

(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2009-532475

(P2009-532475A)

(43) 公表日 平成21年9月10日 (2009.9.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 O	4 C O 5 O
A61K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A61P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 97 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-504273 (P2009-504273)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月5日 (2007.4.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月1日 (2008.12.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/008367
 (87) 国際公開番号 W02007/117494
 (87) 国際公開日 平成19年10月18日 (2007.10.18)
 (31) 優先権主張番号 60/789, 441
 (32) 優先日 平成18年4月5日 (2006.4.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

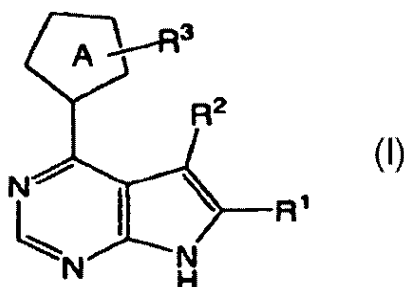
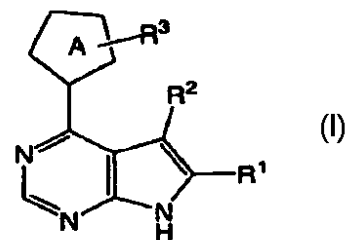
(71) 出願人 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヤヌスキナーゼの阻害剤として有用なデアザプリン

(57) 【要約】

本発明は、タンパク質キナーゼの、特に JAK ファミリーキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、上記化合物を含む薬学的に許容される組成物、および種々の疾患、状態、または障害の治療において上記組成物を使用する方法も提供する。これらの化合物および薬学的に許容されるその組成物は、患者における、増殖性疾患、心臓病、神経変性障害、自己免疫疾患、臓器移植に関連する状態、炎症性疾患、または免疫媒介性疾患を含む種々の障害を治療する、またはその重症度を軽減するために有用である。

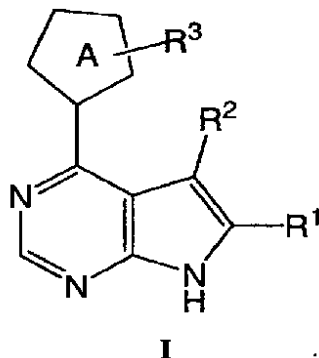


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩

[式中、

環 A は、炭素原子を介してデアザプリンに連結された窒素、酸素、または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員の単環式ヘテロアリールであり、但し、環 A 中には 1 個を超える酸素または硫黄ヘテロ原子はなく、酸素または硫黄ヘテロ原子がある場合、環 A 中には 2 個を超える窒素ヘテロ原子はなく、環 A は、最大 1 ~ 3 個の R^8 により場合によって置換されており、

20

R^1 は、 $-(C_{1-2} \text{ 脂肪族})_p - R^4$ であり、 R^1 は、1 ~ 3 個の J^{R^1} で場合によって置換されており、

R^2 は、 $-(C_{1-2} \text{ 脂肪族})_d - R^5$ であり、 R^2 は、1 ~ 3 個の J^{R^2} で場合によって置換されており、

p および d は、それぞれ独立に、0 または 1 であり、

R^4 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 脂肪族、シクロプロピル、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NC(=O)CH_3$ 、または OH であり、

R^5 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 脂肪族、シクロプロピル、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-NC(=O)CH_3$ 、または OH であり、

30

各 J^{R^1} は、ハロゲン、 OCH_3 、OH、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、CN、または非置換 C_{1-2} 脂肪族から独立に選択されるか、あるいは 2 個の J^{R^1} が、それらが結合した炭素とともに、シクロプロピル環または $C=O$ を形成し、

各 J^{R^2} は、ハロゲン、 OCH_3 、OH、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、CN、または非置換 C_{1-2} 脂肪族から独立に選択されるか、あるいは 2 個の J^{R^2} が、それらが結合した炭素とともに、シクロプロピル環または $C=O$ を形成し、

R^3 は、 $-(U)_m - X$ であり、

U は、 C_{1-6} 脂肪族であり、最大 2 個のメチレン単位が、場合によって、かつ独立に、 G^U で置き換えられており、U は、1 ~ 4 個の J^U で場合によって置換されており、

40

G^U は、 $-NH-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-NC(=N-CN)N-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^6CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^6C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^6-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^6SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^6C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)NR^6-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^6SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR^6-$ 、 $-NR^6SO_2NR^6-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ であり、

R^6 は、 C_{1-6} 脂肪族または C_{3-10} 脂環族であるか、あるいは 2 個の R^6 基が、

50

それらが結合した原子とともに、3～7員の脂環族またはヘテロシクリルを場合によって形成し、該脂肪族、脂環族、またはヘテロシクリルは、 R'' 、 $-OR''$ 、 $-SR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R''$ 、 $-COR''$ 、 $OCOR''$ 、 $CONHR''$ 、または $NHCOR''$ で場合によって置換されており、 R'' は、Hまたは非置換 C_{1-6} 脂肪族であり、

m は、0または1であり、

X は、H、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $S(O)R$ 、 SO_2R 、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} 脂環族、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリール、もしくは5～10員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、1～4個の J^X で場合によって置換されており、

R は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} 脂環族、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリール、または5～10員のヘテロシクリルから選択される、場合によって置換されている基であり、 R は、独立に、かつ場合によって、1～6個の J^R で置換されており、

各 J^R は、ハロゲン、 L 、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3-10}$ 脂環族)、 $-(L_n)-(C_{6-10}$ アリール)、 $-(L_n)-(5-10$ 員のヘテロアリール)、 $-(L_n)-(5-10$ 員のヘテロシクリル)、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、または $NR'C(O)R'$ から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個の J^R 基が、各 J^R 基が結合した原子とともに、5～7員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成し、

各 J^U は、ハロゲン、 L 、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3-10}$ 脂環族)、 $-(L_n)-(C_{6-10}$ アリール)、 $-(L_n)-(5-10$ 員のヘテロアリール)、 $-(L_n)-(5-10$ 員のヘテロシクリル)、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ 、または $NR'C(O)R'$ から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個の J^U 基が、各 J^U 基が結合した原子とともに、5～7員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成し、

各 J^X は、ハロゲン、 L 、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3-10}$ 脂環族)、 $-(L_n)-(C_{6-10}$ アリール)、 $-(L_n)-(5-10$ 員のヘテロアリール)、 $-(L_n)-(5-10$ 員のヘテロシクリル)、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ から独立に選択され、

各 L は、独立に、 C_{1-6} 脂肪族であり、最大3個のメチレン単位が、 $-NH-$ 、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^7-$ 、 $-NC(=N-CN)N$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^7CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^7C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^7-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^7SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^7C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^7-$ 、 $-NR^7C(O)NR^7-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^7-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^7SO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR^7-$ 、 $-NR^7SO_2NR^7-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ で置き換えられており、

各 n は、独立に、0または1であり、

各 R' は、独立に、Hまたは C_{1-6} 脂肪族であるか、あるいは2個の R' 基が、それらが結合した原子とともに、3～6員の脂環族またはヘテロシクリルを場合によって形成し、該脂肪族、脂環族、またはヘテロシクリルは、 R^* 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-NO_2$

10

20

30

40

50

、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-COR^*$ 、 $OCOR^*$ 、 $NHCOR^*$ で場合によって置換されており、 R^* は、 H または $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり、

R^7 は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 10$ 脂環族、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員のヘテロアリール、または $5 \sim 10$ 員のヘテロシクリルから選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個の R^7 基が、各 R^6 基が結合した原子とともに、 $3 \sim 8$ 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R^8 は、独立に、 $-(C_1 \sim 3 \text{ 脂肪族})_y - R^9$ であり、 R^8 は、 $1 \sim 5$ 個の J^{R^8} で場合によって置換されており、

各 y は、独立に、 0 または 1 であり、

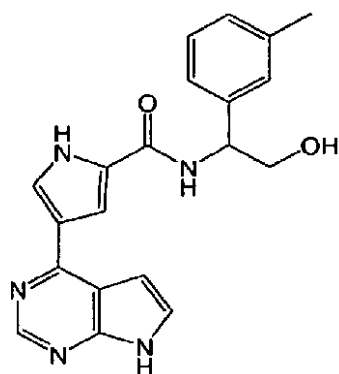
R^9 は、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、シクロプロピル、 NHR^{10} 、 $N(R^{10})_2$ 、 OR^{10} 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-NC(O)R^{10}$ 、または OH であり、

R^{10} は、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり、

各 J^{R^8} は、ハロゲン、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、 CN 、または非置換 $C_1 \sim 2$ 脂肪族から独立に選択されるか、あるいは2個の J^{R^8} が、それらが結合した炭素とともに、シクロプロピル環または $C=O$ を形成する]であって、

但し、該化合物は

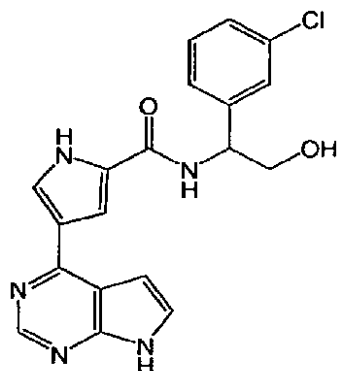
【化2-1】



20

でも

【化2-2】



30

でもない、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^1 は、 H 、ハロゲン、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^1 は、 H またはハロゲンである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 は、 H である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

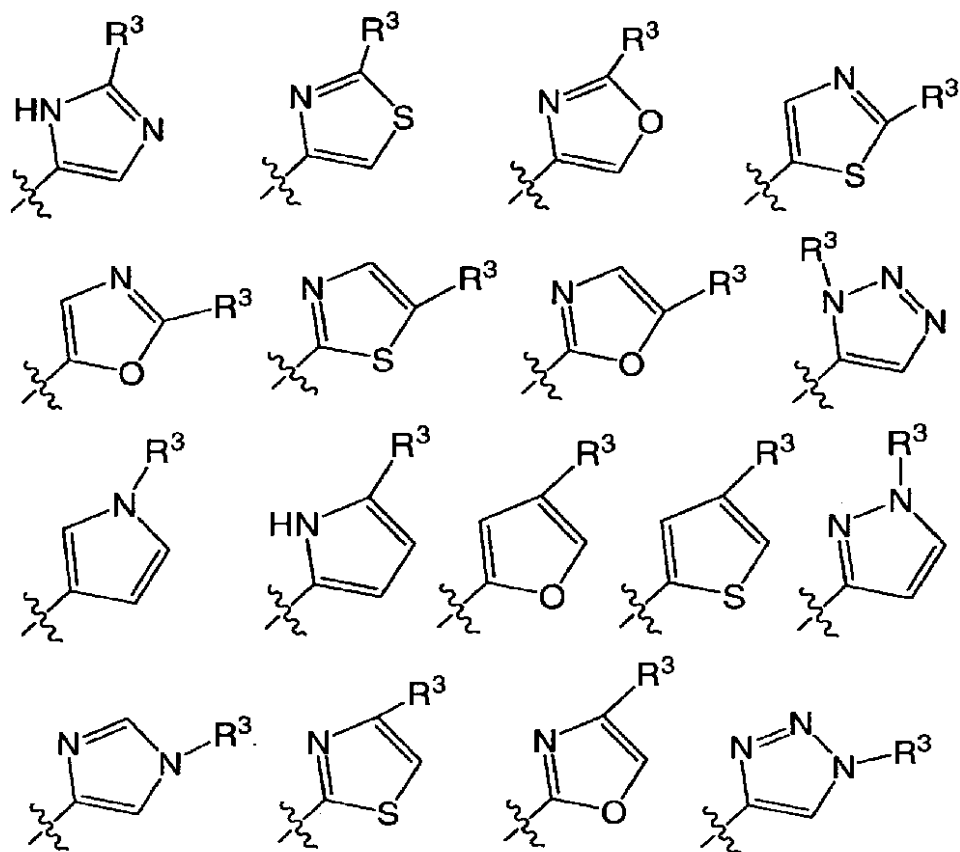
R^2 は、 H 、ハロゲン、または $C_1 \sim 4$ 脂肪族である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

40

50

40

【化 5】



10

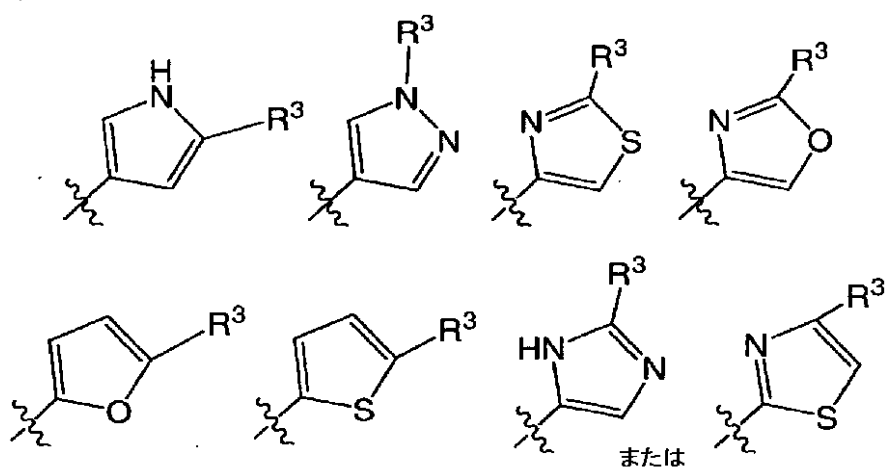
20

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R⁸ で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

環 A は、

【化 6】



30

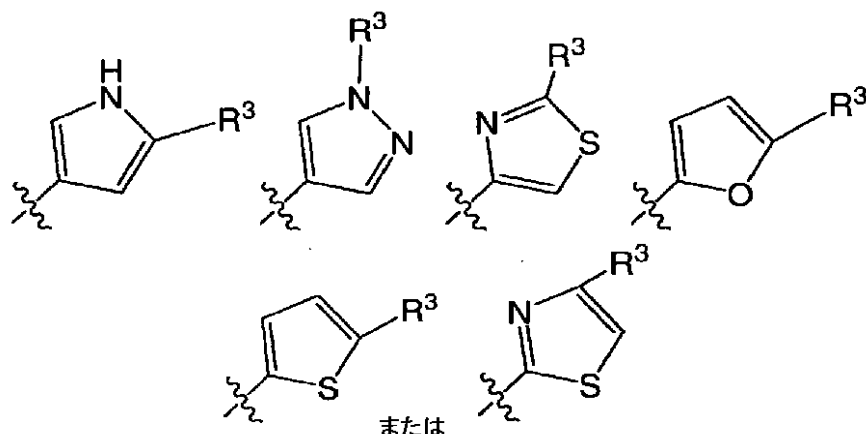
40

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R⁸ で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

環 A は、

【化 7】



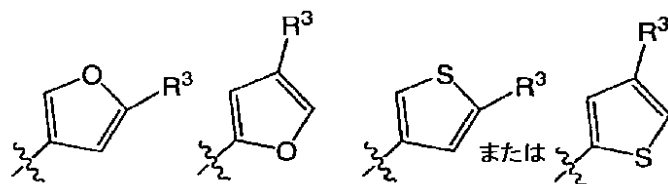
10

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

環 A は、

【化 8】



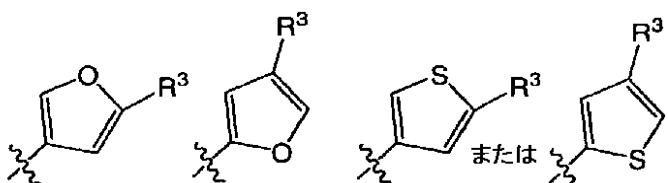
20

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 13】

環 A は、

【化 9】



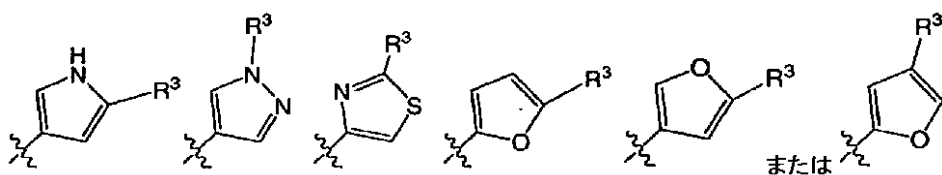
30

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されており、 R^1 および R^2 は、いずれも H である]
から選択される、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

環 A は、

【化 10】



40

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 15】

環 A は、 R^8 で置換されていない、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 16】

環 A は、1 個の R^8 で置換されており、 R^8 は、ハロゲンである、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^3 は、H でない、請求項 1 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(O)NR^6(CH_2)_{1-3}$ 、 $NHC(O)(CH_2)_{1-3}$ 、 $NR^6C(O)(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(O)O(CH_2)_{1-3}$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NH$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^6$ 、 $(CH_2)_{1-3}NHC(O)$ 、 $(CH_2)_{1-3}NR^6C(O)$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)$ 、または $(CH_2)_{1-3}C(O)O$ から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

10

【請求項 19】

U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、 $NR^6C(O)CH_2$ 、 $C(O)CH_2$ 、 $C(O)OCH_2$ 、 $CH_2C(O)NH$ 、 $CH_2C(O)NR^6$ 、 $CH_2NHC(O)$ 、 $CH_2NR^6C(O)$ 、 $CH_2C(O)$ 、または $CH_2C(O)O$ から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、または $NR^6C(O)CH_2$ から選択される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^6 は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $NHCOH$ 、 $NHCOCH_3$ 、 $CONH_2$ 、または $CONHCH_3$ で場合によって置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^6 は、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、または $-CN$ で場合によって置換されている $C_1 \sim 3$ 脂肪族である、請求項 21 に記載の化合物。

30

【請求項 23】

m は、0 である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 24】

X は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 7$ 脂環族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ～ 8 員のヘテロアリール、または 5 ～ 8 員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、1 ～ 4 個の J^x で場合によって置換されている、請求項 1 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

X は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環族、フェニル、5 ～ 6 員のヘテロアリール、または 5 ～ 7 員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、1 ～ 4 個の J^x で場合によって置換されている、請求項 24 に記載の化合物。

40

【請求項 26】

X は、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルケニル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキニル、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、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロ - 1H - ピロリル、テトラヒドロ - 1H - ピラニル、テトラヒドロフランニルであり、該基は、1 ～ 4 個の J^x で場合によって置換されている、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

各 J^x は、ハロゲン、 R' 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L$

50

n) - OR', - (L_n) - (C₃ ~ 6 脂環族)、オキソ、C₁ ~ 4 ハロアルキル、- (L_n) - CN、- (L_n) - OH、- (L_n) - CF₃、- CO₂R', - CO₂H、- COR', - COH、- OC(O)R', - C(O)NHR', または - NC(O)R' から独立に選択される、請求項 1 から 26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

各 J^X は、C₁ ~ 4 脂肪族、C₃ ~ 7 脂環族、ハロゲン、(CH₂)₀ ~ 3 OH、(CH₂)₀ ~ 3 OCH₃、(CH₂)₀ ~ 3 OCH₂CH₃、オキソ、(CH₂)₀ ~ 3 NH₂、(CH₂)₀ ~ 3 NHCH₃、(CH₂)₀ ~ 3 N(CH₃)₂、(CH₂)₀ ~ 3 SH、(CH₂)₀ ~ 3 SCH₃、(CH₂)₀ ~ 3 SCH₂CH₃、(CH₂)₀ ~ 3 CN、(CH₂)₀ ~ 3 CF₃、CO₂H、- CO₂CH₃、- CO₂CH₂CH₃、- COCH₃、- COCH₂CH₃、- COH、- OC(O)CH₃、- C(O)NHC H₃、または - NC(O)CH₃ から独立に選択される、請求項 27 に記載の化合物。

10

【請求項 29】

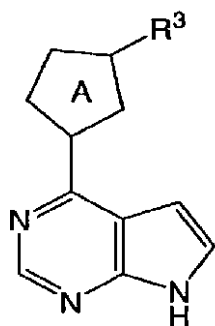
各 J^X は、C₁ ~ 4 直鎖または分岐鎖アルキル、C₂ ~ 4 直鎖または分岐鎖アルケニル、C₂ ~ 4 直鎖または分岐鎖アルキニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、クロロ、フルオロ、- OH、- OCH₃、- CH₂OCH₃、- CH₂OH、オキソ、- CH₂CN、- CH₂CF₃、- CN、もしくは - CF₃、CO₂H、- CO₂CH₃、または - COCH₃ から独立に選択される、請求項 28 に記載の化合物。

20

【請求項 30】

式 I I

【化 1 1】



II

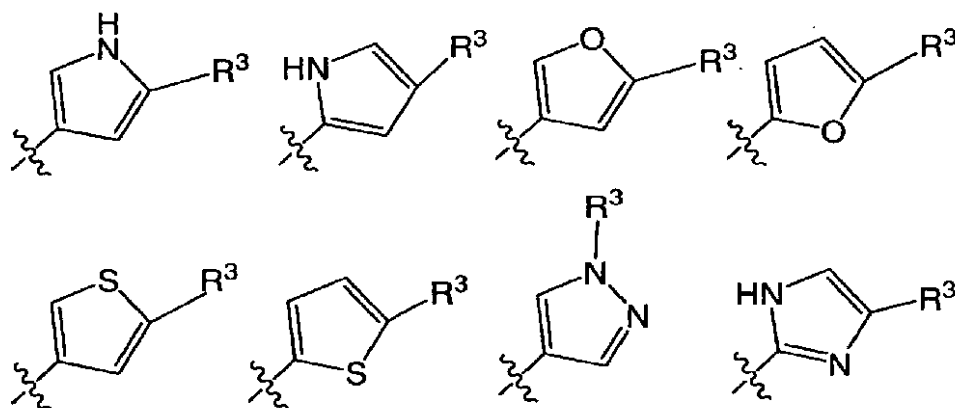
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

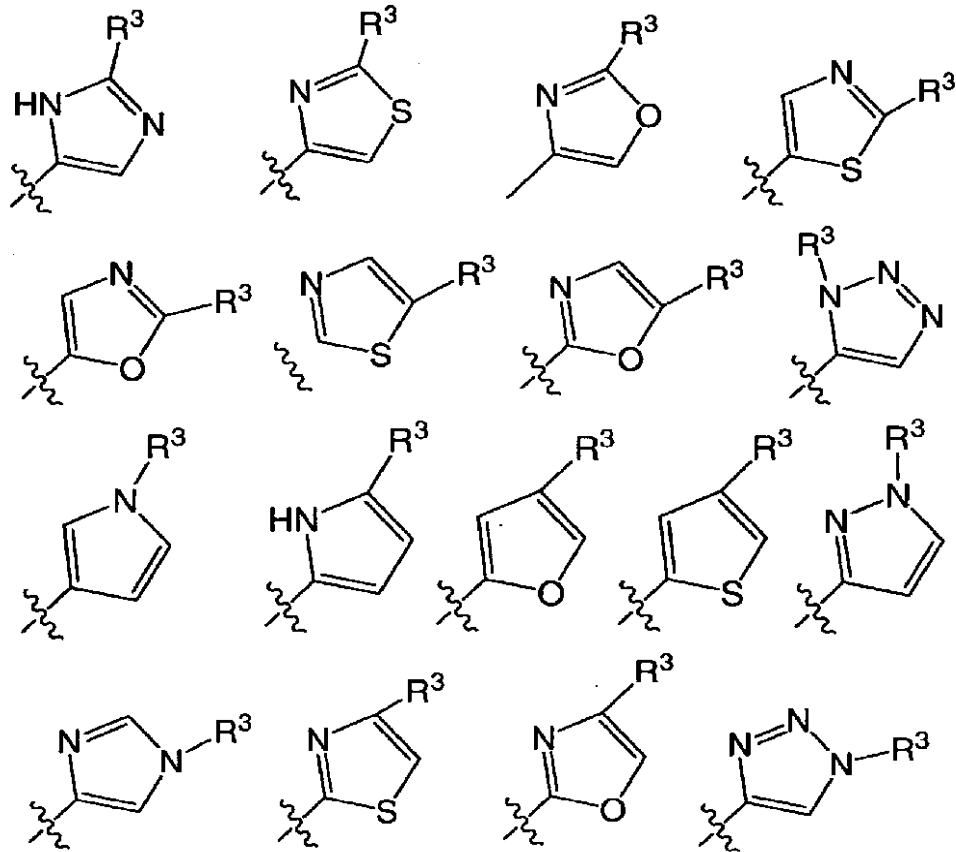
環 A は、下記

【化 1 2】



40

【化 1 3】



10

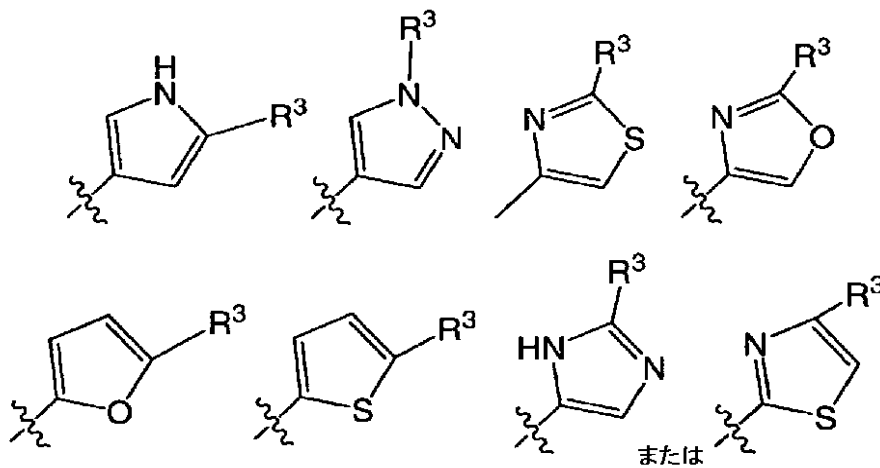
20

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R⁸ で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

環 A は、

【化 1 4】



30

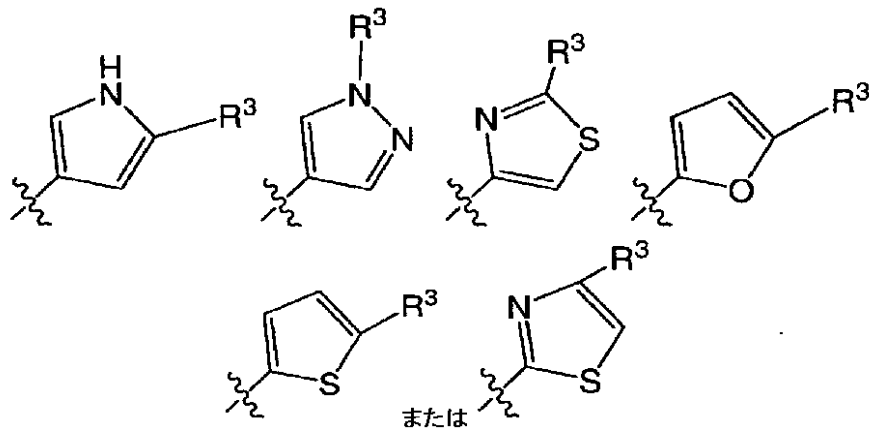
40

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R⁸ で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

環 A は、

【化 1 5】



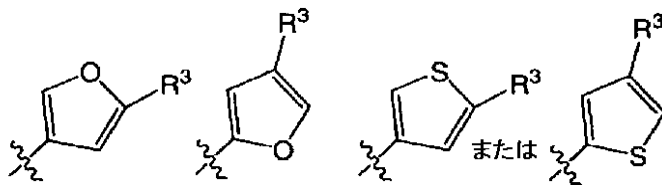
10

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

環 A は、

【化 1 6】



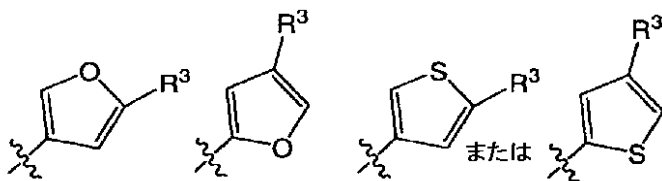
20

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

環 A は、

【化 1 7】



30

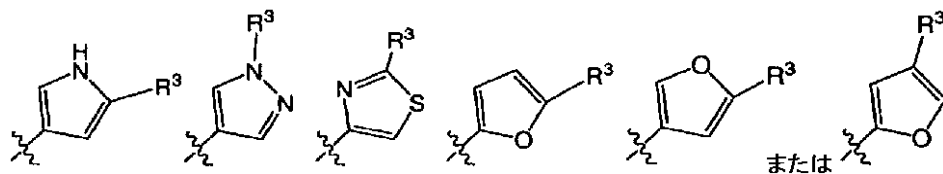
[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されており、 R^1 および R^2 は、いずれも H である]

から選択される、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

環 A は、

【化 1 8】



40

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

環 A は、 R^8 で置換されていない、請求項 3 0 から 3 6 のいずれか一項に記載の化合物

50

【請求項 38】

R³ は、Hでない、請求項 30 から 37 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

m は、1 であり、U は、C(O)NH、C(O)NR⁶、NHC(O)、NR⁶C(O)、C(O)、C(O)O、C(O)NH(CH₂)₁₋₃、C(O)NR⁶(CH₂)₁₋₃、NHC(O)(CH₂)₁₋₃、NR⁶C(O)(CH₂)₁₋₃、C(O)(CH₂)₁₋₃、C(O)O(CH₂)₁₋₃、(CH₂)₁₋₃C(O)NH、(CH₂)₁₋₃C(O)NR⁶、(CH₂)₁₋₃NHC(O)、(CH₂)₁₋₃NR⁶C(O)、(CH₂)₁₋₃C(O)、または (CH₂)₁₋₃C(O)O から選択される、請求項 38 に記載の化合物。

10

【請求項 40】

U は、C(O)NH、C(O)NR⁶、NHC(O)、NR⁶C(O)、C(O)、C(O)O、C(O)NHCH₂、C(O)NR⁶CH₂、NHC(O)CH₂、NR⁶C(O)CH₂、C(O)CH₂、C(O)OCH₂、CH₂C(O)NH、CH₂C(O)NR⁶、CH₂NHC(O)、CH₂NR⁶C(O)、CH₂C(O)、または CH₂C(O)O から選択される、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 41】

U は、C(O)NH、C(O)NR⁶、NHC(O)、NR⁶C(O)、C(O)、C(O)NHCH₂、C(O)NR⁶CH₂、NHC(O)CH₂、または NR⁶C(O)CH₂ から選択される、請求項 40 に記載の化合物。

20

【請求項 42】

R⁶ は、-OH、-OCH₃、-SH、-SCH₃、-CF₃、-CN、-CO₂H、-CO₂CH₃、NHCOH、NHCOCH₃、CONH₂、または CONHCH₃ で場合によって置換されている C₁₋₄ 脂肪族である、請求項 30 から 41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

R⁶ は、-OH、-CF₃、または -CN で場合によって置換されている C₁₋₃ 脂肪族である、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

m は、0 である、請求項 38 に記載の化合物。

30

【請求項 45】

X は、C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₇ 脂環族、C₆₋₁₀ アリール、5～8 員のヘテロアリール、または 5～8 員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、1～4 個の J^x で場合によって置換されている、請求項 30 から 44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

X は、C₁₋₆ 脂肪族、C₃₋₆ 脂環族、フェニル、5～6 員のヘテロアリール、または 5～7 員のヘテロシクリルから選択される基であり、該基は、1～4 個の J^x で場合によって置換されている、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 47】

X は、C₁₋₄ 直鎖または分岐鎖アルキル、C₂₋₄ 直鎖または分岐鎖アルケニル、C₂₋₄ 直鎖または分岐鎖アルキニル、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、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、テトラヒドロ-1H-ピラニル、テトラヒドロフラニルであり、該基は、1～4 個の J^x で場合によって置換されている、請求項 46 に記載の化合物。

40

【請求項 48】

各 J^x は、ハロゲン、R'、-(L_n)-N(R')₂、-(L_n)-SR'、-(L_n)-OR'、-(L_n)-(C₃₋₆ 脂環族)、オキソ、C₁₋₄ ハロアルキル、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、-(L_n)-CF₃、-CO₂R'、-CO₂H、-COR'、-COH、-OC(O)R'、-C(O)NHR'、または -NC(O)R'

50

から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の 2 個の J^x 基が、各 J^x 基が結合した原子とともに、5 ~ 7 員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成する、請求項 30 から 47 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

各 J^x は、C₁ ~ 4 脂肪族、C₃ ~ 7 脂環族、ハロゲン、(CH₂)₀ ~ 3 OH、(CH₂)₀ ~ 3 OCH₃、(CH₂)₀ ~ 3 OCH₂CH₃、オキソ、(CH₂)₀ ~ 3 NH₂、(CH₂)₀ ~ 3 NHCH₃、(CH₂)₀ ~ 3 N(CH₃)₂、(CH₂)₀ ~ 3 SH、(CH₂)₀ ~ 3 SCH₃、(CH₂)₀ ~ 3 SCH₂CH₃、(CH₂)₀ ~ 3 CN、(CH₂)₀ ~ 3 CF₃、CO₂H、-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COH、-OC(O)CH₃、-C(O)NHCH₃、または -NC(O)CH₃ から独立に選択される、請求項 48 に記載の化合物。

10

【請求項 50】

各 J^x は、C₁ ~ 4 直鎖または分岐鎖アルキル、C₂ ~ 4 直鎖または分岐鎖アルケニル、C₂ ~ 4 直鎖または分岐鎖アルキニル、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、クロロ、フルオロ、-OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OH、オキソ、-CH₂CN、-CH₂CF₃、-CN、もしくは -CF₃、CO₂H、-CO₂CH₃、または -COCH₃ から独立に選択される、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

表 1 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 52】

表 2 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 53】

請求項 1 から 52 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバント、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 54】

化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、または免疫不全疾患を治療するための薬剤から選択される治療薬をさらに含む、請求項 53 に記載の組成物。

30

【請求項 55】

生体試料における JAK キナーゼ活性を阻害する方法であって、該生体試料を、請求項 1 から 52 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 53 もしくは 54 のいずれかに記載の組成物と接触させるステップを含む方法。

【請求項 56】

患者における JAK キナーゼ活性を阻害する方法であって、該患者に、請求項 1 から 52 のいずれか一項に記載の化合物、または請求項 53 もしくは 54 のいずれかに記載の組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 57】

患者における、増殖性疾患、心臓病、神経変性障害、自己免疫疾患、臓器移植に関連する状態、炎症性疾患、または免疫媒介性疾患から選択される状態の疾患を治療する、またはその重症度を軽減する方法であって、該患者に、請求項 1 から 53 のいずれか一項に記載の化合物、または該化合物を含む組成物を投与するステップを含む、方法。

40

【請求項 58】

前記患者に、化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、免疫不全疾患を治療するための薬剤から選択されるさらなる治療薬を投与するさらなるステップを含み、該さらなる治療薬は、治療されている疾患に適切である、請求項 57 に記載の方法。

50

【請求項 59】

前記疾患または障害は、アレルギー性またはⅠ型過敏反応、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、AIDS関連認知症、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（ＭＳ）、統合失調症、心筋細胞肥大、再かん流／虚血、卒中、脱毛症、移植拒絶反応、移植片対宿主疾患、関節リウマチ、固形悪性腫瘍、血液悪性腫瘍、白血病、リンパ腫、および骨髄増殖性疾患である、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

前記疾患または障害は、喘息である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記疾患または障害は、移植拒絶反応である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

前記疾患または障害は、関節リウマチである、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 63】

前記疾患または障害は、乾癬である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 64】

前記疾患は、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増多症候群、または全身性肥満細胞症から選択される骨髄増殖性疾患である、請求項 59 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

（発明の技術分野）

本発明は、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）の阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物、および種々の障害の治療において上記組成物を使用する方法も提供する。

【背景技術】**【0002】**

（発明の背景）

ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、およびＴＹＫ２からなるチロシンキナーゼのファミリーである。ＪＡＫは、サイトカインシグナル伝達において重要な役割を果たす。キナーゼのＪＡＫファミリーの下流の基質は、シグナル伝達および転写活性化（ＳＴＡＴ）タンパク質を含む。ＪＡＫ３は、アレルギー、喘息、移植拒絶反応、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症等の自己免疫疾患等、多数の異常な免疫反応の媒介、ならびに、固形悪性腫瘍および白血病およびリンパ腫等の血液悪性腫瘍に関与している。ＪＡＫ２は、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増多症候群、および全身性肥満細胞症を含む骨髄増殖性疾患に関与している。

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

したがって、タンパク質キナーゼの阻害剤として有用な化合物を開発することが大いに必要である。特に、ＪＡＫファミリーキナーゼの阻害剤として有用である化合物を開発することが望ましいであろう。

【課題を解決するための手段】**【0004】**

（発明の要旨）

本発明の化合物および薬学的に許容されるその組成物は、タンパク質キナーゼ、特にＪ

10

20

30

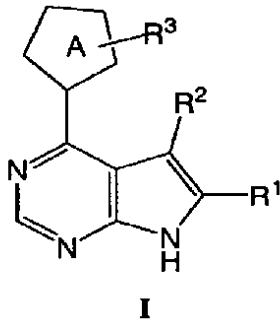
40

50

A Kファミリーキナーゼの阻害剤として有効であることが現在分かっている。これらの化合物は、一般式 I

【 0 0 0 5 】

【 化 1 9 】



10

または薬学的に許容されるその塩〔式中、環 A、 R^1 、 R^2 、および R^3 は、本明細書において定義される通りである〕を有する。

【 0 0 0 6 】

これらの化合物および薬学的に許容されるその組成物は、患者における、増殖性疾患、心臓病、神経変性障害、自己免疫疾患、臓器移植に関連する状態、炎症性疾患、または免疫媒介性疾患を含む種々の障害を治療する、またはその重症度を軽減するために有用である。

20

【 0 0 0 7 】

本発明によって提供される化合物および組成物は、生物学的および病理学的現象における J A K キナーゼの研究、そのようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル変換経路の研究、ならびに、新規キナーゼ阻害剤の比較評価にも有用である。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 0 8 】

（ 発明の詳細な説明 ）

定義および一般的な専門用語

本明細書において使用する場合、別段の定めがない限り、下記の定義が当てはまるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements、CAS版、および Handbook of Chemistry and Physics、第 7 5 版、1 9 9 4 年に従って特定される。また、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、ソーサリト、1 9 9 9 年、および「March's Advanced Organic Chemistry」、第 5 版、Smith, M.B. および March, J. (編)、John Wiley & Sons、ニューヨーク、2 0 0 1 年において記述されており、これらの全内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる。

30

【 0 0 0 9 】

本明細書において記述する場合、本発明の化合物は、概して上記に例示したようなもの、または本発明の特定の分類、サブ分類、および種によって例証されるようなもの等、1 個または複数の置換基で場合によって置換されていてもよい。「場合によって置換されている」という語句は、「置換されているか、または置換されていない」という語句と同義で使用されることが十分に理解される。一般に、「置換されている」という用語は、「場合によって」という用語が先行するか否かにかかわらず、所与の構造における 1 個または複数の水素ラジカルの、既定の置換基のラジカルによる置き換えを指す。別段の定めがない限り、場合によって置換されている基は、該基の各置換可能な位置に置換基を有し得る。所与の構造中の 1 つを超える位置を、既定の群から選択される 1 個を超える置換基で置換することが可能な場合、該置換基は、各位置において同じであってもよいし異なってもよい。

40

【 0 0 1 0 】

本明細書において記述する場合、「場合によって置換されている」という用語が一覧に

50

先行するとき、前記用語は、その一覧中の後続く置換可能な基すべてについて言及している。置換基ラジカルまたは構造が「場合によって置換されている」と特定も定義もされていない場合、その置換基ラジカルまたは構造は、置換されていない。例えば、Xが、ハロゲン、場合によって置換されている C_{1-3} アルキルまたはフェニルである場合、Xは、場合によって置換されているアルキルまたは場合によって置換されているフェニルのいずれであってもよい。同様に、「場合によって置換されている」という用語が一覧の後にあるとき、前記用語は、別段の定めがない限り、先行する一覧中の置換可能な基のすべてについても言及している。例えば、Xが、ハロゲン、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、Xは J^X で場合によって置換されている場合、 C_{1-3} アルキルおよびフェニルはいずれも J^X で場合によって置換されていてもよい。当業者には明らかなように、H、ハロゲン、 NO_2 、CN、 NH_2 、OH、または OCF_3 等の基は、置換可能な基ではないため、含まれないと考えられる。

10

【0011】

本発明によって想定される置換基の組合せは、安定な、または化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものが好ましい。「安定な」という用語は、本明細書において使用する場合、それらの産生、検出、ならびに、好ましくは、本明細書において開示される目的のうちの1つまたは複数のためのそれらの回収、精製、および使用を可能にする条件にさらされたときに、実質的に変性しない化合物を指す。いくつかの実施形態において、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分またはその他の化学反応性の高い条件の不在下において、少なくとも1週間、40℃以下の温度に保ったときに、実質的に変性しないものである。

20

【0012】

「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、本明細書において使用する場合、完全に飽和した、または1つもしくは複数の不飽和の単位を含有する、直鎖（すなわち、非分岐鎖）または分岐鎖の、置換または非置換炭化水素鎖を意味する。別段の規定がない限り、脂肪族基は、1~20個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1~10個の脂肪族炭素原子を含有する。その他の実施形態において、脂肪族基は、1~8個の脂肪族炭素原子を含有する。また他の実施形態において、脂肪族基は、1~6個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1~4個の脂肪族炭素原子を含有する。適切な脂肪族基は、直鎖または分岐鎖の、置換または非置換アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を含むがこれらに限定されない。脂肪族基のさらなる例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、ビニル、およびsec-ブチルを含む。

30

【0013】

「脂環族」（または、「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）という用語は、完全に飽和した、または1つもしくは複数の不飽和の単位を含有するが、残りの分子との単一の結合点を有する芳香族ではなく、前記二環式環系中のあらゆる個々の環が3~7員を有する炭化水素を指す。別段の規定がない限り、「脂環族」という用語は、単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を指す。適切な脂環族基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニルを含むがこれらに限定されない。脂肪族基のさらなる例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘブチル、およびシクロヘプテニルを含む。

40

【0014】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」という用語は、本明細書において使用する場合、1個または複数の環員が独立に選択されたヘテロ原子であり、完全に飽和した、または1つもしくは複数の不飽和の単位を含有するが、残りの分子との単一の結合点を有する芳香族ではない、単環式、二環式、または三環式環系を指す。いくつかの実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」基は、1個または複数の環員が、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立に選択されるヘテロ原子であり、系中の各環が、3~7個の環員を含有する、3~14個の環員を有する。

50

【 0 0 1 5 】

複素環式環の例は、下記の単環：2 - テトラヒドロフラニル、3 - テトラヒドロフラニル、2 - テトラヒドロチオフェニル、3 - テトラヒドロチオフェニル、2 - モルホリノ、3 - モルホリノ、4 - モルホリノ、2 - チオモルホリノ、3 - チオモルホリノ、4 - チオモルホリノ、1 - ピロリジニル、2 - ピロリジニル、3 - ピロリジニル、1 - テトラヒドロピペラジニル、2 - テトラヒドロピペラジニル、3 - テトラヒドロピペラジニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、1 - ピラゾリニル、3 - ピラゾリニル、4 - ピラゾリニル、5 - ピラゾリニル、1 - ピペリジニル、2 - ピペリジニル、3 - ピペリジニル、4 - ピペリジニル、2 - チアゾリジニル、3 - チアゾリジニル、4 - チアゾリジニル、1 - イミダゾリジニル、2 - イミダゾリジニル、4 - イミダゾリジニル、5 - イミダゾリジニル；ならびに下記の二環：3 - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン、3 - (1 - アルキル) - ベンズイミダゾール - 2 - オン、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および 1 , 3 - ジヒドロ - イミダゾール - 2 - オンを含むがこれらに限定されない。

10

【 0 0 1 6 】

「ヘテロ原子」という用語は、窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素のあらゆる酸化形態、あらゆる塩基性窒素の四級化形態、または複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロリル中のもの等)、NH (ピロリジニル中のもの等)、または NR^+ (N - 置換ピロリジニル中のもの等) を含む、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素のうちの 1 つまたは複数を意味する。

20

【 0 0 1 7 】

「不飽和」という用語は、本明細書において使用する場合、部分が 1 つもしくは複数の不飽和の単位を有することを意味する。

【 0 0 1 8 】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」内等でより大きい部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計 6 ~ 14 個の環員を有する単環式、二環式、および三環式炭素環系を指し、該系中の少なくとも 1 つの環は芳香族であり、該系中の各環は 3 ~ 7 個の環員を含有し、残りの分子との単一の結合点を有する。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と同義で使用され得る。アリール環の例は、フェニル、ナフチル、およびアントラセンを含み得る。

30

【 0 0 1 9 】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」内等でより大きい部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、合計 5 ~ 14 個の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指し、該系中の少なくとも 1 つの環は芳香族であり、該系中の少なくとも 1 つの環は 1 個または複数のヘテロ原子を含有し、該系中の各環は 3 ~ 7 個の環員を含有し、残りの分子との単一の結合点を有する。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」という用語または「複素芳香族」という用語と同義で使用され得る。

【 0 0 2 0 】

ヘテロアリール環のさらなる例は、下記の単環：2 - フラニル、3 - フラニル、N - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、N - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、ピリダジニル (例えば、3 - ピリダジニル)、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、テトラゾリル (例えば、5 - テトラゾリル)、トリアゾリル (例えば、2 - トリアゾリルおよび 5 - トリアゾリル)、2 - チエニル、3 - チエニル、ピラゾリル (例えば、2 - ピラゾリル)、イソチアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル

40

50

、ピラジニル、1, 3, 5 - トリアジニル、ならびに下記の二環：ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、インドリル（例えば、2 - インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば、2 - キノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル）、およびイソキノリニル（例えば、1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル、または4 - イソキノリニル）を含む。

【0021】

いくつかの実施形態において、アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキル等を含む）またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシ等を含む）基は、1個または複数の置換基を含有し得る。アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基は、以下の R^2 および R^4 の定義内に列挙するものから選択される。その他の適切な置換基は、ハロゲン； $-R^0$ ； $-OR^0$ ； $-SR^0$ ；1, 2 - メチレンジオキシ；1, 2 - エチレンジオキシ； R^0 で場合によって置換されているフェニル（Ph）； R^0 で場合によって置換されている $-O(Ph)$ ； R^0 で場合によって置換されている $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ； R^0 で場合によって置換されている $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(O)R^0$ ； $-NR^0C(S)R^0$ ； $-NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0C(S)N(R^0)_2$ ； $-NR^0CO_2R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $-NR^0NR^0CO_2R^0$ ； $-C(O)C(O)R^0$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^0$ ； $-CO_2R^0$ ； $-C(O)R^0$ ； $-C(S)R^0$ ； $-C(O)N(R^0)_2$ ； $-C(S)N(R^0)_2$ ； $-OC(O)N(R^0)_2$ ； $-OC(O)R^0$ ； $-C(O)N(OR^0)R^0$ ； $-C(NOR^0)R^0$ ； $-S(O)_2R^0$ ； $-S(O)_3R^0$ ； $-SO_2N(R^0)_2$ ； $-S(O)R^0$ ； $-NR^0SO_2N(R^0)_2$ ； $-NR^0SO_2R^0$ ； $-N(OR^0)R^0$ ； $-C(=NH)-N(R^0)_2$ ；または $-(CH_2)_{0-2}NHC(O)R^0$ を含み、それぞれ独立した R^0 は、水素、場合によって置換されている C_{1-6} 脂肪族、置換されていない5～6員のヘテロアリールもしくは複素環式環、フェニル、 $-O(Ph)$ 、または $-CH_2(Ph)$ から選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個の独立した R^0 が、各 R^0 基が結合した原子とともに、5～8員のヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリール環、または3～8員のシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する。 R^0 の脂肪族基上の任意選択の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、またはハロ C_{1-4} 脂肪族から選択され、前述の R^0 （の C_{1-4} 脂肪族基のそれぞれは、置換されていない。

【0022】

いくつかの実施形態において、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環式環は、1個または複数の置換基を含有し得る。脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基の、または非芳香族複素環式環の飽和炭素上の適切な置換基は、アリールまたはヘテロアリール基の不飽和炭素に関して上記で列挙したものから選択され、さらに下記： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)_2(\text{アルキル})$ 、 $=NNHSO_2(\text{アルキル})$ 、または $=NR^*$ を含み、各 R^* は、水素または場合によって置換されている C_{1-6} 脂肪族から独立に選択される。 R^* の脂肪族基上の任意選択の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1-4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_{1-4} \text{脂肪族})$ 、またはハロ $(C_{1-4} \text{脂肪族})$ から選択され、前述の R^* の C_{1-4} 脂肪族基のそれぞれは、置換されていない。

【0023】

いくつかの実施形態において、非芳香族複素環式環の窒素上の任意選択の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R$

$^+$)₂、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ を含み、 R^+ は、水素、場合によって置換されている C_{1-6} 脂肪族、場合によって置換されているフェニル、場合によって置換されている $-O(Ph)$ 、場合によって置換されている $-CH_2(Ph)$ 、場合によって置換されている $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、場合によって置換されている $-CH=CH(Ph)$ 、または、酸素、窒素、もしくは硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていない5~6員のヘテロアリールもしくは複素環式環であるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個の独立した R^+ が、各 R^+ 基が結合した原子とともに、5~8員のヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリール環、または3~8員のシクロアルキル環を形成し、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する。 R^+ の脂肪族基またはフェニル環上の任意選択の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族)₂、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O (ハロ C_{1-4} 脂肪族)、またはハロ(C_{1-4} 脂肪族)から選択され、 R^+ の前述の C_{1-4} 脂肪族基のそれぞれは、置換されていない。

10

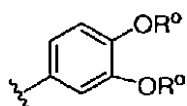
【0024】

上記で詳述したように、いくつかの実施形態において、2個の独立した R^0 (または R^+ 、または本明細書において同様に定義されるその他任意の変数)は、各変数が結合した原子とともに、5~8員のヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリール環、または3~8員のシクロアルキル環を形成することができる。2個の独立した R^0 (または R^+ 、または本明細書において同様に定義されるその他任意の変数)が、各変数が結合した原子と一緒にになったときに形成される例示的な環は、下記を含むがこれらに限定されない：a) 同じ原子に結合し、その原子とともに、環を形成する2個の独立した R^0 (または R^+ 、または本明細書において同様に定義されるその他任意の変数)であって、例えば R^0 のいずれもが、窒素原子とともに、ピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成する $N(R^0)_2$ を形成する；ならびに、b) 異なる原子に結合し、それらの原子の両方とともに、環を形成する2個の独立した R^0 (または R^+ 、または本明細書において同様に定義されるその他任意の変数)であって、例えばフェニル基が2個の OR^0 で置換されている場合

20

【0025】

【化20】

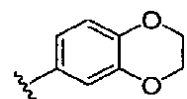


、これら2個の R^0 は、それらが結合した酸素原子とともに、縮合6員酸素含有環

30

【0026】

【化21】



を形成する。2個の独立した R^0 (または R^+ 、または本明細書において同様に定義されるその他任意の変数)が、各変数が結合した原子と一緒にになったときには、その他多種多様な環が形成でき、上記で詳述した例は限定を意図するものではないことが十分に理解される。

40

【0027】

いくつかの実施形態において、アルキルまたは脂肪族鎖は、別の原子または基で場合によって遮断されていることがある。これは、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位が、前記その他の原子または基と場合によって交換されていることを意味する。そのような原子または基の例としては、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NRCO-$

50

、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、または $-SO_2-$ 〔式中、Rは本明細書において定義される通りである〕を含む場合があるがこれらに限定されない。別段の規定がない限り、任意選択の置き換えは、化学的に安定な化合物を形成する。鎖内および鎖の片端の両方で、すなわち、結合点および/または末端の両方で、任意選択の遮断が発生し得る。2つの任意選択の置き換えは、化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖内で互いに隣接していてもよい。別段の規定がない限り、末端において置き換えまたは遮断が発生する場合、置き換え原子は、末端においてHと結合される。例えば、 $-CH_2CH_2CH_3$ が $-O-$ で場合によって遮断されている場合、結果として生じる化合物は、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、または $-CH_2CH_2OH$ となる場合がある。

10

【0028】

本明細書において記述するように、置換基から引き抜かれた多環系内の1個の環の中心との結合（以下に示す）は、多環系内の環のいずれかにある任意の置換可能な位置における置換基の置換を表す。例えば、図aは、図bに示す位置のいずれかにおいて考えられる置換を表す。

【0029】

【化22】

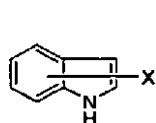


図 a

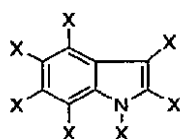


図 b

20

これは、任意選択の環系と縮合された多環系（点線で表されるであろう）にも当てはまる。例えば、図cにおいて、Xは、環Aおよび環B両方のための任意選択の置換基である。

【0030】

【化23】

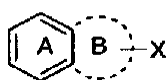


図 c

30

しかしながら、多環系内の2つの環が、各環の中心から引き抜かれた異なる置換基をそれぞれ有する場合、別段の規定がない限り、各置換基は、それが結合された環上での置換のみを表す。例えば、図dにおいて、Yは、環Aのみのための任意選択の置換基であり、Xは、環Bのみのための任意選択の置換基である。

【0031】

【化24】

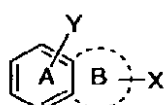


図 d

40

別段の記述がない限り、本明細書で記載されている構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何学的（または立体配座））形態、例えば、各不斉中心、（Z）および（E）二重結合異性体、ならびに（Z）および（E）立体配座異性体についてのRおよびS配置を含むことも意図される。したがって、本化合物の、単一の立体化学異性体、ならびに、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何学的（または立体配座）混合物は、本発明の範囲内である。

【0032】

50

別段の記述がない限り、本発明の化合物の互変異性型はすべて、本発明の範囲内である。また、別段の記述がない限り、本明細書で記載されている構造は、1個または複数の同位体濃縮された原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素もしくは三重水素による水素の置き換え、または ^{13}C - もしくは ^{14}C - 濃縮炭素による炭素の置き換えを除いて本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0033】

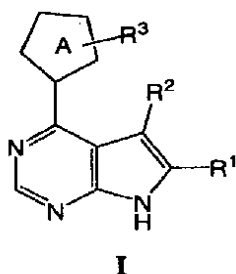
本発明の化合物の説明

本発明は、式 I の化合物

10

【0034】

【化25】



20

または薬学的に許容されるその塩 [式中、

環 A は、炭素原子を介してデアザプリンに連結された窒素、酸素、または硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 員の単環式ヘテロアリアルであり、但し、環 A 中には 1 個を超える酸素または硫黄ヘテロ原子はなく、酸素または硫黄ヘテロ原子がある場合、環 A 中には 2 個を超える窒素ヘテロ原子はなく、環 A は、最大 1 ~ 3 個の R^8 により場合によって置換されており、

R^1 は、 $-(\text{C}_{1-2} \text{ 脂肪族})_p - \text{R}^4$ であり、 R^1 は、1 ~ 3 個の J^{R^1} で場合によって置換されており、

R^2 は、 $-(\text{C}_{1-2} \text{ 脂肪族})_d - \text{R}^5$ であり、 R^2 は、1 ~ 3 個の J^{R^2} で場合によって置換されており、

30

p および d は、それぞれ独立に、0 または 1 であり、

R^4 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 脂肪族、シクロプロピル、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、または OH であり、

R^5 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-4} 脂肪族、シクロプロピル、 NCH_3 、 OCH_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、または OH であり、

各 J^{R^1} は、ハロゲン、 OCH_3 、OH、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、CN、または非置換 C_{1-2} 脂肪族から独立に選択されるか、あるいは 2 個の J^{R^1} が、それらが結合した炭素とともに、シクロプロピル環または $\text{C}=\text{O}$ を形成し、

40

各 J^{R^2} は、ハロゲン、 OCH_3 、OH、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_3 、 NCH_3 、CN、または非置換 C_{1-2} 脂肪族から独立に選択されるか、あるいは 2 個の J^{R^2} が、それらが結合した炭素とともに、シクロプロピル環または $\text{C}=\text{O}$ を形成し、

R^3 は、 $-(\text{U})_m - \text{X}$ であり、

U は、 C_{1-6} 脂肪族であり、最大 2 個のメチレン単位が、場合によって、かつ独立に、 G^{U} で置き換えられており、U は、1 ~ 4 個の J^{U} で場合によって置換されており、

G^{U} は、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NC}(=\text{N}-\text{CN})\text{N}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CO}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^6\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NHC}$

50

(O)NH-、-NR⁶C(O)NH-、-NHC(O)NR⁶-、-NR⁶C(O)NR⁶-、-OC(O)NH-、-OC(O)NR⁶-、-NH₂SO₂NH-、-NR⁶SO₂NH-、-NH₂SO₂NR⁶-、-NR⁶SO₂NR⁶-、-SO-、または-SO₂-であり、

R⁶は、C₁~₆脂肪族またはC₃~₁₀脂環族であるか、あるいは2個のR⁶基が、それらが結合した原子とともに、3~7員の脂環族またはヘテロシクリルを場合によって形成し、前記脂肪族、脂環族、またはヘテロシクリルは、R^{''}、-OR^{''}、-SR^{''}、-NO₂、-CF₃、-CN、-CO₂R^{''}、-COR^{''}、OCOR^{''}、CONHR^{''}、またはNH₂COR^{''}で場合によって置換されており、R^{''}は、Hまたは非置換C₁~₆脂肪族であり、

mは、0または1であり、

Xは、H、ハロゲン、CN、NO₂、S(O)R、SO₂R、またはC₁~₆脂肪族、C₃~₁₀脂環族、C₆~₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、もしくは5~10員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1~4個のJ^xで場合によって置換されており、

Rは、C₁~₆脂肪族、C₃~₁₀脂環族、C₆~₁₀アリール、5~10員のヘテロアリール、または5~10員のヘテロシクリルから選択される、場合によって置換されている基であり、Rは、独立に、かつ場合によって、1~6個のJ^Rで置換されており、

各J^Rは、ハロゲン、L、-(L_n)-R[']、-(L_n)-N(R['])₂、-(L_n)-SR[']、-(L_n)-OR[']、-(L_n)-(C₃~₁₀脂環族)、-(L_n)-(C₆~₁₀アリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロアリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C₁~₄ハロアルコキシ、C₁~₄ハロアルキル、-(L_n)-NO₂、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、-(L_n)-CF₃、-CO₂R[']、-CO₂H、-COR[']、-COH、-OC(O)R[']、-C(O)NHR[']、C(O)N(R['])₂、-NHC(O)R[']、またはNR[']C(O)R[']から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個のJ^R基が、各J^R基が結合した原子とともに、5~7員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成し、

各J^Uは、ハロゲン、L、-(L_n)-R[']、-(L_n)-N(R['])₂、-(L_n)-SR[']、-(L_n)-OR[']、-(L_n)-(C₃~₁₀脂環族)、-(L_n)-(C₆~₁₀アリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロアリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C₁~₄ハロアルコキシ、C₁~₄ハロアルキル、-(L_n)-NO₂、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、-(L_n)-CF₃、-CO₂R[']、-CO₂H、-COR[']、-COH、-OC(O)R[']、-C(O)NHR[']、C(O)N(R['])₂、-NHC(O)R[']、またはNR[']C(O)R[']から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個のJ^U基が、各J^U基が結合した原子とともに、5~7員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成し、

各J^Xは、ハロゲン、L、-(L_n)-R[']、-(L_n)-N(R['])₂、-(L_n)-SR[']、-(L_n)-OR[']、-(L_n)-(C₃~₁₀脂環族)、-(L_n)-(C₆~₁₀アリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロアリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C₁~₄ハロアルコキシ、C₁~₄ハロアルキル、-(L_n)-NO₂、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、-(L_n)-CF₃、-CO₂R[']、-CO₂H、-COR[']、-COH、-OC(O)R[']、-C(O)NHR[']、C(O)N(R['])₂、-NHC(O)R[']、またはNR[']C(O)R[']から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個のJ^X基が、各J^X基が結合した原子とともに、5~7員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成し、

各Lは、独立に、C₁~₆脂肪族であり、最大3個のメチレン単位が、-NH-、-NR⁷-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR⁷-、-NC(=N-CN)N-、-NHCO-、-NR⁷CO-、-NHC(O)O-、-NR⁷C(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR⁷-、-NH₂SO₂-、-NR⁷SO₂-、-NHC(O)NH-、-NR⁷C(

10

20

30

40

50

O) NH -、- NHC(O)NR⁷ -、- NR⁷C(O)NR⁷、- OC(O)NH -、
 - OC(O)NR⁷ -、- NHSO₂NH -、- NR⁷SO₂NH -、- NHSO₂NR⁷ -、
 - NR⁷SO₂NR⁷ -、- SO -、または - SO₂ - で置き換えられており、
 各 n は、独立に、0 または 1 であり、

各 R' は、独立に、H または C₁ ~ 6 脂肪族であるか、あるいは 2 個の R' 基が、それ
 らが結合した原子とともに、3 ~ 6 員の脂環族またはヘテロシクリルを場合によって形成
 し、前記脂肪族、脂環族、またはヘテロシクリルは、R*、- OR*、- SR*、- NO
 2、- CF₃、- CN、- CO₂R*、- COR*、OCOR*、NHCOR* で場合によ
 って置換されており、R* は、H または C₁ ~ 6 脂肪族であり、

R⁷ は、C₁ ~ 6 脂肪族、C₃ ~ 10 脂環族、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 員のヘテ
 ロアリール、または 5 ~ 10 員のヘテロシクリルから選択されるか、あるいは同じ置換基
 または異なる置換基上の 2 個の R⁷ 基が、各 R⁶ 基が結合した原子とともに、3 ~ 8 員の
 ヘテロシクリルを形成し、

各 R⁸ は、独立に、- (C₁ ~ 3 脂肪族)_y - R⁹ であり、R⁸ は、1 ~ 5 個の J^{R8}
 で場合によって置換されており、

各 y は、独立に、0 または 1 であり、

R⁹ は、ハロゲン、CN、NH₂、NO₂、CF₃、C₁ ~ 4 脂肪族、シクロプロピル
 、NHR¹⁰、N(R¹⁰)₂、OR¹⁰、C(O)OR¹⁰、- C(O)NH₂、- C
 (O)R¹⁰、- NC(O)R¹⁰、または OH であり、

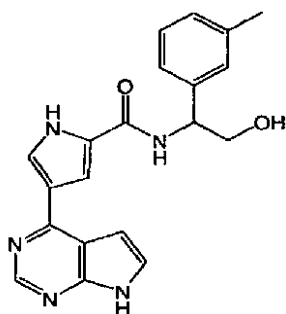
R¹⁰ は、C₁ ~ 4 脂肪族であり、

各 J^{R8} は、ハロゲン、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、SCH₃、NCH₃、CN
 、または非置換 C₁ ~ 2 脂肪族から独立に選択されるか、あるいは 2 個の J^{R8} が、それ
 らが結合した炭素とともに、シクロプロピル環または C=O を形成し、

但し、前記化合物は

【0035】

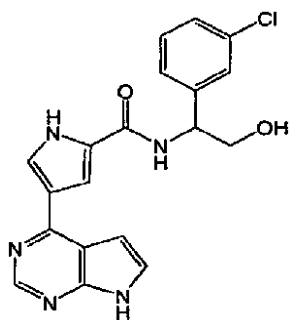
【化26-1】



でも

【0036】

【化26-2】



でもない]に関する。

【0037】

一実施形態において、R¹ は、H、ハロゲン、または C₁ ~ 4 脂肪族である。さらなる

10

20

30

40

50

実施形態において、 R^1 は、Hまたはハロゲンである。またさらなる実施形態において、 R^1 は、Hである。

【0038】

一実施形態において、 R^2 は、H、ハロゲン、または C_{1-4} 脂肪族である。さらなる実施形態において、 R^2 は、H、Cl、F、または CH_3 である。またさらなる実施形態において、 R^2 は、Hである。

【0039】

別の実施形態において、 R^1 および R^2 は、いずれもHである。

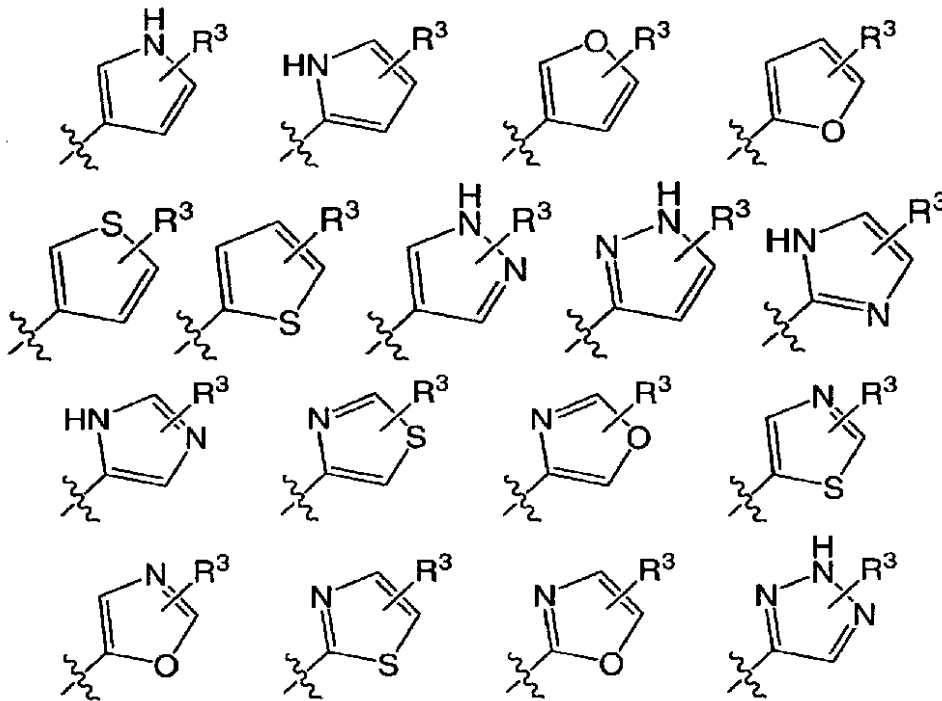
【0040】

一実施形態において、環Aは、下記

10

【0041】

【化27】



20

30

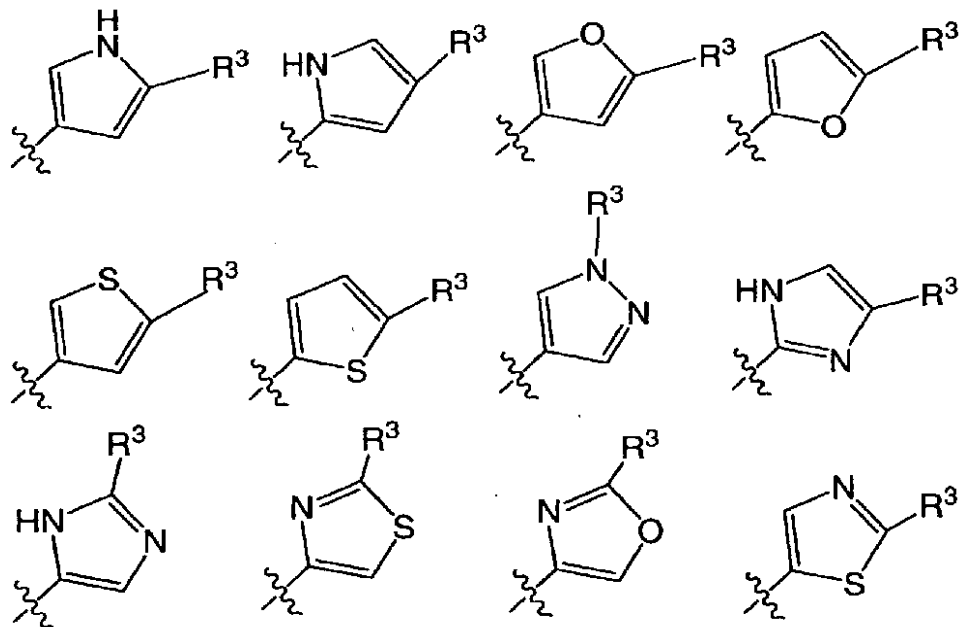
[式中、環Aは、1～3個の R^8 で場合によって置換されている] から選択される。

【0042】

さらなる実施形態において、環Aは、下記

【0043】

【化 2 8】

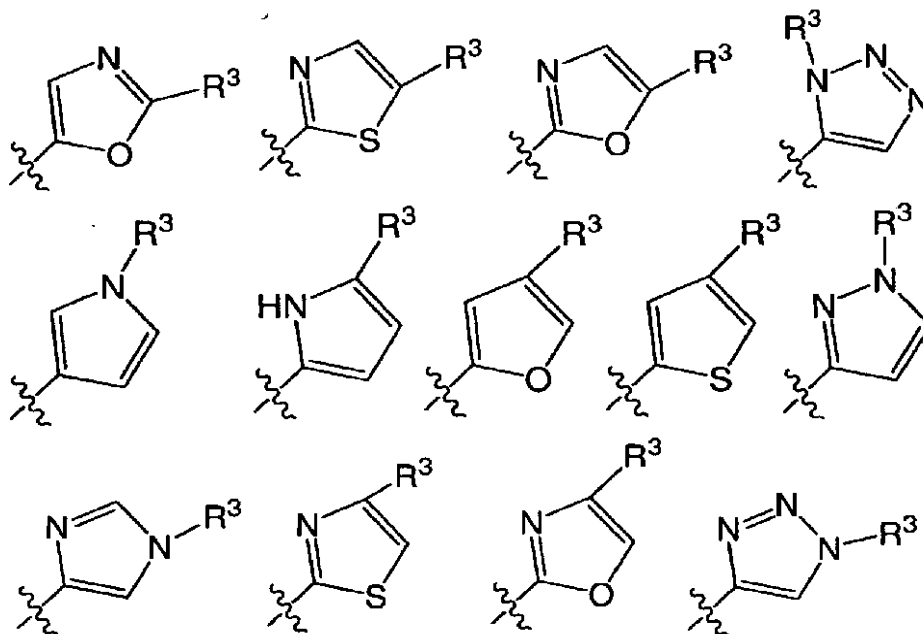


10

【 0 0 4 4】

【化 2 9】

20



30

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

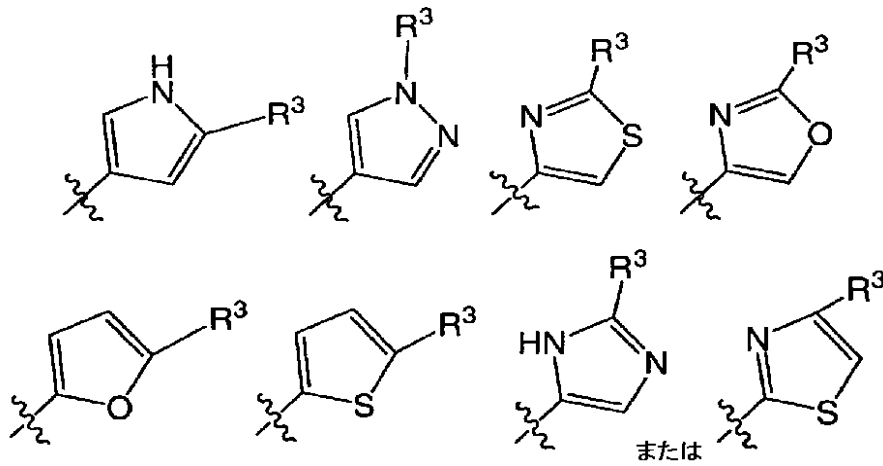
【 0 0 4 5】

40

またさらなる実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 4 6】

【化 3 0】



10

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

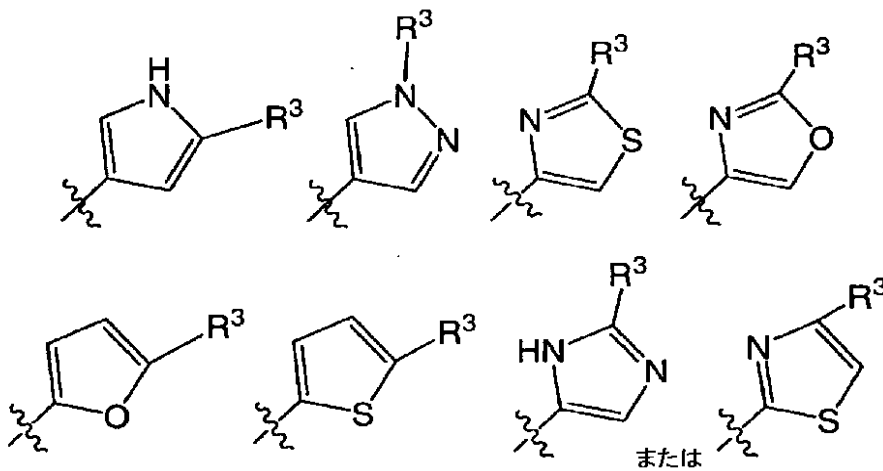
【 0 0 4 7】

別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 4 8】

【化 3 1】

20



30

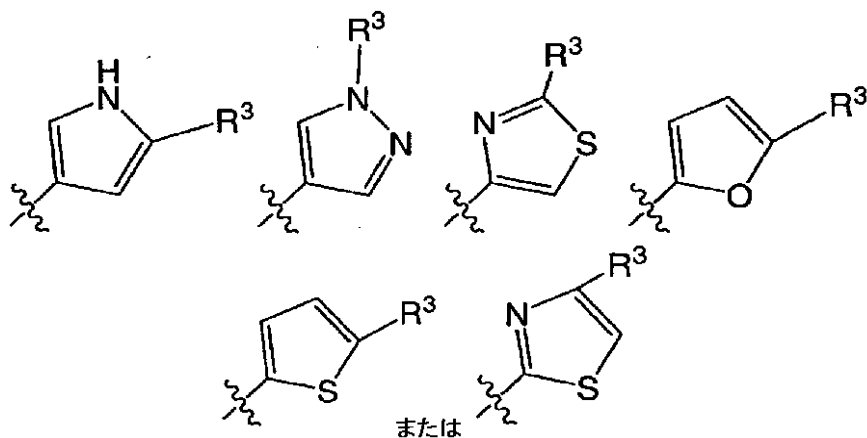
から選択される。

【 0 0 4 9】

別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 5 0】

【化 3 2】



40

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]

50

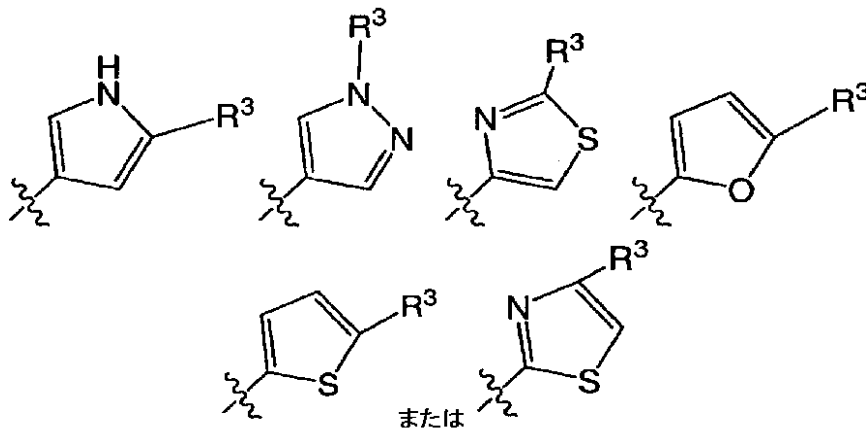
から選択される。

【 0 0 5 1 】

別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 5 2 】

【 化 3 3 】



10

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されており、 R^1 および R^2 は、いずれも H である]

から選択される。

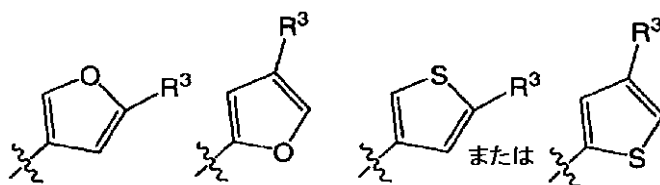
20

【 0 0 5 3 】

別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 5 4 】

【 化 3 4 】



30

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]

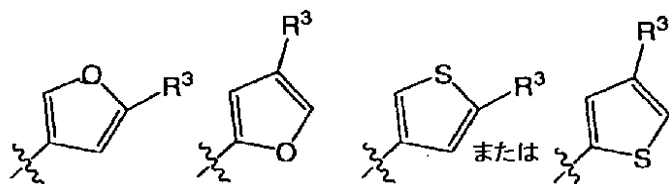
から選択される。

【 0 0 5 5 】

別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 5 6 】

【 化 3 5 】



40

[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されており、 R^1 および R^2 は、いずれも H である]

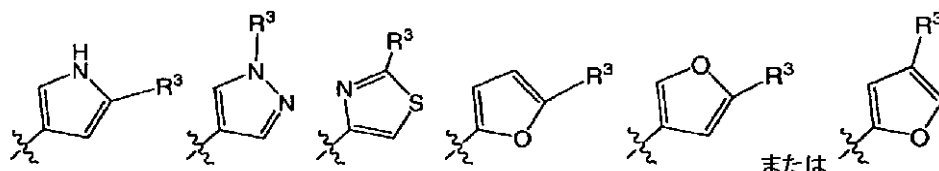
から選択される。

【 0 0 5 7 】

別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 5 8 】

【化 3 6】



[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

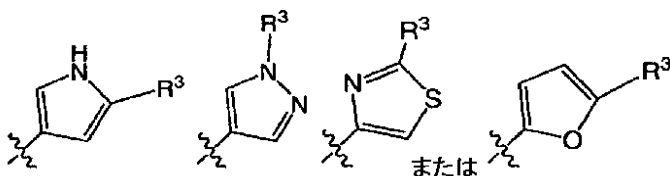
【0059】

別の実施形態において、環 A は、下記

10

【0060】

【化 3 7】



[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

【0061】

20

一実施形態において、環 A は、 R^8 で置換されていない。別の実施形態において、環 A は、1 個の R^8 で置換されており、 R^8 は、ハロゲンである。

【0062】

一実施形態において、 R^3 は、H でない。

【0063】

別の実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(O)NR^6(CH_2)_{1-3}$ 、 $NHC(O)(CH_2)_{1-3}$ 、 $NR^6C(O)(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(O)(CH_2)_{1-3}$ 、 $C(O)O(CH_2)_{1-3}$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NH$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)NR^6$ 、 $(CH_2)_{1-3}NHC(O)$ 、 $(CH_2)_{1-3}NR^6C(O)$ 、 $(CH_2)_{1-3}C(O)$ 、または $(CH_2)_{1-3}C(O)O$ から選択される。さらなる実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、 $NR^6C(O)CH_2$ 、 $C(O)CH_2$ 、 $C(O)OCH_2$ 、 $CH_2C(O)NH$ 、 $CH_2C(O)NR^6$ 、 $CH_2NHC(O)$ 、 $CH_2NR^6C(O)$ 、 $CH_2C(O)$ 、または $CH_2C(O)O$ から選択される。またさらなる実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、 $NR^6C(O)CH_2$ 、 $C(O)CH_2$ 、 $C(O)OCH_2$ 、 $CH_2C(O)NH$ 、 $CH_2C(O)NR^6$ 、 $CH_2NHC(O)$ 、 $CH_2NR^6C(O)$ 、 $CH_2C(O)$ 、または $CH_2C(O)O$ から選択される。またさらなる実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、または $NR^6C(O)CH_2$ から選択される。

30

40

【0064】

別の実施形態において、 R^6 は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $NHCOH$ 、 $NHCOCH_3$ 、 $CONH_2$ 、または $CONHCH_3$ で場合によって置換されている C_{1-4} 脂肪族である。さらなる実施形態において、 R^6 は、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、または $-CN$ で場合によって置換されている C_{1-3} 脂肪族である。

50

【 0 0 6 5 】

別の実施形態において、mは、0であり、Uは、存在しない。

【 0 0 6 6 】

別の実施形態において、Xは、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 7$ 脂環族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～8員のヘテロアリール、または5～8員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1～4個の J^X で場合によって置換されている。さらなる実施形態において、Xは、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環族、フェニル、5～6員のヘテロアリール、または5～7員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1～4個の J^X で場合によって置換されている。またさらなる実施形態において、Xは、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルケニル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキニル、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、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロ-1H-ピロリル、テトラヒドロ-1H-ピラニル、テトラヒドロフラニルであり、前記基は、1～4個の J^X で場合によって置換されている。別の実施形態において、Xは、場合によって置換されている $C_6 \sim 10$ アリールではない。さらなる実施形態において、Xは、場合によって置換されているフェニルではない。

10

【 0 0 6 7 】

一実施形態において、各 J^X は、ハロゲン、 R' 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_3 \sim 6 \text{ 脂環族})$ 、オキソ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、または $-NC(O)R'$ から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個の J^X 基が、各 J^X 基が結合した原子とともに、5～7員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成する。さらなる実施形態において、各 J^X は、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_3 \sim 7$ 脂環族、ハロゲン、 $(CH_2)_0 \sim 3 OH$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 OCH_3$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 OCH_2CH_3$ 、オキソ、 $(CH_2)_0 \sim 3 NH_2$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 NHCH_3$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 N(CH_3)_2$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 SH$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 SCH_3$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 SCH_2CH_3$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 CN$ 、 $(CH_2)_0 \sim 3 CF_3$ 、 CO_2H 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_2CH_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COCH_2CH_3$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、または $-NC(O)CH_3$ から独立に選択される。またさらなる実施形態において、各 J^X は、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルケニル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキニル、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、クロロ、フルオロ、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、オキソ、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CN$ 、もしくは $-CF_3$ 、 CO_2H 、 $-CO_2CH_3$ 、または $-COCH_3$ から独立に選択される。別の実施形態において、 J^X は、フェニルではない。

20

30

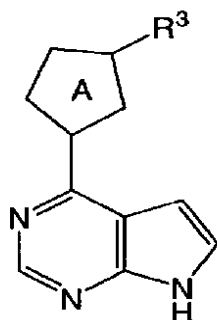
【 0 0 6 8 】

別の実施形態において、本発明は、式IIの化合物

【 0 0 6 9 】

【 化 3 8 】

40



II

50

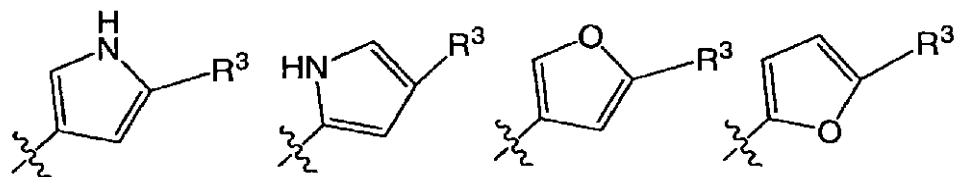
または薬学的に許容されるその塩〔式中、環 A および R^3 は、上記で定義された通りである〕を提供する。

【0070】

式 I I の一実施形態において、環 A は、下記

【0071】

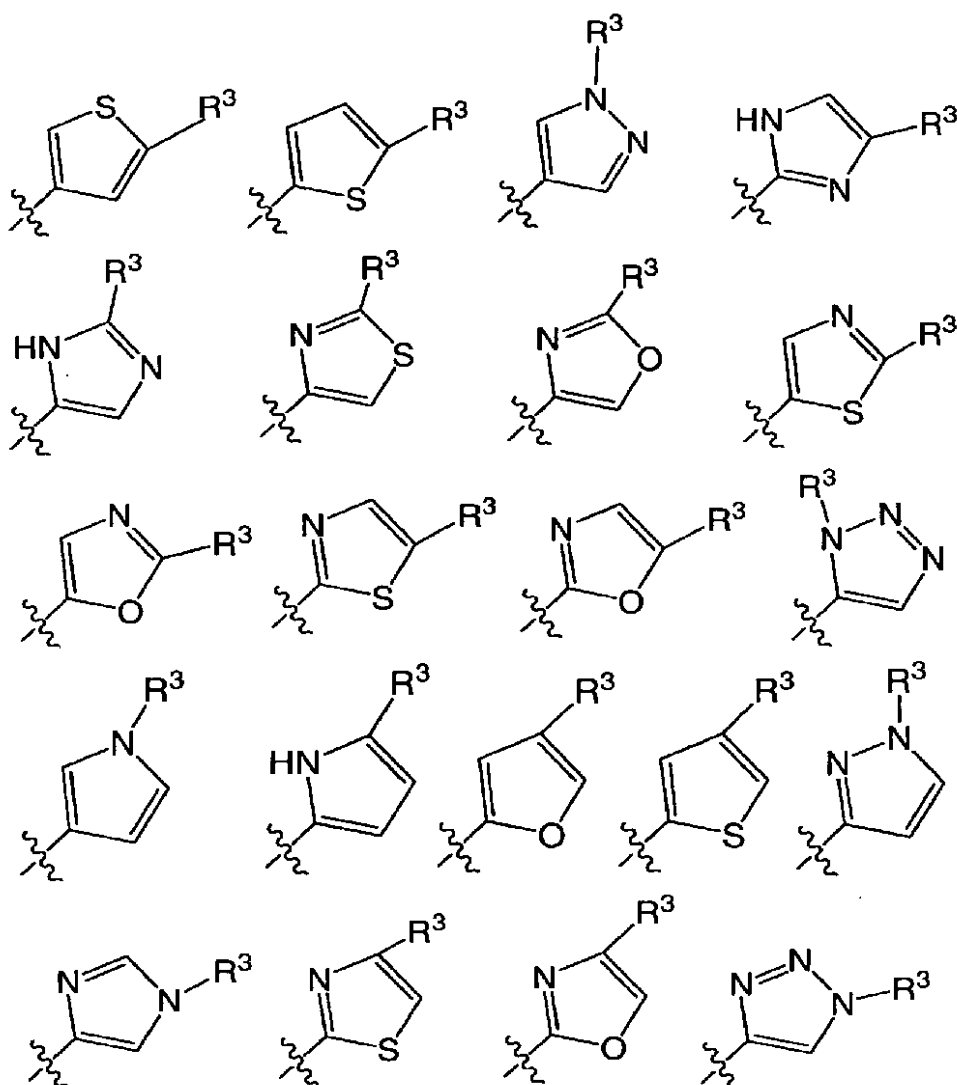
【化39】



10

【0072】

【化40】



20

30

40

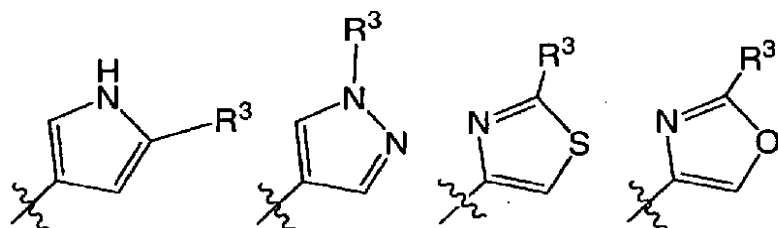
〔式中、環 A は、1 ~ 3 個の R^8 で場合によって置換されている〕から選択される。

【0073】

式 I I のさらなる実施形態において、環 A は、下記

【0074】

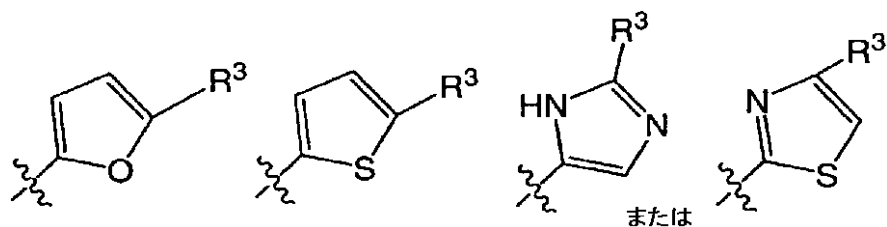
【化 4 1】



【0075】

【化 4 2】

10



[式中、環 A は、1 ~ 3 個の R⁸ で場合によって置換されている]
から選択される。

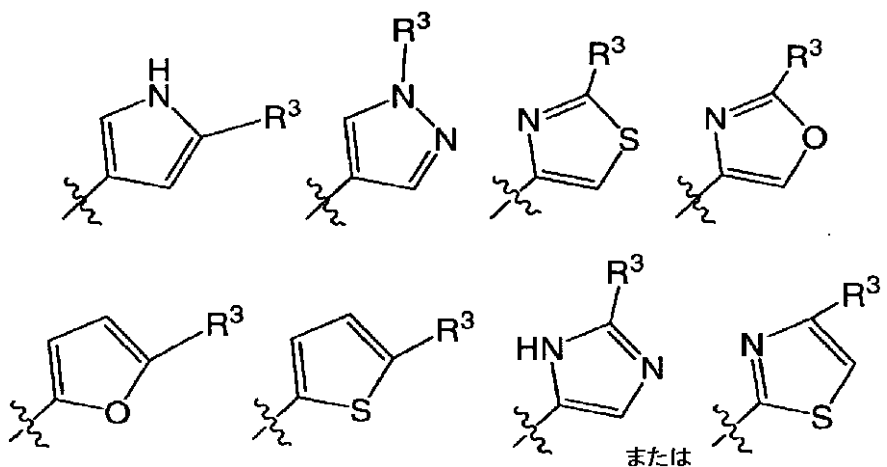
【0076】

式 I I のさらに別の実施形態において、環 A は、下記

20

【0077】

【化 4 3】



30

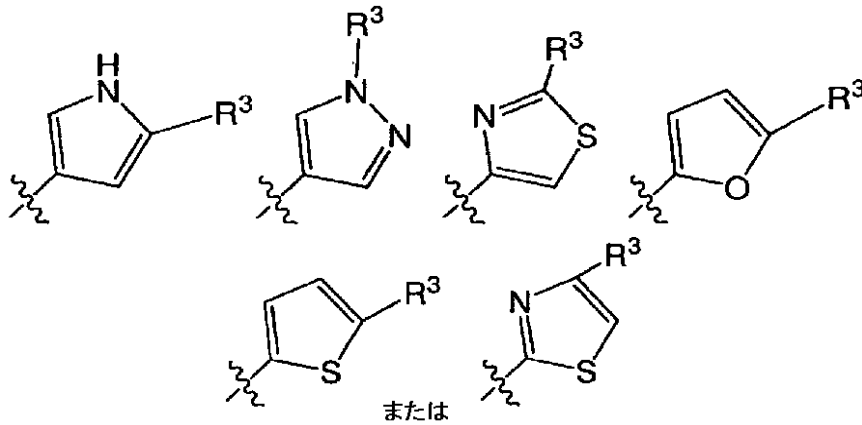
から選択される。

【0078】

式 I I のまたさらなる実施形態において、環 A は、下記

【0079】

【化 4 4】



10

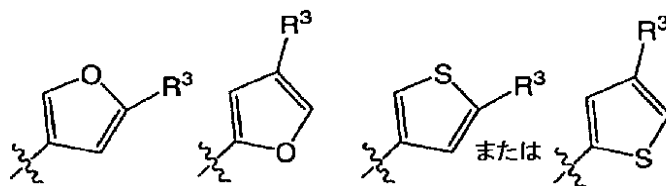
[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

【 0 0 8 0 】

式 I I のまたさらなる実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 8 1 】

【化 4 5】



20

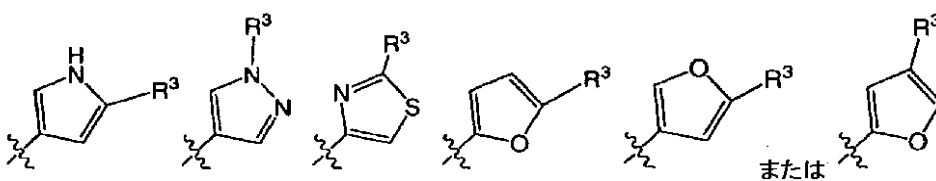
[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

【 0 0 8 2 】

式 I I の別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 8 3 】

【化 4 6】



30

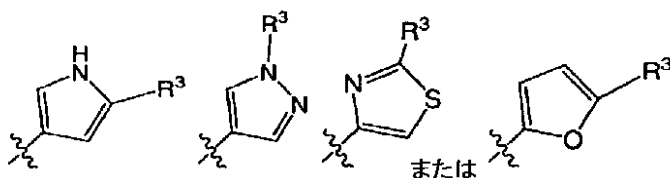
[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

【 0 0 8 4 】

式 I I の別の実施形態において、環 A は、下記

【 0 0 8 5 】

【化 4 7】



40

[式中、環 A は、1 ～ 3 個の R^8 で場合によって置換されている]
から選択される。

50

【 0 0 8 6 】

式 I I の一実施形態において、環 A は、 R^8 で置換されていない。

【 0 0 8 7 】

式 I I の別の実施形態において、 R^3 は、H でない。

【 0 0 8 8 】

式 I I の別の実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH(CH_2)_1$ 、 $C(O)NR^6(CH_2)_1$ 、 $NHC(O)(CH_2)_1$ 、 $NR^6C(O)(CH_2)_1$ 、 $C(O)(CH_2)_1$ 、 $C(O)O(CH_2)_1$ 、 $(CH_2)_1C(O)NH$ 、 $(CH_2)_1C(O)NR^6$ 、 $(CH_2)_1NHC(O)$ 、 $(CH_2)_1NR^6C(O)$ 、 $(CH_2)_1C(O)$ 、または $(CH_2)_1C(O)O$ から選択される。さらなる実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、 $NR^6C(O)CH_2$ 、 $C(O)CH_2$ 、 $C(O)OCH_2$ 、 $CH_2C(O)NH$ 、 $CH_2C(O)NR^6$ 、 $CH_2NHC(O)$ 、 $CH_2NR^6C(O)$ 、 $CH_2C(O)$ 、または $CH_2C(O)O$ から選択される。またさらなる実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、 $NR^6C(O)CH_2$ 、 $C(O)CH_2$ 、 $C(O)OCH_2$ 、 $CH_2C(O)NH$ 、 $CH_2C(O)NR^6$ 、 $CH_2NHC(O)$ 、 $CH_2NR^6C(O)$ 、 $CH_2C(O)$ 、または $CH_2C(O)O$ から選択される。またさらなる実施形態において、m は、1 であり、U は、 $C(O)NH$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NHC(O)$ 、 $NR^6C(O)$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)NHCH_2$ 、 $C(O)NR^6CH_2$ 、 $NHC(O)CH_2$ 、または $NR^6C(O)CH_2$ から選択される。

10

20

【 0 0 8 9 】

式 I I の別の実施形態において、 R^6 は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SH$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $NHCOH$ 、 $NHCOCH_3$ 、 $CONH_2$ 、または $CONHCH_3$ で場合によって置換されている $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。さらなる実施形態において、 R^6 は、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、または $-CN$ で場合によって置換されている $C_1 \sim 3$ 脂肪族である。

30

【 0 0 9 0 】

式 I I の別の実施形態において、m は、0 であり、U は、存在しない。

【 0 0 9 1 】

式 I I の別の実施形態において、X は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 7$ 脂環族、 $C_6 \sim 10$ アリール、5 ~ 8 員のヘテロアリール、または 5 ~ 8 員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1 ~ 4 個の J^X で場合によって置換されている。さらなる実施形態において、X は、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_3 \sim 6$ 脂環族、フェニル、5 ~ 6 員のヘテロアリール、または 5 ~ 7 員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1 ~ 4 個の J^X で場合によって置換されている。またさらなる実施形態において、X は、 $C_1 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルケニル、 $C_2 \sim 4$ 直鎖または分岐鎖アルキニル、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、フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、ピペリジニル、ピロリジニル、ジヒドロ - 1 H - ピロリル、テトラヒドロ - 1 H - ピラニル、テトラヒドロフラニルであり、前記基は、1 ~ 4 個の J^X で場合によって置換されている。別の実施形態において、X は、場合によって置換されている $C_6 \sim 10$ アリールではない。さらなる実施形態において、X は、場合によって置換されているフェニルではない。

40

【 0 0 9 2 】

式 I I の一実施形態において、各 J^X は、ハロゲン、 R' 、 $-(L_n)-N(R')$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_3 \sim 6 \text{ 脂環族})$ 、オキソ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、

50

-CO₂R'、-CO₂H、-COR'、-COH、-OC(O)R'、-C(O)NHR'、または-NC(O)R'から独立に選択されるか、あるいは同じ置換基または異なる置換基上の2個のJ^x基が、各J^x基が結合した原子とともに、5～7員の飽和、不飽和、または部分飽和環を形成する。さらなる実施形態において、各J^xは、C₁～₄脂肪族、C₃～₇脂環族、ハロゲン、(CH₂)₀～₃OH、(CH₂)₀～₃OCH₃、(CH₂)₀～₃OCH₂CH₃、オキソ、(CH₂)₀～₃NH₂、(CH₂)₀～₃NHCH₃、(CH₂)₀～₃N(CH₃)₂、(CH₂)₀～₃SH、(CH₂)₀～₃SCH₃、(CH₂)₀～₃SCH₂CH₃、(CH₂)₀～₃CN、(CH₂)₀～₃CF₃、CO₂H、-CO₂CH₃、-CO₂CH₂CH₃、-COCH₃、-COCH₂CH₃、-COH、-OC(O)CH₃、-C(O)NHCH₃、または-NC(O)CH₃から独立に選択される。またさらなる実施形態において、各J^xは、C₁～₄直鎖または分岐鎖アルキル、C₂～₄直鎖または分岐鎖アルケニル、C₂～₄直鎖または分岐鎖アルキニル、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、クロロ、フルオロ、-OH、-OCH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OH、オキソ、-CH₂CN、-CH₂CF₃、-CN、もしくは- CF₃、CO₂H、-CO₂CH₃、または- COCH₃から独立に選択される。別の実施形態において、J^xは、フェニルではない。

【0093】

別の実施形態において、本発明は、式IまたはIIの化合物を提供し、前記化合物は、前記化合物がオーロラ-2(AUR-A)、Src、CDK2、またはFlt-3から選択される1つまたは複数のキナーゼを阻害するよりも低いK_iで、JAKキナーゼを阻害する(すなわち、より強力である)。別の実施形態において、本発明は、式IまたはIIの化合物を提供し、前記化合物は、前記化合物がJAK3、オーロラ-2、Src、CDK2、またはFlt-3から選択される1つまたは複数のキナーゼを阻害するよりも低いK_iで、JAK2を阻害する。別の実施形態において、本発明は、式IまたはIIの化合物を提供し、前記化合物は、前記化合物がERK2を阻害するよりも低いK_iで、JAKキナーゼを阻害する。

【0094】

別の実施形態において、本発明は、表1の化合物を提供する。

【0095】

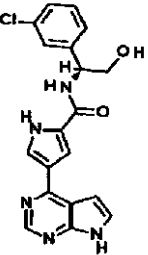
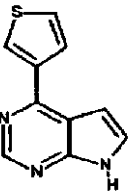
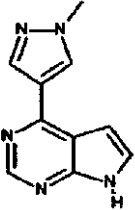
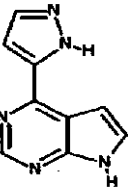
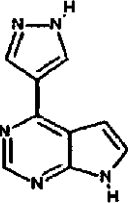
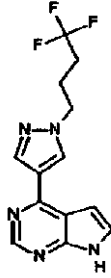
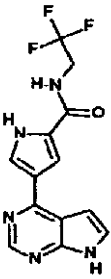
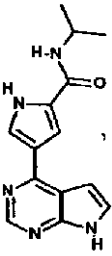
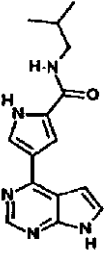
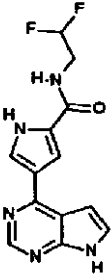
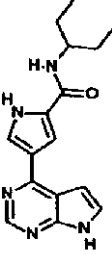
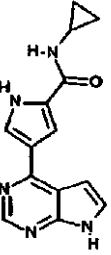
10

20

30

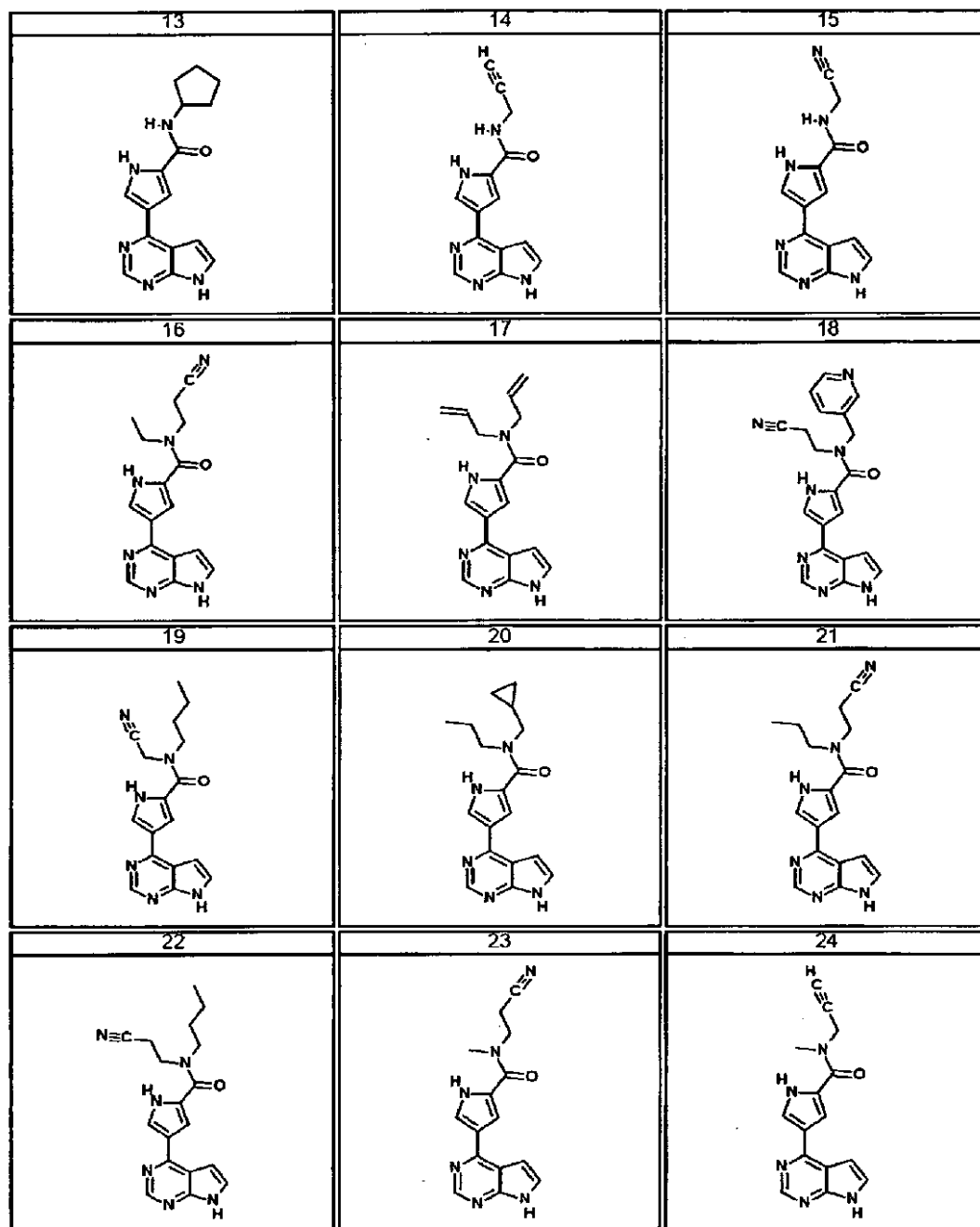
【化 4 8】

表 1

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

【 0 0 9 6 】

【化 4 9】



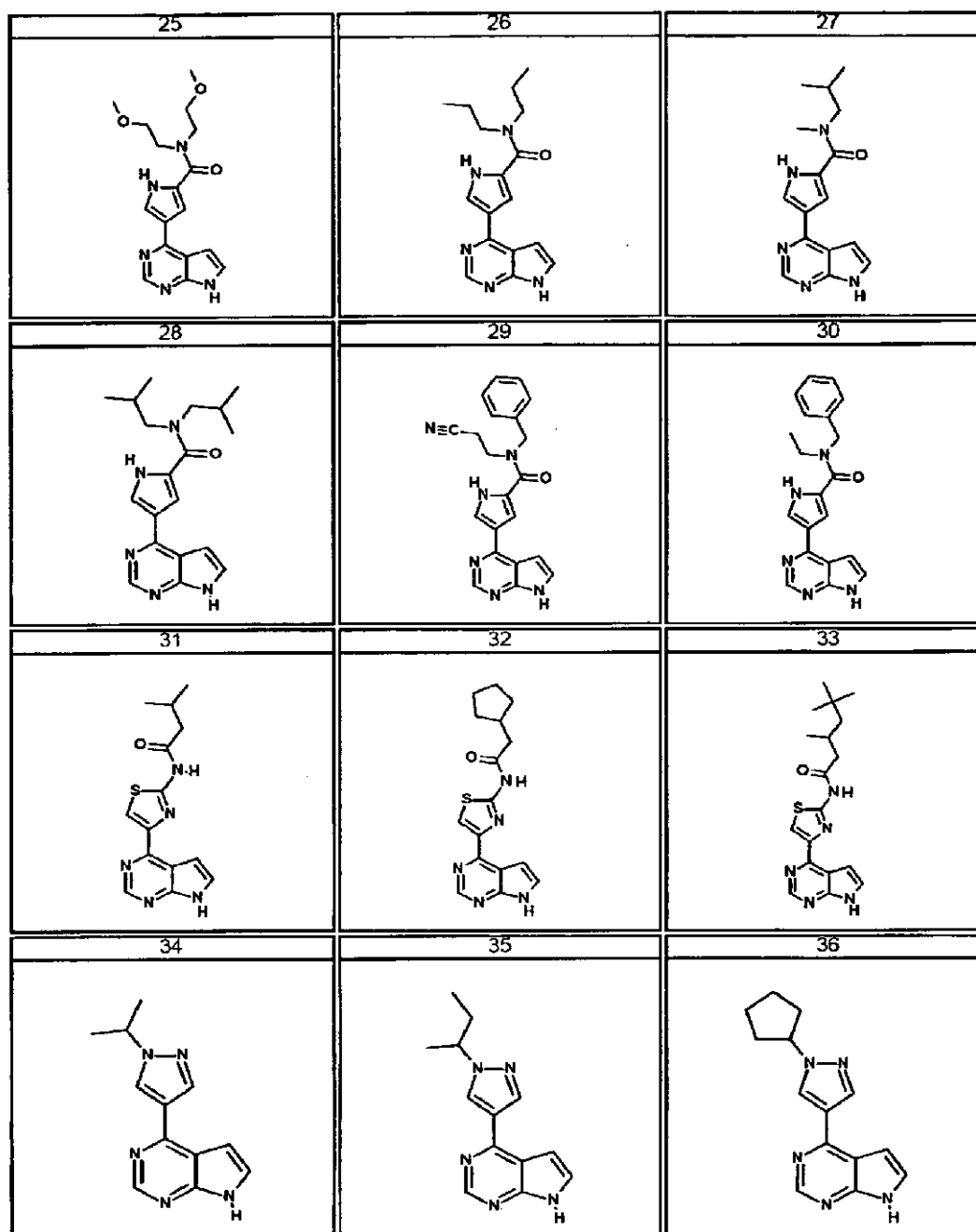
10

20

30

【 0 0 9 7 】

【化 5 0】



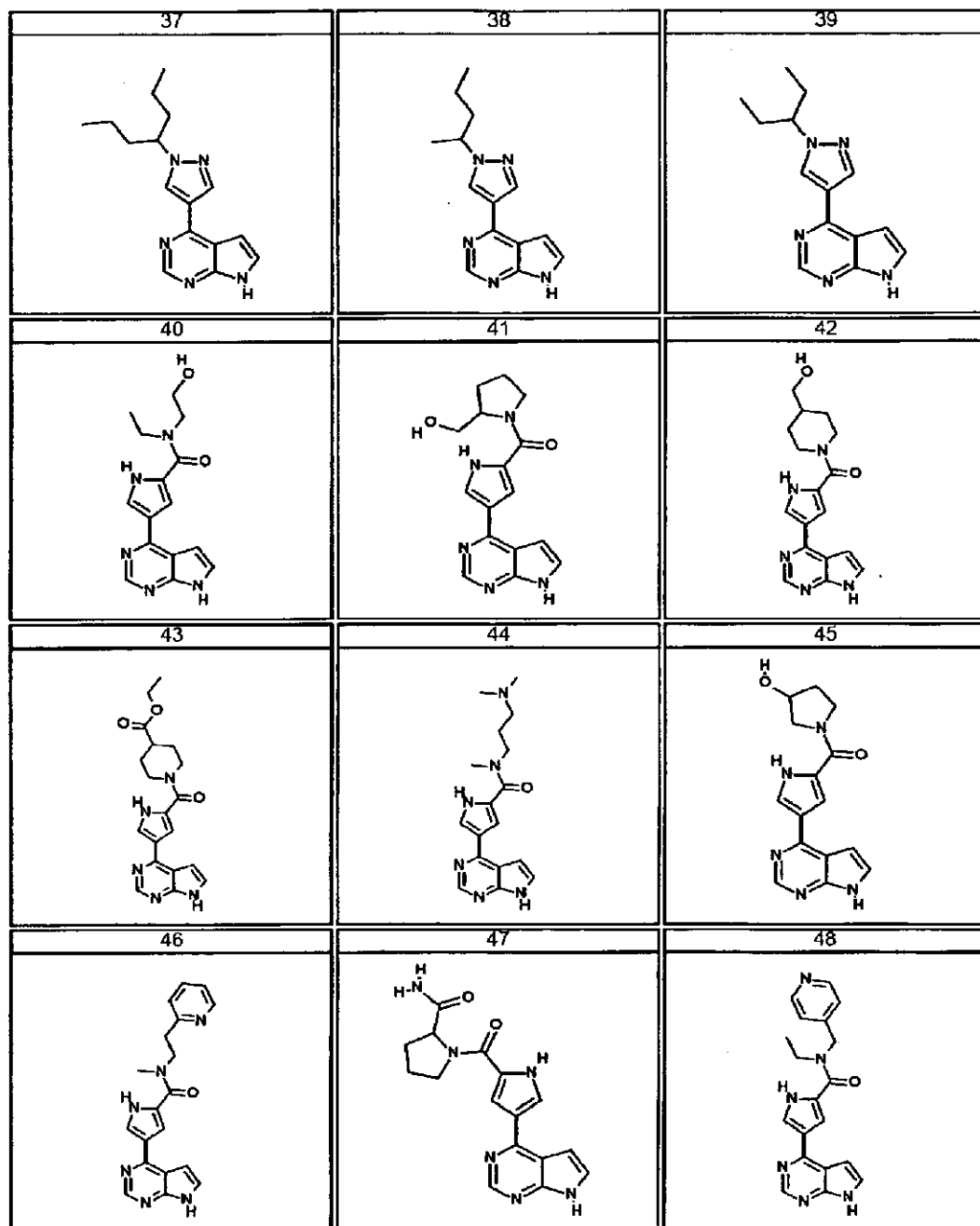
10

20

30

【 0 0 9 8 】

【化 5 1】



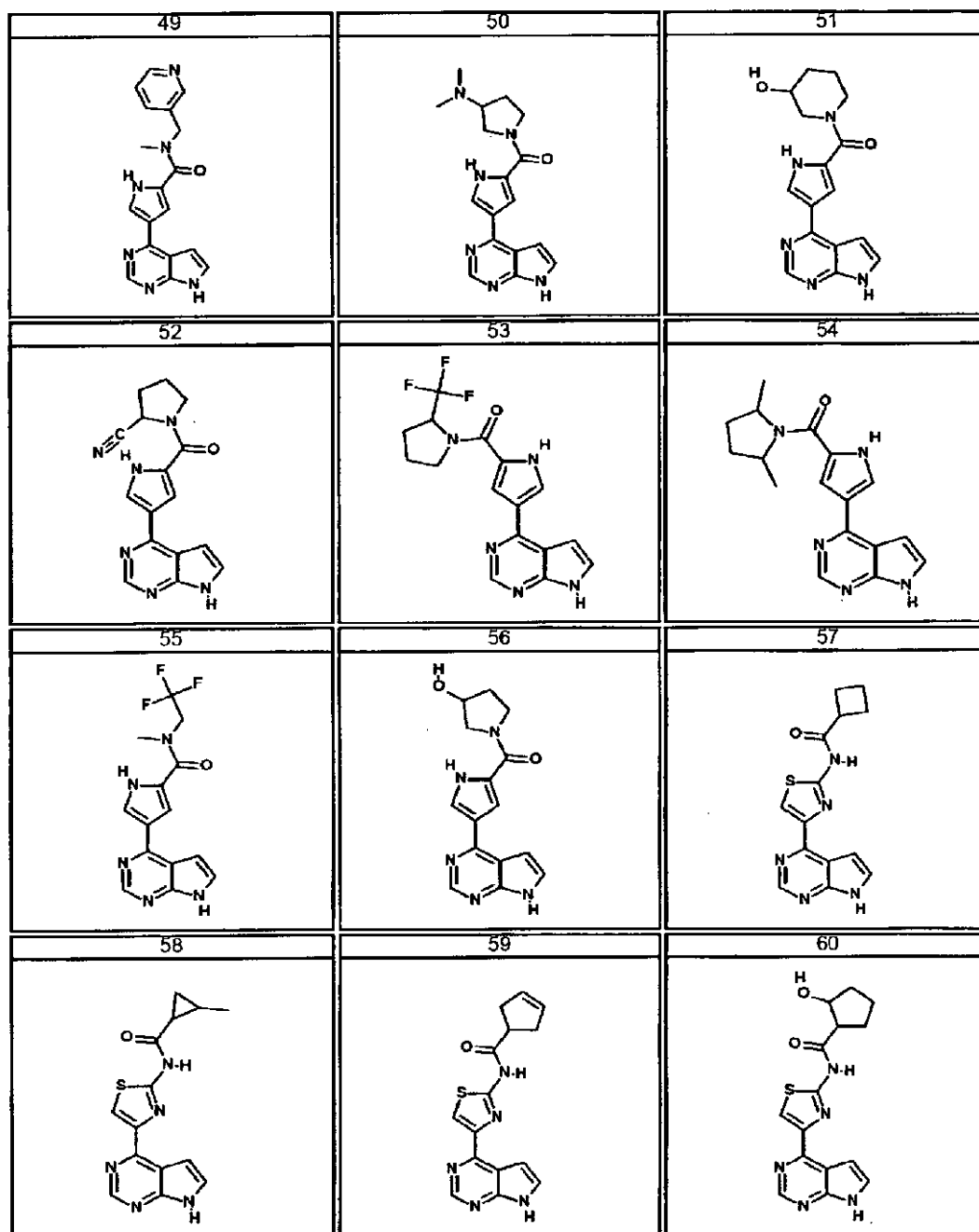
10

20

30

【 0 0 9 9 】

【化 5 2】



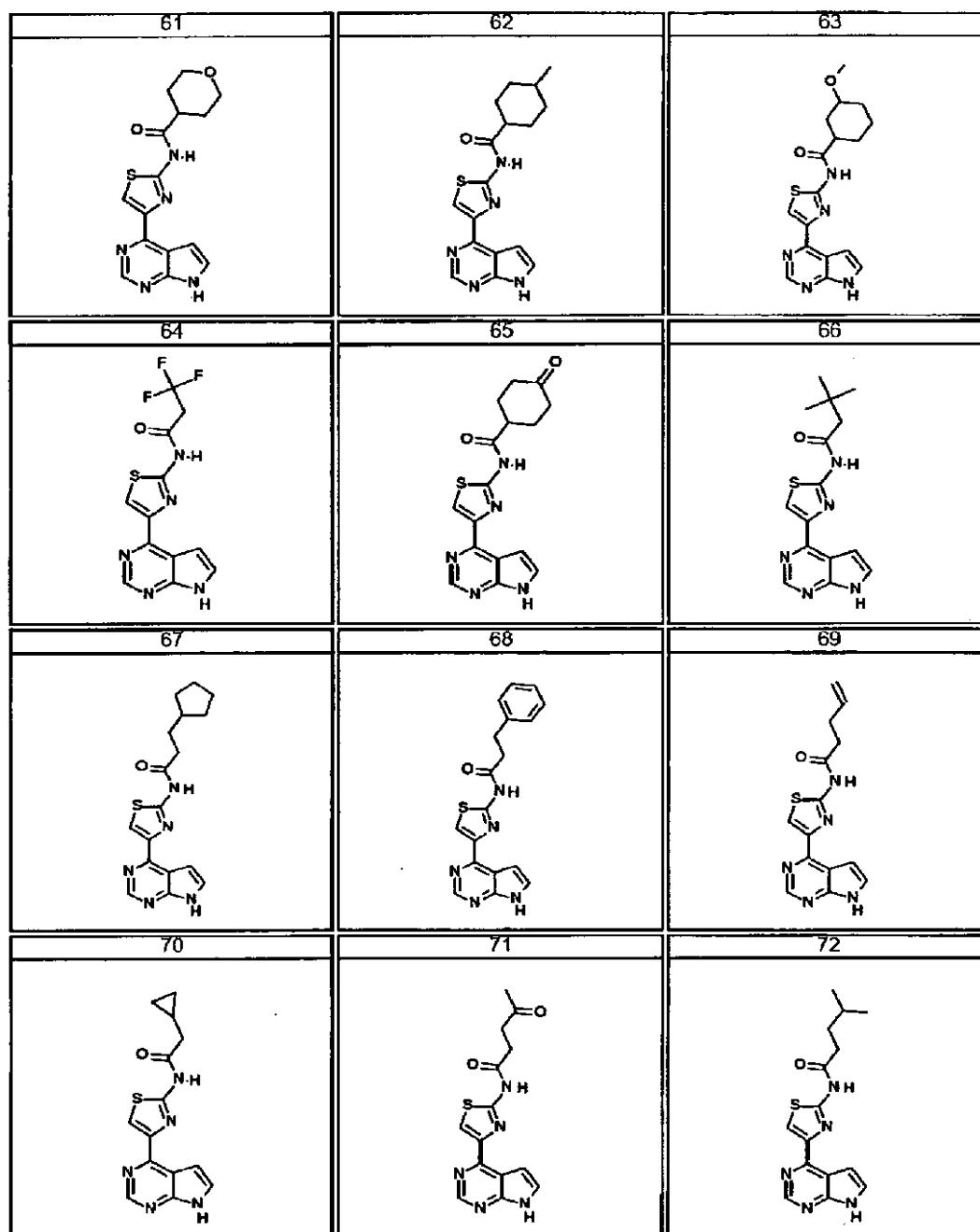
10

20

30

【 0 1 0 0 】

【化 5 3】



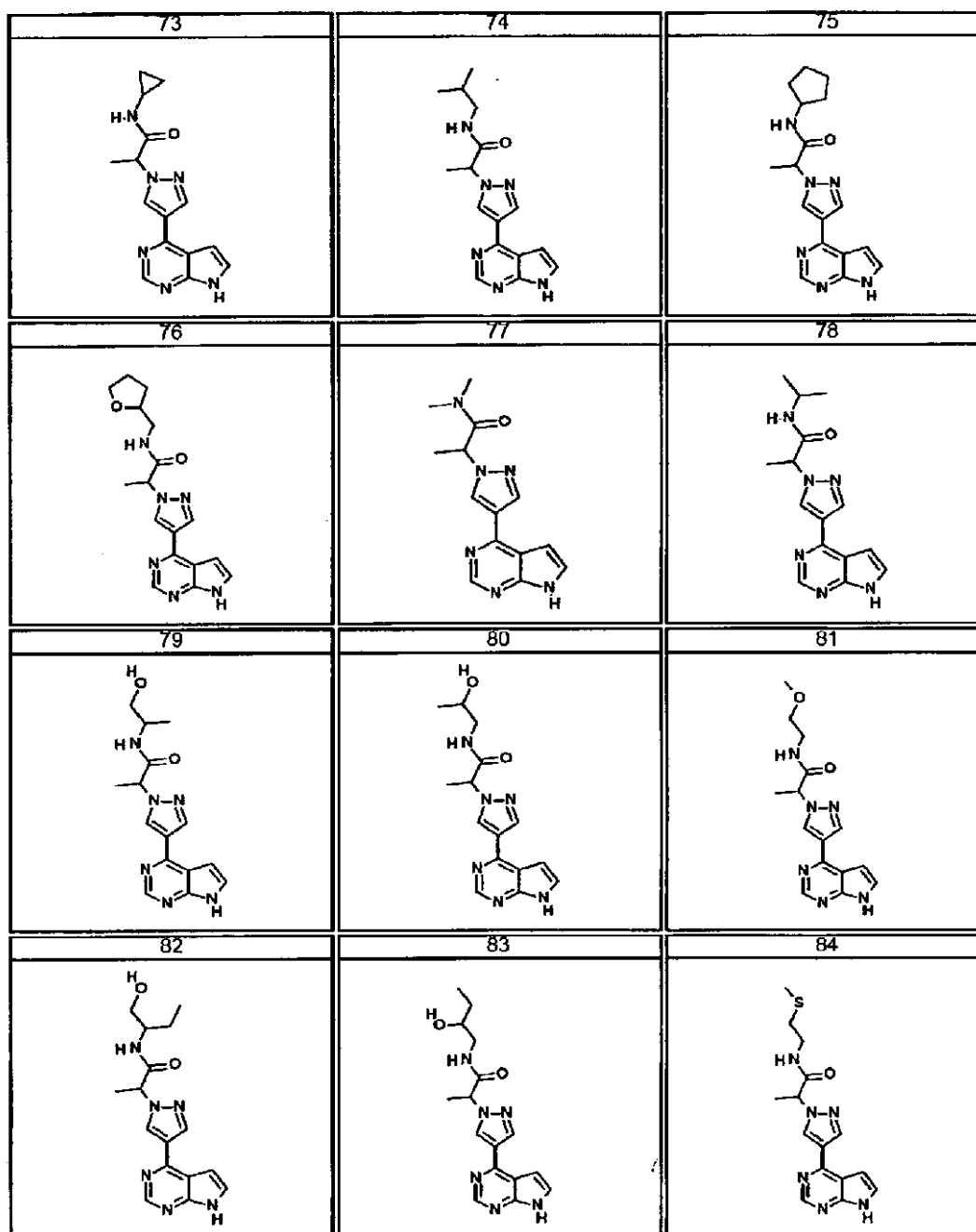
10

20

30

【 0 1 0 1 】

【化 5 4】



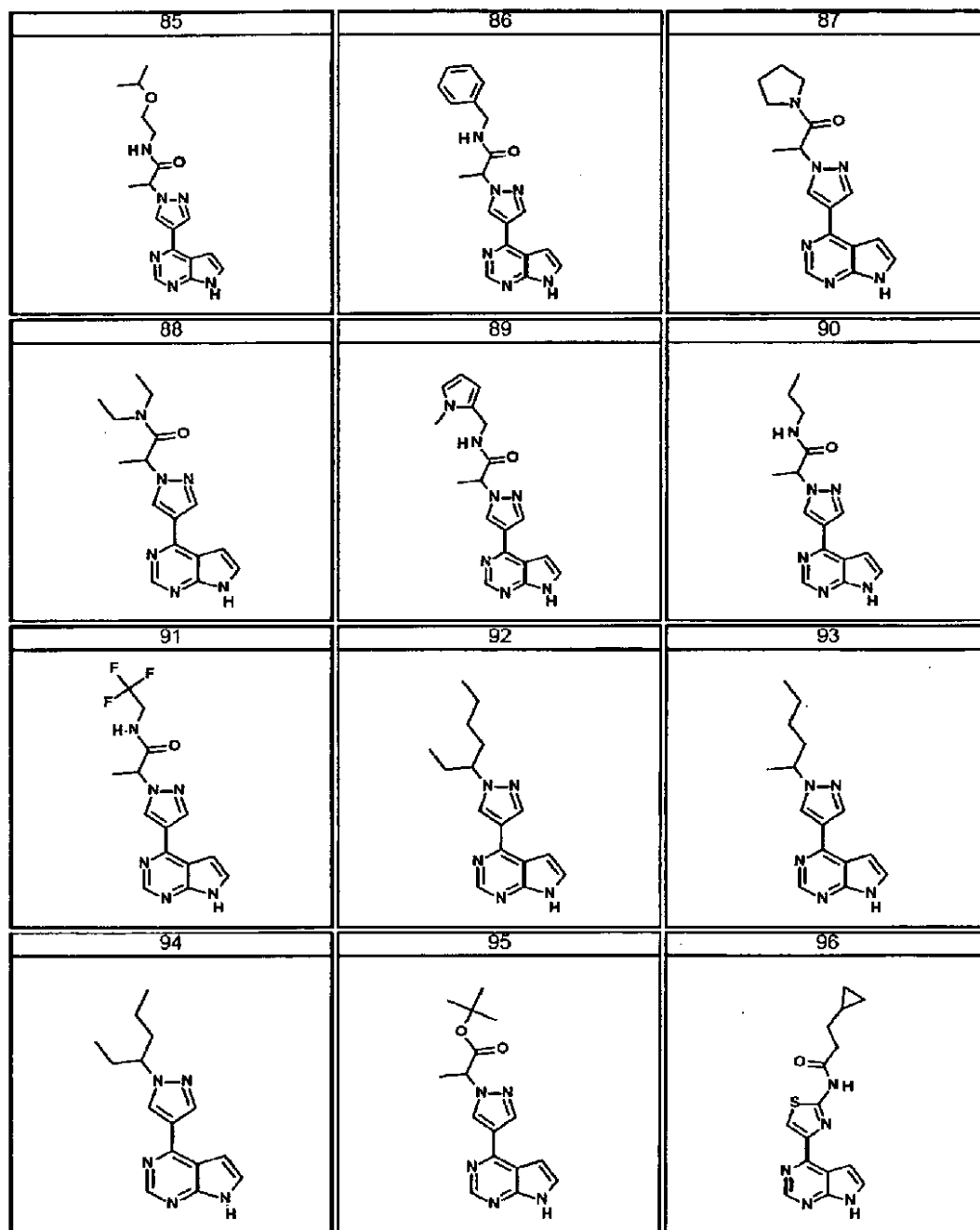
10

20

30

【 0 1 0 2 】

【化 5 5】



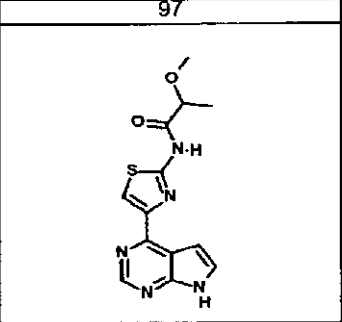
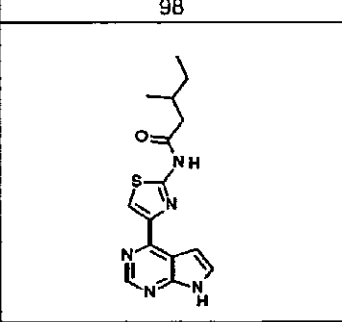
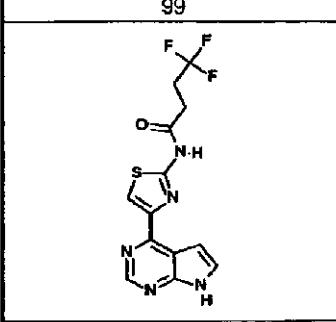
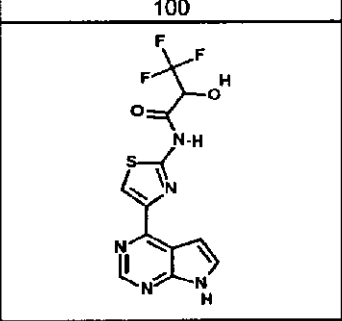
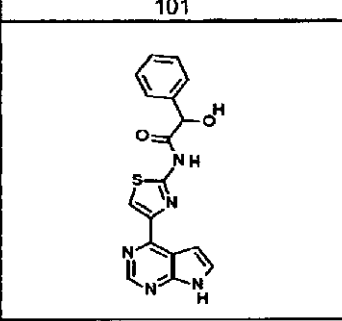
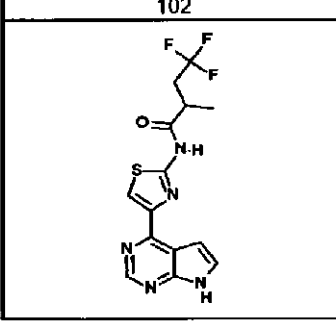
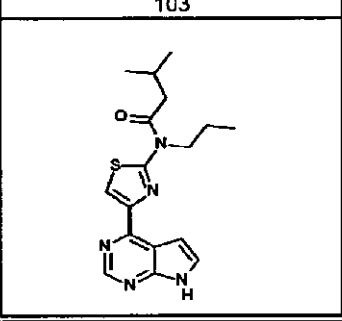
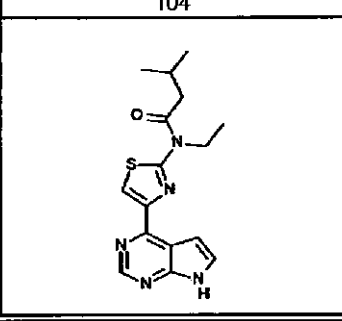
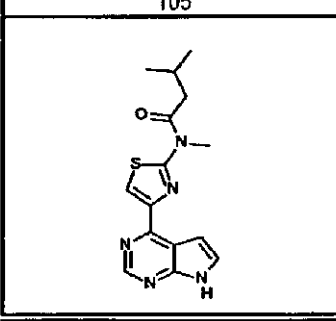
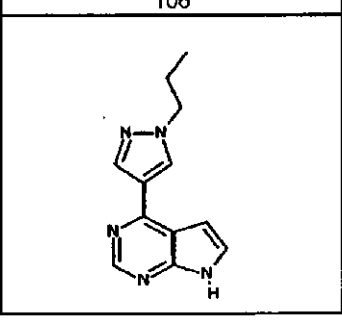
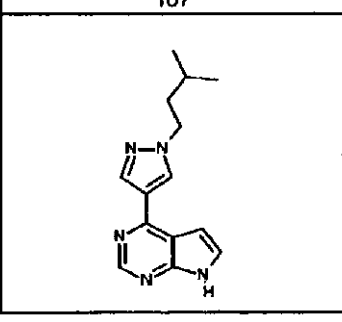
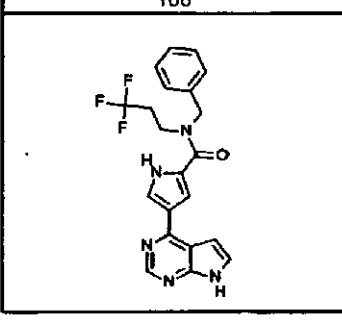
10

20

30

【 0 1 0 3 】

【化 5 6】

97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

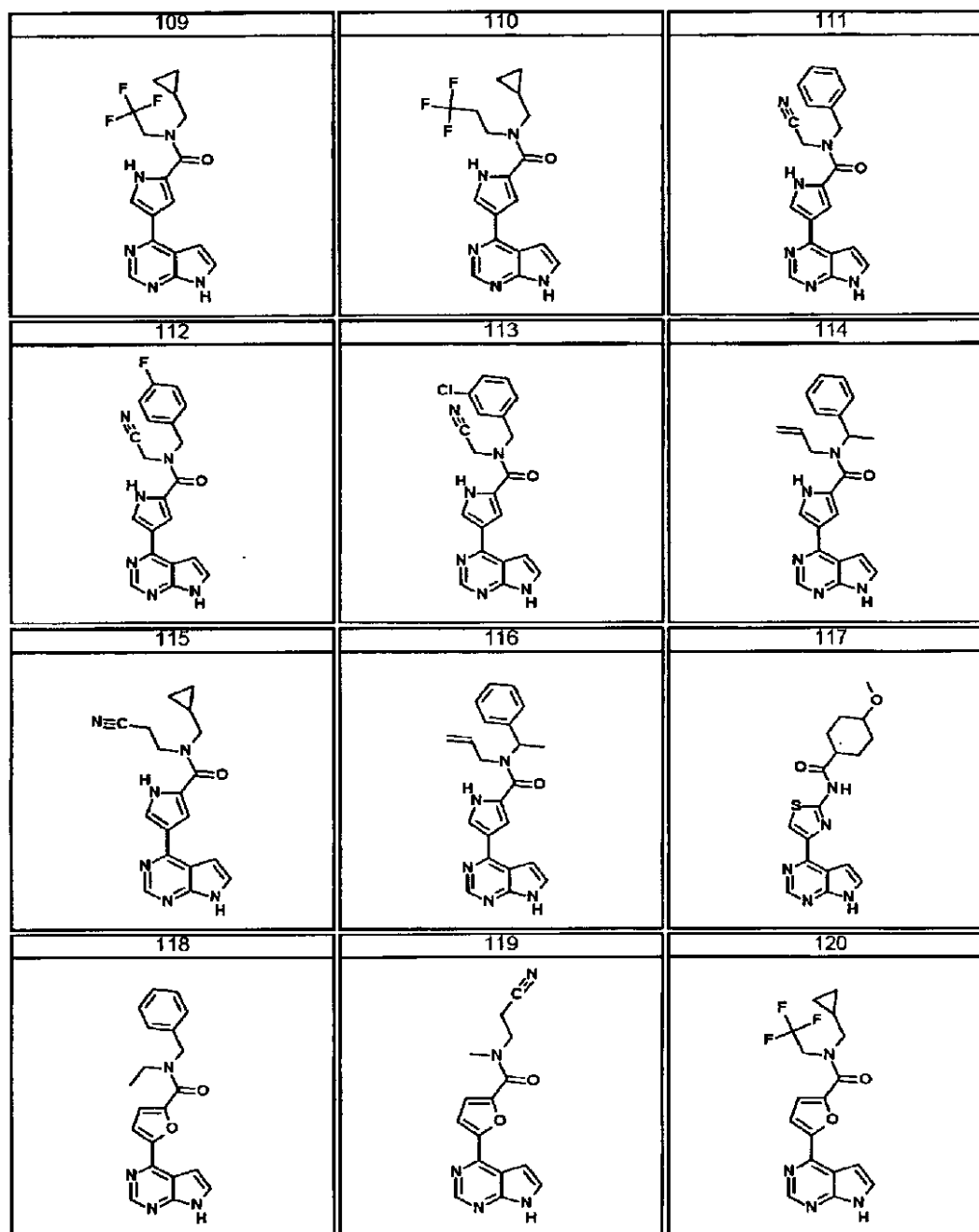
10

20

30

【 0 1 0 4 】

【化 5 7】



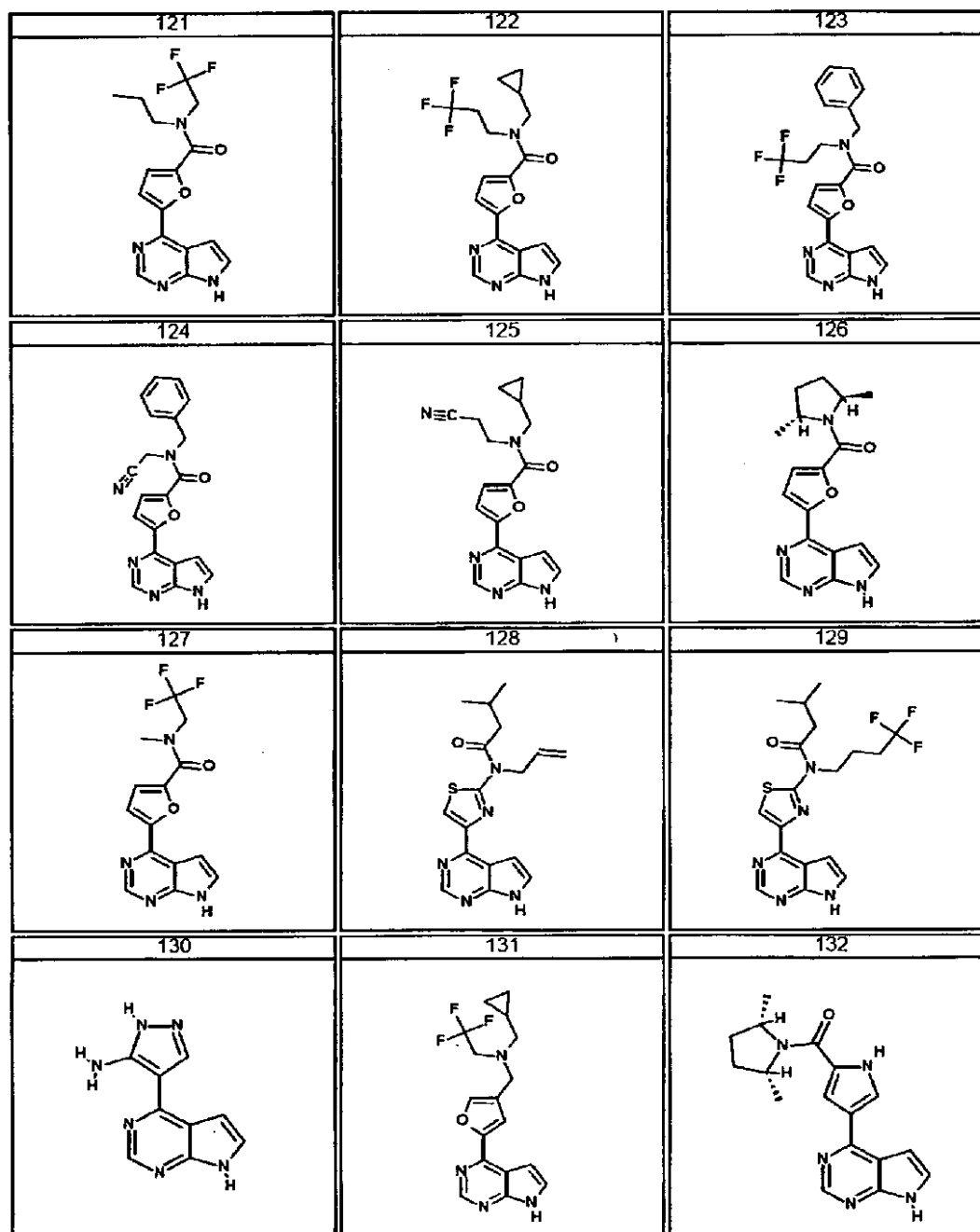
10

20

30

【 0 1 0 5 】

【化 5 8】



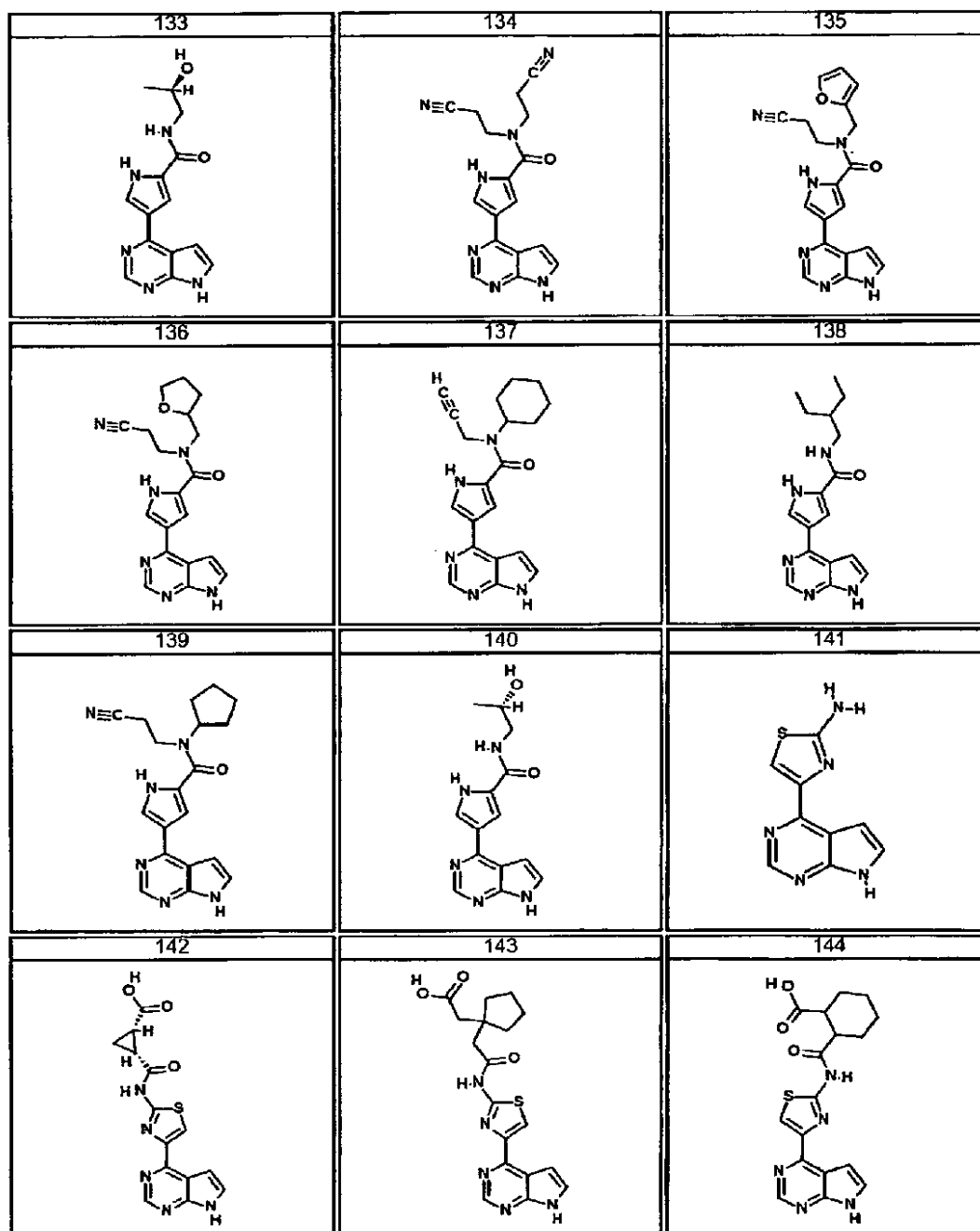
10

20

30

【 0 1 0 6 】

【化 5 9】



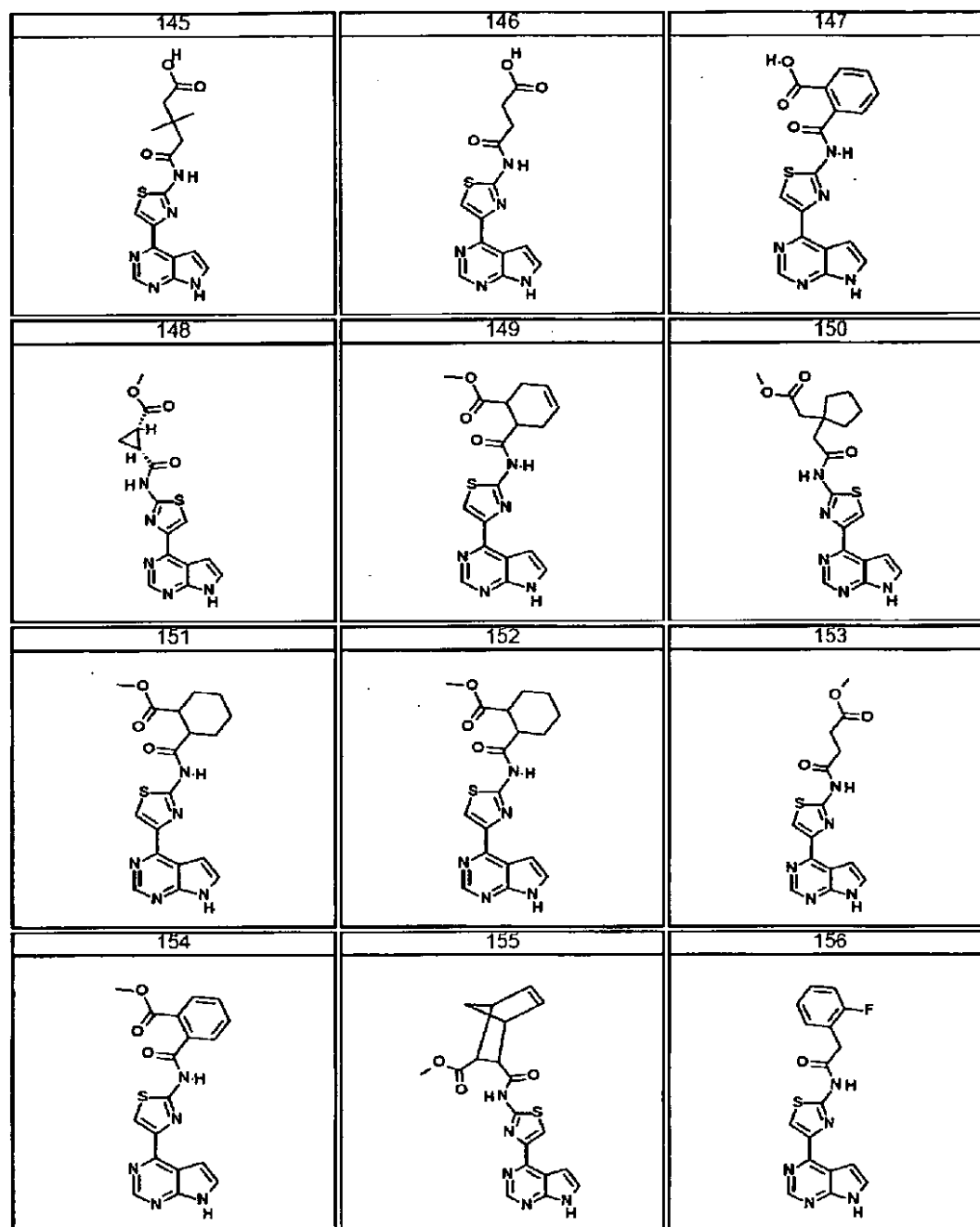
10

20

30

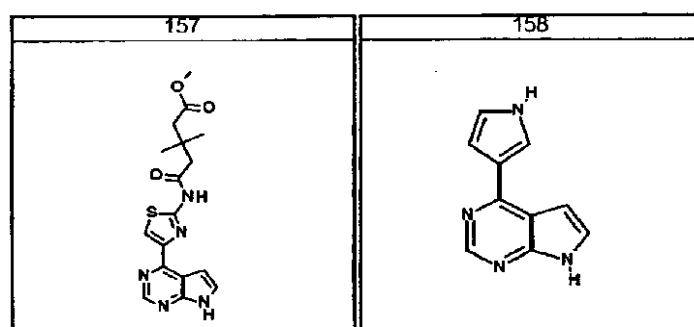
【 0 1 0 7 】

【化 6 0】



【 0 1 0 8】

【化 6 1】

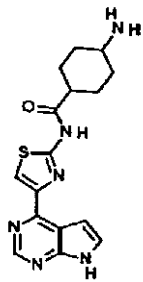
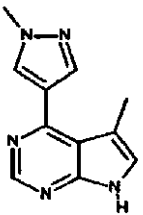
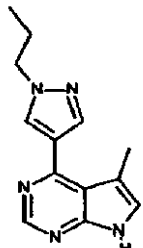
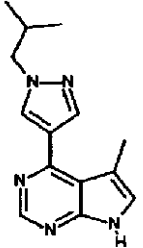
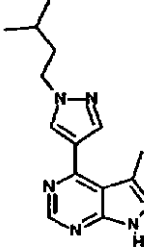
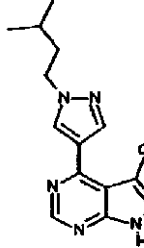
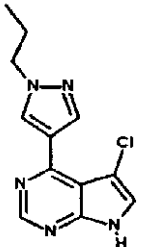
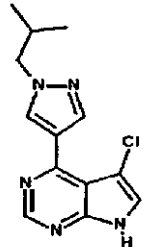
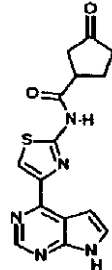
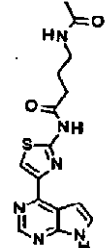
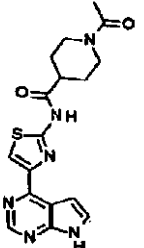
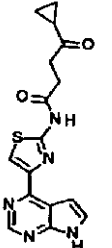


別の実施形態において、本発明は、表 2 の化合物を提供する。

【 0 1 0 9 】

【 化 6 2 】

表 2

159	160	161
		
162	163	164
		
165	166	167
		
168	169	170
		

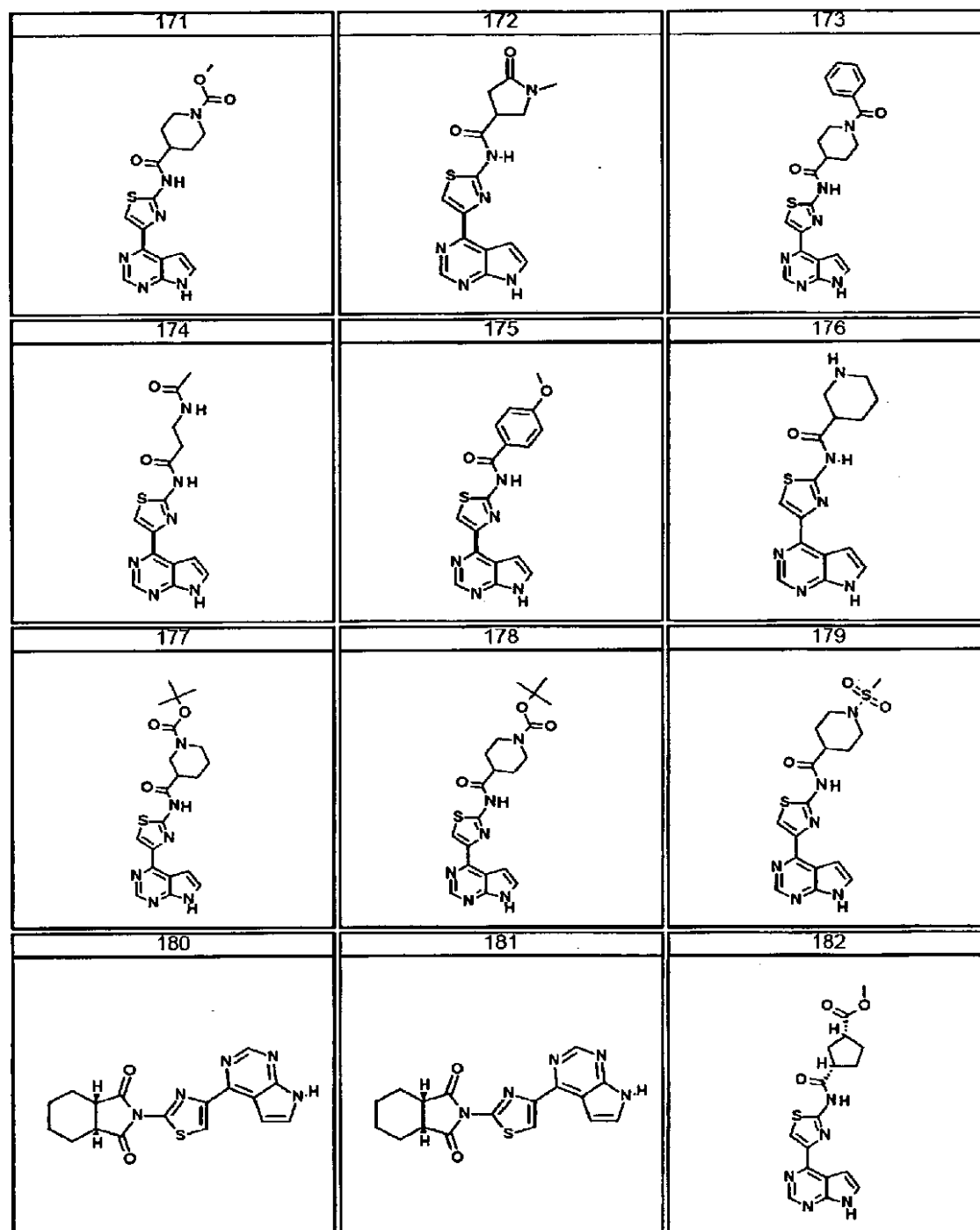
10

20

30

【 0 1 1 0 】

【化 6 3】



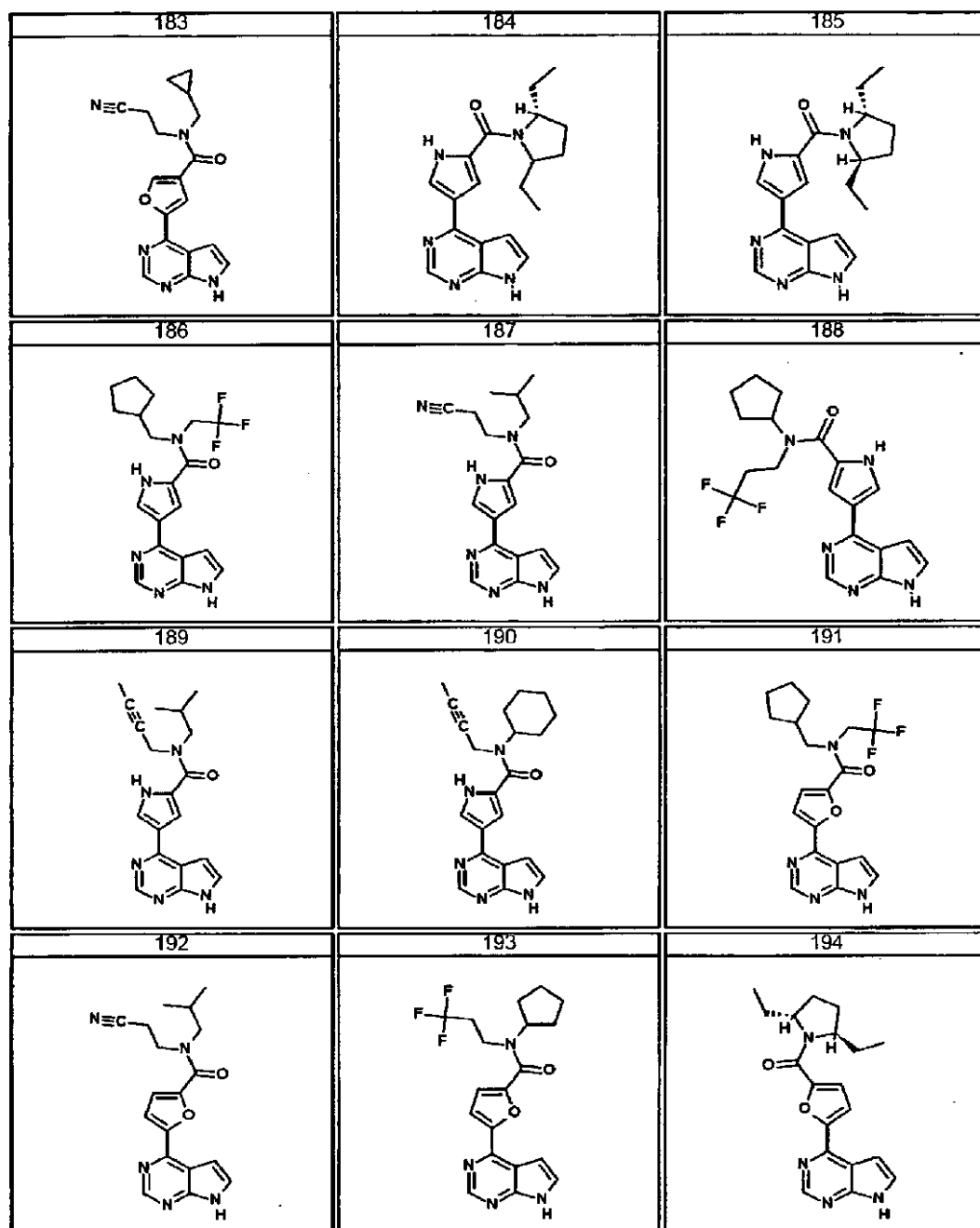
【 0 1 1 1 】

10

20

30

【化 6 4】



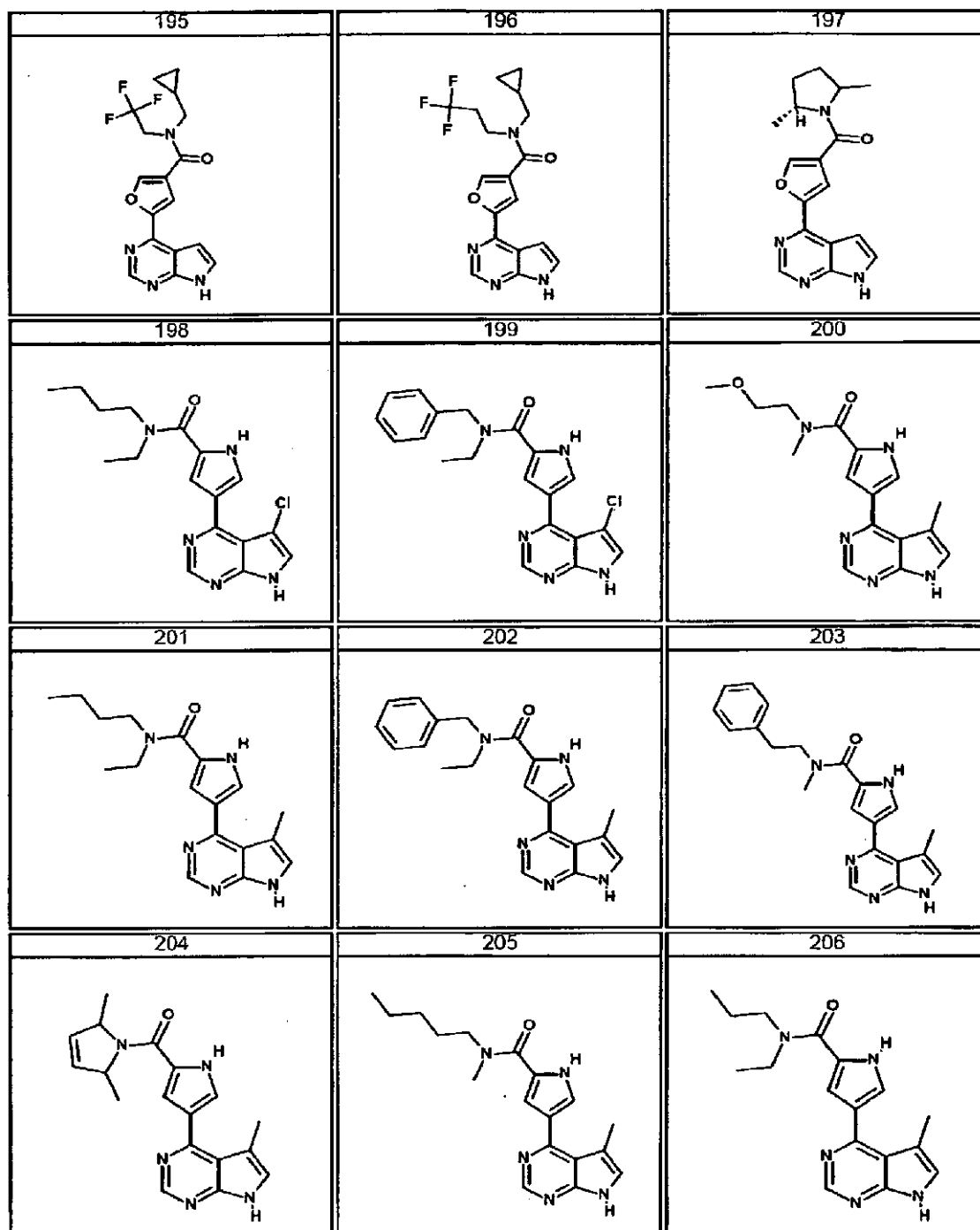
10

20

30

【 0 1 1 2 】

【化 6 5】



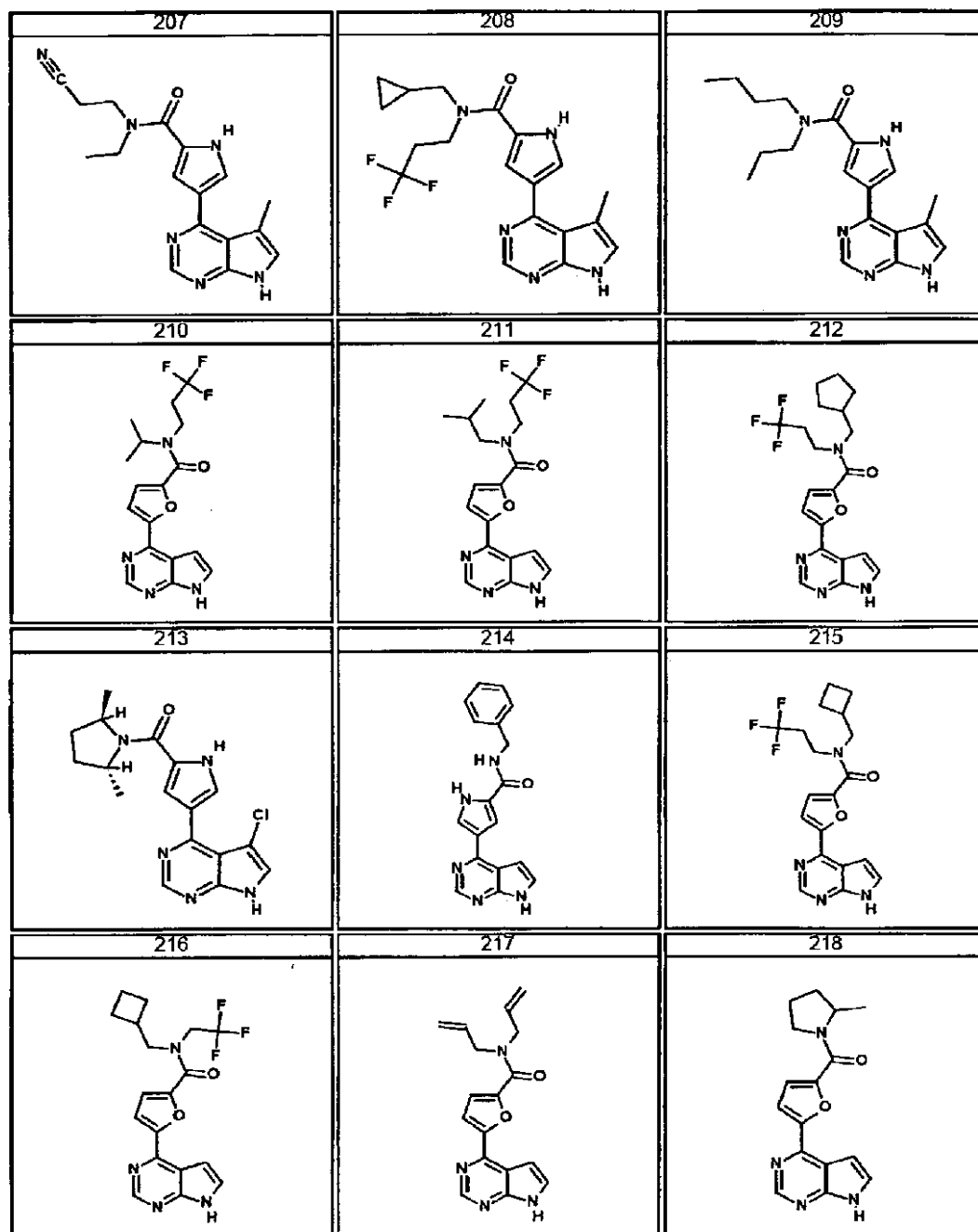
10

20

30

【 0 1 1 3 】

【化 6 6】



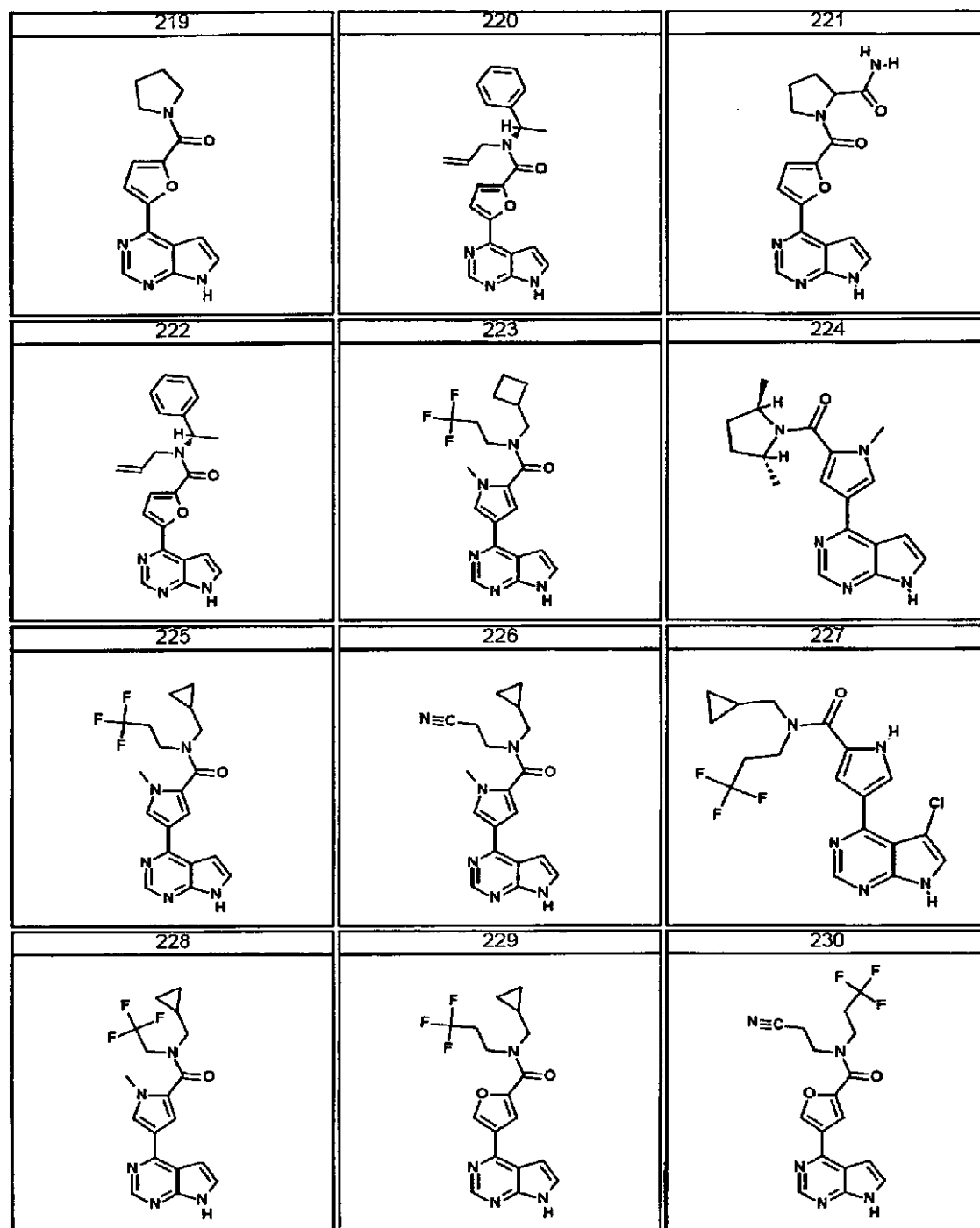
10

20

30

【 0 1 1 4】

【化 6 7】



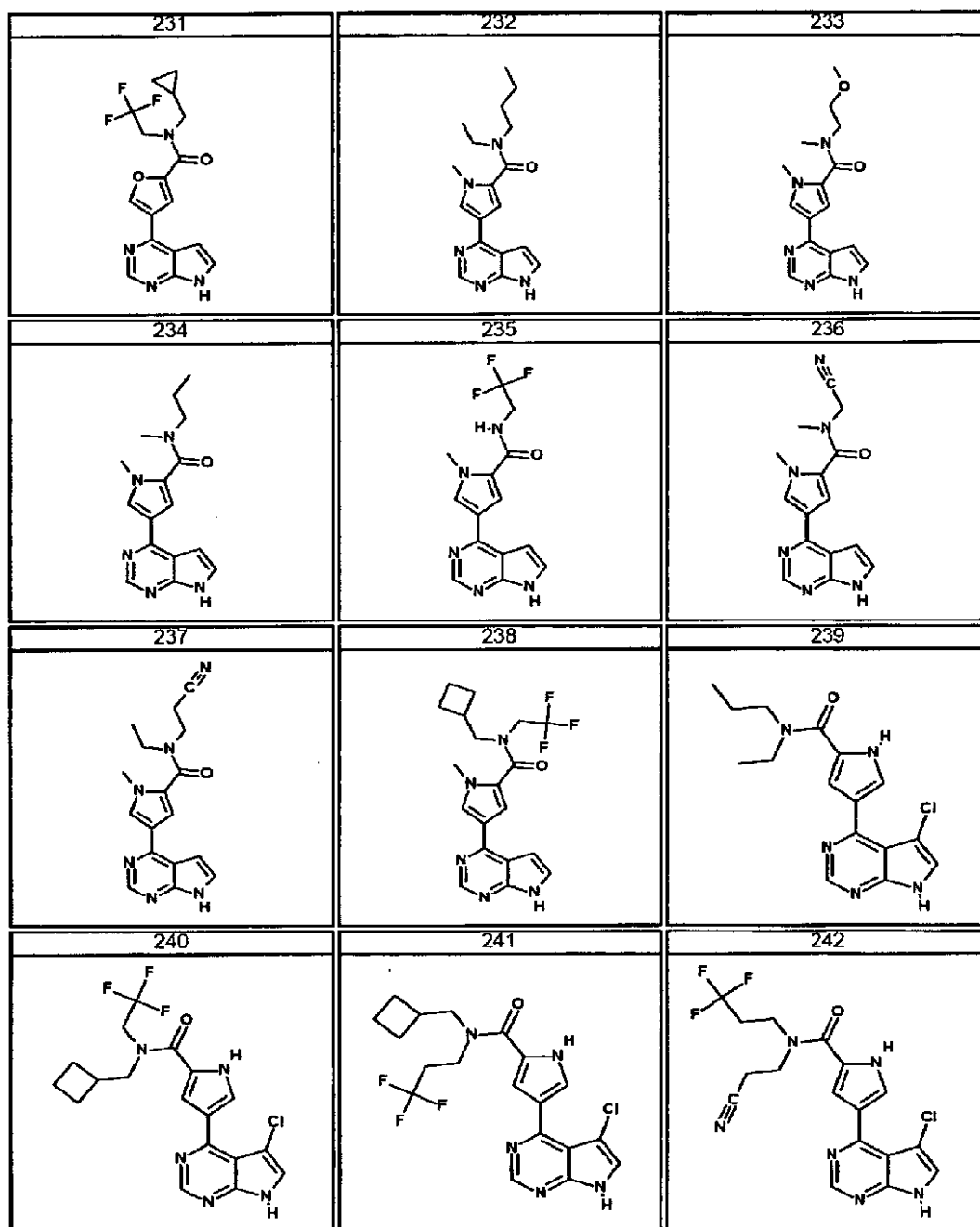
10

20

30

【 0 1 1 5 】

【化 6 8】



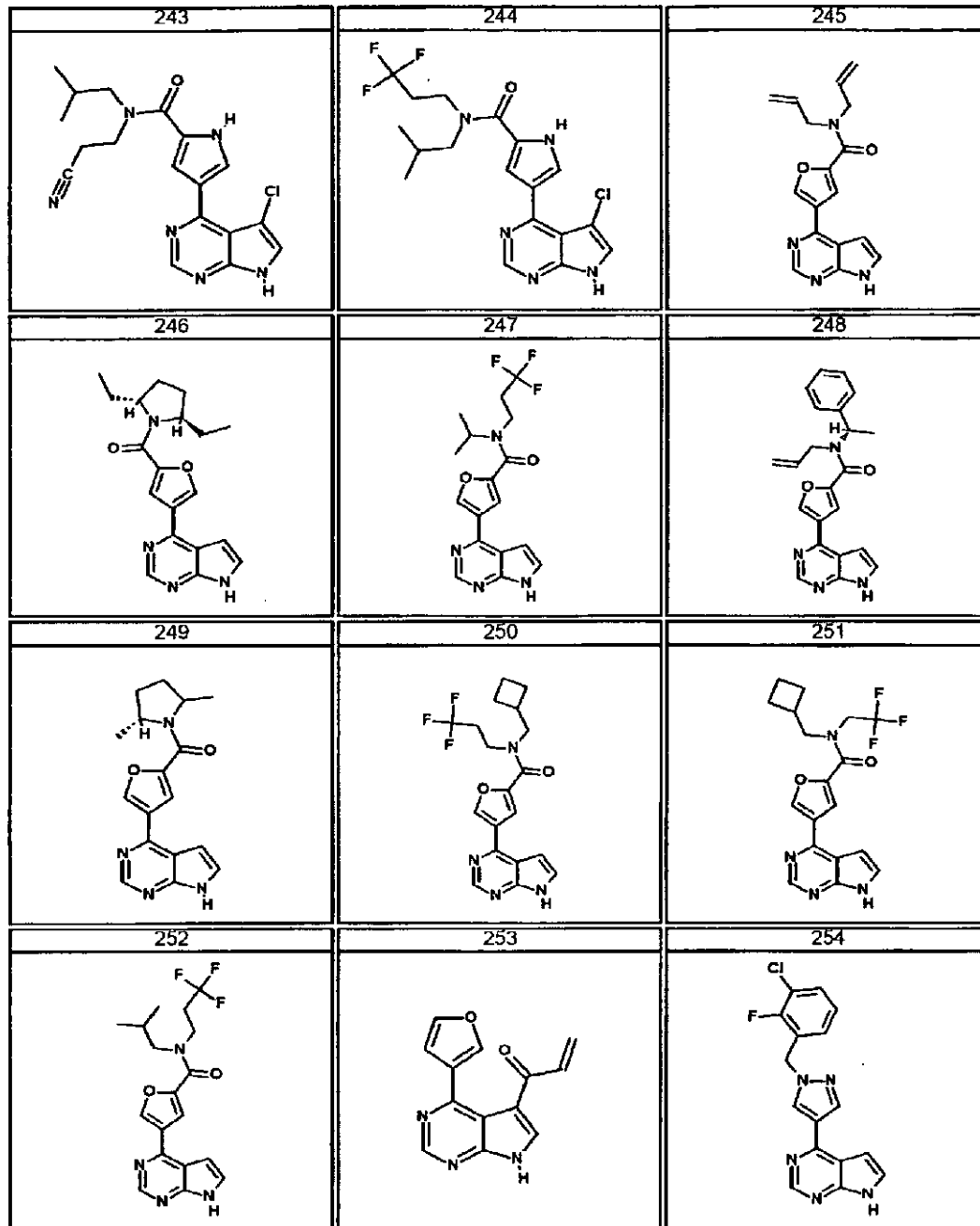
10

20

30

【 0 1 1 6 】

【化 6 9】



使用、配合、および投与

薬学的に許容される組成物

別の実施形態において、本発明は、式 I または II の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0117】

さらなる実施形態において、組成物は、化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、または免疫不全疾患を治療するための薬剤から選択される治療薬をさらに含む。

【0118】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその誘導体と、薬学的に許容される担体、アジュバント、または賦形剤とを含む組成物を提供する

。本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料または患者におけるタンパク質キナーゼ、特に JAK ファミリーキナーゼを、測定可能な程度に阻害するために有効なものである。好ましくは、本発明の組成物は、そのような組成物を必要とする患者への投与用に配合される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者への経口投与用に配合される。

【0119】

「患者」という用語は、本明細書において使用する場合、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

【0120】

したがって、本発明の別の態様において、薬学的に許容される組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書において記述するような化合物のいずれかを含み、場合によって、薬学的に許容される担体、アジュバント、または賦形剤を含む。いくつかの実施形態において、これらの組成物は、場合によって、1つまたは複数のさらなる治療薬をさらに含む。

10

【0121】

本発明の化合物のいくつかは、治療のための遊離形態で、または適切な場合、薬学的に許容されるその誘導体として存在し得ることも十分に理解されるであろう。本発明によれば、薬学的に許容される誘導体は、薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、あるいは、必要とする患者への投与時に、本明細書において別途記述したような化合物、または代謝物もしくはその残留物を直接的または間接的に提供することができるその他任意の付加物または誘導体を含むがこれらに限定されない。本明細書において使用する場合、「阻害活性代謝物またはその残留物」という用語は、代謝物またはその残留物も JAK ファミリーキナーゼの阻害剤であることを意味する。

20

【0122】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内であって、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等なく、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適した塩を指す。

【0123】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野において既知である。例えば、S. M. Berge らは、参照することにより本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1～19頁において、薬学的に許容される塩について詳細に記述している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものを含む。薬学的に許容される非毒性酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸等の無機酸で、または、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸等の有機酸で、または、イオン交換等、当該技術分野において使用されるその他の方法を使用して形成される、アミノ基の塩が挙げられる。その他の薬学的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を含む。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩を含む。本発明は、本明細書で開示されている化合物の、あらゆる塩基性窒素含有基の四級化も想定している。そのような四級化によって、水溶性もしくは油溶性、または分散性の生成物を得ることができ

30

40

50

る。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。さらなる薬学的に許容される塩は、適切な場合、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、ならびに、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、下級アルキルスルホン酸塩、およびアリアルスルホン酸塩等の対イオンを使用して形成されたアミンカチオンを含む。

【0124】

上述したように、本発明の薬学的に許容される組成物は、薬学的に許容される担体、アジュバント、または賦形剤をさらに含み、これらは、本明細書において使用する場合、望ましい特定の剤形に適するような、ありとあらゆる溶媒、希釈剤、またはその他の液体賦形剤、分散または懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、保存料、固体結10合剤、潤滑剤等を含む。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E. W. Martin (Mack Publishing Co.、ペンシルバニア州イーストン、1980年)では、薬学的に許容される組成物を配合するときに使用される種々の担体およびその調製のための既知の技術を開示している。何らかの望ましくない生物学的効果を生じさせる、または、薬学的に許容される組成物のその他任意の成分と有害性の様式で相互作用する等によって、任意の従来の担体媒体が本発明の化合物と不適合でない限り、その使用は本発明の範囲内であると考えられる。

【0125】

薬学的に許容される担体としての役割を果たすことができる材料のいくつかの例は、イオン交換体；アルミナ；ステアリン酸アルミニウム；レシチン；ヒト血清アルブミン等の20血清タンパク質；リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム等の緩衝物質；植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物；水、塩、または、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩等の電解質；コロイド状シリカ；三ケイ酸マグネシウム；ポリビニルピロリドン；ポリアクリル酸塩；ロウ；ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー；羊毛脂；ラクトース、グルコース、およびスクロース等の糖類；コーンスターチおよびバレイショデンプン等のデンプン類；セルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロース等のその誘導体；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバターおよび坐剤ロウ等の補形剤；ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリブ油、トウモロコシ油、および大豆油等の油類；プロピレングリコールまたはポリエ30チレングリコール等のグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール；およびリン酸緩衝液；ならびに、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム等のその他の非毒性の適合する潤滑剤を含むがこれらに限定されず、さらに、配合者の判断により、着色剤、解除剤、コーティング剤、甘味料、香味料、および着香剤、保存料、ならびに酸化防止剤が組成物中に存在してもよい。

【0126】

「測定可能な程度に阻害する」という用語は、本明細書において使用する場合、本発明の化合物およびJAKキナーゼを含む試料と、前記化合物の不在下でJAKキナーゼを含む40同等の試料との間の、キナーゼ活性、特にJAKキナーゼ活性における測定可能な変化を意味する。

【0127】

本発明の組成物は、経口で、非経口で、吸入噴霧によって、局所的に、直腸内に、経鼻で、口腔内に、経膣で、または埋め込まれたリザーバを介して、投与することができる。「非経口」という用語は、本明細書において使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節50内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、眼内、肝内、病巣内、および頭蓋内の注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口で、腹腔内に、または静脈内に投与される。本発明の組成物の無菌注射剤形態は、水性または油性懸濁液であってよい。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用する、当該技術分野において既知の技

術によって配合され得る。無菌注射用製剤は、例えば 1, 3 - ブタンジオール中の溶液等、非毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。用いられ得る許容される賦形剤および溶媒には、水、リンガー溶液、および生理食塩液がある。また、無菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来から用いられている。

【0128】

この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含むあらゆる無刺激性固定油を用いることができる。オレイン酸等の脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、特にポリオキシエチル化された形の、オリーブ油またはヒマシ油等、天然の薬学的に許容される油と同様に、注射剤の調製において有用である。これらの油溶液または懸濁液は、カルボキシメチルセルロース、または、乳液および懸濁液を含む薬学的に許容される剤形の配合において一般に使用される同様の分散剤等、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有する場合がある。ツイン (Tween)、スパン (Span)、および、薬学的に許容される固体、液体、もしくはその他の剤形の製造において一般に使用されるその他の乳化剤またはバイオアベイラビリティエンハンサー等、一般に使用されるその他の界面活性剤を、配合目的で使用してもよい。

10

【0129】

本発明の薬学的に許容される組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液、または溶液を含むがこれらに限定されない任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口使用するための錠剤の場合、一般に使用される担体は、ラクトースおよびコーンスターチを含む。一般に、ステアリン酸マグネシウム等の平滑剤も添加される。カプセル形態での経口投与に有用な希釈剤は、ラクトースおよび乾燥コーンスターチを含む。経口使用するために水性懸濁液が必要な場合、有効成分は乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。必要に応じて、いくつかの甘味料、香味料、または着色剤が添加される場合もある。

20

【0130】

また、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与できる。これらは、室温では固体だが直腸温では液体となり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性の補形剤と薬剤を混合することによって調製され得る。そのような材料としては、ココアバター、蜜ロウ、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

30

【0131】

本発明の薬学的に許容される組成物は、特に、目、皮膚、または下部消化管の疾患を含む、治療標的が局所塗布によって容易に到達可能な領域または臓器を含む場合、局所的に投与することもできる。適切な局所製剤は、これらの領域または臓器のそれぞれについて容易に調製され得る。

【0132】

下部消化管への局所塗布は、直腸坐剤配合物 (上記参照) または適切な浣腸配合物によって成立する。局所経皮パッチを使用してもよい。

【0133】

局所塗布のために、薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏中に配合される場合がある。本発明の化合物の局所投与のための担体は、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ロウ、および水を含むがこれらに限定されない。また、薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切なローションまたはクリーム中に配合される場合もある。適切な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 60、セチルエステルロウ、セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水を含むがこれらに限定されない。

40

【0134】

眼科使用のために、薬学的に許容される組成物は、例えば、等張性の pH 調整した無菌食塩水もしくはその他の水溶液中の微粉懸濁液として、または、好ましくは、等張性の p

50

H調整した無菌食塩水もしくはその他の水溶液中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウム等の保存料とともに、またはそれなしで配合される場合がある。また、眼科使用のために、薬学的に許容される組成物は、ワセリン等の軟膏中に配合される場合もある。本発明の薬学的に許容される組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与することもできる。そのような組成物は、医薬製剤の分野において既知の技術によって調製され、ベンジルアルコール、またはその他適切な保存料、バイオアベイラビリティを向上させるための吸収促進剤、フッ化炭素、および/またはその他従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、食塩水中の溶液として調製することができる。

【0135】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容される組成物は、経口投与用に配合される。

10

【0136】

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容される乳液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、およびエリキシル剤を含むがこれらに限定されない。液体剤形は、活性化合物に加えて、例えば、水またはその他の溶媒、可溶化剤、ならびにエチルアルコール、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、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル等の乳化剤、ならびにそれらの混合物等、当該技術分野において一般に使用される不活性希釈剤を含有し得る。経口組成物は、不活性希釈剤のほかに、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤等のアジュバント、甘味料、香味料、ならびに着香剤も含む場合がある。

20

【0137】

注射用製剤、例えば無菌注射用の水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用する既知の技術によって配合できる。無菌注射用製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液等、非毒性で非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液、懸濁液、または乳液であってもよい。用いられ得る許容される賦形剤および溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.、および生理食塩液がある。また、無菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来から用いられている。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含むあらゆる無刺激性固定油を用いることができる。また、オレイン酸等の脂肪酸は、注射剤の調製において使用される。

30

【0138】

注射用配合物は、例えば、細菌保持フィルタを通する過によって、または、使用前に、滅菌水もしくはその他の無菌注射用媒体中に溶解もしくは分散され得る無菌の固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌できる。

【0139】

本発明の化合物の効果を長引かせるためには、多くの場合、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、難水溶性を有する結晶または非結晶材料の液体懸濁液を使用することによって実現され得る。その結果、化合物の吸収の速度はその溶解の速度に依存し、この速度は同様に、結晶サイズおよび結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅延吸収は、化合物を油状賦形剤中に溶解または懸濁することによって実現される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリド等の生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセル化マトリクスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比率および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出の速度を制御することができる。その他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)を含む。デポー注射用配合物は、生体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を封入することによっても調製される。

40

【0140】

直腸または腔内投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、常温では固体だが

50

体温では液体となり、したがって直腸または腹腔内で融解して活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ロウ等の適切な非刺激性の補形剤または担体と混合することによって調製できる、坐剤である。

【0141】

経口投与用の固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉末、および顆粒を含む。そのような固形剤形において、活性化合物は、少なくとも1つの、不活性で薬学的に許容される、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウム等の補形剤または担体、ならびに/あるいは、a) デンプン類、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸等の充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア等の結合剤、c) グリセロール等の保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム等の崩壊剤、e) パラフィン等の溶液遅延剤 (solution retarding agents)、f) 第四級アンモニウム化合物等の吸収加速剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート等の湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土等の吸収剤、ならびに、i) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物等の潤滑剤と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸薬の場合、剤形は、緩衝剤を含む場合もある。

10

【0142】

同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖等の補形剤、および高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いることもできる。錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸薬、および顆粒の固形剤形は、腸溶性コーティングおよび医薬製剤分野において既知であるその他のコーティング等のコーティングおよび外殻を伴って調製され得る。それらは、場合によって乳白剤を含有してもよく、消化管のある部分において、場合によって遅延様式で、有効成分のみを、またはそれを優先的に放出する組成物のものであってもよい。使用され得る包埋組成物 (embedding compositions) の例は、ポリマー物質およびロウを含む。同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖等の補形剤、および高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いることもできる。

20

30

【0143】

活性化合物は、上述したような補形剤を1つまたは複数有するマイクロカプセル形態であってもよい。錠剤、糖衣錠剤、カプセル剤、丸薬、および顆粒の固形剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野において既知であるその他のコーティング等のコーティングおよび外殻を伴って調製され得る。そのような固形剤形において、活性化合物は、スクロース、ラクトース、またはデンプン等の、少なくとも1つの不活性希釈剤と混和される場合がある。そのような剤形は、通常の慣行通り、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、錠剤化潤滑剤、ならびにステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース等のその他の錠剤化補助剤も含み得る。カプセル剤、錠剤、および丸薬の場合、剤形は、緩衝剤を含む場合もある。それらは、場合によって乳白剤を含有してもよく、消化管のある部分において、場合によって遅延様式で、有効成分のみを、またはそれを優先的に放出する組成物のものであってもよい。使用され得る包埋組成物の例は、ポリマー物質およびロウを含む。

40

【0144】

本発明の化合物の局所または経皮投与用の剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤、またはパッチを含む。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体および必要とされる任意の保存料または緩衝剤と、要求され得るように混和される。眼科用配合物、点耳薬、および点眼薬も本発明の範囲内であると考えられる。また、本発明では、経皮パッチを使用することが、生体内への化合物の制御送達を提供するという付加的な利点を有すると考えている。そのような剤形は、適した

50

媒体中に化合物を溶解または分注することによって作製できる。皮膚全体にわたる化合物のフラックスを増大させるために、吸収エンハンサーを使用してもよい。速度は、速度制御膜を提供すること、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に化合物を分散させることによって制御できる。

【0145】

本発明の化合物は、好ましくは、投与を簡単に、かつ用量を均一にするために、用量単位形態で配合される。「用量単位形態」という表現は、本明細書において使用する場合、患者を治療するのに適切な薬剤の物理的に不連続な単位を指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日の総使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で、担当医によって決定されることが理解される。ある特定の患者または有機体に対する特異的に有効な用量レベルは、治療されている障害およびその障害の重症度；用いられている特定化合物の活性；用いられている特定組成物；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、および食生活；用いられている特定化合物の、投与時間、投与経路、および排泄速度；治療の持続時間；用いられている特定化合物と組み合わせ、または同時に使用される薬物；ならびに、医療分野において既知である類似の要因を含む、多種多様な要因に依存することになる。

10

【0146】

単一剤形の組成物を生じさせるために担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、治療されている宿主、特定の投与法に応じて変動することになる。好ましくは、組成物は、これらの組成物を受けている患者に、体重1kgにつき1日0.01~100mgの用量の阻害剤を投与できるように配合されるべきである。

20

【0147】

治療または予防すべき特定の状態または疾患に応じて、その状態を治療または予防するために通常投与されるさらなる治療薬が、本発明の組成物中に存在する場合もある。本明細書において使用する場合、特定の疾患または状態を治療または予防するために通常投与されるさらなる治療薬は、「治療されている疾患または状態に適切である」として知られている。

【0148】

例えば、増殖性疾患および癌を治療するために、化学療法剤またはその他の抗増殖剤を本発明の化合物と組み合わせてもよい。既知の化学療法剤の例は、グリーベック（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、トポテカン、タキソール、インターフェロン、および白金誘導体を含むがこれらに限定されない。

30

【0149】

本発明の阻害剤と組み合わせられる場合もある薬剤のその他の例は、アリセプト（登録商標）およびエクセロン（登録商標）等、アルツハイマー病の治療剤；L-ドパノカルビドパ、エンタカボン、ロピニロール（ropinirole）、プラミペキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキセフェンジル（trihexphenidyl）、およびアマンタジン等、パーキンソン病の治療剤；インターフェロン（例えば、アボネックス（登録商標）およびレビフ（登録商標））、コバクソン（登録商標）、およびミトキサントロン等、多発性硬化症（MS）を治療するための薬剤；アルブテロールおよびシングレア（登録商標）等、喘息の治療剤；ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール等、統合失調症を治療するための薬剤；コルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン等の抗炎症剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラバマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン等の免疫調節剤および免疫抑制剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗けいれん剤、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン剤等の神経栄養因子；遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチン等、心血管疾患を治療するための薬剤

40

50

；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤等、肝疾患を治療するための薬剤；コルチコステロイド、抗白血病剤、および成長因子等、血液疾患を治療するための薬剤；ならびに、グロブリン等、免疫不全疾患を治療するための薬剤を含むがこれらに限定されない。

【0150】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬の量は、唯一の活性薬剤としてその治療薬を含む組成物中に通常投与される量を超えることがない。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療薬の量は、治療効果のある唯一の薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%～100%の範囲となる。

【0151】

化合物および組成物の使用

一実施形態において、本発明は、患者におけるJAKキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記患者に、本発明の化合物または組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0152】

別の実施形態において、本発明は、患者におけるJAK介在性の状態または疾患を治療する、またはその重症度を軽減する方法を含む。「JAK媒介性疾患」という用語は、本明細書において使用する場合、JAKファミリーキナーゼ、特にJAK2またはJAK3が役割を果たすことが知られている、あらゆる疾患またはその他の有害状態を意味する。さらなる実施形態において、本発明は、JAK3媒介性疾患を治療する方法を含む。そのような状態は、アレルギー性またはI型過敏反応等の免疫反応、喘息、移植拒絶反応、移植片対宿主疾患、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症等の自己免疫疾患、家族性筋萎縮性側索硬化症(FALS)等の神経変性障害、ならびに、固形悪性腫瘍および白血病およびリンパ腫等の血液悪性腫瘍を含むがこれらに限定されない。別の実施形態において、本発明は、例えば骨髄増殖性疾患等のJAK2媒介性疾患を治療するための方法を含む。

【0153】

別の実施形態において、本発明は、増殖性疾患、心臓病、神経変性障害、自己免疫疾患、臓器移植に関連する状態、炎症性疾患、免疫障害、または免疫媒介性疾患から選択される状態の疾患を治療する、またはその重症度を軽減する方法であって、前記患者に、本発明の化合物または組成物を投与するステップを含む方法を提供する。

【0154】

さらなる実施形態において、本発明は、前記患者に、化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤、または免疫不全疾患を治療するための薬剤から選択されるさらなる治療薬を投与するさらなるステップを含み、前記さらなる治療薬は、治療されている疾患に適切であり、前記さらなる治療薬は、単一剤形として前記組成物とともに、または複合剤形の一部として前記組成物とは別個に投与される。

【0155】

一実施形態において、疾患または障害は、アレルギー性またはI型過敏反応、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン病、パーキンソン病、AIDS関連認知症、筋萎縮性側索硬化症(ALS、ルーゲーリック病)、多発性硬化症(MS)、統合失調症、心筋細胞肥大、再かん流/虚血、卒中(stroke)、脱毛症、移植拒絶反応、移植片対宿主疾患、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症、および多発性硬化症、ならびに、固形悪性腫瘍および白血病およびリンパ腫等の血液悪性腫瘍である。さらなる実施形態において、前記疾患または障害は、喘息である。別の実施形態において、前記疾患または障害は、移植拒絶反応である。

【0156】

別の実施形態において、本発明の化合物または組成物は、骨髄増殖性疾患を治療するために使用できる。一実施形態において、骨髄増殖性疾患は、真性赤血球増加症、本態性血

10

20

30

40

50

小板血症、または慢性特発性骨髓線維症である。別の実施形態において、骨髓増殖性疾患は、骨髓線維症を伴う骨髓様化生、慢性骨髓性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髓単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球増多症候群、全身性肥満細胞症、非定型ＣＭＬ、または若年性骨髓単球性白血病である。

【０１５７】

別の実施形態において、本発明は、生体試料におけるＪＡＫキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記生体試料を、本発明の化合物または組成物と接触させるステップを含む方法を提供する。

【０１５８】

「生体試料」という用語は、本明細書において使用する場合、エキスビオ試料を意味し、細胞培養またはその抽出物；組織または臓器試料またはその抽出物；哺乳類から得られた生検材料またはその抽出物；および、血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、もしくはその他の体液またはその抽出物を含むがこれらに限定されない。

10

【０１５９】

生体試料におけるキナーゼ活性、特にＪＡＫキナーゼ活性の阻害は、当業者に既知の多種多様な目的に有用である。そのような目的の例としては、輸血、臓器移植、生物検体保管、および生物学的アッセイを含むがこれらに限定されない。

【０１６０】

本発明のいくつかの実施形態において、化合物または薬学的に許容される組成物の「有効量」は、前述の障害のうちの１つまたは複数を治療する、またはその重症度を軽減するために有効な量である。本発明の方法による化合物および組成物は、障害または疾患を治療する、またはその重症度を軽減するために有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与できる。正確な所要量は、被検体の種、年齢、および全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与法等に応じて、被検体ごとに異なる。

20

【０１６１】

代替的な実施形態において、本発明の方法は、前記患者にさらなる治療薬を別個に投与する、さらなるステップを含む。これらのさらなる治療薬は、別個に投与される場合、本発明の組成物の投与の前に、連続して、またはその後、患者に投与され得る。

【０１６２】

本発明の化合物またはその医薬組成物は、プロテーゼ、人工弁、血管グラフト、ステント、およびカテーテル等の埋め込み型医療機器をコーティングするために使用することもできる。例えば血管ステントは、再狭窄（損傷後に血管壁が再度狭くなること）を克服するために使用されてきた。しかしながら、ステントまたはその他の埋め込み型機器を使用している患者は、血栓形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない効果は、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物で機器をあらかじめコーティングすることにより、予防または緩和することができる。

30

【０１６３】

適切なコーティング、およびコーティングされた埋め込み型機器の一般的な調製については、米国特許第６０９９５６２号、第５８８６０２６号、および第５３０４１２１号において記述されている。コーティングは、一般に、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびそれらの混合物等の生体適合性ポリマー材料である。組成物中における制御放出特性を供与するために、場合によって、コーティングを、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはそれらの組合せの適切なトップコートでさらに覆ってもよい。本発明の化合物でコーティングした埋め込み型機器は、本発明のもう１つの実施形態である。化合物を、ビーズ等の埋め込み型医療機器にコーティングして、または、ポリマーもしくはその他の分子と共配合して「薬物デポー」を提供することにより、薬物の水溶液の投与よりも長期間にわたって薬物を放出させることができる。

40

【０１６４】

化合物の合成および特性解析の手順

50

本発明の化合物は一般に、類似化合物のための当業者に既知である方法によって、または、以下の実施例において記載する方法によって調製できる。例えば、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる、WO 2005/095400およびWO 2006/127587において記述されている実施例を参照されたい。

【0165】

実施例中において提供されるすべての参考文献は、参照することにより本明細書に組み込まれる。本明細書において使用する場合、すべての略語、符号、および規則は、最近の科学文献において使用されているものと一致する。例えば、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる Janet S. Dodd (編)、The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors、第2版、ワシントンDC、American Chemical Society、1997年を参照されたい。

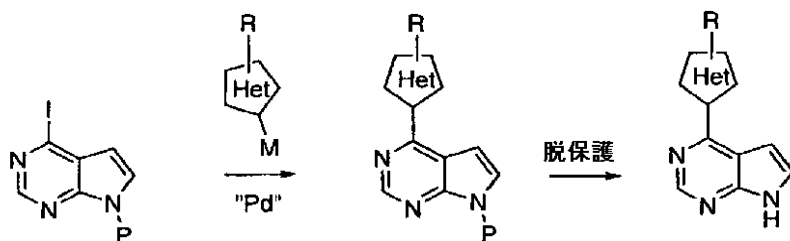
10

【0166】

一般的合成スキーム

【0167】

【化70】



20

P = トシルまたはメシル等の保護基、M = ボロン酸、ボロン酸エステル、トリアルキルスタナン (trialkylstannane)、またはジンケート。

【0168】

本発明の化合物は、上記で概説した一般的アプローチに従って合成され得る。適切に保護された4-ヨードデアザプリンを始めとして、ヘテロアリアルボロン酸またはピナコールボランエステルとのパラジウム触媒クロスカップリングを成立させることができる。代替として、対応するハロゲン化アリアルから誘導されたヘテロアリアルスタナンまたは亜鉛酸アリアル (arylzincates) をクロスカップリング反応において使用してもよい。デアザプリンの脱保護およびそれに続くR基のさらなる生成により、所望の化合物が提供される。

30

【0169】

上記の合成スキームにおいて使用され得る例示的なヘテロアリアル前駆体は、下記の出版物: WO 2004/081008; WO 2005/063755; WO 2003/053925; Wendtら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、14巻、12号、3063~3068頁(2004年); Hocekら、J. Med. Chem.、48巻、18号、5869~5873頁(2005年); Malamasら、J. Med. Chem.、47巻、21号、5021~5040頁(2004年); Xuら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、15巻、10号、2533~2536頁(2005年); および、Advanced Synthesis & Catalysis、345巻、9、10号、1103頁~(2003年)において記述されている。また、多数のヘテロアリアル前駆体が市販されている。

40

【実施例】

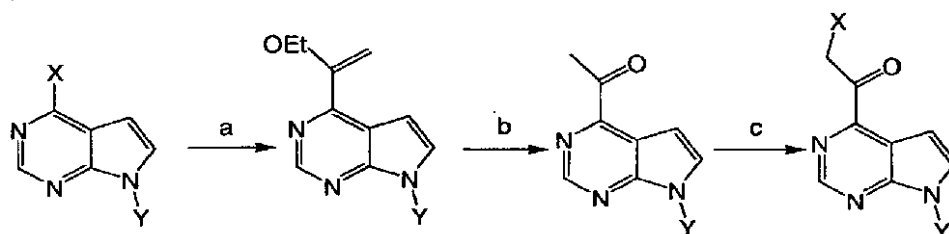
【0170】

(実施例1)

本発明のチアゾリル-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの調製

【0171】

【化 7 1】



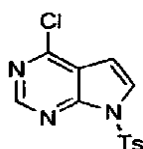
Xはハロゲンであり、Yは保護基（例えば、トシラート）である。

(a) トリ-n-ブチル(1-エトキシビニル)スズ、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、トルエン、90℃、(b) 6N HCl、MeOH、THF

(c) HBr、HOAc

【0172】

【化 7 2】



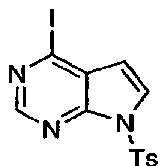
4-クロロ-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン：250 mLの乾燥THF中の[10 g、65.1 mmol]の4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの溶液に、[2.86 g、71.6 mmol]の水素化ナトリウム(60%油中分散)を5分間かけて慎重に数回に分けて添加した。続いて、反応物を、窒素ガスブランケット下、常温で30分間撹拌させた。次に、[12.96 g、68.0 mmol]の固体トルエンスルホニルクロリドを一度に添加し、反応混合物を、常温でさらに1時間撹拌させた。続いて、反応物に10 mLの水を慎重に添加し(過剰な水素化物のクエンチ)、減圧下で溶媒を除去し、元の体積の1/4とした。その後、残留物を300 mLの水中に懸濁し、常温で30分間撹拌し、吸引ろ過により白色固体として単離した。材料をさらなる水で洗浄し、湿ったケーキを最小限のアセトニトリル中に懸濁し、常温で終夜撹拌した。吸引ろ過によって沈殿物を単離し、冷アセトニトリルで慎重に洗浄し、ヘキサンで洗浄し、材料を風乾させた。収量：17.2 gのオフホワイトの固体(85%)。

【0173】

NMR: 500MHz : CDCl_3 8.75(s, 1H), 8.09(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.78(d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 7.36(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.70(d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 2.4(s, 3H)。

【0174】

【化 7 3】



4-ヨード-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン：[5 g、16.2 mmol]の4-クロロ-7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンを、100 mLの冷却撹拌47%安定化ヨウ化水素酸に0℃で少量ずつ添加し、1時間冷却撹拌し、その後、温度を常温まで温め、さらに5時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、吸引ろ過によって固体を単離し、その固体をさらなる水で洗浄した。粗固体をジクロロメタン中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、減圧下で溶媒を除去し、ヘキサン/MTBEの2:1混合物で粉碎して、5.7 gの白色物質(88%)を産出し

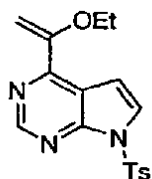
た。

【 0 1 7 5 】

NMR: 500MHz : CDCL₃ 8.61(s,1H), 8.06(d,2H J=8.5Hz), 7.75(d,1H J= 4.1Hz), 7.32(d,2H J=8.5Hz), 6.45(d,1H J=4.1Hz), 2.4(s,3H).

【 0 1 7 6 】

【 化 7 4 】



10

4 - (1 - エトキシ - ビニル) - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン : [1 0 g 、 2 5 m m o l] の 4 - ヨード - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンを、[2 . 0 g 、 2 . 8 5 m m o l] のパラジウム (I I) ビス - トリフェニルホスフィンジクロリドとともに、2 0 0 m L の乾燥トルエン中に溶解 / 懸濁した。混合物を窒素ガスで約 5 分間バージした後、窒素ガス雰囲気下、混合物を油浴中で 9 0 °C まで加熱した。1 0 0 m L の乾燥トルエン中の [1 2 . 6 6 m L 、 1 3 . 5 4 g 、 3 7 . 5 m m o l] のトリ - n - ブチル (1 - エトキシビニル) スズを、2 時間かけてゆっくり滴下添加した。添加完了後、混合物を窒素下でさらに 6 時間加熱した。反応物を常温まで冷却し、残留体積が元の 1 / 5 になるまで、減圧下で溶媒を除去した。このスラリーに 1 6 0 m L の石油エーテルを添加し、混合物を 1 時間攪拌し、吸引ろ過によって固体を単離し、石油エーテルで洗浄した。湿った固体をアセトニトリル中でスラリー状にし、1 時間攪拌し、吸引ろ過によって固体を再単離し、風乾させた。結果として生じた 8 2 % 収率を表す淡黄色固体 7 . 2 g を、さらなる処理を施すことなく利用した。

20

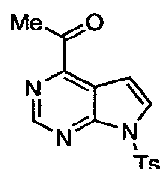
【 0 1 7 7 】

NMR: 500MHz : CDCL₃ 8.9(s,1H), 8.07(d,2H, J=8.5Hz), 7.7(d, 1H, J=4.1Hz), 7.28(d,2H, J=8.5Hz), 7.04(d,1H, J=4.1Hz), 5.7(d,1H, J=2Hz), 4.58(d,1H, J=2Hz), 4.0(四重線,2H), 2.4(s,3H), 1.5(t,3H).

30

【 0 1 7 8 】

【 化 7 5 】



1 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - エタノン : [7 . 2 5 g 、 2 1 . 1 2 m m o l] の 4 - (1 - エトキシ - ビニル) - 7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンを、それぞれ 5 0 m L のメタノールおよび T H F 中に溶解し、1 0 m L の 6 N H C L とともに常温で 4 . 0 時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリウム溶液とに分配した。有機画分をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去した。粗材料を M T B E および石油エーテル (1 : 4) の混合物で数時間粉碎し、吸引ろ過によって固体を最終的に単離し、風乾させた。8 9 % 収率を表す 5 . 9 5 g の淡黄色物質を、それ以上精製することなく使用した。

40

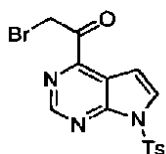
【 0 1 7 9 】

NMR: 500MHz : CDCL₃ 9.0(s,1H), 8.08(d,2H, J=8.4Hz), 7.87(d, 1H, J=4.1Hz), 7.3(m,3H), 2.8(s,3H), 2.4(s,3H).

【 0 1 8 0 】

50

【化 76】



2 - ブロモ - 1 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - エタノン : [5 . 9 5 g 、 1 8 . 8 8 m m o l] の 1 - [7 -
 (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] -
 エタノンを、90 mL の氷酢酸、および酢酸中の [7 . 5 3 m L 、 1 0 . 1 9 7 g 、 3 7
 . 7 6 m m o l] の 3 0 % 臭化水素中に溶解 / 懸濁した。この攪拌混合物に、10 mL の
 氷酢酸中の [0 . 9 7 0 m L 、 3 . 0 2 g 、 1 8 . 8 8 m m o l] の臭素を、常温で 1 .
 0 時間かけて滴下添加した。反応物を常温でさらに 4 . 0 時間攪拌し、その間に黄色沈殿
 物が形成された。減圧下で溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンと飽和炭酸水素ナトリ
 ウム溶液とに分配した。有機相を水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
 減圧下で溶媒を除去した。粗固体を M T B E で終夜粉碎 / 攪拌し、吸引ろ過によって固体
 を単離し、風乾させて、4 . 2 g の淡黄色固体 (5 6 . 6 % 収率) を産出した。

10

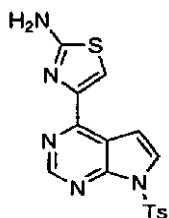
【 0 1 8 1 】

NMR: 500MHz : CDCL₃ 9.1(s, 1H), 8.09(d, 2H, J=8.5Hz), 7.93(d, 1H, J=4.0Hz), 7.33(
 d, 2H, J=8.5Hz), 7.29(d, 1H, J=4.0Hz), 4.83(s, 2H), 2.4(s, 3H).

20

【 0 1 8 2 】

【化 77】



4 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン -
 4 - イル] - チアゾール - 2 - イルアミン : 7 5 m L のアセトンに、[4 . 2 g 、 1 0 .
 6 5 m m o l] の 2 - ブロモ - 1 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ
 [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - エタノン、続いて [0 . 8 1 g 、 1 0 . 6 5 m
 m o l] のチオ尿素を連続的に添加した。その後、反応物を常温で 4 . 0 時間攪拌した。
 吸引ろ過によって淡黄色沈殿物を収集し、より多くのアセトンで洗浄した。粗ケーキを 2
 0 m L のトリエチルアミン中に懸濁し、1 時間攪拌した。続いて、材料を水で希釈し、吸
 引ろ過して固体を単離した。湿ったケーキをアセトニトリルで粉碎し、吸引ろ過によって
 固体を再度単離し、風乾させた。ベージュ色の固体 2 . 6 g は、7 2 % 収率の遊離塩基を
 表す。

30

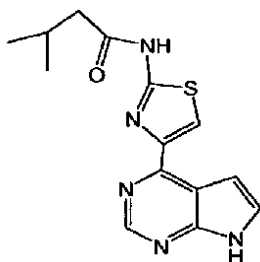
【 0 1 8 3 】

NMR: 500MHz : CDCL₃ 8.92(s, 1H), 8.08(d, 2H, J=8.5Hz), 7.73(d, 1H, J=4.1Hz), 7.
 70(s, 1H), 7.42(d, 1H, J=4.1Hz), 7.28(d, 2H, J=8.5Hz), 5.1(br m, 2H, 交換性), 2.4(s, 3
 H).

40

【 0 1 8 4 】

【化 78】



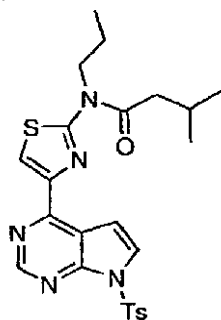
3 - メチル - N - [4 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - チアゾール - 2 - イル] - ブチルアミド (化合物 31) : マイクロ波バイアル内に収納された 1 mL の乾燥ピリジン中の [60 mg、0.1615 mmol] の 4 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イルアミンの溶液に、[46 mg、0.242 mmol] の EDCI および [27 μ L、25 mg、0.242 mmol] のイソ吉草酸を連続的に添加した。反応物を、マイクロ波で 10 分間、150 まで加熱した (150 W)。バイアルを開け、窒素気流下でピリジンを除去した後、THF / メタノール (2 : 1) の混合物中に残留物を再溶解した。この溶液に、50 % 水酸化ナトリウムを 3 滴添加し、反応物を常温で約 1 時間攪拌した。HPLC によって加水分解が完了したことを判定し、濃縮塩酸 (11.0 M) を添加することによって反応物を低 pH にした。窒素ガス流によって溶媒を除去し、残留物を DMSO 中に溶解し、粒子状物質を沈降させた後、水 / アセトニトリル / トリフルオロ酢酸を溶離液として利用する C₁₈ HPLC によって粗材料を精製した。これは、水性 HPLC 画分の凍結乾燥後に、14 mg の最終生成物を TFA 塩として産出した。20.8 % 収率。

【0185】

4 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イルアミンから合成されるその他すべてのアミド誘導体は、類似の様式で実現された。

【0186】

【化 79】

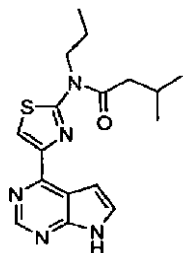


3 - メチル - N - プロピル - N - { 4 - [7 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - ブチルアミド : [100 mg、0.22 mmol] の 3 - メチル - N - { 4 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - チアゾール - 2 - イル } - ブチルアミドを、1 mL の乾燥 DMF 中に溶解し、この溶液に [13.0 mg、0.27 mmol] の水素化ナトリウム (60 % 油中分散) を添加し、反応物を 40 で 10 分間攪拌した後、[21.5 μ L、37.37 mg、0.22 mmol] の n - ヨウ化プロピルを一度に添加した。反応物を 40 でさらに 1 時間攪拌した。反応が完了したことを判定した後、減圧下で溶媒を除去し、残留物をメチル t - ブチルエーテルで粉碎し、ろ液を油からデカントした。粉碎を再度実施し、粗反応混合物を常温で終夜攪拌して、材料を凝固させた。吸引ろ過によって材料を単離し、より多くのエーテルで、また石油エー

テルでも洗浄し、風乾させた。これにより、76%収率を表す83mgの濃ベージュ色の粉末を得た。

【0187】

【化80】



10

3-メチル-N-プロピル-N-[4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-チアゾール-2-イル]-ブチルアミド(化合物103): 2mLの乾燥THF中に溶解された55mg[0.11mmol]の3-メチル-N-プロピル-N-{4-[7-(トルエン-4-スルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-チアゾール-2-イル}-ブチルアミドに、THF中の1Mフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム溶液を5滴添加し、バイアルに蓋をして、80℃で4時間加熱/攪拌した。HPLCによって反応が完了したことを判定し、反応物を冷却した。N₂気流下で溶媒を除去し、残留物をDCMと水とに分配した。有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で溶媒を除去した。水/アセトニトリル/TFAを溶離液として用い、C₁₈シリカで粗生成物を精製し、15mgの黄色固体を単離し、これは39%収率に相当するものであった。

20

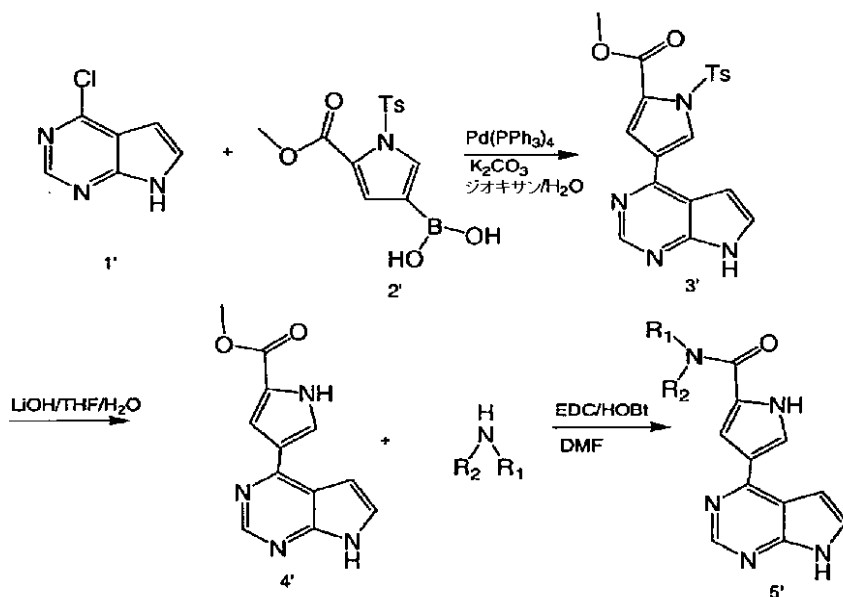
【0188】

(実施例2)

本発明のピロリル-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの調製

【0189】

【化81】



30

40

4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-(トルエン-4-スルホニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチルエステル(3'): N₂下、化合物1'(1.3g、8.49mmol)および化合物2'(1.1当量、9.34mmol)、ならびにK₂CO₃(3.3当量、28mmol)を、マイクロ波中の9mLのジオキサンおよび3mLのH₂O中に溶解した。この反応混合物に、触媒量のPd(PPh₃)₄を添加し、管を170℃で10分間マイクロ波照射した。反応混合物を冷却後、生成

50

物を破碎し、ろ過して固体を取り除き、 H_2O および CH_3CN でそれぞれ洗浄して、表題化合物 3' を定量的に得た。MS + 1 = 397.2。

【0190】

4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 (4') : 前ステップの化合物 3' が入ったマイクロ波管に、 $LiOH$ (4 当量、33.96 mmol)、続いて THF (8 mL) および H_2O (4 mL) を添加した。反応混合物を 150 で 10 分間マイクロ波照射した。反応混合物をビーカーに注ぎ、反応混合物に 2N HCl を滴下添加して、溶液の pH を 4 ~ 5 に調整した。溶液を酸性化する過程において、沈殿物が形成され、ろ過して固体を取り除き、 H_2O で広範にわたって、その後、少量の CH_3CN で洗浄した。乾燥して、表題化合物 4' を定量的に得た。MS + 1 = 229.1。

10

【0191】

4 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸アミド (5') : DMF (1 mL) 中の化合物 4' (0.1 mmol) が入ったバイアルに、 EDC (2 当量、0.2 mmol) および $HOBt$ (0.5 当量、0.05 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。アミン (1.2 当量、0.12 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。逆相 HPLC を使用して、最終化合物を精製した。

【0192】

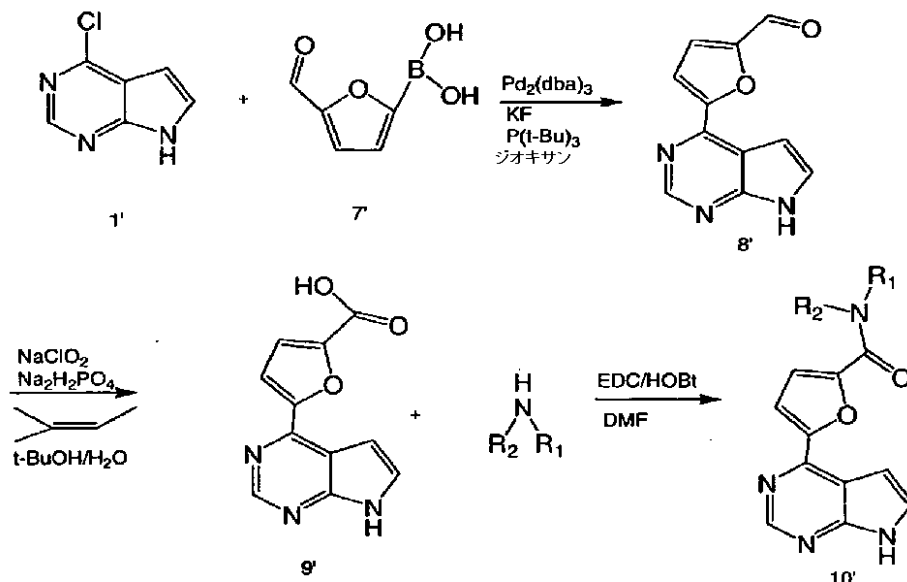
(実施例 3)

20

本発明のフラン - ピロロ[2,3-d]ピリミジンの調製

【0193】

【化 82】



30

5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - フラン - 2 - カルバルデヒド (8') : N_2 下、化合物 1' (0.875 g、5.7 mmol) および化合物 7' (1.01 g、7.2 mmol)、ならびに KF (3.3 当量、18.8 mmol) を、マイクロ波中の 10 mL のジオキサン中に溶解した。この反応混合物に、触媒量の $Pd_2(dba)_3$ (0.015 % mol) および $P(t-Bu)_3$ (0.045 % mol) を添加し、管を 160 で 15 分間マイクロ波照射した。濃縮された後、反応混合物に CH_3CN を添加した。生成物を沈殿させ、ろ過して固体を取り除き、 H_2O および CH_3CN でそれぞれ洗浄して、表題化合物 8' を得た。MS + 1 = 214.1。

40

【0194】

5 - (7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン - 4 - イル) - フラン - 2 - カルボン酸 (9') : リン酸二水素ナトリウム (210 mg、1.75 mmol)、2 - メチル - 2

50

- ブテン (0.742 mL、7.0 mmol)、および亜塩素酸ナトリウム (127 mg、1.4 mmol) を、 N_2 下、0 で、*t*-BuOH (6 mL) および H_2O (2.4 mL) 中の化合物 8' (74.5 mg、0.35 mmol) の溶液に連続的に添加し、溶液を室温で終夜攪拌した。その溶液に水を添加し、リン酸の 20% 水溶液によって、水層を pH 2 に調整した。沈殿物が形成され、これをろ過して取り除き、 H_2O で洗浄し、乾燥して、表題化合物 9' (32 mg、40%) を得た。

【0195】

5 - (7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - フラン - 2 - カルボン酸アミド (10') : DMF (1 mL) 中の化合物 9' (0.1 mmol) が入ったバイアルに、EDC (2 当量、0.2 mmol) および HOBt (0.5 当量、0.05 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。アミン (1.2 当量、0.12 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。逆相 HPLC を使用して、最終化合物を精製した。

10

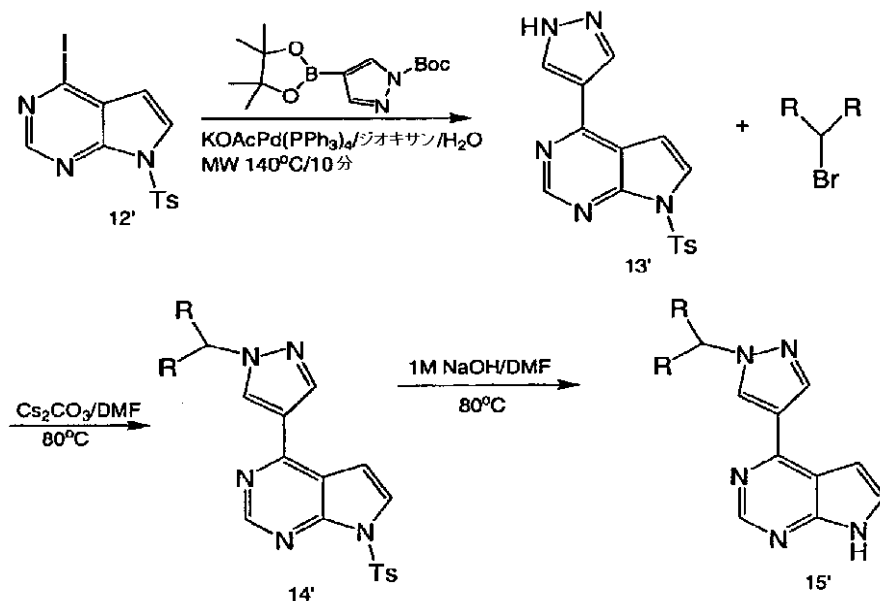
【0196】

(実施例 4)

本発明のピラゾリル - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジンの調製

【0197】

【化 83】



20

30

4 - (1H - ピラゾ - 4 - イル) - 7 - トシル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (13') : 4 - ヨード - 7 - トシル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン (12', 0.800 g、2 mmol)、tert - ブチル 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - H - ピラゾール - 1 - カルボン酸塩、3.5 mL の 2 M KOAc、0.12 g (0.1 mmol) のパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン、および 10 mL の 1, 4 - ジオキサンの反応混合物を、20 分間 N_2 気泡を発生させることにより、脱酸素化した。反応混合物を 140 のマイクロ波シンセサイザで 10 分間加熱した。ワークアップ：反応混合物を室温まで冷却し、ろ過した。ろ過ケーキは 2.0 g、95% の純粋な表題生成物、収率 50% である。

40

【0198】

4 - (1 - (ヘキサン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - トシル - 7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン (14' の例) : 4 - (1H - ピラゾ - 4 - イル) - 7 - トシル - 7H - ピロロ - [2, 3 - d] ピリミジン、3 - プロモヘキサン、および $CsCO_3$ の DMF 懸濁液を 80 で終夜攪拌した。LC / MS は、産生ピークおよび若干の出発原料を示した。ワークアップを行わず、反応混合物に次のステップを続行した。収率は算出しなかった。

50

【 0 1 9 9 】

4 - (1 - (ヘキサン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン (1 5 ' の例、化合物 9 4) : 4 - (1 - (ヘキサン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - トシル - 7 H - ピロロ - [2 , 3 - d] ピリミジンの粗産生混合物に、1 mL の 1 M NaOH 溶液を添加し、反応混合物を 80 で 3 時間攪拌した。LC / MS は、出発原料を示さなかった。ワークアップ：反応混合物をシリンジフィルタでろ過し、前処理 HPLC に注入し、生成物画分を収集して EZ - 2 Plus で乾燥した。収率は算出しなかった。

【 0 2 0 0 】

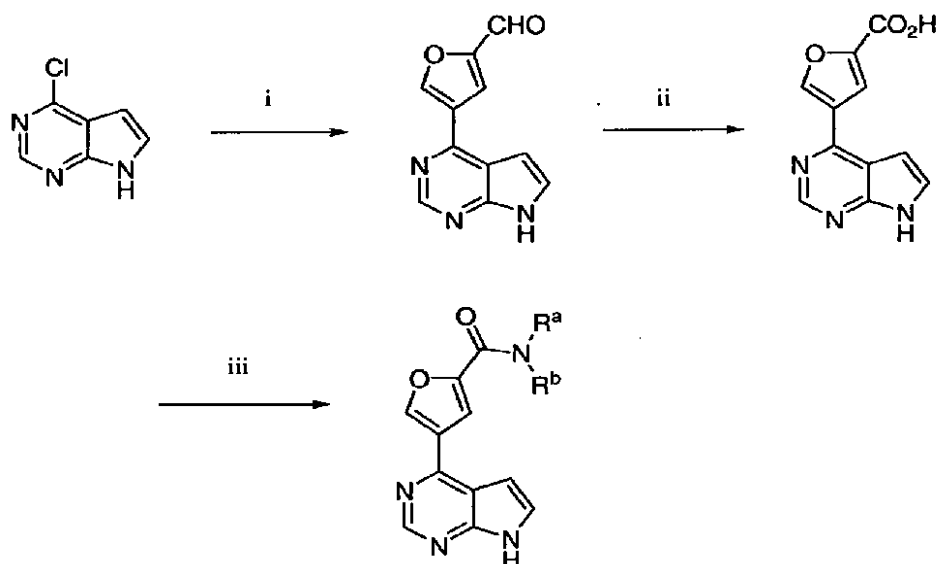
(実施例 5)

本発明のチアゾリル - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンの調製

10

【 0 2 0 1 】

【 化 8 4 】



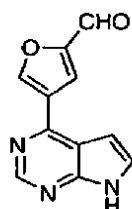
20

i) ボロン酸エステル、DMF / H₂O 2 : 1、K₃PO₄、Pd(Ph₃P)₄、110 ; ii) NaH₂PO₄、DMSO / H₂O、10 °C、NaClO₂ ; iii) DMF、PyBOP、NMM、NHR^aR^b

30

【 0 2 0 2 】

【 化 8 5 】



40

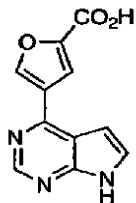
4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) フラン - 2 - カルバルデヒド : 1 g [4 . 5 mmol] の 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フラン - 2 - カルバルデヒド、550 mg [3 . 6 mmol] の 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン、および 1 . 52 g [6 . 7 mmol] のリン酸三カリウムを、20 mL の DMF および 10 mL の水中に入れ、常温で 10 分間攪拌しながら、窒素ガスでパージした。この攪拌懸濁液に、400 mg [0 . 45 mmol] のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) を一度に添加し、反応槽を 110 に予熱した浴中に入れた。反応物を、窒素雰囲気下で 30 分間攪拌および加熱した (分析液体クロマトグラフィーによって完了したことを判定した) 。反応混合物を冷却および吸引ろ過して、沈殿物として存在するリガンドを除去し、これを少量の DMF / H₂O 2 : 1 で洗浄した。複合ろ液を減圧下で元の体積の 4 分の 1 まで減少させ、攪

50

拌しながら水でゆっくり希釈した。結果として生じた微細沈殿物を遠心分離し、ペレットをより多くの水で洗浄し、再度遠心分離し、アセトニトリルが入ったRBに移した。この溶媒を減圧乾固した。材料である670mg(収率87%)の淡ベージュ色の粉末を、それ以上精製することなく続行した。LC/MS $m+1=214$ 。

【0203】

【化86】



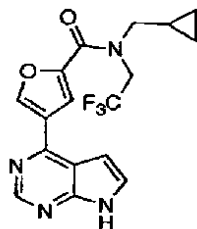
10

4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボン酸: 600mg[2.82mmol]の4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルバルデヒドを、5.0mLのDMSO/2.0mLの水中に溶解し、210mg[1.75mmol]のリン酸二水素ナトリウムとともに攪拌し、結晶化を生じさせないように、可能な限り低い温度に低下させた。4.0mLの水中の532mgの亜塩素酸ナトリウム[5.88mmol]を、この攪拌溶液にゆっくり滴下添加した。溶液を常温まで温め、水で希釈して沈殿物を生じさせた。微細な綿毛状物質を遠心分離し、水で洗浄し、再度遠心分離した。油状のペレットをアセトニトリルが入ったRBに移し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をMTBE/アセトニトリル(4:1)の混合物とともに終夜攪拌し、朝、吸引ろ過によって粉末を単離し、同じ混合物で洗浄して風乾させた。材料である(収率64.6%)ベージュ色の粉末を、それ以上精製することなく利用した。LC/MS $m+1=230/m-1=228$ 。

20

【0204】

【化87】



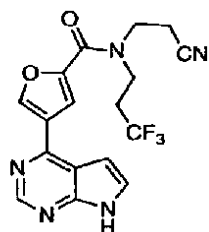
30

N-(シクロプロピルメチル)-4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)フラン-2-カルボキサミド(化合物231): 35mg[0.153mmol]の4-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フラン-2-カルボン酸を1.5mLのDMF中に溶解し、120mg[0.22mmol]のPyBOP、50μL[46mg、0.46mmol]のN-メチルモルホリン、および50mg[0.26mmol]のN-(2,2,2-トリフルオロエチル)N-2-シクロプロピルエチルアミンとともに常温で終夜攪拌した。窒素気流下、30℃で溶媒を除去し、残留物を数滴のTFAとともにメタノール中に溶解し、存在するアミンをプロトン化した。5%~95%勾配の水/アセトニトリル/TFAを溶離液として利用し、C₁₈シリカによって粗材料を精製した。生成物である4mgのベージュ色の粉末が得られ(ろ液の凍結乾燥後)、収率9.5%であった。

40

【0205】

【化 8 8】

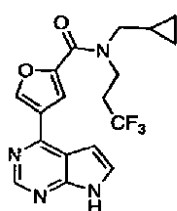


N - (2 - シアノエチル) - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) フラン - 2 - カルボキサミド (化合物 2 3 0) : 類似した手法で、N - (2 - シアノエチル) - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) フラン - 2 - カルボキサミドを調製し、精製して 6 . 0 m g のベージュ色の粉末、収率 7 . 9 % を産出した。

10

【 0 2 0 6】

【化 8 9】



20

N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) フラン - 2 - カルボキサミド (化合物 2 2 9) : 類似した手法で、N - (シクロプロピルメチル) - 4 - (7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロピル) フラン - 2 - カルボキサミドを調製し、精製して 4 . 0 m g のベージュ色の粉末、収率 5 . 2 % を産出した。

【 0 2 0 7】

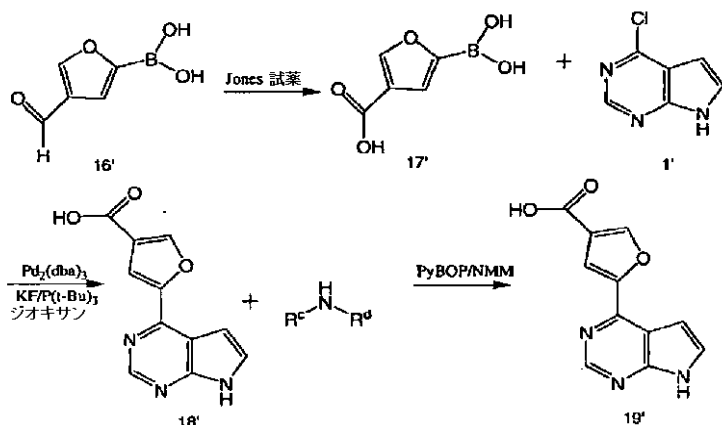
(実施例 6)

30

本発明のフラン - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジンの調製

【 0 2 0 8】

【化 9 0】



40

5 - ボロノフラン - 3 - カルボン酸 (1 7 ') : 1 3 9 m g の化合物 1 6 ' [1 m m o l] を 0 で 3 m L のアセトン中に溶解し、これに 5 当量の J o n e s 試薬を 5 分の経過中にゆっくり添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、その反応混合物を 1 0 m L のエーテル中に注ぎ、ろ過して固体を取り除いた。エーテルを除去し、粗化合物 2 を得た。M S - 1 = 1 5 5 . 0 。

50

【0209】

5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) フラン - 3 - カルボン酸 (18 ') : 50 mg の化合物 17 ' [0 . 32 mmol] が入ったマイクロ波管に、2 mL のジオキサン、続いて、化合物 1 ' (1 . 1 当量)、KF (3 . 3 当量)、Pd₂(dba)₃ (10 % mol 当量)、および P (t - Bu)₃ (30 % mol 当量) を添加し、反応管に 160 ° で 15 分間、マイクロ波照射を受けさせた。反応物を冷却後、ろ過して固体を取り除き、少量の CH₃CN で洗浄して、表題化合物 18 ' を得た。MS + 1 = 229 . 9。

【0210】

5 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) フラン - 3 - カルボキサミド (19 ') : DMF (1 mL) 中の化合物 18 ' (0 . 1 mmol) が入ったバイアルに、PyBOP (2 当量、0 . 2 mmol) および NMM (2 当量、0 . 2 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。所望のアミン (1 . 2 当量、0 . 12 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 2 ~ 3 時間攪拌した。逆相 HPLC を使用して、最終化合物 19 ' を精製した。

10

【0211】

本発明のその他の化合物は、本明細書で提示されている実施例と類似した手法で合成できる。

【0212】

(実施例 7)

20

分析結果

以下の表 3 および 4 は、本発明のいくつかの化合物について、例示的な ¹H - NMR データ (NMR)、および質量数 + プロトン数 (M + H) として報告される、エレクトロスプレー法によって測定されるような液体クロマトグラフィー質量スペクトルデータ、ならびに保持時間 (RT) を記載したものであり、表 3 および 4 の化合物番号は、それぞれ表 1 および 2 に記載されている化合物に対応する (NMR 欄における空白のセルは、結果が使用可能なものでなかったことを示す)。複数のロットを作製および試験した場合、第 1 のロットを試験した結果のみを記載している。

【0213】

【化 9 1】

表 3

Cpd #	M+H	RT	NMR
1	382.00	2.00	(CD ₃ OD) 3.85 (m, 2H), 5.15 (t, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (m, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H)
2	202.10	1.60	(500 MHz, dmso-d ₆) 12.3 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.05 (d, 1H) ppm
3	200.20	1.30	(500 MHz, dmso-d ₆) 12.7 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm
4	186.20	2.20	(500 MHz, dmso-d ₆) 12.3 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.66 (m, 1H) ppm
5	186.20	2.20	
6	296.10	1.50	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12.51 (s, 1H), 8.80 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H)
7	310.30	1.59	
8	270.30	1.49	
9	284.30	1.63	
10	292.30	1.44	
11	298.40	1.74	
12	268.30	1.40	
13	296.30	1.67	
14	266.30	1.37	
15	267.30	1.30	
16	308.80; 309.20	1.37; 1.45	(500 MHz, MeOD) 8.82 (s, H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.34 (s, H), 2.91 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 6.8 Hz, 3H),
17	308.20	1.70	
18	372.30	1.13	
19	323.30	1.70	
20	324.30	1.85	
21	323.30	1.60	
22	337.30	1.70	
23	295.20	1.30	
24	280.20	1.40	
25	344.30	1.38	
26	312.30	1.80	
27	298.30	1.70	

10

20

30

【 0 2 1 4】

【化 9 2】

Cpd #	M+H	RT	NMR
28	340.30	2.00	
29	371.30	1.80	
30	346.30	1.90	
31	302.00	2.00	500MHz / DMSO-d ₆ : 12.3(br s,1H), 12.17(s,1H), 8.8(s,1H), 8.25(s,1H), 7.7(m,1H), 7.35(m,1H), 2.4(d,2H), 2.1(七重線,1H), 0.97(d,6H)
32	328.00	2.20	500MHz / DMSO-d ₆ : 12.3(br s,1H), 12.17(s,1H), 8.8(s,1H), 8.2(s,1H) 7.7(m,1H), 7.3(m,1H), 2.57(d,2H DMSOピーク下), 2.27(五重線,1H) 1.78(m,2H), 1.6(m,2H), 1.53(m,2H), 1.2(m,2H)
33	358.00	2.70	500MHz / DMSO-d ₆ : 12.3(br s,1H), 12.17(s,1H), 8.8(s,1H), 8.2(s,1H) 7.73(m,1H), 7.33(m,1H), 2.57(dd,1H DMSOピーク下), 2.37(dd,1H), 2.1(m,1H), 1.33(dd,1H), 1.15(dd,1H), 0.97(d,3H), 0.9(s,9H)
34	228.20	1.39	(500 MHz, メタノール -d ₄) 8.85 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.83 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.74 (qn, J = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.00 (TMS)
35	242.30	1.56	(500 MHz, メタノール -d ₄) 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.00 (TMS)
36	253.30	1.69	(500 MHz, メタノール -d ₄) 8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 2.29 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 2H), 0.00 (TMS)
37	284.30	2.17	(500 MHz, メタノール -d ₄) 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 0.94 (t, 3H), 0.00 (TMS) - 0.04 (s, H),
38	256.30	1.78	(500 MHz, メタノール -d ₄) 8.86 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.59 (d, J = 4.2, 6.6 Hz, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3, 12.5 Hz, 3H), 0.00 (TMS)
39	256.30	1.74	(500 MHz, メタノール -d ₄) 8.85 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 4.6, 9.5 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.00 (d, J = 3.1 Hz, H),
40	300.40	1.40	
41	312.40	1.50	
42	326.40	1.40	
43	368.40	1.80	
44	327.40	1.20	
45	298.30	1.30	
46	347.10	1.20	

10

20

30

40

【 0 2 1 5 】

【化 9 3】

Cpd #	M+H	RT	NMR
47	325.30	1.40	
48	347.40	1.30	
49	333.00	1.10	
50	325.40	1.10	
51	312.40	1.40	
52	307.30	1.50	
53	350.30	1.90	
54	310.40	1.80	CD3OD(H) 8.8 s (1H), 8.1 s (1H), 7.8 d (1H), 7.5 s (1H), 7.2 d (1H), 4.7 bs (1H), 4.5 bs (1H), 2.5 bs (1H), 2.2 bs (1H), 1.8 bs (1H), 1.6 bs (1H), 1.2 d (6H)
55	324.30	1.70	
56	298.30	1.30	
57	300.00	1.90	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 3.4(五重線,1H), 2.3(m,2H), 2.2(m,2H), 2.0(dd,1H), 1.9(m,1H)
58	300.00	1.90	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 1.77(m,1H), 1.43(m,1H), 1.15(m,4H) 0.86(m,1H)
59	312.00	1.90	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 5.7(s,2H), 3.4(五重線,1H), 2.6(m,4H)
60	330.00	1.90	
61	330.00	1.90	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 3.93(d,2H), 3.35(t,2H), 2.85(m,1H), 1.8(m,2H), 1.7(m,2H)
62	342.00	2.40	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 1.95(d,2H), 1.78(d,2H), 1.5(quar,2H), 1.43(m,1H), 0.98(四重線,2H), 0.89(d,3H)
63	358.00	1.80	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 3.39(s,3H), 3.2(m,1H), 2.6(t,1H), 2.25(d,1H), 2.05(d,1H), 1.83(m,2H), 1.3(m,2H), 1.07(m,1H)
64	328.00	1.90	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 3.7(m,2H)
65	342.00	1.60	500MHz DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.83(s,1H), 8.25 (s,1H), 7.8(s,1H), 7.35(s,1H), 3.05(m,1H), 2.55(m,2H), 2.37(m,2H), 2.18(m,2H), 1.9(m,2H)
66	316.00	2.10	500MHz DMSO-d6: 12.35(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.(s,1H), 8.2 (s,1H), 7.68(s,1H), 7.43(s,1H), 2.33(s,2H), 1.07(s,9H)
67	342.00	2.50	500MHz DMSO-d6: 12.35(br s,1H), 12.15(s,1H), 8.(s,1H), 8.2 (s,1H), 7.68(s,1H), 7.43(s,1H), 2.55(m,1H), 2.17(m,1H), 1.4-1.7 (cplx m,8H), 1.1(m,3H)
68	350.00	2.20	
69	300.00	1.80	500MHz DMSO-d6: 12.27(br s,1H), 12.23(s,1H), 8.78(s,1H), 8.2(s,1H), 7.65(m,1H), 7.34(m,1H), 5.85(m,1H), 5.07(dd,1H), 5.0(dd,1H), 2.6(t,2H), 2.4(t,2H)

10

20

30

40

【0 2 1 6】

【化 9 4】

Cpd #	M+H	RT	NMR
70	300.00	1.70	500MHz DMSO-d6: 12.27(br s,1H), 12.23(s,1H), 8.78(s,1H), 8.2(s,1H), 7.65(m,1H), 7.34(m,1H), 2.47(d,2H), 1.06(m,1H), 0.5(m,2H), 0.23(m,2H)
71	316.00	1.40	500MHz DMSO-d6: 12.27(br s,1H), 12.23(s,1H), 8.8(s,1H), 8.2(s,1H), 7.65(m,1H), 7.34(m,1H), 2.81(t,2H), 2.7(t,2H), 2.15(s,3H)
72	316.00	2.10	500MHz DMSO-d6: 12.27(br s,1H), 12.23(s,1H), 8.8(s,1H), 8.2(s,1H), 7.65(m,1H), 7.34(m,1H), 2.5(t,1H), 1.5(m,4H), 0.9(d,6H)
73	297.30	1.61	(500 MHz, DMSO-d6) 8.82 (s, 2 H), 8.45 (s, 2H), 8.39 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.07 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 1.68 (d, 3H), 0.67 - 0.61 (m, 2H), 0.47 - 0.41 (m, 2H), 0.00 (TMS)
74	313.30	2.30	(500 MHz, DMSO-d6) 8.82 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.18 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.02 (td, J = 6.6, 4.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 6H)
75	325.30	2.39	(500 MHz, DMSO-d6) 8.87 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 5H), 1.65 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.35 (m, 4H), -0.00 (d, J = 3.3 Hz, H),
76	341.30	1.89	(500 MHz, DMSO-d6) 8.88 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.23 (td, J = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 6H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), -0.00 (d, J = 3.2 Hz, H),
77	285.30	1.48	(500 MHz, DMSO-d6) 8.88 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.36 - 8.32 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.23 (td, J = 7.1, 5.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 1.90 - 1.71 (m, 6H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), -0.00 (d, J = 3.2 Hz, H),
78	299.30	1.39	(500 MHz, DMSO-d6) 8.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.11 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 3H), 1.08 (dd, J = 6.6, 11.6 Hz, 6H), -0.00 (d, J = 3.3 Hz, H),
79	315.30	1.40	
80	315.30	1.57	(500 MHz, DMSO-d6) 8.79 (s, 1H), 8.75 (s,1 H), 8.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.18 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 3.25 (m,1 H), 1.70 (d, J = 7.1 Hz, 2H), -0.00 (d, J = 3.2 Hz, H),
81	315.30	1.59	
82	329.30	1.63	
83	329.30	1.69	

10

20

30

【 0 2 1 7 】

40

【化 9 5】

Cpd #	M+H	RT	NMR
84	331.30	2.02	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.83 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.17 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.75 - 1.72 (m, 3H), 0.00 (TMS)
85	343.30	2.21	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.82 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 4H), 1.02 (d, 6H), -0.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H)
86	347.30	2.69	
87	311.30	1.95	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.85 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 1.95 - 1.69 (m, 4H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.04 (s, 1H), 0.00 (s, 1H),
88	313.30	2.28	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.65 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.00 (TMS) 0.00 (s, 1H),
89	350.30	2.28	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.89 - 5.88 (m, 1H), 5.20 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.00 (s, 1H),
90	299.30	1.89	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.14 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 4H), 1.43 (qn, J = 7.2 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.00 (s, 1H),
91	339.30	1.98	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.28 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (d, 3H), 0.00 (TMS)
92	284.20	2.13	(500 MHz, CD ₃ OD) 8.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.86 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.40 - 1.23 (m, 3H), 0.96 - 0.82 (m, 5H), 0.00 (TMS)
93	270.00	1.93	(500 MHz, CD ₃ OD) 8.87 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.61 - 1.58 (d, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 3H), 1.15 - 1.13 (m, 1H), 1.03 dt, J = 6.6 Hz, 2H), 0.94 - 0.82 (m, 3H).
94	270.00	1.93	(500 MHz, CD ₃ OD) 8.86 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.05 - 1.82 (m, 7H), 1.3 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.00 (m, 1H),
95	314.30	1.95	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 1.76 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.00 (TMS)

10

20

30

40

【 0 2 1 8 】

【化 9 6】

Cpd #	M+H	RT	NMR
96	314.00	2.00	500MHz, DMSO-d ₆ : 12.3br s,1H), 12.2(s,1H), 8.78(s,1H), 8.18(s,1H)7.65(m,1H), 7.34(m,1H), 2.5(t,2H), 1.53(dt,2H), 0.75(m,1H), 0.4 (dt,2H), 0.09(dt,2H)
97	304.00	1.50	500MHz DMSO-d ₆ : 12.24(s,1H), 8.78(s,1H), 8.23(s,1H), 7.65m,1H), 7.42(m,1H), 4.1(四重線,1H), 3.3(s,3H), 1.32(D,3H)
98	316.00	2.00	500MHz DMSO-d ₆ : 12.24(s,1H), 8.78(s,1H), 8.23(s,1H), 7.65m,1H), 7.32(m,1H), 2.3(dd,1H), 1.9(六重線 ,1H), 1.39(七重線 ,1H), 1.25(m,1H), 0.93(d,3H), 0.9(t,3H)
99	342.00	1.90	500MHz DMSO-d ₆ : 12.24(s,1H), 8.78(s,1H), 8.23(s,1H), 7.65m,1H), 7.32(m,1H), 2.83(m,2H), 2.68(m,2H)
100	344.00	1.70	500MHz DMSO-d ₆ : 12.6(s,1H), 12.24(s,1H), 8.78(s,1H), 8.23(s,1H), 7.65m,1H), 7.32(m,1H), 5.0(四重線(quat),1H), 4.4(br m,1H),
101	352.00	1.70	500MHz DMSO-d ₆ : 12.25(s,1H), 12.20(s,1H), 8.78(s,1H), 8.23(s,1H), 7.65m,1H), 7.55(d,2H), 7.45(m,1H), 7.36(m,2H), 7.31(m,1H), 5.35(s,1H)
102	356.00	1.90	500MHz DMSO-d ₆ : 12.46(s,1H), 12.20(s,1H), 8.78(s,1H), 8.23(s,1H), 7.65m,1H), 7.30(m,1H), 3.09(m,1H), 2.8(m,1H), 2.5(m,1H)
103	344.00	2.30	500MHz DMSO-d ₆ : 12.4(br m,1H), 8.8(s,1H), 8.32(s,1H), 7.72 (m,1H) 7.25(m,1H), 4.3(t,2H), 2.68(d,2H), 2.2(sept,1H), 1.83 (五重線 ,2H), 1.03(t,3H), 0.99(d,6H)
104	330.00	1.98	500MHz DMSO-d ₆ : 12.55(br m,1H), 8.88(s,1H), 8.4(s,1H), 7.75 (m,1H) 7.25(m,1H), 4.4(四重線,2H), 2.68(d,2H), 2.2(七重線 ,1H), 1.4 (t,3H), 1.0(d,6H)
105	316.00	1.70	500MHz DSMO-d ₆ : 12.5(br m,1H), 8.85(s,1H), 8.36(s,1H), 7.7(m,1H), 7.30(m,1H), 3.82(s,3H), 2.68(d,2H), 2.17(sept,1H), 0.98(d,6H)
106	228.20	1.43	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12.79 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 (s, 1 H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.50 (qn, J = 1.7 Hz, DMSO-d ₆), 1.88 (qn, J = 7.2 Hz, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.00 (TMS)
107	256.30	1.82	(500 MHz, DMSO-d ₆) 12.68 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (qn, J = 1.8 Hz, DMSO-d ₆), 1.79 - 1.75 (m, 2H), 1.53 (qn, J = 6.7 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.00 (TMS)
108	414.10	2.08	
109	364.10	1.90	CD ₃ CN (H) 10.4 s (1H), 9.9 s (1H), 8.7 s (1H), 7.9 s (1H), 7.5 s (1H), 7.45 s(1H), 4.4 q (2H), 3.8 d (2H), 1.3 m (1H), 0.6 m (2H), 0.3 m (2H)
110	378.10	1.90	CD ₃ CN (H) 10.4 s (1H), 9.9 s (1H), 8.7 s (1H), 7.9 s (1H), 7.45 d(2H), 3.9 m (2H), 3.7 m (2H), 2.7 m (2H), 1.2 m (1H), 0.6 m (2H), 0.3 m (2H)
111	357.10	1.70	
112	375.10	1.80	

10

20

30

40

【 0 2 1 9 】

【化 9 7】

Cpd #	M+H	RT	NMR
113	391.10	1.90	
114	372.10	2.00	
115	335.10	1.60	
116	372.10	2.00	
117	357.20	1.95	
118	347.10	2.20	
119	296.00	1.40	
120	365.10	2.30	
121	353.10	2.21	
122	379.10; 379.30	2.30; 2.60	
123	415.10	2.50	
124	358.10	2.10	
125	336.10	1.80	CD3CN (H) 11.0 s (1H), 8.9 S (1H), 7.9 d (1H), 7.7 d (1H), 7.3 d (1H), 7.2 d (1H), 4.0 m (2H), 3.7 m (2H), 2.8 t (2H), 1.2 m (1H), 0.6 m (2H), 0.4 m (2H)
126	311.10	1.90	CD3CN (H) 11.8 s (1H), 8.9 S (1H), 7.9 d (1H), 7.7 d (1H), 7.3 d (1H), 7.2 d (1H), 4.8 m (1H), 4.5 m (1H), 2.4 m (1H), 2.2 (1H), 1.8 m (1H), 1.7 m (1H), 1.3 m (3H), 1.1 m (3H)
127	325.00	1.90	
128	342.00	2.60	500MHz DMSO-d6: 13.8(br m,1H), 8.97(s,1H), 8.6(s,1H), 7.82(s,1H)7.3(s,1H), 6.1(m,1H), 5.2(d, J=10,1H), 5.1(d,J=17,1H), 5.04(br s,1H) 3.6(mの対 ,1H), 2.6(d,2H), 2.15(七重線 ,1H), 0.98(d,6H)
129	412.00	2.90	
130	201.10	0.87	(500 MHz, DMSO-d6) 12.14 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.97(d, 1H), 2.50 (t, J = 1.7 Hz, H), 0.00 (s, H),
131	351.22	2.80	CD3CN (H) 11.8 s (1H), 8.9 S (1H), 7.9 S (1H), 7.7 S (1H), 7.6 D (1H), 7.2 D (1H), 3.9 S (2H), 3.3 (2H), 2.6 d (2H), 1.0 m (1H), 0.5 m (2H), 0.2 m (2H)
132	310.40	2.60	CD3OD(H) 8.8 s (1H), 8.1 s (1H), 7.8 d (1H), 7.5 s (1H), 7.2 d (1H), 4.5 bs (2H), 2.2 bs (2H), 1.8 m (2H), 1.4 d (6H)
133	286.20	1.20	
134	334.20	1.30	
135	361.40	1.60	
136	365.50	1.50	
137	348.30	2.00	
138	312.40	1.90	
139	348.20	1.70	
140	286.20	1.20	
141	216.90	0.39	(500 MHz, メタノール -d4) 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 3.5 Hz, H1), 6.93 (d, J = 3.5 Hz, 1 H)
142	329.20	1.50	(d6-DMSO) 12.54 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 2.36 (dd, 1H), 2.14 (ddd, 1H), 1.51 (ddd, 1H), 1.27 (ddd, 1H)

10

20

30

40

【 0 2 2 0】

【化 9 8】

Cpd #	M+H	RT	NMR
143	385.10	2.00	
144	371.50	1.90	
145	359.50	1.80	
146	317.20	1.50	
147	365.40	1.80	(d6-DMSO) 12.71 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H)
148	343.30	1.70	
149	383.40	2.00	
150	399.50	2.30	(d6-DMSO) 12.24 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.58 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.62 (br s, 8H)
151	385.50	2.10	(d6-DMSO) 12.21 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.14 (q, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.10-1.35 (m, 8H)
152	385.50	2.10	(d6-DMSO) 12.35 and 12.21 (2s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.13 (q, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.09-1.36 (m, 8H)
153	331.20	1.70	(d6-DMSO) 12.35 and 12.21 (2s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.13 (q, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.09-1.36 (m, 8H)
154	379.40	2.00	(d6-DMSO) 12.79 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)
155	395.50	2.00	
156	353.40	2.10	
157	373.50	2.10	
158	185.10	1.40	(500 MHz, MeOD) 8.56 (s, H), 7.70 (t, J = 1.6 Hz, H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, H), 6.94 - 6.90 (m, 3H).

表 4

Cpd #	M+H	RT	NMR
159	342.00	0.94	
160	214.20	1.37	(500 MHz, メタノール -d4) 8.87 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.31 (qn, J = 1.5 Hz, メタノール -d4), 2.38 (s, 3H), 0.00 (s, H)
161	242.30	1.78	(500 MHz, メタノール -d4) 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, メタノール -d4), 2.37 (s, 3H), 1.98 (qn, J = 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.00 (s, H)
162	256.30	2.19	(500 MHz, メタノール -d4) 8.88 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.16 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 0.00 (s, H)

【 0 2 2 1】

【化 9 9】

Cpd #	M+H	RT	NMR
163	270.30	2.83	(500 MHz, メタノール -d4) 8.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.19 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.31 (q, J = 1.4 Hz, H), 1.89 - 1.84 (m, 2H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.00 (dd, J = 2.7, 6.6 Hz, 6H), 0.00 (d, J = 2.8 Hz, H)
164	290.30	2.26	(500 MHz, メタノール -d4) 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.31 (qn, J = 1.6 Hz, メタノール -d4), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 1.60 (qn, J = 6.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.00 (s, H),
165	262.20	1.78	(500 MHz, メタノール -d4) 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 1.5 Hz, H), 1.97 (qn, J = 7.2 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.00 (s, H)
166	276.20	2.03	(500 MHz, メタノール -d4) 8.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.31 (q, J = 1.5 Hz, H), 2.33- 2.25 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.00 (s, H),
167	328.30	1.50	
168	345.30	1.40	
169	371.50	1.50	
170	342.30	1.70	
171	387.50	1.70	
172	343.30	1.40	
173	433.50	1.80	
174	331.30	1.30	
175	352.50	2.00	
176	329.30	1.20	(500 MHz, メタノール -d4) 8.95 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 3.49 - 3.40 (m, 2 H), 3.17 (dd, J = 3.7, 8.5 Hz, 2 H), 2.24 - 2.21 (m, 1 H), 2.03 - 1.92 (m, 4 H)
177	429.50	2.10	
178	429.50	2.10	
179	407.30	1.60	(500 MHz, DMSO-d6) 12.28 (s, 1 H), 12.08 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 3.0 Hz, H1), 7.60 (s, 1 H), 7.30 (dd, J = 1.8, 3.3 Hz, 1 H), 3.65 - 3.63 (m, 2 H), 3.29 (s, 4 H), 2.91 (s, 3 H), 2.81 (t, J = 11.8 Hz, 2 H), 2.73 - 2.68 (m, 1 H), 2.02-2.00 (m, 2 H), 1.76 - 1.68 (m, 2 H)
180	353.50	2.00	
181	353.50	2.00	
182	371.50	1.90	
183	336.10	2.07	CD3CN10.9 s (1H), 8.9 s (1H), 8.2 s (1H), 7.9 s (1H), 7.7 s (1H), 7.2 s (1H), 3.9 t (2H), 3.5 d (2H), 2.9 m (2H), 1.1-1.2 bs (1H), 0.6 m (2H), 0.4 s (2H)
184	338.10	1.86	H-DMSO-d6 (150C) 11.7 bs (1H), 11.3 bs (1H), 8.7 s (1H), 7.8 s (1H), 7.5 s (1H), 7.3 s (1H), 6.9 s (1H), 4.3 m (2H), 2.1 m (2H), 1.9 m (2H), 1.8 m (2H), 1.6 m (2H), 1.0 t (6H)

10

20

30

40

【 0 2 2 2】

【化 1 0 0】

Cpd #	M+H	RT	NMR
185	338.00	1.90	300MHz,DMSO-d6: 12.4(br s,1H), 12.2(br s,1H), 8.7(s,1H), 7.9(s,1H) 7.7(s,1H), 7.4(s,1H), 7.1(s,1H), 4.3m,1H), 4.1(m,1H), 1.8(m,6H), 1.2(m,2H), 1.0(m,6H)
186	392.30	2.30	
187	337.30	1.80	
188	392.30	2.30	
189	336.30	2.10	
190	362.40	2.30	
191	393.30	2.70	
192	338.30	2.10	
193	393.30	2.60	
194	339.00	2.60	500MHz DMSO-d6: 12.34(br s,1H), 8.8(s,1H), 7.75(s,1H), 7.62(m,1H), 7.21(m,1H), 7.0(s,1H), 4.6(m,1H), 4.1(m,1H), 2.2(m,1H), 1.9(m,1H), 1.8(m,2H), 1.35(d of m,3H), 1.24(m,1H), 0.88(m,3H), 0.7(m,3H)
195	365.40	2.50	MeOD (H) 8.9 s (1H), 8.4 s (1H), 7.8 s (1H), 7.2 s (1H), 4.4 q (2H), 3.6 d (2H), 1.1 bs (1H), 0.6 d (2H), 0.3 bs (2H)
196	379.50	2.50	MeOD(H) 8.8 s (1H), 8.2 s (1H), 7.7 s (1H), 7.6 s (1H), 7.1 s (1H), 3.9 m (2H), 3.5 m (2H), 2.7 m (2H), 1.1 bs (1H), 0.6 m (2H), 0.3 m (2H)
197	311.40	2.10	
198	346.50	1.95	(500 MHz, メタノール -d4) 8.84(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.85(s, 1H), 7.3(d, 1H), 3.85-3.55(m, 4H), 1.75(m, 2H), 1.45-1.52(m, 5H), 1.0(t, 3H)
199	380.50	2.04	(500 MHz, メタノール -d4) 8.82(s, 1H), 7.9(s, 2H), 7.83(s, 1H), 7.40-7.28(m, 5H), 4.97(s, 2H), 3.65(s, 2H)
200	314.20	1.57	
201	326.30	2.01	(500 MHz, DMSO-d6) 8.92 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.59 -3.50 (m, 4H), 2.36 - (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.33 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.01 - -0.00 (m, H)
202	360.30	2.05	(500 MHz, DMSO-d6) 12.50 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21 (t, 3H), 0.00 (TMS)
203	360.30	1.97	
204	322.20	1.84	(500 MHz, DMSO-d6) 8.89 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.27(m, 1H), 4.92(m,1H), 2.35 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 0.0(TMS)
205	326.30	1.99	(500 MHz, DMSO-d6) 8.89 (s, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 2H), 7.10(s, 1H), 3.25(m, 5H), 2.4(s, 3H), 1.65(m,2H), 1.37-1.25(m, 6H),0.88(t, 3H), 0.00(TMS)
206	312.30	1.87	
207	323.20	1.61	(500 MHz, DMSO-d6) 8.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.90(t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (t, 3H), 0.00 (TMS)

10

20

30

40

【 0 2 2 3】

【化 1 0 1】

Cpd #	M+H	RT	NMR
208	392.20	2.17	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.24 (m, 5H), 0.00 (TMS)
209	340.30	2.13	(500 MHz, DMSO-d ₆) 8.94 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.85 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.66 - 1.60 (m, 4H), 1.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.91 (t, 3H), 0.00 (TMS)
210	367.00	2.60	
211	381.00	2.80	
212	407.00	3.00	
213	344.10	1.82	H DMSO-d ₆ : 9.92(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.45(s, 1H), 4.73-4.67(m, 1H), 4.43-4.28(m, 1H), 3.10-2.97(m, 2H), 1.84-1.7(m, 2H), 1.2(d, 6H)
214	318.00	2.20	
215	393.00	1.90	300MHz;DMSO-d ₆ : 12.6(s,1H), 8.8(s,1H), 7.8(s,1H), 7.7(s,1H), 7.3(s,1H), 7.0(1H), 3.6(m,4H), 3.1(m,1H), 2.6(m,2H), 1.7(m,6H),
216	379.00	1.90	
217	309.00	2.30	300MHz;DMSO-d ₆ : 12.35(s,1H), 8.79(s,1H), 7.71(m,1H), 7.53(d,1H), 7.20(d,1H), 6.98(m,1H), 5.93(m,2H), 5.25(m,4H), 4.17(m,4H)
218	297.00	2.40	
219	283.00	2.20	300MHz DMSO-d ₆ : 12.3(s,1H), 8.7(s,1H), 7.7(s,2H), 7.6(s,1H), 7.35(s,1H), 7.0s,1H), 3.9(m,2H) 1.97(m,4H)
220	373.00	2.80	
221	326.00	2.50	
222	373.00	2.80	
223	406.30	2.01	
224	324.30	1.61	
225	392.30	1.89	
226	349.30	1.55	
227	412.20	2.26	DMSO d-6: 8.82(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.26(s, 1H), 3.82(m, 2H), 3.58(m, 2H), 2.78-2.62(m, 2H), 1.1(m, 1H), 0.60-0.54(m, 2H), 0.34-0.28(m, 2H)
228	378.30	1.88	(CD ₃ CN) 11.2 s (1H), 9.0 s (1H), 8.2 s (1H), 7.9 s (1H), 7.6 s (1H), 7.2 s (1H), 4.6 t (2H), 3.9 s (3H), 3.7 d (2H), 1.1 m (1H), 0.6 m (2H), 0.2 m (2H)
229	379.00	2.60	300MHz;DMSO-d ₆ : 12.45(s,1H), 8.9(s,1H), 8.85(s,1H), 7.75(m,2H), 7.08(m,1H), 3.83(m,2H), 3.52(m,2H), 2.72(m,2H), 1.12(m,1H), 0.55 (m,2H), 0.3(m,2H)
230	378.00	2.20	300MHz;DMSO-d ₆ : 12.45(s,1H), 8.9(s,1H), 8.85(s,1H), 7.75(m,2H), 7.08(m,1H), 3.83(m,4H), 3.0(m,2H), 2.75(m,2H)
231	365.00	2.60	300MHz;DMSO-d ₆ : 12.4(s,1H), 8.93(s,1H), 8.82(s,1H), 7.82(s,1H), 7.7(m,1H), 7.04(m,1H), 3.6(m,2H), 1.1(m,1H), 0.5(m,2H), 0.3(m,2H)

10

20

30

40

【 0 2 2 4】

【化 1 0 2】

Cpd #	M+H	RT	NMR
232	326.30	2.20	
233	314.20	1.50	
234	298.20	1.80	
235	324.20	2.00	
236	294.20	1.80	
237	323.30	1.70	
238	392.20	2.60	
239	331.10	1.82	CDCl ₃ : 9.0(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.60(d, 1H), 4.8(m, 1H), 3.67(m, 1H), 1.3(m, 10H)
240	412.20	2.43	CDCl ₃ : 8.94(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.40(s, 1H), 4.27(m, 2H), 3.90(m, 2H), 2.76(m, 1H), 2.15(m, 2H), 1.95-1.78(m, 4H).
241	426.20	2.47	CDCl ₃ : 8.94(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.52(s, 1H), 3.80(m, 4H), 2.80-2.65(m, 1H), 2.68-2.45(m, 2H), 2.20-2.05(m, 2H), 1.95-1.78(m, 4H).
242	411.20	1.95	CDCl ₃ : 8.94(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.45(s, 1H), 4.0(m, 4H), 2.93(t, 2H), 2.75-2.65(m, 2H).
243	371.30	1.89	CDCl ₃ : 9.05(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.40(s, 1H), 3.9-3.7(m, 2H), 3.66-3.45(m, 2H), 2.67-2.48(m, 2H), 2.20-2.02(m, 1H), 1.0(d, 6H).
244	414.20	2.34	CDCl ₃ : 9.02(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.40(s, 1H), 3.88-3.7(m, 2H), 3.66-3.45(m, 2H), 2.67-2.50(m, 2H), 2.18-2.02(m, 1H), 0.95(d, 6H).
245	309.00	2.20	300MHz, DMSO-d ₆ : 12.4(s, 1H), 8.9(s, 1H), 8.8(s, 1H), 7.7(m, 1H), 7.66(s, 1H), 7.0(m, 1H), 5.93(m, 2H), 5.25(m, 4H), 水のピークによって覆い隠されるメチレン
246	339.00	2.60	300MHz, アセトン -d ₆ : 11.5(s, 1H), 8.8(s, 1H), 8.74(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.73(m, 1H), 7.08(m, 1H), 4.55(m, 1), 4.18(m, 1H), 3.1(m, 4H), 1.44(m, 4H), 0.9(m, 6H)
247	367.00	2.50	300MHz, DMCSO-d ₆ : 12.4(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.78(s, 1H), 7.(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.07(m, 1H), 4.55(m, 1H), 3.6(m, 2H), 2.6(m, 2H)
248	373.00	2.70	
249	311.00	2.10	300MHz; DMSO-d ₆ : 12.5(s, 1H), 8.92(m, 1H), 8.84(s, 1H), 7.75(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.01(m, 1H), 4.76(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.7(m, 2H), 1.56(m, 1H), 1.34(d, 3H), 1.28(d, 1.5H), 1.05(d, 1.5H)
250	393.00	2.80	
251	379.00	2.80	
252	381.00	2.70	300MHz-DMSO-d ₆ : 12.95(br s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.94(s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.22(m, 1H), 3.7(m, 2H), 3.4(m, 2H), 2.6(m, 2H), 1.8(m, 1H), 0.89(d, 6H)
253	240.00	1.75	(CDCl ₃ , 300 MHz) 10.19 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.80-7.44 (m, 3H), 6.92 (d, 1H)

10

20

30

40

【 0 2 2 5】

【化 1 0 3】

Cpd #	M+H	RT	NMR
254	328.0	2.50	(300 MHz, DMSO-d ₆) 12.37 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (s, 1 H), 7.70-7.22 (m, 4 H), 7.05 (s, 1 H), 5.59 (s, 2 H)

(実施例 8)

J A K 3 阻害アッセイ

以下に示すアッセイを使用して、J A K 3 を阻害する能力について化合物をスクリーニ

50

ングした。100 mMのHEPES (pH 7.4)、1 mMのDTT、10 mMのMgCl₂、25 mMのNaCl、および0.01%のBSAを含有するキナーゼ緩衝液中で反応を行った。アッセイにおける基質濃度は、5 μMのATP (200 μCi / μmol ATP) および1 μMのポリ (Glu)₄ Tyrであった。25 および1 nMのJAK3で反応を行った。

【0226】

96ウェルポリカーボネートプレートの各ウェルに、1.5 μlの候補JAK3阻害剤を、2 μMのポリ (Glu)₄ Tyrおよび10 μMのATPを含有する50 μlのキナーゼ緩衝液とともに添加した。その後、これを混合し、2 nMのJAK3酵素を含有する50 μlのキナーゼ緩衝液を添加して、反応を開始させた。室温 (25) で20分置いた後、やはり0.4 mMのATPを含有する50 μlの20%トリクロロ酢酸 (TCA) によって反応を停止させた。トムテック社製セルハーベスターを使用して、各ウェルの内容物をすべて96ウェルガラス繊維フィルタプレートに移した。洗浄後、60 μlのシンチレーション液を添加し、パーキンエルマー社製トップカウントで³³P取り込みを検出した。

10

【0227】

(実施例9)

JAK2阻害アッセイ

アッセイは、JAK-2酵素を使用したこと、最終ポリ (Glu)₄ Tyr濃度が15 μMであったこと、および最終ATP濃度が12 μMであったことを除き、実施例36において上述したようなものであった。

20

【0228】

表5および6は、いくつかの例示的な化合物の酵素阻害データ (K_i) を記載している。表5および6の化合物番号は、それぞれ表1および2に記載されている化合物に対応する。表5および6において、「A」は0.1 μM未満のK_iを表し、「B」は0.1から0.5 μMのK_iを表し、「C」は> 0.5 μMかつ5.0 μM未満のK_iを表し、「D」は> 5.0 μMのK_iを表す。

【0229】

【化104】

表5

30

Cpd#	JAK2	JAK3
1		A
2	B	B
3	B	B

Cpd#	JAK2	JAK3
4	C	B
5	B	B
6	A	B

Cpd#	JAK2	JAK3
7	A	A
8	A	B
9	A	A

【0230】

【化 1 0 5】

Cpd#	JAK2	JAK3
10	A	A
11	A	B
12	A	B
13	A	A
14	A	B
15	A	A
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	A	A
22	A	A
23	A	A
24	A	B
25	A	B
26	A	A
27	A	B
28	A	B
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	B
34	A	A
35	A	A
36	A	A
37	A	A
38	A	A
39	A	A
40	A	B
41	B	C
42	B	C
43	C	C
44	C	C
45	C	C
46	B	B
47	B	B
48	A	A
49	A	B
50	C	C
51	B	C
52	A	B
53	A	B
54	A	A

Cpd#	JAK2	JAK3
55	A	B
56	B	C
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	B
63	A	B
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	A	A
68	A	A
69	A	A
70	A	A
71	A	B
72	A	A
73	B	B
74	B	A
75	B	A
76	C	C
77	B	C
78	B	B
79	C	B
80	C	B
81	C	C
82	B	B
83	C	B
84	B	B
85	C	C
86	B	B
87	B	B
88	B	A
89	A	B
90	B	A
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	B	V
96	A	A
97	A	B
98	A	A
99	A	A

Cpd#	JAK2	JAK3
100	A	A
101	A	A
102	A	A
103	A	A
104	A	A
105	A	A
106	A	B
107	A	B
108	A	A
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	A
113	A	A
114	A	A
115	A	A
116	A	A
117	A	B
118	A	A
119	A	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	B
125	A	A
126	A	A
127	A	A
128	A	A
129	A	B
130	B	B
131	A	A
132	A	B
133	A	B
134	A	A
135	A	A
136	A	B
137	A	B
138	A	A
139	A	B
140	A	B
141	C	C
142	C	C
143	B	B
144	B	B

10

20

30

40

【 0 2 3 1】

【化 1 0 6】

Cpd#	JAK2	JAK3
145	B	B
146	B	B
147	B	C
148	A	B
149	A	B

Cpd#	JAK2	JAK3
150	A	B
151	A	B
152	A	B
153	B	B
154	B	B

Cpd#	JAK2	JAK3
155	A	B
156	A	B
157	A	B
158		

表 6

Cpd#	JAK2	JAK3
159	C	D
160	B	B
161	B	B
162	A	B
163	A	B
164	A	B
165	A	B
166	A	B
167	A	A
168	A	B
169	A	A
170	A	B
171	A	A
172	A	B
173	A	A
174	A	B
175	A	B
176	A	A
177	B	B
178	B	B
179	A	A
180	B	B
181	B	B
182	A	B
183	A	A
184	A	B
185	A	B
186	A	B
187	A	A
188	A	B
189	A	A
190	B	C
191	A	A

Cpd#	JAK2	JAK3
192	A	A
193	A	A
194	A	A
195	A	B
196	A	B
197	A	C
198	A	A
199	A	A
200	B	C
201	A	B
202	A	B
203	A	B
204	A	B
205	A	B
206	A	B
207	A	B
208	A	A
209	A	B
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	A	A
214	A	A
215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	B
219	B	C
220	A	B
221	C	C
222	A	A
223	A	A
224	A	B

Cpd#	JAK2	JAK3
225	A	A
226	A	A
227	A	A
228	A	A
229	A	B
230	A	B
231	A	A
232	A	B
233	A	C
234	A	C
235	A	A
236	A	B
237	A	A
238	A	B
239	A	B
240	A	A
241	A	B
242	A	A
243	A	A
244	A	B
245	A	B
246	A	B
247	B	C
248	A	B
249		
250	A	B
251	B	B
252	B	B
253	C	B
254		

10

20

30

本発明の多数の実施形態について記述したが、本発明の化合物および方法を利用するその他の実施形態を提供するために、本発明者らの基本的な実施例を変更してもよいことが明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として表した特定の実施形態によってではなく、添付の特許請求の範囲によって定義されるべきものであることが十分に理解されるであろう。

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008367A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04

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)
C07D

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, WPI Data, CHEM ABS 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.
E	WO 2007/070514 A (INCYTE CORP [US]; RODGERS JAMES D [US]; SHEPARD STACEY [US]; MADUSKUIE) 21 June 2007 (2007-06-21) claim 49	1-64
E	US 2007/135461 A1 (RODGERS JAMES D [US] ET AL) 14 June 2007 (2007-06-14) claim 49	1-64
P,X	WO 2006/101783 A2 (IRM LLC [US]; REN PINGDA [US]; GRAY NATHANAE L S [US]; WANG XIA [US]; Z) 28 September 2006 (2006-09-28) compounds with STN registry number: 911122-35-5 and 911122-31-1	1-64

-/-

☒ 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

28 August 2007

Date of mailing of the international search report

05/09/2007

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

Authorized officer

Bérillon, Laurent

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008367

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/65909 A (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 23 December 1999 (1999-12-23) claims 1,5	1-64
A	WO 2005/117909 A (EXELIXIS INC [US]; ANAND NEEL K [US]; BLAZEY CHARLES M EXELIXIS INC [U]) 15 December 2005 (2005-12-15) the whole document	1-64
A	WO 2004/072063 A (VERTEX PHARMA [US]; ARONOV ALEX [US]; HALE MICHAEL R [US]; MALTAIS FRA) 26 August 2004 (2004-08-26) compounds I-23 and I-24 from claim 7	1-64
A	WO 01/42246 A (PFIZER PROD INC [US]; BLUMENKOPF TODD ANDREW [US]; FLANAGAN MARK EDWAR) 14 June 2001 (2001-06-14) the whole document	1-64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/008367**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 55-64
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 55-64 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/008367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007070514	A	21-06-2007	NONE
US 2007135461	A1	14-06-2007	NONE
WO 2006101783	A2	28-09-2006	NONE
WO 9965909	A	23-12-1999	AP 1157 A 30-06-2003 AT 270673 T 15-07-2004 AU 758427 B2 20-03-2003 AU 4054599 A 05-01-2000 BG 65063 B1 31-01-2007 BG 105122 A 31-10-2001 BR 9912171 A 10-04-2001 CA 2335186 A1 23-12-1999 CN 1305479 A 25-07-2001 CZ 20004726 A3 13-03-2002 DE 69918552 D1 12-08-2004 DE 69918552 T2 04-11-2004 DK 1087971 T3 11-10-2004 EP 1087971 A1 04-04-2001 ES 2223172 T3 16-02-2005 HK 1036800 A1 27-02-2004 HR 20000886 A2 31-10-2001 HU 0103472 A2 28-02-2002 ID 27595 A 12-04-2001 IS 5721 A 21-11-2000 IS 5722 A 21-11-2000 JP 3497823 B2 16-02-2004 JP 2002518394 T 25-06-2002 MA 26653 A1 20-12-2004 NO 20006454 A 15-02-2001 NZ 508034 A 28-11-2003 OA 11571 A 01-07-2004 PL 345118 A1 03-12-2001 PT 1087971 T 29-10-2004 SK 18992000 A3 06-08-2002 TR 200003720 T2 21-03-2001 TW 542834 B 21-07-2003 UA 63013 C2 15-03-2001 ZA 9904003 A 18-12-2000
WO 2005117909	A	15-12-2005	AU 2005249380 A1 15-12-2005 CA 2563699 A1 15-12-2005 EP 1750727 A2 14-02-2007
WO 2004072063	A	26-08-2004	AU 2004212421 A1 26-08-2004 CA 2515132 A1 26-08-2004 EP 1611125 A1 04-01-2006 JP 2006518381 T 10-08-2006 US 2004214928 A1 28-10-2004
WO 0142246	A	14-06-2001	AR 026534 A1 12-02-2003 AT 257157 T 15-01-2004 AU 777911 B2 04-11-2004 AU 1295001 A 18-06-2001 BG 106855 A 29-12-2002 BR 0016263 A 13-08-2002 CA 2393640 A1 14-06-2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/008367

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0142246	A	CN 1409712 A	09-04-2003
		CZ 20021846 A3	18-06-2003
		DE 60007552 D1	05-02-2004
		DE 60007552 T2	23-09-2004
		DK 1235830 T3	29-03-2004
		EE 200200304 A	16-06-2003
		EP 1235830 A2	04-09-2002
		ES 2208433 T3	16-06-2004
		HK 1051195 A1	29-07-2005
		HR 20020509 A2	31-08-2004
		HU 0203503 A2	28-02-2003
		IS 6383 A	14-05-2002
		JP 2003516405 T	13-05-2003
		MA 26851 A1	20-12-2004
		MX PA02005675 A	02-09-2002
		NO 20022738 A	07-06-2002
		NZ 518884 A	27-02-2004
		NZ 528905 A	24-03-2005
		OA 12118 A	04-05-2006
		PL 355907 A1	31-05-2004
		PT 1235830 T	30-04-2004
		SK 7562002 A3	05-08-2003
		TR 200201498 T2	21-01-2003
		TR 200400105 T4	23-02-2004
		TW 248935 B	11-02-2006
		TW 264305 B	21-10-2006
		UA 72290 C2	16-09-2002
		ZA 200204535 A	29-09-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 41/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 41/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
	A 6 1 P 17/06	

(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,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,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

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 レーデボーア, マーク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 0, アクトン, フォークナー ヒル ロード
3 6

(72)発明者 メッサーズミス, デイビッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4, サマービル, ハーバート ストリート 1
6

(72)発明者 マルター, フランソワ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 7 6, テュークスベリー, ランドルフ ドライブ
2 4

(72)発明者 カオ, ホワイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 3, リンカーン, サニーサイド レーン 2 5

(72)発明者 ワン, ティアンシェン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 4 2, コンコード, ダンバー ウェイ 2

(72)発明者 カオ, チンロン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 6 5, ニュートン, マディソン アベニュー 4
5

(72)発明者 ダフィー, ジョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 5 3 2, ノースバラ, キャリッジ ヒル ロード
1 7 5

- (72)発明者 マルティネス - ボテラ , ガブリエル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 2 , ウェスト ロックスベリー , ワシントン
ストリート 5 2 9 1
- (72)発明者 フォースター , コーネリア
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 0 3 0 7 6 , ペラム , ナンシー アベニュー 8
- (72)発明者 マローン , バレリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5 , メドフォード , プリンストン ストリート
1 2 8
- (72)発明者 ワナメイカー , マリオン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 5 , ストウ , ハーバード ロード 3 7 5
- (72)発明者 サリトゥロ , フランチェスコ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 5 2 , マールボロ , ベーカー ドライブ 2 5
- (72)発明者 ピアース , アルバート
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8 , ケンブリッジ , ハーバード ストリート
2 9 5 , エーピーティー 3 0 8
- (72)発明者 ファーマー , ルーク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 3 5 , フォクスバロ , ホー レーン 1 9

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF10 GG01 HH02 HH03 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA03 MA04 MA05 MA13 MA17
MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA43 MA52 MA56
MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 ZA02 ZA15 ZA16 ZA18 ZA36
ZA59 ZA89 ZA96 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB27 ZC02 ZC35