カルボキサミド。MS (EI) $C_{27}H_{23}N_5O_6S$: 546 (MH⁺)。

【0857】

実施例322: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)イソニコチンアミド。MS (EI) $C_{28}H_{24}N_6O_5S$: 557 (MH⁺)。

【0858】

実施例323: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド。MS (EI) $C_{27}H_{24}N_6O_5S$: 545 (MH⁺)。

40

【0859】

実施例324: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ピラジン-2-カルボキサミド。MS (EI) $C_{27}H_{23}N_7O_5S$: 558 (MH⁺)。

【0860】

実施例325: N-(3-(N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド。MS (EI) $C_{28}H_{26}N_6O_5S$: 559 (MH⁺)。

50

【0861】

実施例326：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－5－メチルイソオキサゾール－3－カルボキサミド。MS（EI）C₂₇H₂₄N₆O₆S：561（MH⁺）。

【0862】

実施例327：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）チオフェン－2－カルボキサミド。MS（EI）C₂₇H₂₃N₅O₅S₂：562（MH⁺）。

【0863】

実施例328：（S）－N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－1－メチルピロリジン－2－カルボキサミド。MS（EI）C₂₈H₃₀N₆O₅S：563（MH⁺）。

10

【0864】

実施例329：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－メチルベンズアミド。MS（EI）C₃₀H₂₇N₅O₅S：570（MH⁺）。

【0865】

実施例330：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－フェニルアセトアミド。MS（EI）C₃₀H₂₇N₅O₅S：570（MH⁺）。

20

【0866】

実施例331：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－3－メチルピコリンアミド。MS（EI）C₂₉H₂₆N₆O₅S：571（MH⁺）。

【0867】

実施例332：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－（ピリジン－3－イル）アセトアミド。MS（EI）C₂₉H₂₆N₆O₅S：571（MH⁺）。

【0868】

実施例333：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－6－ヒドロキシピコリンアミド。MS（EI）C₂₈H₂₄N₆O₆S：573（MH⁺）。

30

【0869】

実施例334：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－フルオロベンズアミド。MS（EI）C₂₉H₂₄FN₅O₅S：574（MH⁺）。

【0870】

実施例335：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－4－フルオロベンズアミド。MS（EI）C₂₉H₂₄FN₅O₅S：574（MH⁺）。

40

【0871】

実施例336：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－3－フルオロベンズアミド。MS（EI）C₂₉H₂₄FN₅O₅S：574（MH⁺）。

【0872】

実施例337：2－シクロヘキシル－N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）アセトアミド。MS（EI）C₃₀H₃₃N₅O₅S：576（MH⁺）。

【0873】

実施例338：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキ

50

サリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-オキシシクロペンチル)アセトアミド。MS(EI)C₂₉H₂₉N₅O₆S:576(MH⁺)。

【0874】

実施例339:4-シクロプロピルN-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-4-オキソブタンアミド。MS(EI)C₂₉H₂₉N₅O₆S:576(MH⁺)。

【0875】

実施例340:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-オキシシクロヘキサカルボキサミド。MS(EI)C₂₉H₂₉N₅O₆S:576(MH⁺)。

10

【0876】

実施例341:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-(ピリジン-3-イル)プロパンアミド。MS(EI)C₃₀H₂₈N₆O₅S:585(MH⁺)。

【0877】

実施例342:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-メトキシベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₇N₅O₆S:586(MH⁺)。

【0878】

実施例343:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-メトキシベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₇N₅O₆S:586(MH⁺)。

20

【0879】

実施例344:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-フェノキシアセトアミド。MS(EI)C₃₀H₂₇N₅O₆S:586(MH⁺)。

【0880】

実施例345:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-4-メトキシベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₇N₅O₆S:586(MH⁺)。

30

【0881】

実施例346:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

【0882】

実施例347:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

【0883】

実施例348:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

40

【0884】

実施例349:2-クロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₄ClN₅O₅S:590(MH⁺)。

【0885】

実施例350:4-クロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₄ClN₅O₅S:590(MH⁺)。

50

【0886】

実施例351：3-クロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI) $C_{29}H_{24}ClN_5O_5S$: 590 (MH⁺)。

【0887】

実施例352：(1R,2R)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-フェニルシクロプロパンカルボキサミド。MS(EI) $C_{32}H_{29}N_5O_5S$: 596 (MH⁺)。

【0888】

実施例353：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド。MS(EI) $C_{32}H_{29}N_5O_5S$: 596 (MH⁺)。 10

【0889】

実施例354：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)アセトアミド。MS(EI) $C_{27}H_{25}N_7O_5S$: 560 (MH⁺)。

【0890】

実施例355：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-4-メトキシ-2-メチルベンズアミド。MS(EI) $C_{31}H_{29}N_5O_6S$: 600 (MH⁺)。 20

【0891】

実施例356：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604 (MH⁺)。

【0892】

実施例357：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-5-フルオロ-2-メトキシベンズアミド。MS(EI) $C_{30}H_{26}FN_5O_6S$: 604 (MH⁺)。

【0893】

実施例358：2-(4-クロロフェニル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$: 604 (MH⁺)。 30

【0894】

実施例359：2-(2-クロロフェニル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$: 604 (MH⁺)。

【0895】

実施例360：2-(3-クロロフェニル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS(EI) $C_{30}H_{26}ClN_5O_5S$: 604 (MH⁺)。 40

【0896】

実施例361：1-アセチル-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ピペリジン-4-カルボキサミド。MS(EI) $C_{30}H_{32}N_6O_6S$: 605 (MH⁺)。

【0897】

実施例362：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ピリジン-4-イル)アセトアミド。MS(EI) $C_{29}H_{26}N_6O_5S$: 571 (MH⁺)。

【0898】

実施例363：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキ 50

サリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ピリジン-2-イル)アセトアミド。MS(EI)C₂₉H₂₆N₆O₅S:571(MH⁺)。

【0899】

実施例364:2,4-ジクロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S:624(MH⁺)。

【0900】

実施例365:3,4-ジクロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S:624(MH⁺)。

10

【0901】

実施例366:2,5-ジクロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S:624(MH⁺)。

【0902】

実施例367:3,5-ジクロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S:624(MH⁺)。

【0903】

実施例368:2,3-ジクロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₃Cl₂N₅O₅S:624(MH⁺)。

20

【0904】

実施例369:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ペンタンアミド。MS(EI)C₂₇H₂₉N₅O₅S:536(MH⁺)。

【0905】

実施例370:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルブタンアミド。MS(EI)C₂₇H₂₉N₅O₅S:536(MH⁺)。

30

【0906】

実施例371:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド。MS(EI)C₂₆H₂₃N₇O₅S:546(MH⁺)。

【0907】

実施例372:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド。MS(EI)C₂₆H₂₃N₇O₅S:546(MH⁺)。

【0908】

実施例373:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド。MS(EI)C₂₆H₂₂N₆O₆S:547(MH⁺)。

40

【0909】

実施例374:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3,3-ジメチルブタンアミド。MS(EI)C₂₈H₃₁N₅O₅S:550(MH⁺)。

【0910】

実施例375:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-メチルペンタンアミド。MS(EI)C₂₈H₃₁N₅O₅S:550(MH⁺)。

50

【0911】

実施例376：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2，2－ジメチルブタンアミド。MS（EI） $C_{28}H_{31}N_5O_5S$ ：550（ MH^+ ）。

【0912】

実施例377：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－4－メチルペンタンアミド。MS（EI） $C_{28}H_{31}N_5O_5S$ ：550（ MH^+ ）。

【0913】

実施例378：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）ピリミジン－5－カルボキサミド。MS（EI） $C_{27}H_{23}N_7O_5S$ ：558（ MH^+ ）。

10

【0914】

実施例379：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－3－メチルフラン－2－カルボキサミド。MS（EI） $C_{28}H_{25}N_5O_6S$ ：560（ MH^+ ）。

【0915】

実施例380：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）チオフエン－3－カルボキサミド。MS（EI） $C_{27}H_{23}N_5O_5S_2$ ：562（ MH^+ ）。

20

【0916】

実施例381：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－3－オキシクロペンタンカルボキサミド。MS（EI） $C_{28}H_{27}N_5O_6S$ ：562（ MH^+ ）。

【0917】

実施例382：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－（2－メトキシエトキシ）アセトアミド。MS（EI） $C_{27}H_{29}N_5O_7S$ ：568（ MH^+ ）。

【0918】

実施例383：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－4－メチルベンズアミド。MS（EI） $C_{30}H_{27}N_5O_5S$ ：570（ MH^+ ）。

30

【0919】

実施例384：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－（3－メチルイソオキサゾール－4－イル）アセトアミド。MS（EI） $C_{28}H_{26}N_6O_6S$ ：575（ MH^+ ）。

【0920】

実施例385：3－シクロペンチル－N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）プロパンアミド。MS（EI） $C_{30}H_{33}N_5O_5S$ ：576（ MH^+ ）。

40

【0921】

実施例386：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－オトリルアセトアミド。MS（EI） $C_{31}H_{29}N_5O_5S$ ：584（ MH^+ ）。

【0922】

実施例387：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－2－イル）スルファモイル）フェニル）－2－メトキシニコチンアミド。MS（EI） $C_{29}H_{26}N_6O_6S$ ：587（ MH^+ ）。

【0923】

実施例388：N－（3－（N－（3－（3，5－ジメトキシフェニルアミノ）キノキ

50

サリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-4-フルオロ-3-メチルベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

【0924】

実施例389:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-フルオロ-2-メチルベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

【0925】

実施例390:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-フルオロ-4-メチルベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

10

【0926】

実施例391:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-フルオロ-5-メチルベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

【0927】

実施例392:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-5-フルオロ-2-メチルベンズアミド。MS(EI)C₃₀H₂₆FN₅O₅S:588(MH⁺)。

【0928】

実施例393:6-クロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ニコチンアミド。MS(EI)C₂₈H₂₃ClN₆O₅S:591(MH⁺)。

20

【0929】

実施例394:2-クロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ニコチンアミド。MS(EI)C₂₈H₂₃ClN₆O₅S:591(MH⁺)。

【0930】

実施例395:2-クロロ-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)イソニコチンアミド。MS(EI)C₂₈H₂₃ClN₆O₅S:591(MH⁺)。

30

【0931】

実施例396:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-4-(ジメチルアミノ)ベンズアミド。MS(EI)C₃₁H₃₀N₆O₅S:599(MH⁺)。

【0932】

実施例397:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド。MS(EI)C₃₁H₃₀N₆O₅S:599(MH⁺)。

【0933】

実施例398:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-カルボキサミド。MS(EI)C₃₀H₂₅N₅O₇S:600(MH⁺)。

40

【0934】

実施例399:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(m-トリルオキシ)アセトアミド。MS(EI)C₃₁H₂₉N₅O₆S:600(MH⁺)。

【0935】

実施例400:N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド。MS(EI)C₃₁H₂₉N₅O₆S:600(MH⁺)。

50

【0936】

実施例401：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（2-メトキシフェニル）アセトアミド。MS（EI）C₃₁H₂₉N₅O₆S：600（MH⁺）。

【0937】

実施例402：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（3-メトキシフェニル）アセトアミド。MS（EI）C₃₁H₂₉N₅O₆S：600（MH⁺）。

【0938】

実施例403：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-メトキシ-4-メチルベンズアミド。MS（EI）C₃₁H₂₉N₅O₆S：600（MH⁺）。

【0939】

実施例404：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-3-フルオロ-4-メトキシベンズアミド。MS（EI）C₃₀H₂₆FN₅O₆S：604（MH⁺）。

【0940】

実施例405：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド。MS（EI）C₃₀H₂₆FN₅O₆S：604（MH⁺）。

【0941】

実施例406：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-3-（4-メトキシフェニル）プロパンアミド。MS（EI）C₃₂H₃₁N₅O₆S：614（MH⁺）。

【0942】

実施例407：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-3-（2-メトキシフェニル）プロパンアミド。MS（EI）C₃₂H₃₁N₅O₆S：614（MH⁺）。

【0943】

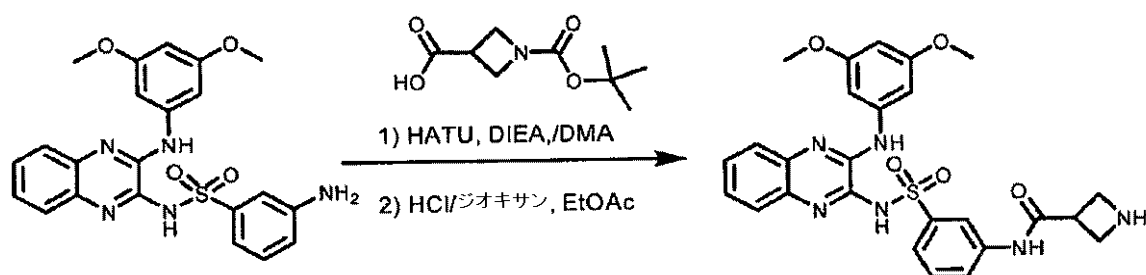
実施例408：N-（3-（N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-3-（3-メトキシフェニル）プロパンアミド。MS（EI）C₃₂H₃₁N₅O₆S：614（MH⁺）。

【0944】

一般的ライブラリーアシル手順2a

【0945】

【化213】



20 mLのバイアルに、3-アミノ-N-（3-（3，5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（0.24 mmol、1当量）、DMA（5 mL）および1-（tert-ブトキシカルボニル）アゼチジン-3-カルボン酸（0.336 mmol、1.4当量）を加えた。ヒューニツヒ塩基（0.792 mmol、3.3当量）およびHATU（0.288 mmol、1.2当量）を該バイアルに加え、次いで反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSにより、反応の完了が示された。

溶剤を回転蒸発器によって除去した。粗混合物をさらに精製することなく次に使用した。残渣を5 mLの酢酸エチル中で懸濁し、氷浴で冷やした。4 NのHClのジオキサン溶液(3 mL、5当量)を攪拌しながら加えた。次いで、反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体物質をろ過により集め、酢酸エチルで洗浄し、分取逆相HPLC(酢酸アンモニウム/ACN)で精製した。Waters SunFire Prep C18、OCD5□M、30×70 mmカラムが取り付けられたWaters Fractionlynx分取逆相HPLCを使用し、水/アセトニトリル中25 mM酢酸アンモニウムの二元溶媒システムで5~100%勾配を走らせ、精製を行った。

【0946】

以下の標題化合物を、一般的ライブラリーアシル手順2aに従って生成した。

10

実施例409：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド。¹H-NMR(400 MHz、d₆-DMSO)：10.26(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.25(t, 1H), 8.14(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.41-7.39(m, 1H), 7.36(d, 1H), 7.32(d, 2H), 7.30-7.28(dd, 1H), 7.14-7.11(m, 2H), 6.14(t, 1H), 4.09(d, 4H), 3.78(s, 6H); MS(EI) C₂₆H₂₆N₆O₅S：535.6(MH⁺)。

【0947】

手順3：N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

20

【0948】

【化214】



フラスコに2,3-ジクロロキノキサリン(3.5 g、18 mmol)、85 mLのジメチルスルホキシド、ベンゼンスルホンアミド(2.8 g、18 mmol)および炭酸セシウム(5.8 g、18 mmol)を充填した。反応混合物をN₂雰囲気下15時間150 °Cで攪拌し、その後、分液ロートに移し、100 mLの水を加えた。次いで、反応混合物をpH<2に酸性とするために、濃HClを加えた。次に、水層を90 mLの酢酸エチルで3回洗浄した。酢酸エチル層を150 mLの水で2回、100 mLのブリンで3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチルを回転蒸発器によって除去した。酢酸エチルおよびジクロロメタンを乾燥粗生成物に加えることによってスラリーを形成し、ろ過し、N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを得た。これをさらに精製することなく、次のステップに供した。MS(EI) C₁₄H₁₀ClN₃O₂S：319.9(MH⁺)⁺。

30

【0949】

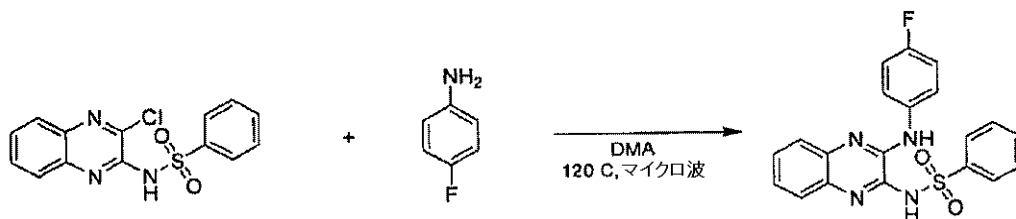
40

実施例410

N-(3-(4-フルオロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0950】

【化 2 1 5】



C E Mマイクロ波反応容器に、N-（3-クロロキノキサリン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（52mg、0.16mmol）、4-フルオロアニリン（36mg、0.32mmol）、および0.8mLのジメチルアセトアミドを充填した。該溶液をシールし、反応混合物を、C E Mディスカバーマイクロ波装置（Discover microwave instrument）内でマイクロ波照射下、120℃で25分加熱した。メタノール（1mL）を反応混合物に加え、20分後、生成物が溶液から析出した。ろ過により、39mg（62%）のN-（3-（4-フルオロフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ベンゼンスルホンアミドを得た。¹H-NMR（400MHz、d₆-DM SO）：δ12.30（s、1H）、9.11（s、1H）、8.16-8.10（d、2H）、8.02-7.90（m、3H）、7.68-7.58（m、3H）、7.55-7.51（m、1H）、7.41-7.32（m、2H）、7.25-7.16（m、2H）；MS（EI）C₂₀H₁₅FN₄O₂S：395.0（MH⁺）。

【0951】

手順4：2-（ジメチルアミノ）-N-（3-スルファモイルフェニル）アセトアミド

【0952】

【化 2 1 6】



フラスコに、3-アミノベンゼンスルホンアミド（3.3g、19mmol）および20mLの1：1アセトン：H₂Oを充填した。該溶液を室温でアミノベンゼンスルホンアミドが溶解するまで攪拌した。次いで、フラスコを氷浴で冷却し、ジメチルアミノアセチルクロリドHCl（4.6g、29mmol）を加えた。得られたスラリーに、炭酸水素ナトリウム（4.8g、57mmol）を15分かけて加えた。30分後、反応系を氷浴からはずし、室温で15時間攪拌した。反応混合物をろ過し、メタノールおよびアセトニトリルで洗浄した。ろ液を回転蒸発器で乾燥し、2-（ジメチルアミノ）-N-（3-スルファモイルフェニル）アセトアミドを得た。これを、さらに精製することなく次のステップに供した。MS（EI）C₁₀H₁₅N₃O₃S：258.0（MH⁺）。

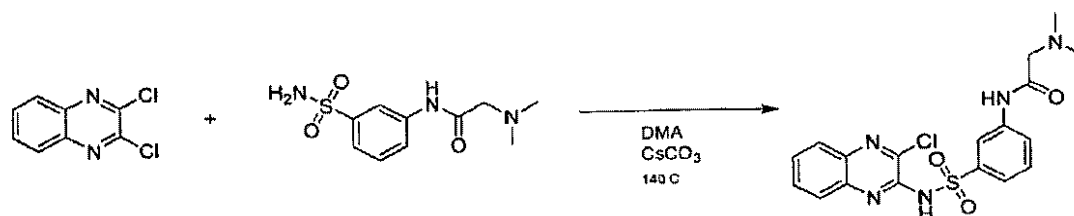
【0953】

実施例 4 1 1

N-（3-（N-（3-クロロキノキサリン-2-イル）スルファモイル）フェニル）-2-（ジメチルアミノ）アセトアミド

【0954】

【化 2 1 7】



フラスコに、ジクロロキノザリン（quinozaline）（1.0g、5.8mmol）

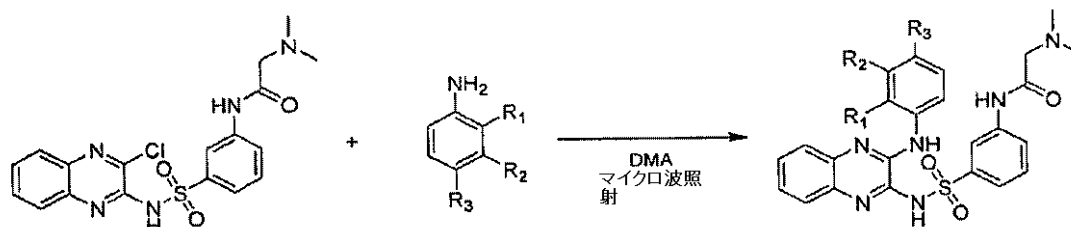
o 1)、10 mL のジメチルアセトアミド、2- (ジメチルアミノ) -N- (3-スルファモイルフェニル) アセトアミド (0.70 g、2.7 mmol)、および炭酸セシウム (1.8 g、5.5 mmol) を充填した。反応混合物を 140 °C で 3 時間攪拌し、ろ過した。回転蒸発器で、溶剤をろ液から蒸発させ、(N- (3- (N- (3-クロロキノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド) を得た。これを、さらに精製することなく次のステップに供した。MS (EI) C₁₈H₁₈ClN₅O₃S : 420.0 (MH⁺)。

【0955】

次いで、2 種類の類似の手順を使用し、示された一般的反応を行った。

【0956】

【化218】



C EMマイクロ波反応容器に、N- (3- (N- (3-クロロキノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) -2- (ジメチルアミノ) アセトアミド (30 mg、0.071 mmol)、所望のアニン (16 mg、0.14 mmol、2 当量)、および 0.5 mL のジメチルアセトアミドを充填した。容器をシールし、反応混合物を、C EMデイスカバーマイクロ波装置内でマイクロ波照射下 140 °C で 70 分加熱した。次いで回転蒸発器によって溶剤を除去した。最終生成物の精製を、溶出液、25 mM の NH₄OAc 水溶液 / ACN を使用して、分取逆相 HPLC によって行い、2- (ジメチルアミノ) -N- (3- (N- (3- (3-フルオロフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミドを得た。

【0957】

以下の化合物を前記実施例に従って製造した。

【0958】

実施例 412 : 2- (ジメチルアミノ) -N- (3- (N- (3- (3-フルオロフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。2- (ジメチルアミノ) -N- (3- (N- (3- (3-フルオロフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) : 9.40 ppm (s、1H)、8.43 ppm (s、1H)、8.22 ppm (s、1H)、8.07-8.02 ppm (d、1H)、7.97-7.93 ppm (d、1H)、7.76-7.71 (m、2H)、7.53-7.48 ppm (t、1H)、7.45-7.36 ppm (m、4H)、7.35-7.28 ppm (m、2H)、6.84-6.77 ppm (t、1H)、3.10 ppm (s、2H)、2.38 ppm (s、6H) ; MS (EI) C₂₄H₂₃FN₆O₃S : 495 (MH⁺)。

【0959】

実施例 413 : 2- (ジメチルアミノ) -N- (3- (N- (3- (4-フルオロフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) C₂₄H₂₃FN₆O₃S : 495 (MH⁺)。

【0960】

実施例 414 : 2- (ジメチルアミノ) -N- (3- (N- (3- (4-メトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) C₂₅H₂₆N₆O₄S : 507 (MH⁺)。

【0961】

実施例 415 : N- (3- (N- (3- (4-クロロフェニルアミノ) キノキサリン-

10

20

30

40

50

2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$: 511 (MH^+)。

【0962】

実施例416

N-(3-(N-(3-(3-クロロフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{24}H_{23}ClN_6O_3S$: 511 (MH^+)。

【0963】

C E Mマイクロ波反応容器にN-(3-(N-(3-クロロキノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド(62mg、0.147mmol)、所望のアニン(0.567mmol、4当量)および1.0mLのトルエンを充填した。該容器をシールし、反応混合物を、C E Mディスカバーマイクロ波装置内でマイクロ波照射下180℃で60分加熱した。次いで回転蒸発器によって溶剤を除去した。最終生成物の精製を、25mMの NH_4OAc/ACN を溶出液として使用して、分取HPLCによって行い、2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)を得た。

【0964】

以下の化合物を前記実施例に従って製造した。

【0965】

実施例417: 2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)。 ^1H-NMR (400MHz、 $CDCl_3$): δ 9.47 (s、1H)、8.36 (s、1H)、8.29 (s、1H)、7.91-7.87 (d、1H)、7.80-7.73 (m、2H)、7.66-7.63 (d、1H)、7.53-7.47 (t、1H)、7.43-7.30 (m、4H)、7.10-7.04 (t、1H)、6.55-5.95 (br s、1H)、3.96 (s、3H)、3.12 (s、2H)、2.39 (s、6H)、2.08 (s、3H (AcOH)); MS (EI) $C_{25}H_{25}FN_6O_4S$: 525 (MH^+)。

【0966】

実施例418: 2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(4-フルオロ-3-メチルフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) $C_{25}H_{25}FN_6O_3S$: 509 (MH^+)。

【0967】

実施例419: 2-(ジメチルアミノ)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アセトアミド。MS (EI) $C_{26}H_{28}N_6O_3S$: 505 (MH^+)。

【0968】

実施例420: N-(3-(N-(3-(2,4-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{26}H_{28}N_6O_5S$: 537 (MH^+)。

【0969】

実施例421: N-(3-(N-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド。MS (EI) $C_{27}H_{28}N_6O_3S$: 517 (MH^+)。

【0970】

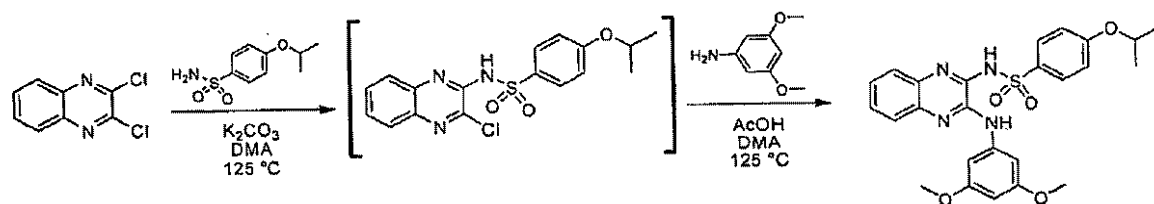
実施例422

手順5

N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）-4-イソプロポキシベンゼンスルホンアミド

【0971】

【化219】



10

N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）-4-イソプロポキシベンゼンスルホンアミド：ガラス容器中で2, 3-ジクロロキノキサリン（2.0 mL、0.38 M）の溶液を、 K_2CO_3 （105 mg、0.76 mmol）と合わせた。4-イソプロポキシベンゼンスルホンアミド（1.75 mL、0.43 M）の溶液を加え、該溶液を125 °Cで一晩攪拌した。冷却した後、酢酸（45 mL、0.79 mmol）および3, 5-ジメトキシアニリン（230 mg、1.5 mmol）を加えた。反応混合物を再び125 °Cで一晩攪拌した。冷却し、反応混合物を8 mLのメタノール、次いで8 mLの水で希釈した。析出物をろ過により集め、N, N-ジメチルアセトアミド／水から再結晶し、45 mgの生成物を得た。 ^1H-NMR （400 MHz、 d_6 -DMSO）：12.16（bs、1H）、8.93（s、1H）、8.03（d、2H）、7.92（bs、1H）、7.56（d、1H）、7.36（m、4H）、7.07（d、2H）、6.24（s、1H）、4.72（m、1H）、3.76（s、6H）、1.27（d、6H）；MS（EI） $C_{25}H_{26}N_4O_5S$ ：495（ MH^+ ）。

20

【0972】

残りの実施例を、類似の形で合成した。生成物が析出しない場合は、混合物を逆相HPLCで精製した。

【0973】

実施例423：3-クロロ-N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド。 ^1H-NMR （400 MHz、 d_6 -DMSO）：12.31（bs、1H）、8.96（s、1H）、8.18（s、1H）、7.98（d、1H）、7.92（bs、1H）、7.58（d、2H）、7.43-7.33（m、4H）、6.24（t、1H）、3.76（s、6H）、2.39（s、3H）；MS（EI） $C_{23}H_{21}ClN_4O_4S$ ：485（ MH^+ ）。

30

【0974】

実施例424：N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ナフタリン-1-スルホンアミド。MS（EI） $C_{26}H_{22}N_4O_4S$ ：487（ MH^+ ）。

【0975】

実施例425：N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）-4-フルオロベンゼンスルホンアミド。MS（EI） $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$ ：455（ MH^+ ）。

40

【0976】

実施例426：N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）-3-フルオロベンゼンスルホンアミド。MS（EI） $C_{22}H_{19}FN_4O_4S$ ：455（ MH^+ ）。

【0977】

実施例427：N-（3-（3, 5-ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）-3-（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミド。MS（EI） $C_{23}H_{19}F_3N_4O_4S$ ：505（ MH^+ ）。

【0978】

50

実施例 428 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -4- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{19}F_3N_4O_4S$: 505 (MH^+)。

【0979】

実施例 429 : 2-シアノ-N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{19}N_5O_4S$: 462 (MH^+)。

【0980】

実施例 430 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -4- (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{19}F_3N_4O_5S$: 521 (MH^+)。

10

【0981】

実施例 431 : N- (4- (N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) スルファモイル) フェニル) アセトアミド。MS (EI) $C_{24}H_{23}N_5O_5S$: 494 (MH^+)。

【0982】

実施例 432 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -4-フルオロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{21}FN_4O_4S$: 469 (MH^+)。

【0983】

20

実施例 433 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -2-メチルベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 451 (MH^+)。

【0984】

実施例 434 : 2-クロロ-N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{22}H_{19}ClN_4O_4S$: 471 (MH^+)。

【0985】

実施例 435 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3, 5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{22}H_{18}F_2N_4O_4S$: 473 (MH^+)。

30

【0986】

実施例 436 : 3, 5-ジクロロ-N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{22}H_{18}Cl_2N_4O_4S$: 505 (MH^+)。

【0987】

実施例 437 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -3-フルオロ-4-メチルベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{21}FN_4O_4S$: 469 (MH^+)。

【0988】

40

実施例 438 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -2- (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{19}F_3N_4O_4S$: 505 (MH^+)。

【0989】

実施例 439 : 4-シアノ-N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{19}N_5O_4S$: 462 (MH^+)。

【0990】

実施例 440 : N- (3- (3, 5-ジメトキシフェニルアミノ) キノキサリン-2-イル) -1-フェニルメタンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{22}N_4O_4S$: 4

50

5 1 (MH⁺)。

実施例 4 4 1 : 4, 5-ジクロロ-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)チオフェン-2-スルホンアミド。MS (EI) C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₄S₂ : 511 (MH⁺)。

【0991】

実施例 4 4 2 : 1-(3-クロロフェニル)-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)メタンスルホンアミド。MS (EI) C₂₃H₂₁ClN₄O₄S : 485 (MH⁺)。

【0992】

実施例 4 4 3 : N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-2, 5-ジメチルチオフェン-3-スルホンアミド。MS (EI) C₂₂H₂₂N₄O₄S₂ : 471 (MH⁺)。

10

【0993】

実施例 4 4 4 : N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) C₂₄H₁₈F₆N₄O₄S : 573 (MH⁺)。

【0994】

実施例 4 4 5 : N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) C₂₃H₁₈F₄N₄O₄S : 523 (MH⁺)。

20

【0995】

実施例 4 4 6 : 5-クロロ-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド。MS (EI) C₂₁H₂₁ClN₆O₄S : 489 (MH⁺)。

【0996】

実施例 4 4 7 : 5-クロロ-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド。MS (EI) C₂₃H₂₁ClN₄O₅S : 501 (MH⁺)。

【0997】

実施例 4 4 8 : 5-ブromo-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド。MS (EI) C₂₃H₂₁BrN₄O₅S : 545 (MH⁺)。

30

【0998】

実施例 4 4 9 : 2, 5-ジクロロ-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)チオフェン-3-スルホンアミド。MS (EI) C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₄S₂ : 511 (MH⁺)。

【0999】

実施例 4 5 0 : N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-スルホンアミド。MS (EI) C₂₁H₂₁N₅O₅S : 456 (MH⁺)。

40

【1000】

実施例 4 5 1 : N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-2, 5-ジメトキシベンゼンスルホンアミド。MS (EI) C₂₄H₂₄N₄O₆S : 497 (MH⁺)。

【1001】

実施例 4 5 2 : 3-クロロ-N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド。MS (EI) C₂₂H₁₈ClFN₄O₄S : 489 (MH⁺)。

【1002】

実施例 4 5 3 : N-(3-(3, 5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-

50

イル) ピフェニル-4-スルホンアミド。MS (EI) $C_{28}H_{24}N_4O_4S$: 513 (MH⁺)。

【1003】

実施例454: 4-(ジフルオロメトキシ)-N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{20}F_2N_4O_5S$: 503 (MH⁺)。

【1004】

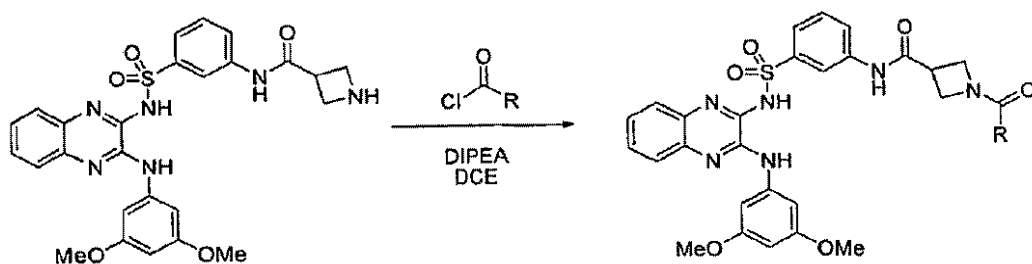
実施例455: N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{23}H_{22}N_4O_6S_2$: 515 (MH⁺)。

【1005】

一般的手順6

【1006】

【化220】



10 mLの丸底フラスコで、5 mLのDCE中にN-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド(125 mg、0.23 mmol)を溶解した。次いで攪拌しながら、DIPEA(1.17 mmol、5.0当量)を、次いで酸塩化物(0.47 mmol、2.0当量)を加えた。次いで反応系を室温で、1時間またはLCMSが完了を示すまで攪拌した。続けて、溶剤を減圧下回転蒸発器で除去した。粗物質をメタノールに溶解した。最終生成物を、溶出液、25 mMのNH₄OAc水溶液/CANを使用して、分取逆相HPLCにより精製を行った。Waters SunFire Prep C18、OCD5□M、30×70 mmカラムが取り付けられたWaters Fractionlynx分取逆相HPLCを使用し、25 mMの水中酢酸アンモニウム/アセトニトリルの二元溶媒システムで5~100%勾配を走らせ、精製を行った。

【1007】

以下の標題化合物を一般的手順6に従って生成した。

実施例456: N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1-プロピオニルアゼチジン-3-カルボキサミド。¹H-NMR(400 MHz, d₆-DMSO): 12.40(s, 1H)、10.45(s, 1H)、8.88(s, 1H)、8.40(s, 1H)、7.93(s, 1H)、7.82(d, 1H)、7.77(d, 1H)、7.60-7.45(m, 2H)、7.41-7.30(m, 4H)、6.24(s, 1H)、4.26(t, 1H)、4.22-4.17(m, 1H)、3.99(t, 1H)、3.95-3.89(m, 1H)、3.76(s, 6H)、3.59-3.45(m, 1H)、2.05(dd, 2H)、0.95(t, 3H); MS (EI) $C_{29}H_{30}N_6O_6S$: 591 (MH⁺)。

【1008】

実施例457: 1-アセチル-N-(3-{[(3-{[3,5-ビス(メチルオキシ)フェニル]アミノ}キノキサリン-2-イル)アミノ]スルホニル}フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド。MS (EI) $C_{28}H_{28}N_6O_6S$: 577 (MH⁺)。

【1009】

10

20

30

40

50

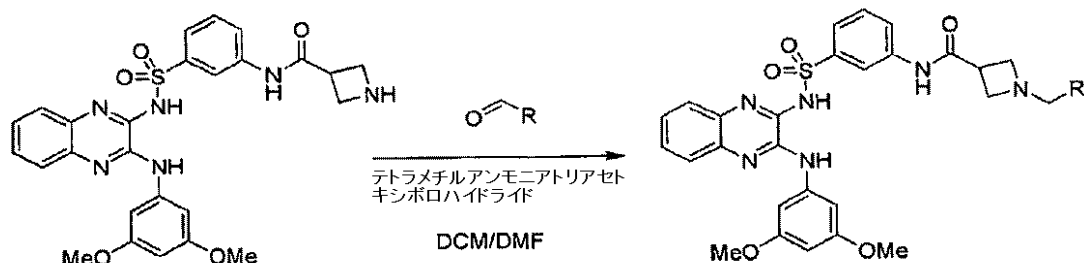
実施例 458：1-(シクロプロパンカルボニル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド。MS(EI) $C_{30}H_{30}N_6O_6S$: 603 (MH^+)。

【1010】

一般的手順 7

【1011】

【化221】



10

N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド (110 mg、0.19 mmol) の 3 mL の DCE および 200 μ L の DMF 溶液に、アルデヒド (0.77 mmol、4.0 当量)、次いでテトラメチルアンモニウムトリアセトキシボロハイドライド (1.16 mmol、6.0 当量) をゆっくり加えた。反応系を室温で一晩攪拌した。LC/MS が反応の完了を示した。続いて溶剤を回転蒸発器で減圧下除去した。粗物質をメタノールに溶解した。最終生成物の精製を、溶出液、25 mM の NH_4OAc 水溶液 / CAN を使用し、分取分取逆相 HPLC により行った。Waters SunFire Prep C18、OCD5 $\square$ M、30 $\times$ 70 mm カラムが取り付けられた Waters Fractionlynx 分取逆相 HPLC を使用し、25 mM の水中酢酸アンモニウム / アセトニトリルの二元溶媒システムで 5 ~ 100 % 勾配を走らせ、精製を行った。

20

【1012】

以下の標題化合物を一般的手法 7 に従って生成した。

【1013】

実施例 459：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1-エチルアゼチジン-3-カルボキサミド。 ^1H -NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO) : 10.29 (s、1H)、8.82 (s、1H)、8.25 (t、1H)、7.75-7.68 (m、2H)、7.43-7.38 (m、1H)、7.375-7.340 (m、1H)、7.338-7.310 (d、2H)、7.305-7.262 (m、1H)、7.15-7.08 (m、2H)、6.56 (s、1H)、6.15 (t、1H)、4.15-4.08 (m、2H)、4.06-3.95 (m、2H)、3.78 (s、6H)、3.65-3.56 (m、1H)、3.12-3.04 (m、2H)、1.03 (t、3H) ; MS(EI) $C_{28}H_{30}N_6O_5S$: 563 (MH^+)。

30

40

【1014】

実施例 460：1-(シクロプロピルメチル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド。MS(EI) $C_{30}H_{32}N_6O_5S$: 589 (MH^+)。

【1015】

実施例 461：1-ベンジル-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド。MS(EI) $C_{33}H_{32}N_6O_5S$: 625 (MH^+)。

【1016】

実施例 462：N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキ

50

サリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-1-(フラン-2-イルメチル)アゼチジン-3-カルボキサミド。MS(EI) $C_{31}H_{30}N_6O_6S$: 615 (MH^+)。

【1017】

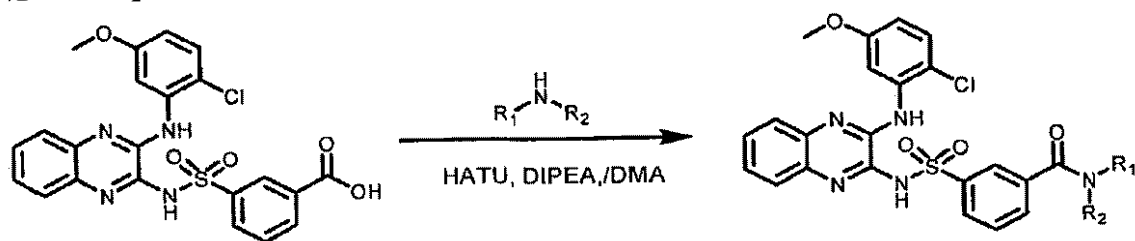
実施例463: 1-((1H-イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)アゼチジン-3-カルボキサミド。MS(EI) $C_{30}H_{30}N_8O_5S$: 615 (MH^+)。

【1018】

一般的ライブラリー手順8

【1019】

【化222】



小1ドラムバイアルに、3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)安息香酸(61mg、.13mmol、1.1当量)を加えた。酸を1mLのDMAに溶解し、DIPEA(42μL、.24mmol、2当量)を該溶液に加えた。アミン試薬(.12MのDMA溶液1mL)を攪拌しながら溶液に加え、次いでHATU(64mg、.17mmol、1.4当量)を加えた。反応系を室温で一晩攪拌した。LCMS分析により完了が示された時、2mLのメタノールを溶液に加えた。分取逆相HPLCを使用して、目的生成物を粗反応溶液から直接単離した。Waters SunFire Prep C18、OCD5μM、30×70mmカラムが取り付けられたWaters Fractionlynx分取逆相HPLCを使用し、25mMの水中酢酸アンモニウム/アセトニトリルの二元溶媒システムで5~100%勾配を走らせ、精製を行った。

【1020】

以下の化合物を一般的ライブラリー手順8に従って生成した。

実施例464: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ベンズアミド。3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ベンズアミド: ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): 9.44(s, 1H)、8.94(s, 1H)、8.79(t, 1H)、8.54(s, 1H)、8.24(d, 1H)、7.87(d, 1H)、7.48(m, 3H)、7.33(d, 1H)、7.18(m, 2H)、6.60(dd, 1H)、3.82(1H)、3.04(m, 3H)、2.51(m, 5H)、1.91(s, 1H)、1.86(m, 3H); MS(EI) for $C_{27}H_{29}ClN_6O_4S$: 569 (MH^+)。

【1021】

実施例465: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ベンズアミド。3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)ベンズアミド: ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): 9.43(s, 1H)、9.23(d, 1H)、8.94(d, 1H)、8.58(s, 1H)、8.29(d, 1H)、7.89(d, 1H)、7.56(t, 1H)、7.47(d, 1H)、7.44(d, 1H)

)、7. 33 (d、1H)、7. 18 (m、2H)、6. 60 (dd、1H)、4. 81 (m、1H)、4. 33 (m、2H)、4. 19 (m、2H)、3. 82 (s、1H)、2. 51 (s、3H); MS (EI) for $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$: 553 (MH^+)。

【1022】

実施例466: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(ピリジン-4-イルメチル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{28}H_{23}ClN_6O_4S$: 575 (MH^+)。

【1023】

実施例467: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{28}H_{26}ClN_7O_4S$: 592 (MH^+)。

10

【1024】

実施例468: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(2, 2-ジメチルヒドラジンカルボニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527 (MH^+)。

【1025】

実施例469: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{25}H_{24}ClN_5O_5S$: 542 (MH^+)。

20

【1026】

実施例470: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$: 567 (MH^+)。

【1027】

実施例471: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$: 581 (MH^+)。

【1028】

実施例472: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(ピリジン-4-イル)エチル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{29}H_{25}ClN_6O_4S$: 589 (MH^+)。

30

【1029】

実施例473: N-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)-3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{27}H_{24}ClN_7O_4S$: 578 (MH^+)。

【1030】

実施例474: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(ピペリジン-1-イル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$: 567 (MH^+)。

40

【1031】

実施例475: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{24}H_{22}ClN_5O_5S$: 528 (MH^+)。

【1032】

実施例476: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-エトキシプロピル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{27}H_{28}ClN_5O_5S$: 570 (MH^+)。

【1033】

実施例477: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキ

50

サリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₃₁ClN₆O₄S:595(MH⁺)。

【1034】

実施例478111:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₃₃ClN₆O₄S:597(MH⁺)。

【1035】

実施例479:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₂₉ClN₆O₅S:609(MH⁺)

10

。

【1036】

実施例480:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₈H₂₃ClN₆O₄S:575(MH⁺)。

【1037】

実施例481:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-シアノエチル)-N-メチルベンズアミド。MS(EI)C₂₆H₂₃ClN₆O₄S:551(MH⁺)。

【1038】

実施例482:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-シアノエチル)-N-エチルベンズアミド。MS(EI)C₂₇H₂₅ClN₆O₄S:565(MH⁺)。

20

【1039】

実施例483:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(エチルチオ)エチル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₆H₂₆ClN₅O₄S₂:572(MH⁺)。

【1040】

実施例484:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-プロボキシプロピル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₈H₃₀ClN₅O₅S:584(MH⁺)。

30

【1041】

実施例485:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(5-(ジエチルアミノ)ペンタン-2-イル)ベンズアミド。MS(EI)C₃₁H₃₇ClN₆O₄S:625(MH⁺)。

【1042】

実施例486:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-メトキシプロピル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₆H₂₆ClN₅O₅S:556(MH⁺)。

【1043】

実施例487:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-モルホリノプロピル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₉H₃₁ClN₆O₅S:611(MH⁺)。

40

【1044】

実施例488:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(ピリジン-3-イルメチル)ベンズアミド。MS(EI)C₂₈H₂₃ClN₆O₄S:575(MH⁺)。

【1045】

実施例489:3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-シアノエチル)ベンズアミド。MS(

50

E I) $C_{25}H_{21}ClN_6O_4S$: 537 (MH^+)。

【1046】

実施例490: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-メトキシプロパン-2-イル)ベンズアミド。MS (E I) $C_{26}H_{26}ClN_5O_5S$: 556 (MH^+)。

【1047】

実施例491: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(メチルチオ)エチル)ベンズアミド。MS (E I) $C_{25}H_{24}ClN_5O_4S_2$: 558 (MH^+)。

【1048】

実施例492: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-N-メチルベンズアミド。MS (E I) $C_{28}H_{31}ClN_6O_4S$: 583 (MH^+)。

【1049】

実施例493: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-イソプロポキシプロピル)ベンズアミド。MS (E I) $C_{28}H_{30}ClN_5O_5S$: 584 (MH^+)。

【1050】

実施例494: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-N-エチルベンズアミド。MS (E I) $C_{28}H_{31}ClN_6O_4S$: 583 (MH^+)。

【1051】

実施例495: N-(3-ブトキシプロピル)-3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)ベンズアミド。MS (E I) $C_{29}H_{32}ClN_5O_5S$: 598 (MH^+)。

【1052】

実施例496: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)ベンズアミド。MS (E I) $C_{28}H_{31}ClN_6O_4S$: 583 (MH^+)。

【1053】

実施例497 XEL-04286749: メチル3-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)ベンズアミド)プロパノアート。MS (E I) $C_{26}H_{24}ClN_5O_6S$: 570 (MH^+)。

【1054】

実施例498: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-メチル-N-プロピルベンズアミド。MS (E I) $C_{26}H_{26}ClN_5O_4S$: 540 (MH^+)。

【1055】

実施例499: エチル 3-(3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)ベンズアミド)プロパノアート。MS (E I) $C_{27}H_{26}ClN_5O_6S$: 584 (MH^+)。

【1056】

実施例500: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ベンズアミド。MS (E I) $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$: 595 (MH^+)。

【1057】

実施例501: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-エチルピロリジン-2-イル)メチルベンズアミド。MS (E I) $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$: 595 (MH^+)。

【1058】

10

20

30

40

50

実施例 502: N-(2-(ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エチル)-3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{28}H_{31}ClN_6O_6S$: 615 (MH^+)。

【1059】

実施例 503: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(3-(ジエチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{30}H_{33}ClN_6O_4S$: 609 (MH^+)。

【1060】

実施例 504: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-メチル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$: 581 (MH^+)。

【1061】

実施例 505: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$: 581 (MH^+)。

【1062】

実施例 506: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(2-メチル-1-モルホリノプロパン-2-イル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{30}H_{33}ClN_6O_5S$: 625 (MH^+)。

【1063】

実施例 507: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1H-ピロール-1-イル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{26}H_{21}ClN_6O_4S$: 549 (MH^+)。

【1064】

実施例 508: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(3-オキソピラゾリジン-4-イル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{25}H_{22}ClN_7O_5S$: 568 (MH^+)。

【1065】

実施例 509: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{30}H_{33}ClN_6O_4S$: 609 (MH^+)。

【1066】

実施例 510: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)ピペリジン-1-カルボニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{33}H_{37}ClN_6O_4S$: 649 (MH^+)。

【1067】

実施例 511: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-エチルピペリジン-3-イル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$: 595 (MH^+)。

【1068】

一般の手順 8 A

手順 8 で述べた一般的ライブラリー手順を使用して、tert-ブチルカルバマートとして保護された第二アミン基を含む数多くのアミン類を導入した。HPLC 精製後後続の脱保護を行い、マスクされていないこの第二アミン基とした。小さな 1 ドラムバイアルに、3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)安息香酸 (61 mg, . 13 mmol, 1. 1 当量) を加えた。この酸を 1 mL の DMA に溶解し、DIPEA (42 μ L, . 24 mmol, 2 当量) を該

10

20

30

40

50

溶液に加えた。モノ-*Boc*-保護ジアミン試薬（、12 MのDMA溶液1 mL、1当量）を該溶液に攪拌しながら加え、次いでHATU（64 mg、.17 mmol、1.4当量）を加えた。反応系を室温で一晩攪拌した。LCMS分析が完了を示した時、2 mLのメタノールを該溶液に加えた。分取逆相HPLCを使用して、目的生成物を粗反応溶液から直接単離した。Waters SunFire Prep C18、OCD5 μ M、30 $\times$ 70 mmカラムが取り付けられたWaters Fractionlynx分取逆相HPLCを使用し、25 mMの水中酢酸アンモニウム/アセトニトリルの二元溶媒システムで5~100%勾配を走らせ、精製を行った。生成物フラクションを合わせ、回転蒸発器によって減圧した濃縮乾固した。4 NのHClのジオキサン（2 mL）溶液を加えた。次いで該溶液を、出発物質が検出されなくなるまで室温で攪拌した。脱保護生成物が溶液からHCl塩として析出し、これをろ過により集め、エーテルで洗浄し、真空乾燥した。

10

【1069】

以下の化合物を一般的手順8Aに従って生成した。

【1070】

実施例512：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（ピペリジン-3-イル）ベンズアミド。3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（ピペリジン-3-イル）ベンズアミド：¹H NMR（400 MHz、*d*₆-DMSO）：12.82（s、1H）、9.12（s、1H）、9.04（s、1H）、8.85（d、1H）、8.65（s、1H）、8.55（s、1H）、8.18（m、1H）、7.98（s、1H）、7.69（m、2H）、7.43（m、2H）、6.69（dd、1H）、4.21（s、1H）、3.83（s、3H）、3.69（m、1H）、3.48（m、1H）、3.18（s、1H）、2.84（q、2H）、1.91（s、2H）；MS（EI）for C₂₇H₂₇ClN₆O₄S：567（MH⁺）。

20

【1071】

実施例513：3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（ピペリジン-2-イルメチル）ベンズアミド。3-（N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）スルファモイル）-N-（ピペリジン-2-イルメチル）ベンズアミド：NMR（400 MHz、*d*₆-DMSO）：12.78（s、1H）、9.16（s、1H）、9.09（s、1H）、8.79（s、1H）、8.59（d、2H）、8.22（t、2H）、7.99（s、1H）、7.74（t、1H）、7.66（s、1H）、7.42（m、2H）、6.69（dd、1H）、3.82（s、3H）、3.69（dd、1H）、3.57（m、1H）、3.50（m、3H）、3.22（s、2H）、2.82（d、1H）、1.68（m、5H）；MS（EI）for C₂₈H₂₉ClN₆O₄S：581（MH⁺）。

30

【1072】

実施例514：3-（3-アミノピロリジン-1-カルボニル）-N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド。MS（EI）C₂₆H₂₅ClN₆O₄S：553（MH⁺）。

40

【1073】

実施例515：3-（3-アミノアゼチジン-1-カルボニル）-N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド。MS（EI）C₂₅H₂₃ClN₆O₄S：539（MH⁺）。

【1074】

実施例516：3-（3-アミノピペリジン-1-カルボニル）-N-（3-（2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ）キノキサリン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド。MS（EI）C₂₇H₂₇ClN₆O₄S：567（MH⁺）。

【1075】

50

実施例 517: 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(ピロリジン-3-イル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{26}H_{25}ClN_6O_4S$: 553 (MH^+)。

【1076】

実施例 518: N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)-3-(3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{27}H_{27}ClN_6O_4S$: 567 (MH^+)。

【1077】

実施例 519: N-(2-アミノエチル)-3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)ベンズアミド。MS (EI) $C_{24}H_{23}ClN_6O_4S$: 527 (MH^+)。

10

【1078】

実施例 520: 3-(4-アミノ-3-オキソピラゾリジン-1-カルボニル)-N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド。MS (EI) $C_{25}H_{22}ClN_7O_5S$: 568 (MH^+)。

【1079】

実施例 521

3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-メチルピペリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド

測定した量の 3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(ピペリジン-2-イル)メチル)ベンズアミド (299 mg、. 51 mmol、1 当量) を、2.3 mL の DMA に溶解した。ギ酸 (388 μ l、10.28 mmol、20 当量) を攪拌しながら該溶液に加え、次いでホルムアルデヒド (508 μ l の 37% 水溶液) を加えた。次いで反応系を室温で一晩攪拌した。反応混合物のアリコートの LCMS による分析により、出発物質が完全に消費されたことが示された。反応系をメタノール (2 mL) で希釈した。分取逆相 HPLC を使用し、目的生成物を粗反応混合物から直接単離した。Waters SunFire Prep C18、OCD5 μ M、30 $\times$ 70 mm カラムが取り付けられた Waters Fractionlynx 分取逆相 HPLC を使用し、25 mM の水中酢酸アンモニウム/アセトニトリルの二元溶媒システムで 5~100% 勾配を走らせ、精製を行った。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 9.44 (s、1H)、8.94 (s、1H)、8.79 (t、1H)、8.57 (s、1H)、8.27 (d、1H)、7.90 (d、1H)、7.54 (t、1H)、7.46 (d、1H)、7.39 (d、1H)、7.33 (d、1H)、7.18 (m、2H)、6.60 (dd、1H)、3.82 (s、3H)、3.59 (m、2H)、3.00 (s、1H)、2.90 (s、3H)、1.62 (m、7H); MS (EI) for $C_{29}H_{31}ClN_6O_4S$: 595 (MH^+)。

20

30

【1080】

実施例 522

3-(N-(3-(2-クロロ-5-メトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)-N-(1-メチルピペリジン-3-イル)ベンズアミド

標題化合物を前記実施例に従って製造した。 ^1H NMR (400 MHz、 d_6 -DMSO): 9.43 (s、1H)、8.93 (s、1H)、8.59 (s、1H)、8.24 (d、1H)、7.87 (d、1H)、7.47 (m、2H)、7.40 (d、1H)、7.33 (d、1H)、7.19 (m、2H)、6.60 (dd、1H)、4.21 (s、1H)、3.82 (s、1H)、2.76 (s、1H)、2.50 (m、7H)、1.91 (m、2H)、1.63 (m、2H); MS (EI) for $C_{28}H_{29}ClN_6O_4S$: 581 (MH^+)。

40

【1081】

生物学的アッセイ

本発明の化合物に関し、前記セクション II で記載したアッセイで試験した場合の PI

50

3 Kへの結合能力を実証した。他の実施形態では、セクション I I およびセクション I I I の化合物は、たとえば、約 50 μ M 以下、20 μ M 以下、10 μ M 以下、5 μ M 以下、2.5 μ M 以下または 1 μ M 以下の結合親和性を持つ P I 3 K に結合する。有利な実施形態では、結合化合物の I C 50 は、約 0.5 μ M 以下、約 0.3 μ M 以下、約 0.1 μ M 以下、約 0.08 μ M 以下、約 0.06 μ M 以下、約 0.05 μ M 以下、約 0.04 μ M 以下、0.03 μ M 以下、他の実施形態では、約 0.03 μ M 以下である。

生物学的モデル

数種の生物学的モデルを使用して、腫瘍細胞増殖の阻害における、式 I、I a、I c、I d、I I、I I I、I V または V の MEK 化合物を、式 V I、V I a、V I b または V I I の P I 3 K 化合物または式 V I I I、V I I I a、V I I I b または I X の P I 3 K 化合物とを組合わせたときの有効性を試験した。要約すると、A 2058 あるいは WM-266 メラノーマ細胞系 (A T C C) を、無胸腺ヌードマウス (J a c k s o n L a b o r a t o r i e s) の側腹部後ろに皮内移植した。両細胞系とも、B-R A F V 600 E 突然変異体を含み (S o l i t r a, N a t u r e 439:358-362 ページ、F e b r u a r y 2006)、P T E N 遺伝子は欠損させられている。異種移植片を成長させ、10 日で分裂した。10 日目から始めて、マウスを、ビヒクル対照で、あるいはセクション I から選択された化合物 (式 I、I a、I c、I d、I I、I I I、I V または V の MEK 阻害剤) 単独で、またはセクション I I から選択された化合物 (式 V I、V I a、V I b または V I I の P I 3 K 阻害剤) またはセクション I I I から選択された化合物 (式 V I I I、V I I I a、V I I I b または I X の P I 3 K 阻害剤) と組合わせて毎日処置した。異種移植片をさらに 15 日間成長させ、次いで腫瘍の重さを測定した。

【1082】

MEK 阻害剤単独で処置されたマウスは、15 日間の処置期間で、腫瘍成長が 50~75% の減少を示した。A 2058 異種移植片を持ち、10 mg/kg の選択 MEK 阻害剤で処置されたマウスは、ビヒクルのみで処置されたマウスに比べて腫瘍成長において 60% 減少を示した。A 2058 異種移植片を持ち、ビヒクルで処置されたマウスは、平均腫瘍重さが約 1100 mg であり、これに対し、選択 MEK 阻害剤で処置されたマウスの平均腫瘍重さは 450 mg であった。WM-266 異種移植片を持ち、ビヒクルで処置されたマウスは、平均腫瘍重さが 700 mg であり、一方同じ異種移植片を持ち、選択 MEK 阻害剤で処置されたマウスは、平均腫瘍重さが 200 mg であった。MEK 阻害剤は、15 日間の処置期間で、60~75% まで両腫瘍の成長を阻害した。

【1083】

MEK 阻害剤および選択されたセクション I I またはセクション I I I の P I 3 K 阻害剤の組合わせで処置されたマウスも、15 日間の処置期間で腫瘍成長の減少を示した。A 2058 異種移植片を持ち、100 mg/kg の選択されたセクション I I I の P I 3 K 阻害剤で処置されたマウスは、ビヒクルのみで処置された動物と比べ、成長に関し 65% 減少を示した (セクション I I I の P I 3 K 阻害剤で処置された動物は平均腫瘍サイズが 375 mg であったのに対し、ビヒクルで処置された動物は 1100 mg であった)。選択 MEK 阻害剤 (10 mg/kg) と選択されたセクション I I I の P I 3 K 阻害剤 (100 mg/kg) の組合わせで処置された動物は、15 日間の処置期間で、腫瘍成長において、80% の減少を示した (化合物を組合わせて処置された腫瘍の平均腫瘍サイズは 200 mg であったのに対し、ビヒクルで処置された腫瘍は 1100 mg であった)。

【1084】

A 2058 異種移植片を持ち、100 mg/kg の選択セクション I I の P I 3 K 阻害剤で処置されたマウスは、ビヒクルのみで処置された動物に比べ、成長において 65% 減少を示した (P I 3 K 阻害剤で処置された動物の平均腫瘍サイズが 350 mg であるのに対し、ビヒクル処置動物は 1100 mg であった)。選択 MEK 阻害剤 (10 mg/kg) と選択されたセクション I I の P I 3 K 阻害剤 (100 mg/kg) を組合わせて処置された動物は、15 日間の処置期間で腫瘍成長において 75% 減少を示した (化合物を組合わせて処置された腫瘍の平均腫瘍サイズは 250 mg であり、これに対しビヒクル処置

腫瘍は 1 1 0 0 m g であった)。

【1 0 8 5】

WM-266 異種移植片を持ち、同じ薬の組合わせてで処置された動物においても、同様の結果が観察された。ビヒクルのみで処置した動物の平均腫瘍重さは、15 日間の処置の後、700 m g であった。セクション I I I の P I 3 K またはセクション I I の P I 3 K 阻害剤を受けた動物は、腫瘍成長において、50 % 減少を示し (各化合物で処置された腫瘍の平均腫瘍サイズは、500 m g であった)、および選択 MEK と、セクション I I の P I 3 K またはセクション I I I の P I 3 K 阻害剤のいずれかとを組合わせて処置された腫瘍の腫瘍成長において、85 % の減少が示された (15 日間の組合せ処置後の平均腫瘍サイズは、100 m g であった)。

10

【1 0 8 6】

選択 MEK 阻害剤と、選択セクション I I I の P I 3 K 阻害剤または選択セクション I I の P I 3 K 阻害剤のどちらかとの組合わせて処置された異種移植片は、どちらかの化合物だけで処置された腫瘍と比べて、腫瘍成長において大きな減少を示した。

【1 0 8 7】

前記発明は、明瞭性および理解を得るために、説明および例示によってある程度詳しく記載されている。本発明は、種々の特定の、好ましい実施形態および技術に関して記載されている。しかし、本発明の精神および範囲の中にある限り、多くの変形例および改変例がなされることは当然である。変更および改変が、添付の請求項の範囲内で行われてもよいことは当業者には明らかであろう。したがって、先の記載は、説明的なものであり限定ではないことは理解されるべきである。したがって、本発明の範囲は、前記の記載を参考にして決定するのではなく、以下の添付の請求項を参考にし、該請求項が表わすものと等価の全範囲をともに、決定すべきものである。本願において引用された全ての特許、特許出版および刊行物は、それぞれの独立した特許、特許出願または刊行物が独立して示されているのと同じ程度の目的について、その全体を参照により本明細書に包含する。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/018057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/498 A61K31/519 A61K45/06 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) A61K		
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, EMBASE, BIOSIS, 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.
Y	WO 2006/045514 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; ABEL ULRICH [DE]; DEPPE HOLGER [DE]; FE) 4 May 2006 (2006-05-04) page 1, paragraph 2 page 21, paragraphs 2,3 page 21, paragraph 5 - page 22, paragraph 3 page 22, paragraph 5 - page 24, paragraph 1 page 84, paragraph 2 claims 1,2,3,9,10,11,12 Definition of R10 as C(O)NR3R4 with R3 and R4 forming a ring ----- -/-	1-9
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 May 2008		Date of mailing of the international search report 28/05/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gradassi, Giulia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2007/018057

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/009993 A1 (ANGIOLINI MAURO [IT] ET AL) 15 January 2004 (2004-01-15) claims 1,5,10,12,16 paragraphs [0105], [0164] - [0182] page 12 - page 21 page 38 - page 44 examples 43,44,47,50-59,64,65,67,75-127 examples 145-153,163-178,188-198	1-9
A	WO 2006/044453 A (WYETH CORP [US]) 27 April 2006 (2006-04-27) claims 1,21,22,24,25,45 figures 16-22 page 28, paragraph 2 page 57; example 69	
A	SHELTON J G ET AL: "ssffects of the RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT signal transduction pathways o" ONCOGENE, BASINGSTOKE; HANTS, GB, vol. 22, no. 16, 24 April 2003 (2003-04-24), pages 2478-2492, XP002402152 ISSN: 0950-9232 page 2487, left-hand column, paragraph 2 - page 2488, left-hand column, paragraph 1 page 2489, left-hand column, paragraph 3	
P,Y	WO 2007/044729 A (EXELIXIS INC [US]; BAJJALIEH WILLIAM [US]; BANNEN LYNNE CANNE [US]; BR) 19 April 2007 (2007-04-19) the whole document	1-12
P,Y	WO 2007/044698 A (EXELIXIS INC [US]; BAIK TAE-GON [US]; BUHR CHRIS A [US]; LARA KATHERIN) 19 April 2007 (2007-04-19) the whole document	1-12
P,Y	WO 2007/044515 A (EXELIXIS INC [US]; AAY NAING [US]; ANAND NEEL KUMAR [US]; BOWLES OWEN) 19 April 2007 (2007-04-19) the whole document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/018057

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-12 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 No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/018057

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006045514 A	04-05-2006	AR 051248 A1 AU 2005298932 A1 CA 2582247 A1 CN 101065358 A KR 20070067727 A	03-01-2007 04-05-2006 04-05-2006 31-10-2007 28-06-2007
US 2004009993 A1	15-01-2004	NONE	
WO 2006044453 A	27-04-2006	AR 051388 A1 AU 2005295859 A1 CA 2582163 A1 CN 101039952 A EP 1799699 A1	10-01-2007 27-04-2006 27-04-2006 19-09-2007 27-06-2007
WO 2007044729 A	19-04-2007	AU 2006302179 A1	19-04-2007
WO 2007044698 A	19-04-2007	AU 2006302078 A1 AU 2006302148 A1 WO 2007044813 A1	19-04-2007 19-04-2007 19-04-2007
WO 2007044515 A	19-04-2007	AU 2006302415 A1	19-04-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
C 0 7 D 403/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 4	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/04	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
	A 6 1 P 35/00	

(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,LV,MC,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 アフタブ, ダナ ティー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 9 0 3, サン ラファエル, タ馬拉ック ドライブ 7 3 6

(72)発明者 レアード, エー. ダグラス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 2, サン マテオ, 1 6 ティーエイチ アベニュー 1 1 7

(72)発明者 ラム, ピーター

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6 1 0, オークランド, マンダン ブールバード 8 1 4

(72)発明者 マルチーニ, ジャンーフランソア アー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 6, サニーベール, ラッタン テラス 8 6 3

F ターム (参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 BB08 CC08 EE04 FF01 GG01 HH01

4C063 AA01 AA03 BB02 BB07 BB09 CC34 CC51 CC67 CC75 CC76

CC78 CC79 CC81 CC82 CC92 CC94 DD02 DD03 DD04 DD10

DD12 DD14 DD15 DD22 DD25 DD26 DD28 DD29 DD34 DD36

EE01

4C065 AA04 BB12 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 KK05 KK06

PP03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC52 BC54 BC62 BC67 BC73 BC85 CB05

CB09 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 MA01 MA04

NA14 ZB26 ZC20