

(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2009-524678

(P2009-524678A)

(43) 公表日 平成21年7月2日 (2009. 7. 2)

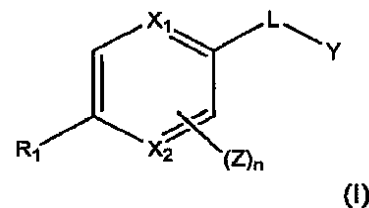
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 263/34 (2006. 01)	C O 7 D 263/34	4 C O 2 3
C 0 7 D 333/38 (2006. 01)	C O 7 D 333/38 C S P	4 C O 3 3
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 3 7
A 6 1 P 37/00 (2006. 01)	A 6 1 P 37/00	4 C O 5 6
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	4 C O 6 3
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 183 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-552424 (P2008-552424)	(71) 出願人	504151848
(86) (22) 出願日	平成19年1月25日 (2007. 1. 25)		シンタ ファーマシューティカルズ コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成20年9月22日 (2008. 9. 22)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン ハートウェル アベニュー 4 5
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/002129	(74) 代理人	100114775
(87) 国際公開番号	W02007/087429		弁理士 高岡 亮一
(87) 国際公開日	平成19年8月2日 (2007. 8. 2)	(74) 代理人	100122426
(31) 優先権主張番号	60/761, 931		弁理士 加藤 清志
(32) 優先日	平成18年1月25日 (2006. 1. 25)	(72) 発明者	ジャン, ジュン
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 2 0 6 2, ノーウッド, エイ 2 0 2, セントラル ストリート 2 1 1
(31) 優先権主張番号	60/762, 015		
(32) 優先日	平成18年1月25日 (2006. 1. 25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症及び免疫関連用途のためのフェニル及びピリジル化合物

(57) 【要約】

本発明は、構造式 (I) の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで、 R_1 、 X_1 、 X_2 、 Y 、 Z 、 L 、及び n は、本明細書で定義される。この化合物は、免疫抑制剤として、並びに、炎症状態、アレルギー性疾患、及び免疫疾患の治療と予防に有用である。



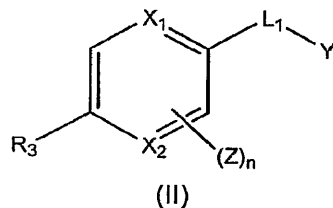
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

免疫細胞の活性化を阻害する方法であって、構造式 (II) の化合物：

【化 1】

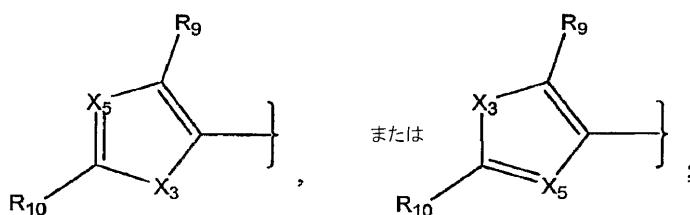


10

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R₃ は：

【化 2】



20

から成る群より選択され；

X₁ 及び X₂ は、CH、CZ、又はNだが、ただし、X₁ 又は X₂ の少なくとも一方は CH 又は CZ であり；

X₃ は、O 又は S であり；

X₅ は、CH 又は N であり；

L₁ は、-NRC(R)₂-, -C(R)₂NR-, -C(O)-, -NR-C(O)-, -C(O)-NR-, -C(S)-, -C(NR₈)-, -NR-C(S)-, -C(S)-NR-, -NR-C(NR₈)-, -C(NR₈)-NR-, -NRC(O)NR-, -NRC(S)NR-, -NRC(NR₈)NR-, -S(O)₂NR-, -NRS(O)₂NR-, -NRC(R)₂NR-, -CR=CR-, -C≡C-, -N=CR-, -CR=N-, -NR-N=CR-, 又は -CR=N-NR- から成る群より選択されるリンカーであり；

30

Y は、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R は、H 又は低級アルキルであり；

R₉ は、ハロ、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

40

R₁₀ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)S

50

R_5 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；及び n は、0、1、又は2である、方法。

【請求項2】

対象中の免疫細胞の活性化を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

L_1 が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

n が0である、請求項3に記載の方法。

【請求項6】

X_1 及び X_2 がいずれもCHである、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

X_1 がN、 X_2 がCHである、請求項3に記載の方法。

【請求項8】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソキオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換され

10

20

30

40

50

ていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいブリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2 , 3] ピリミジル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3 , 4] ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される、請求項 3 に記載の方法。

10

【請求項 9】

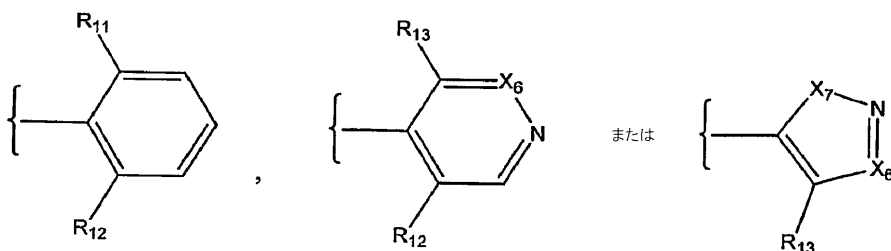
Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサ

20

【請求項 10】

Y が：

【化 3】



30

から成る群より選択され；

X₆ は、CH 又は N であり；

X₇ は、O 又は S であり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H 又は置換基である、

請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

40

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

R₉ が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R₁₀ が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(

50

O) OR_5 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、又は $-S(O)_pNR_6R_7$ である、

請求項 3 に記載の方法。

【請求項 13】

R_9 が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R_{10} が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

10

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

X_3 が O であり、 X_5 が CH である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

X_3 が S であり、 X_5 が CH である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

X_3 が O であり、 X_5 が N である、請求項 13 に記載の方法。

20

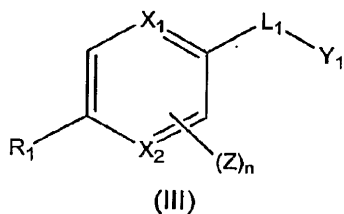
【請求項 17】

X_3 が S であり、 X_5 が N である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 18】

免疫細胞の活性化を阻害する方法であって、構造式 (III) の化合物：

【化 4】

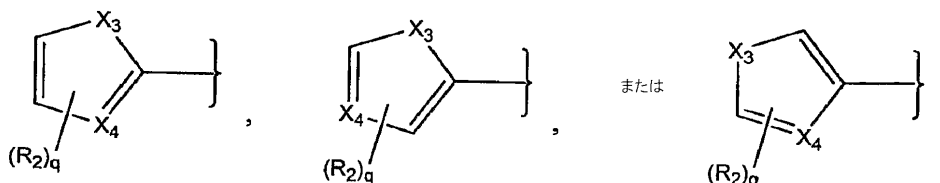


30

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

【化 5】



40

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_4 は、CH、 CR_2 、又はNであり；

R_2 は、置換基であり；

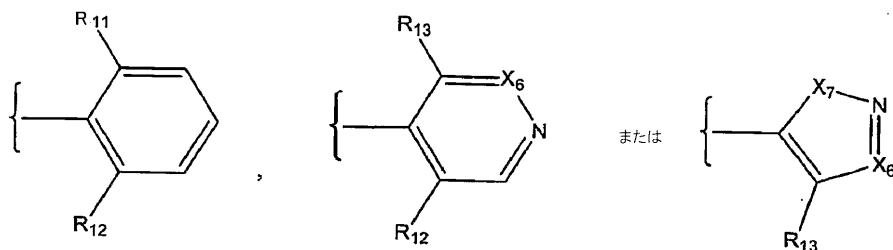
L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C$

50

(S) - NR -、- NR - C (NR₈) -、- C (NR₈) - NR -、- NRC (O) NR -、- NRC (S) NR -、- NRC (NR₈) NR -、- S (O)₂ NR -、- NR S (O)₂ -、- NRS (O)₂ NR -、- NRC (R)₂ NR -、- CR = CR -、- C ≡ C -、- N = CR -、- CR = N -、- NR - N = CR -、又は - CR = N - NR - から成る群より選択されるリンカーであり；

Y₁ は：

【化 6】



10

から成る群より選択され；

X₆ は、CH又はNであり；

X₇ は、O又はSであり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であるが、ただし、L₁ が - NRS (O)₂ - の場合は、R₁₁ 及び R₁₂ は、同時にハロにはならず；

20

R₁₃ は、H又は置換基であり；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R は、H又は低級アルキルであり；

R₈ は、存在する各々の場合は、独立して、- H、ハロ、アルキル、- OR₅、- NR₆ R₇、- C (O) R₅、- C (O) OR₅、又は - C (O) NR₆ R₇ であり；

R₅ は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

30

R₆ 及び R₇ は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

40

q は 0、1、又は 2 であり；及び

n は 0、1、又は 2 である、方法。

【請求項 19】

対象中の免疫細胞の活性化を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

L₁ が、- NHCH₂ -、- CH₂NH -、- C (O) -、- NH - C (O) -、- C (O) - NH -、- C (S) -、- NH - C (S) -、- C (S) - NH -、- NHC (O) NH -、- NHC (S) NH -、- S (O)₂NH -、- NHS (O)₂ -、- CH

50

=CH-、-NH-N=CH-、又は-CH=N-NH-から成る群より選択されるリンカーである、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

L₁が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は-CH₂NH-である、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

nが0である、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

X₁及びX₂の両方がCHである、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

X₁がNであり、X₂がCHである、請求項20に記載の方法。

【請求項25】

X₃がOであり、X₄がCH又はCR₂である、請求項20に記載の方法。

【請求項26】

X₃がSであり、X₄がCH又はCR₂である、請求項20に記載の方法。

【請求項27】

X₃がOであり、X₄がNである、請求項20に記載の方法。

【請求項28】

X₃がSであり、X₄がNである、請求項20に記載の方法。

【請求項29】

R₂が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは-P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)SR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)SR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)R₅、-SC(S)OR₅、-SC(S)SR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-OC(NR₈)R₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OS(O)_pR₅、-NR₅S(O)_pR₅、-OP(O)(OR₅)₂、又は-OP(S)(OR₅)₂、から成る群より選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項30】

R₂が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジ

10

20

30

40

50

アゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される１種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項 20 に記載の方法。

10

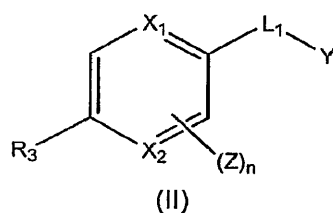
【請求項 32】

前記対象がヒトである、請求項 2 又は請求項 19 に記載の方法。

【請求項 33】

細胞内でのサイトカインの産生を阻害する方法であって、構造式 (II) の化合物：

【化 7】

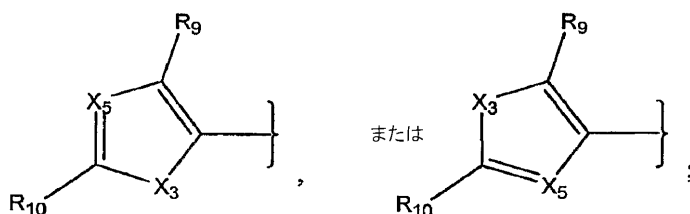


20

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R_3 は：

【化 8】



30

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_5 は、CH又はNであり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

40

Yは、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_9 は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアル

50

キル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_{10} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；及び、 n は、0、1、又は2である、方法。

【請求項34】

対象中のサイトカインの産生を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

L_1 が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

n が0である、請求項35に記載の方法。

【請求項38】

X_1 及び X_2 がいずれもCHである、請求項35に記載の方法。

【請求項39】

10

20

30

40

50

X_1 が N、 X_2 が CH である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 40】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される、請求項 35 に記載の方法。

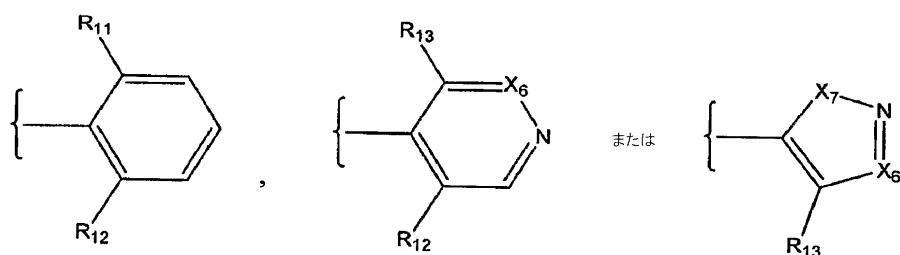
【請求項 41】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

Y が：

【化 9】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH 又は N であり；

X_7 は、O 又は S であり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であり；及び、

R_{13} は、H 又は置換基である、

請求項 41 に記載の方法。

【請求項 4 3】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

R_9 が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R_{10} が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、又は $-S(O)_pNR_6R_7$ である、

請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 5】

R_9 が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R_{10} が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

X_3 が O であり、 X_5 が CH である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

X_3 が S であり、 X_5 が CH である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 8】

X_3 が O であり、 X_5 が N である、請求項 4 5 に記載の方法。

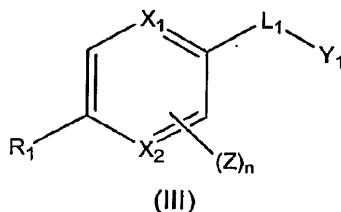
【請求項 4 9】

X_3 が S であり、 X_5 が N である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 0】

細胞内でのサイトカインの産生を阻害する方法であって、構造式 (III) の化合物：

【化 1 0】



又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

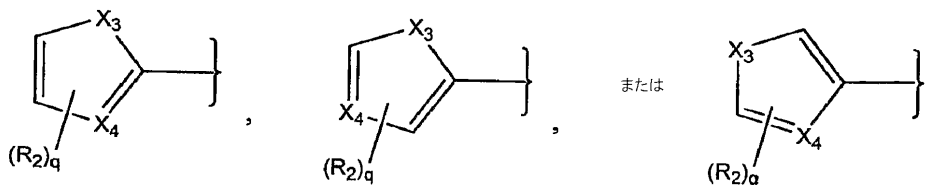
10

20

30

40

【化 1 1】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

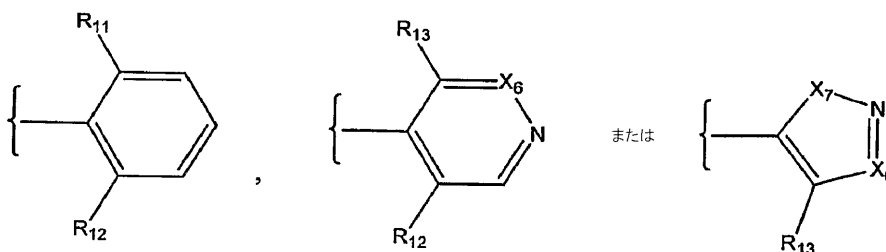
X_4 は、CH、 CR_2 、又はNであり；

R_2 は、置換基であり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Y_1 は：

【化 1 2】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が $-NRS(O)_2-$ の場合は、 R_{11} 及び R_{12} は、同時にハロにはならず；

R_{13} は、H又は置換基であり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6$ 、 R_7 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロ

10

20

30

40

50

アルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

q は 0、1、又は 2 であり；及び

n は 0、1、又は 2 である、方法。

【請求項 51】

対象中のサイトカインの産生を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項 50 に記載の方法。

10

【請求項 52】

L₁ が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、又は -CH=N-NH- から成る群より選択されるリンカーである、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

L₁ が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は -CH₂NH- である、請求項 52 に記載の方法。

20

【請求項 54】

n が 0 である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 55】

X₁ 及び X₂ の両方が CH である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 56】

X₁ が N であり、X₂ が CH である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 57】

X₃ が O であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 58】

X₃ が S であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 59】

X₃ が O であり、X₄ が N である、請求項 52 に記載の方法。

30

【請求項 60】

X₃ が S であり、X₄ が N である、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 61】

R₂ が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは -P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅

40

50

$_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、又は $-OP(S)(OR_5)_2$ 、から成る群より選択される、請求項52に記載の方法。

【請求項62】

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項61に記載の方法。

【請求項63】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項52に記載の方法。

【請求項64】

前記対象がヒトである、請求項34又は請求項51に記載の方法。

【請求項65】

前記サイトカインが、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF- γ 、TNF- α 、及びこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項64に記載の方法。

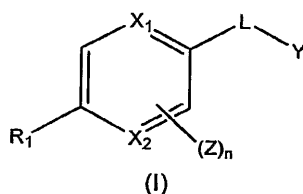
【請求項66】

前記サイトカインがIL-2である、請求項65に記載の方法。

【請求項67】

細胞内の、免疫細胞の活性化に参与するイオンチャネルを調節する方法であって、構造式(I)の化合物：

【化13】



又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

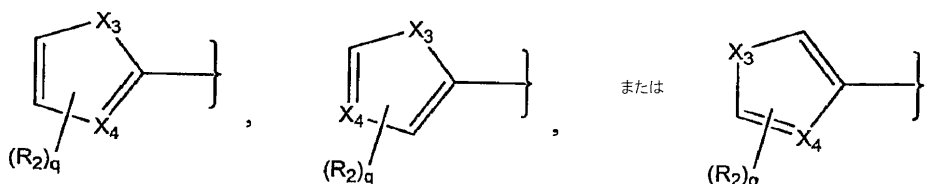
10

20

30

40

【化 1 4】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は CH、CZ、又は N だが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方は CH 又は CZ であり；

X_3 は O 又は S であり；

X_4 は CH、 CR_2 、又は N であり；

R_2 は置換基であり；

L は、 $-NR_5CR^aR^b-$ 、 $-CR^aR^bNR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR_5-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR_5-$ 、 $-NR_5C(O)NR_5-$ 、 $-NR_5C(S)NR_5-$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_5-$ 、 $-S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5S(O)_2-$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5CR^aR^bNR_5-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR^a-$ 、 $-CR^a=N-$ 、 $-NR_5-N=CR^a-$ 、又は $-CR^a=N-NR_5-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Y は、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R^a 及び R^b は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、又は $-OC(NR_8)SR_5$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール

10

20

30

40

50

、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R₆ 及び R₇ は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R₈ は、存在する各々の場合は、独立して、- H、ハロ、アルキル、- OR₅、- NR₆ R₇、- C(O) R₅、- C(O) OR₅、又は - C(O) NR₆ R₇ であり；

q は 0、1、又は 2 であり；及び

n は 0、1、又は 2 である、方法。

【請求項 68】

前記イオンチャネルは、対象内であって、前記化合物を前記対象へ投与することによって調節される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

L₁ が、- NHCH₂ -、- CH₂NH -、- C(O) -、- NH - C(O) -、- C(O) - NH -、- C(S) -、- NH - C(S) -、- C(S) - NH -、- NHC(O) NH -、- NHC(S) NH -、- S(O)₂NH -、- NHS(O)₂ -、- CH=CH -、- NH - N=CH -、又は - CH=N - NH - から成る群より選択されるリンカーである、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 70】

L₁ が、- NH - C(O) -、- C(O) - NH -、- NHCH₂ -、又は - CH₂NH - である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

n が 0 である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 72】

X₁ 及び X₂ がいずれも CH である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 73】

X₁ が N、X₂ が CH である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 74】

X₃ が O、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 75】

X₃ が S、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 76】

X₃ が O、X₄ が N である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 77】

X₃ が S、X₄ が N である、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 78】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換され

10

20

30

40

50

ていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいブリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2 , 3] ピリミジル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3 , 4] ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される、請求項 6 9 に記載の方法。

10

【請求項 7 9】

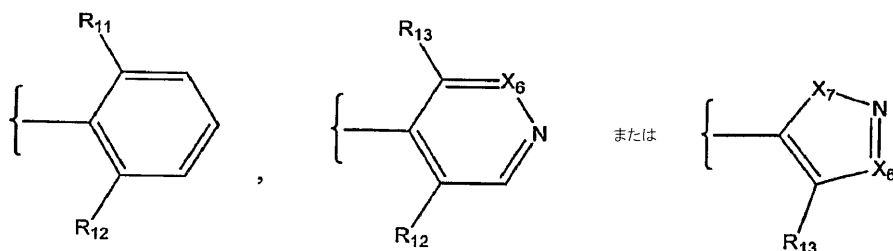
Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサ

20

【請求項 8 0】

Y が：

【化 1 5】



30

から成る群より選択され；

X₆ は、CH 又は N であり；

X₇ は、O 又は S であり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H 又は置換基である、

請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

40

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項 8 0 に記載の方法。

【請求項 8 2】

R₂ が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換さ

50

れていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、若しくは $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、又は $-OP(S)(OR_5)_2$ 、から成る群より選択される、請求項 6 9 に記載の方法。

10

【請求項 83】

20

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 8 2 に記載の方法。

30

【請求項 84】

前記対象がヒトである、請求項 6 8 に記載の方法。

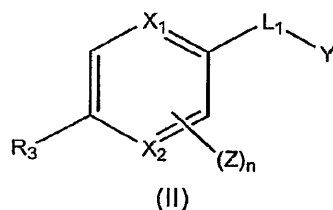
【請求項 85】

前記イオンチャネルが、 Ca^{2+} 遊離活性化 Ca^{2+} チャネル (CRAC) である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 86】

抗原に反応することによる T 細胞及び／又は B 細胞の増殖を阻害する方法であって、構造式 (II) の化合物：

【化 16】

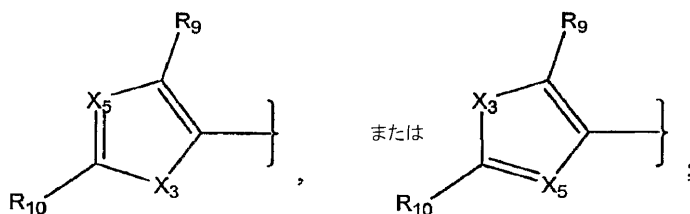


40

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R_3 は：

【化 17】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_5 は、CH又はNであり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Yは、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_9 は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_{10} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキ

10

20

30

40

50

ニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R₈ は、存在する各々の場合は、独立して、-H、ハロ、アルキル、-OR₅、-NR₆、R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、又は-C(O)NR₆R₇であり；及び、nは、0、1、又は2である、方法。

【請求項 87】

10

対象中のT細胞及び／又はB細胞の増殖を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項 86 に記載の方法。

【請求項 88】

L₁ が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、又は-CH=N-NH-から成る群より選択されるリンカーである、請求項 87 に記載の方法。

【請求項 89】

L₁ が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は-CH₂NH-である、請求項 88 に記載の方法。

20

【請求項 90】

nが0である、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 91】

X₁ 及び X₂ がいずれもCHである、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 92】

X₁ がN、X₂ がCHである、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 93】

Yが、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ[2, 3]ピリミジニル、任意に置換されていてもよいピ

30

40

50

リドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3 , 4] ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される、請求項 8 8 に記載の方法。

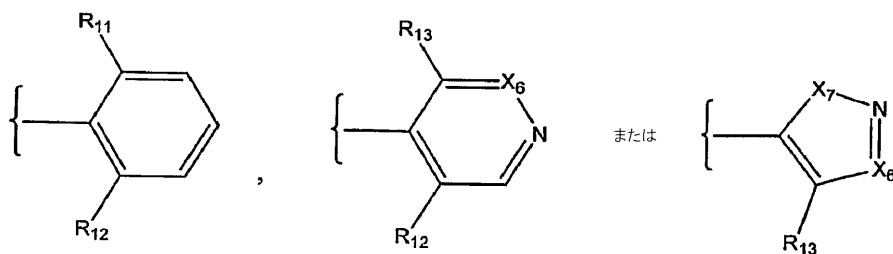
【請求項 9 4】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

Y が：

【化 1 8】



10

から成る群より選択され；

X₆ は、CH 又は N であり；

X₇ は、O 又は S であり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H 又は置換基である、

請求項 9 4 に記載の方法。

20

【請求項 9 6】

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項 9 5 に記載の方法。

30

【請求項 9 7】

R₉ が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R₁₀ が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、- C (O) N R₆ R₇、- C (O) R₅、- C (O) O R₅、- C (N R₈) N R₆ R₇、- S (O)_p R₅、又は - S (O)_p N R₆ R₇ である、

請求項 8 8 に記載の方法。

40

【請求項 9 8】

R₉ が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R₁₀ が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、- C (O) N (R₁₉)₂、- C (O) R₂₀、- C (O) O R₂₀ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R₁₉ 及び R₂₀ が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

50

請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

X_3 が O であり、 X_5 が CH である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

X_3 が S であり、 X_5 が CH である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 101】

X_3 が O であり、 X_5 が N である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 102】

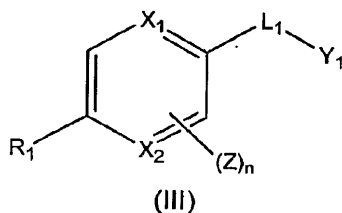
X_3 が S であり、 X_5 が N である、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 103】

10

抗原に反応することによる T 細胞及び／又は B 細胞の増殖を阻害する方法であって、構造式 (III) の化合物：

【化 19】

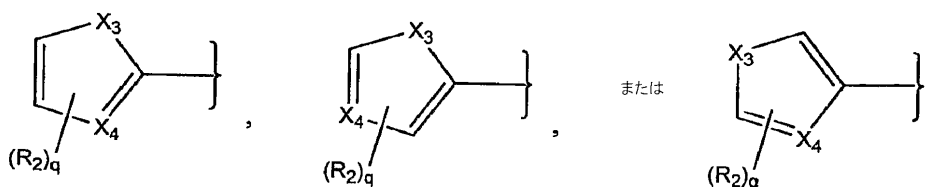


20

又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

【化 20】



30

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又は N だが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方は CH 又は CZ であり；

X_3 は、O 又は S であり；

X_4 は、CH、 CR_2 、又は N であり；

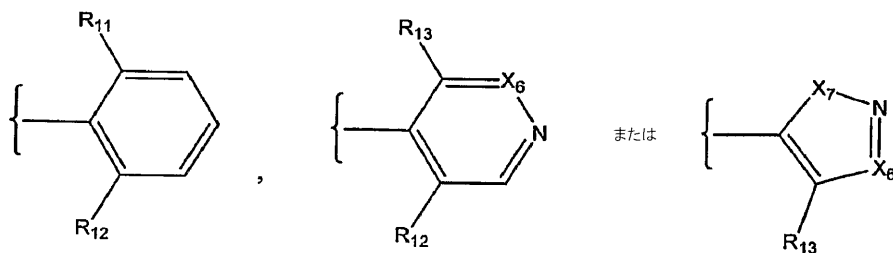
R_2 は、置換基であり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

40

Y_1 は：

【化 2 1】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が - NRS (O)
2 - の場合は、 R_{11} 及び R_{12} は、同時にハロにはならず；

R_{13} は、H又は置換基であり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級
アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択さ
れ；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、- H、ハロ、アルキル、- OR₅、- NR
6 R_7 、- C(O)R₅、- C(O)OR₅、又は- C(O)NR₆R₇であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル
、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任
意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニ
ル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリー
ル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラ
ルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよい
アルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアル
キニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシ
クロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されてい
てもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されて
いてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであ
るか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシ
クリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

qは0、1、又は2であり；及び

nは0、1、又は2である、方法。

【請求項 104】

対象中のT細胞及び／又はB細胞の増殖を、前記化合物を前記対象へ投与することによ
って阻害する、請求項 103に記載の方法。

【請求項 105】

L_1 が、- NHCH₂-、- CH₂NH-、- C(O)-、- NH-C(O)-、- C
(O)-NH-、- C(S)-、- NH-C(S)-、- C(S)-NH-、- NHC
(O)NH-、- NHC(S)NH-、- S(O)₂NH-、- NHS(O)₂-、- CH
=CH-、- NH-N=CH-、又は- CH=N-NH-から成る群より選択されるリン
カーである、請求項 104に記載の方法。

【請求項 106】

L_1 が、- NH-C(O)-、- C(O)-NH-、- NHCH₂-、又は- CH₂N
H-である、請求項 105に記載の方法。

【請求項 107】

nが0である、請求項 105に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 108】

X_1 及び X_2 の両方が CH である、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 109】

X_1 が N であり、 X_2 が CH である、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 110】

X_3 が O であり、 X_4 が CH 又は CR₂ である、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 111】

X_3 が S であり、 X_4 が CH 又は CR₂ である、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 112】

X_3 が O であり、 X_4 が N である、請求項 105 に記載の方法。

10

【請求項 113】

X_3 が S であり、 X_4 が N である、請求項 105 に記載の方法。

【請求項 114】

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは -P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)SR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)SR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)R₅、-SC(S)OR₅、-SC(S)SR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-OC(NR₈)R₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OS(O)_pR₅、-NR₅S(O)_pR₅、-OP(O)(OR₅)₂、又は -OP(S)(OR₅)₂、から成る群より選択される、請求項 105 に記載の方法。

20

30

【請求項 115】

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

40

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 114 に記載の方法。

【請求項 116】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアル

50

キル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項 105 に記載の方法。

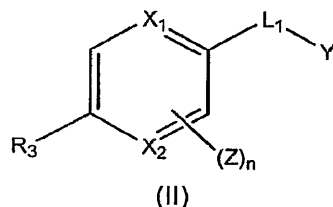
【請求項 117】

前記対象がヒトである、請求項 87 又は請求項 104 に記載の方法。

【請求項 118】

免疫疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式 (II) の化合物：

【化 22】

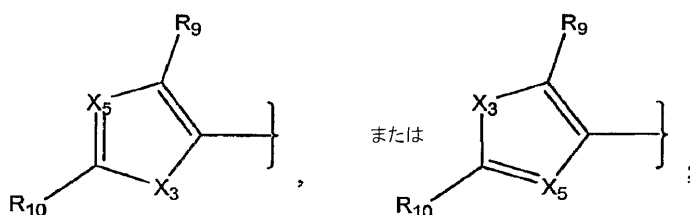


10

又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記対象へ投与することを含み、ここで：

R_3 は：

【化 23】



20

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_5 は、CH又はNであり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

30

Yは、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

40

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_9 は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルであり；

R_{10} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケ

50

ニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

10

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

20

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；及び、 n は、0、1、又は2である、方法。

【請求項119】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項118に記載の方法。

30

【請求項120】

L_1 が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である、請求項119に記載の方法。

【請求項121】

n が0である、請求項119に記載の方法。

【請求項122】

X_1 及び X_2 がいずれもCHである、請求項119に記載の方法。

40

【請求項123】

X_1 がN、 X_2 がCHである、請求項119に記載の方法。

【請求項124】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換さ

50

れていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2 , 3] ピリミジル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3 , 4] ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される、請求項 1 1 9 に記載の方法。

10

【請求項 1 2 5】

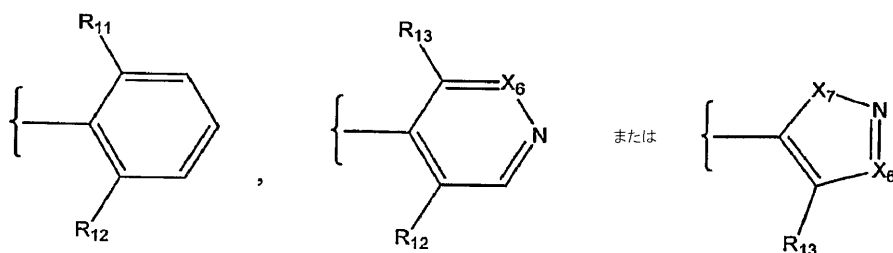
Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項 1 2 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 2 6】

Y が：

【化 2 4】



30

から成る群より選択され；

X₆ は、CH又はNであり；

X₇ は、O又はSであり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H又は置換基である、

請求項 1 2 5 に記載の方法。

40

【請求項 1 2 7】

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項 1 2 6 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

R₉ が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリアルであり；及び、

50

R_{10} が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、又は $-S(O)_pNR_6R_7$ である、

請求項 119 に記載の方法。

【請求項 129】

R_9 が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R_{10} が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

請求項 128 に記載の方法。

【請求項 130】

X_3 が O であり、 X_5 が CH である、請求項 119 に記載の方法。

【請求項 131】

X_3 が S であり、 X_5 が CH である、請求項 119 に記載の方法。

【請求項 132】

X_3 が O であり、 X_5 が N である、請求項 119 に記載の方法。

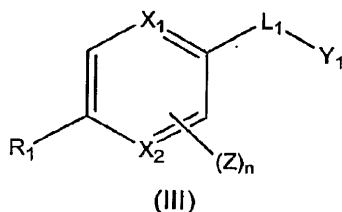
【請求項 133】

X_3 が S であり、 X_5 が N である、請求項 119 に記載の方法。

【請求項 134】

免疫疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式 (III) の化合物：

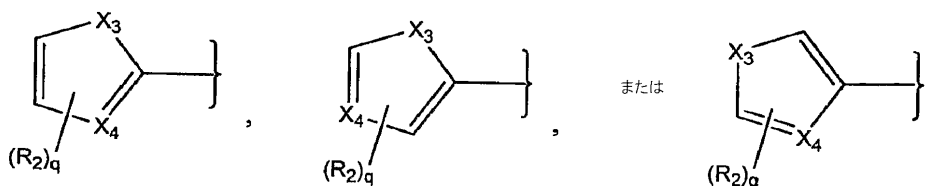
【化 25】



又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記対象へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

【化 26】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方は CH 又は CZ であり；

X_3 は、O 又は S であり；

X_4 は、CH、 CR_2 、又は N であり；

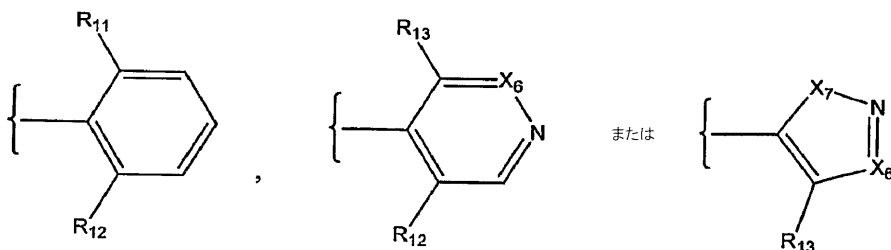
R_2 は、置換基であり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Y_1 は：

【化 2 7】

10



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

20

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が $-NRS(O)_2-$ の場合は、 R_{11} 及び R_{12} は、同時にハロにはならず；

R_{13} は、H又は置換基であり；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R は、H又は低級アルキルであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6$ 、 R_7 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

30

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

40

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

q は 0、1、又は 2 であり；及び

n は 0、1、又は 2 である、方法。

【請求項 1 3 5】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリン

50

カーである、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

L_1 が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

n が 0 である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

X_1 及び X_2 の両方が CH である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

X_1 が N であり、 X_2 が CH である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

10

【請求項 1 4 0】

X_3 が O であり、 X_4 が CH 又は CR_2 である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

X_3 が S であり、 X_4 が CH 又は CR_2 である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

X_3 が O であり、 X_4 が N である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

X_3 が S であり、 X_4 が N である、請求項 1 3 5 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、若しくは $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、又は $-OP(S)(OR_5)_2$ 、から成る群より選択される、請求項 1 3 5 に記載の方法。

20

30

40

【請求項 1 4 5】

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、

50

ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 144 に記載の方法。

【請求項 146】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項 135 に記載の方法。

【請求項 147】

前記対象がヒトである、請求項 118 又は請求項 134 に記載の方法。

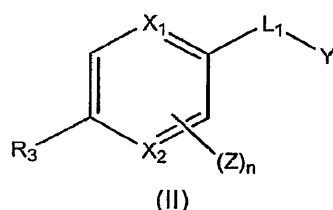
【請求項 148】

前記疾患が、多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン - バレー症、自己免疫性ぶどう膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症などの血管炎、ベーチェット病、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1 型又は免疫媒介性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎、及びシェーグレン症候群、から成る群より選択される、請求項 118 又は請求項 134 に記載の方法。

【請求項 149】

炎症性疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式 (II) の化合物：

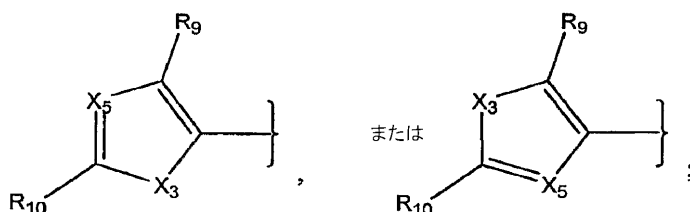
【化 28】



又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記対象へ投与することを含み、ここで：

R_3 は：

【化 29】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_5 は、CH又はNであり；

L_1 は、 $-NRC(R)_{2-}$ 、 $-C(R)_{2-}NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_{2-}NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-$

$C \equiv C -$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Yは、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R₉は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R₁₀は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

R₅は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R₆及びR₇は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆及びR₇は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R₈は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；及び、nは、0、1、又は2である、方法。

【請求項150】

L₁が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項149に記載の方法。

【請求項151】

L₁が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2N$

10

20

30

40

50

H - である、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

n が 0 である、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

X₁ 及び X₂ がいずれも CH である、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

X₁ が N、X₂ が CH である、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2 , 3] ピリミジニル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3 , 4] ピリミジニル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される、請求項 1 5 0 に記載の方法。

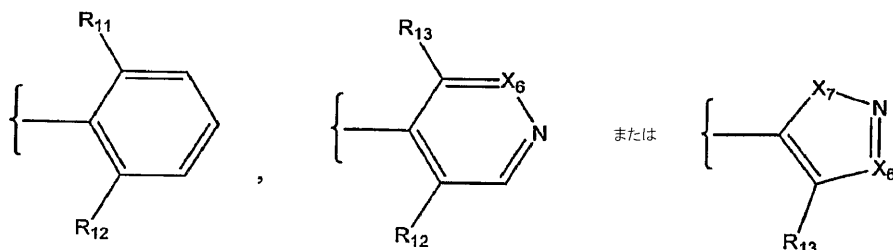
【請求項 1 5 6】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項 1 5 5 に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

Y が：

【化 3 0】



から成る群より選択され；

10

20

30

40

50

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であり；及び、

R_{13} は、H又は置換基である、

請求項156に記載の方法。

【請求項158】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項157に記載の方法。

【請求項159】

R_9 が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R_{10} が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、又は $-S(O)_pNR_6R_7$ である、

請求項150に記載の方法。

【請求項160】

R_9 が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R_{10} が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

請求項159に記載の方法。

【請求項161】

X_3 がOであり、 X_5 がCHである、請求項160に記載の方法。

【請求項162】

X_3 がSであり、 X_5 がCHである、請求項160に記載の方法。

【請求項163】

X_3 がOであり、 X_5 がNである、請求項160に記載の方法。

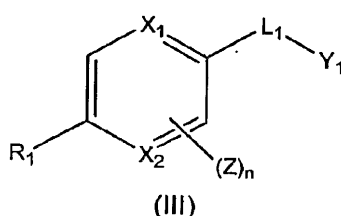
【請求項164】

X_3 がSであり、 X_5 がNである、請求項160に記載の方法。

【請求項165】

炎症性疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式(III)の化合物：

【化31】



10

20

30

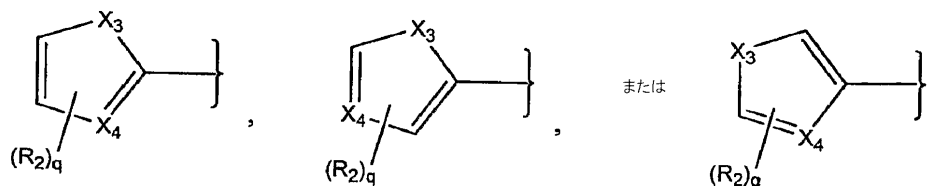
40

50

又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記対象へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

【化 3 2】



10

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_4 は、CH、CR₂、又はNであり；

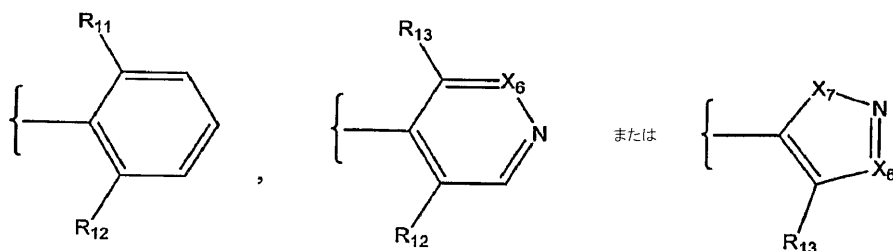
R_2 は、置換基であり；

L_1 は、-NRC(R)₂-、-C(R)₂NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-C(S)-、-C(NR₈)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR₈)-、-C(NR₈)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR₈)NR-、-S(O)₂NR-、-NR
S(O)₂-、-NRS(O)₂NR-、-NRC(R)₂NR-、-CR=CR-、-
C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-、又は-CR=N-NR-
から成る群より選択されるリンカーであり；

20

Y_1 は：

【化 3 3】



30

から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が -NRS(O)₂- の場合は、 R_{11} 及び R_{12} は、同時にハロにはならず；

R_{13} は、H又は置換基であり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

40

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、-H、ハロ、アルキル、-OR₅、-NR₆
 R_7 、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、又は-C(O)NR₆R₇であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

50

R₆ 及び R₇ は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

q は 0、1、又は 2 であり；及び

n は 0、1、又は 2 である、方法。

10

【請求項 166】

L₁ が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、又は -CH=N-NH- から成る群より選択されるリンカーである、請求項 165 に記載の方法。

【請求項 167】

L₁ が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は -CH₂NH- である、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 168】

n が 0 である、請求項 166 に記載の方法。

20

【請求項 169】

X₁ 及び X₂ の両方が CH である、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 170】

X₁ が N であり、X₂ が CH である、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 171】

X₃ が O であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 172】

X₃ が S であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 173】

X₃ が O であり、X₄ が N である、請求項 166 に記載の方法。

30

【請求項 174】

X₃ が S であり、X₄ が N である、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 175】

R₂ が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは -P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR

40

50

$_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、又は $-OP(S)(OR_5)_2$ 、から成る群より選択される、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 176】

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 175 に記載の方法。

【請求項 177】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項 166 に記載の方法。

【請求項 178】

前記対象がヒトである、請求項 149 又は請求項 165 に記載の方法。

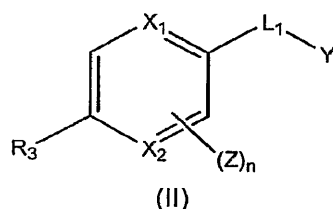
【請求項 179】

前記疾患が、移植片拒絶反応、皮膚移植片拒絶反応、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、骨吸収の増加を伴う骨疾患；炎症性腸疾患、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群 (Barrett's syndrome)、クローン病；喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性気道疾患；角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ぶどう膜炎、交感神経性眼炎、眼内炎；歯肉炎、歯周炎；結核；ハンセン病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、ネフローゼ；硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、エイズ関連神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ウイルス性若しくは自己免疫性脳炎；自己免疫疾患、免疫複合体血管炎、全身性ループス及びエリテマトーデス；全身性ループスエリテマトーデス (SLE)；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、粥状動脈硬化、子癇前症；慢性肝不全、脳及び脊髄外傷、並びに癌、より選択される、請求項 149 又は請求項 165 に記載の方法。

【請求項 180】

免疫システムの抑制を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式 (II) の化合物：

【化 34】

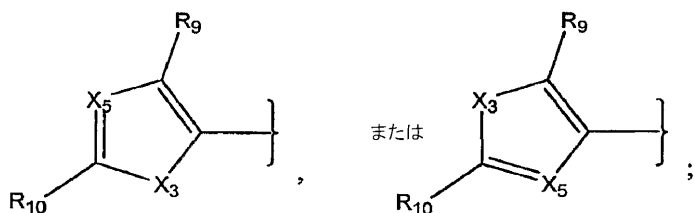


又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記

対象へ投与することを含み、ここで：

R_3 は：

【化 3 5】



から成る群より選択され；

10

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_5 は、CH又はNであり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

20

Yは、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_9 は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

30

R_{10} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

40

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

50

R₆ 及び R₇ は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R₈ は、存在する各々の場合は、独立して、-H、ハロ、アルキル、-OR₅、-NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、又は -C(O)NR₆R₇ であり；及び、
n は、0、1、又は 2 である、方法。

10

【請求項 181】

L₁ が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、又は -CH=N-NH- から成る群より選択されるリンカーである、請求項 180 に記載の方法。

【請求項 182】

L₁ が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は -CH₂NH- である、請求項 181 に記載の方法。

20

【請求項 183】

n が 0 である、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 184】

X₁ 及び X₂ がいずれも CH である、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 185】

X₁ が N、X₂ が CH である、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 186】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル、又は任意

30

40

50

に置換されていてもよいベンゾ（b）チエニル、から成る群より選択される、請求項 1 8 1 に記載の方法。

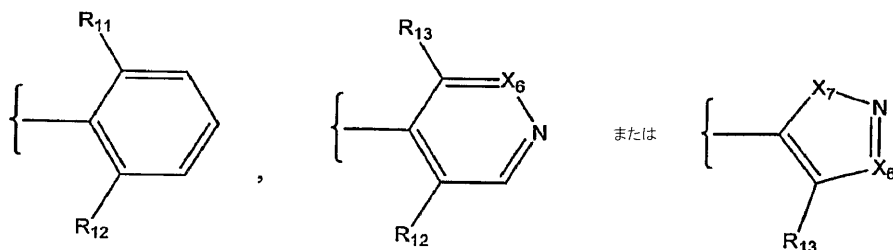
【請求項 1 8 7】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項 1 8 6 に記載の方法。

【請求項 1 8 8】

Y が：

【化 3 6】



10

から成る群より選択され；

X₆ は、CH 又は N であり；

X₇ は、O 又は S であり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H 又は置換基である、

請求項 1 8 7 に記載の方法。

20

【請求項 1 8 9】

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項 1 8 8 に記載の方法。

30

【請求項 1 9 0】

R₉ が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R₁₀ が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-S(O)_pR₅、又は -S(O)_pNR₆R₇ である、

請求項 1 8 1 に記載の方法。

【請求項 1 9 1】

R₉ が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R₁₀ が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R₁₉ 及び R₂₀ が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

請求項 1 9 0 に記載の方法。

40

50

【請求項 192】

X_3 が O であり、 X_5 が CH である、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 193】

X_3 が S であり、 X_5 が CH である、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 194】

X_3 が O であり、 X_5 が N である、請求項 181 に記載の方法。

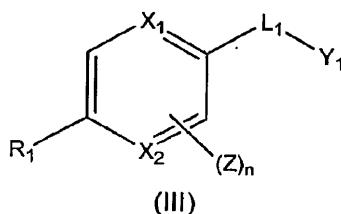
【請求項 195】

X_3 が S であり、 X_5 が N である、請求項 181 に記載の方法。

【請求項 196】

免疫システムの抑制を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式 (III) の化合物： 10

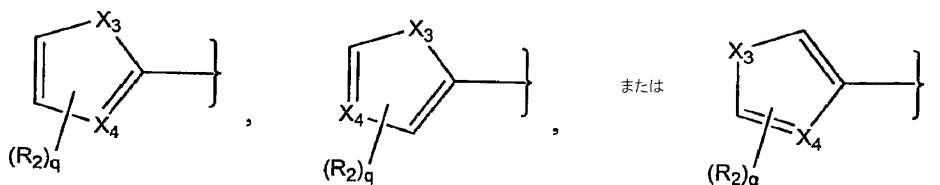
【化 37】



又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記対象へ投与することを含み、ここで： 20

R_1 は：

【化 38】



から成る群より選択され； 30

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

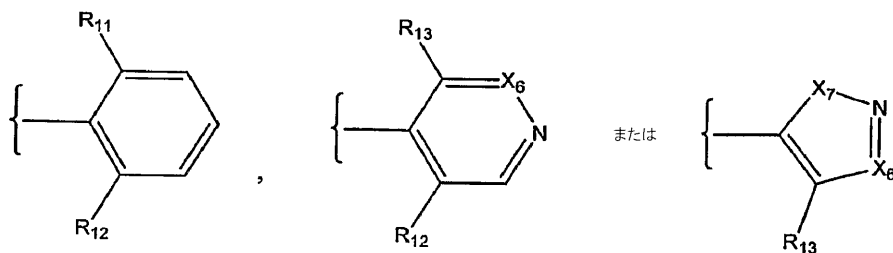
X_4 は、CH、CR₂、又はNであり；

R_2 は、置換基であり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Y_1 は： 40

【化 3 9】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が $-NRS(O)$ の場合は、 R_{11} 及び R_{12} は、同時にハロにはならず；

R_{13} は、H又は置換基であり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6$ 、 R_7 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

qは0、1、又は2であり；及び

nは0、1、又は2である、方法。

【請求項 197】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項 196に記載の方法。

【請求項 198】

L_1 が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である、請求項 197に記載の方法。

【請求項 199】

nが0である、請求項 197に記載の方法。

【請求項 200】

X_1 及び X_2 の両方がCHである、請求項 197に記載の方法。

【請求項 201】

10

20

30

40

50

X_1 が N であり、 X_2 が CH である、請求項 197 に記載の方法。

【請求項 202】

X_3 が O であり、 X_4 が CH 又は CR₂ である、請求項 197 に記載の方法。

【請求項 203】

X_3 が S であり、 X_4 が CH 又は CR₂ である、請求項 197 に記載の方法。

【請求項 204】

X_3 が O であり、 X_4 が N である、請求項 197 に記載の方法。

【請求項 205】

X_3 が S であり、 X_4 が N である、請求項 197 に記載の方法。

【請求項 206】

10

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは -P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)SR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)SR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)R₅、-SC(S)OR₅、-SC(S)SR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-OC(NR₈)R₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OS(O)_pR₅、-NR₅S(O)_pR₅、-OP(O)(OR₅)₂、又は -OP(S)(OR₅)₂、から成る群より選択される、請求項 197 に記載の方法。

20

30

【請求項 207】

R_2 が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

40

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 206 に記載の方法。

【請求項 208】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項 197 に記載の方法。

50

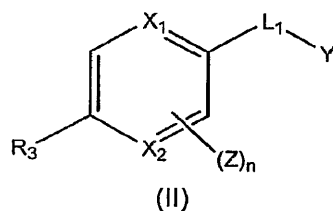
【請求項 209】

前記対象がヒトである、請求項 180 又は請求項 196 に記載の方法。

【請求項 210】

マスト細胞の脱顆粒を阻害する方法であって、構造式 (II) の化合物：

【化 40】

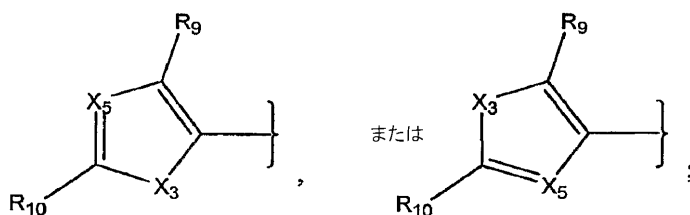


10

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R₃ は：

【化 41】



20

から成る群より選択され；

X₁ 及び X₂ は、CH、CZ、又は N だが、ただし、X₁ 又は X₂ の少なくとも一方は CH 又は CZ であり；

X₃ は、O 又は S であり；

X₅ は、CH 又は N であり；

L₁ は、-NRC(R)₂-, -C(R)₂NR-, -C(O)-, -NR-C(O)-, -C(O)-NR-, -C(S)-, -C(NR₈)-, -NR-C(S)-, -C(S)-NR-, -NR-C(NR₈)-, -C(NR₈)-NR-, -NRC(O)NR-, -NRC(S)NR-, -NRC(NR₈)NR-, -S(O)₂NR-, -NR-S(O)₂-, -NRS(O)₂NR-, -NRC(R)₂NR-, -CR=CR-, -C≡C-, -N=CR-, -CR=N-, -NR-N=CR-, 又は -CR=N-NR- から成る群より選択されるリンカーであり；

30

Y は、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R は、H 又は低級アルキルであり；

R₉ は、ハロ、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

40

R₁₀ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロ

50

アラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；及び、 n は、0、1、又は2である、方法。

【請求項 2 1 1】

対象中のマスト細胞を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項 2 1 0 に記載の方法。

【請求項 2 1 2】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項 2 1 0 に記載の方法。

【請求項 2 1 3】

L_1 が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である、請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 1 4】

n が0である、請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 1 5】

X_1 及び X_2 がいずれもCHである、請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 1 6】

X_1 がN、 X_2 がCHである、請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 1 7】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換さ

10

20

30

40

50

れていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2 , 3] ピリミジル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3 , 4] ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される、請求項 2 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 2 1 8】

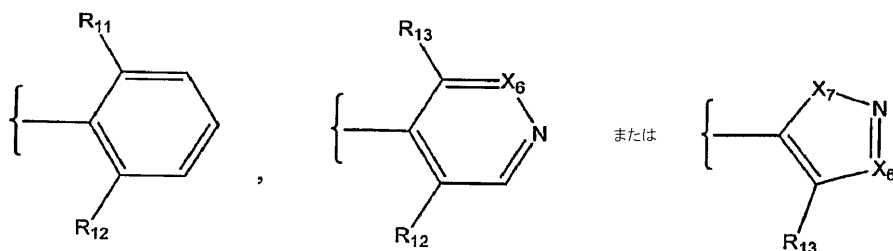
Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項 2 1 7 に記載の方法。

20

【請求項 2 1 9】

Y が：

【化 4 2】



30

から成る群より選択され；

X₆ は、CH 又は N であり；

X₇ は、O 又は S であり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H 又は置換基である、

請求項 2 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2 0】

40

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、

請求項 2 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2 1】

R₉ が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R₁₀ が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に

50

置換されていてもよいヘテロアリール、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、又は $-S(O)_pNR_6R_7$ である、

請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 2 2】

R_9 が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R_{10} が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

10

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

請求項 2 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 2 3】

X_3 が O であり、 X_5 が CH である、請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 2 4】

X_3 が S であり、 X_5 が CH である、請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 2 5】

20

X_3 が O であり、 X_5 が N である、請求項 2 1 2 に記載の方法。

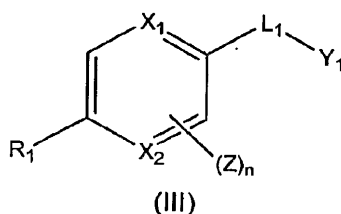
【請求項 2 2 6】

X_3 が S であり、 X_5 が N である、請求項 2 1 2 に記載の方法。

【請求項 2 2 7】

マスト細胞の脱顆粒を阻害する方法であって、構造式 (III) の化合物：

【化 4 3】

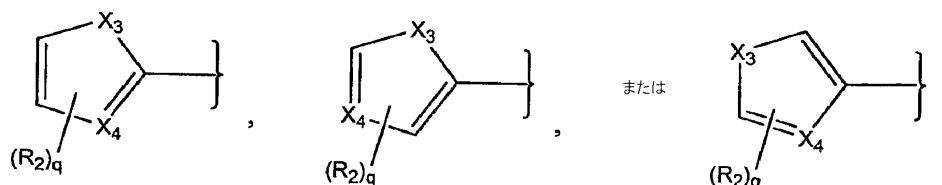


30

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

【化 4 4】



40

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_4 は、CH、 CR_2 、又はNであり；

R_2 は、置換基であり；

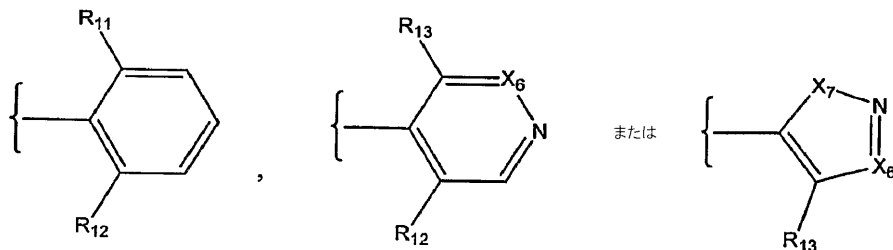
L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$

50

-、-C(O)-NR-、-C(S)-、-C(NR₈)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR₈)-、-C(NR₈)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR₈)NR-、-S(O)₂NR-、-NRS(O)₂-、-NRS(O)₂NR-、-NRC(R)₂NR-、-CR=CR-、-C≡C-、-N=CR-、-CR=N-、-NR-N=CR-、又は-CR=N-NR-から成る群より選択されるリンカーであり；

Y₁は：

【化45】



10

から成る群より選択され；

X₆は、CH又はNであり；

X₇は、O又はSであり；

R₁₁及びR₁₂は、各々独立して、置換基であるが、ただし、L₁が-NRS(O)₂-の場合は、R₁₁及びR₁₂は、同時にハロにはならず；

20

R₁₃は、H又は置換基であり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R₈は、存在する各々の場合は、独立して、-H、ハロ、アルキル、-OR₅、-NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、又は-C(O)NR₆R₇であり；

R₅は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

30

R₆及びR₇は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆及びR₇は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

40

qは0、1、又は2であり；及び

nは0、1、又は2である、方法。

【請求項228】

対象中のマスト細胞を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項227に記載の方法。

【請求項229】

L₁が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH

50

=CH-、-NH-N=CH-、又は-CH=N-NH-から成る群より選択されるリンカーである、請求項228に記載の方法。

【請求項230】

L₁が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は-CH₂NH-である、請求項229に記載の方法。

【請求項231】

nが0である、請求項229に記載の方法。

【請求項232】

X₁及びX₂の両方がCHである、請求項229に記載の方法。

【請求項233】

X₁がNであり、X₂がCHである、請求項229に記載の方法。

【請求項234】

X₃がOであり、X₄がCH又はCR₂である、請求項229に記載の方法。

【請求項235】

X₃がSであり、X₄がCH又はCR₂である、請求項229に記載の方法。

【請求項236】

X₃がOであり、X₄がNである、請求項229に記載の方法。

【請求項237】

X₃がSであり、X₄がNである、請求項229に記載の方法。

【請求項238】

R₂が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは-P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)SR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)SR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)R₅、-SC(S)OR₅、-SC(S)SR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-OC(NR₈)R₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OS(O)_pR₅、-NR₅S(O)_pR₅、-OP(O)(OR₅)₂、又は-OP(S)(OR₅)₂、から成る群より選択される、請求項229に記載の方法。

【請求項239】

R₂が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジ

10

20

30

40

50

アゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される１種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 238 に記載の方法。

【請求項 240】

R_{11} 及び R_{12} が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項 229 に記載の方法。

10

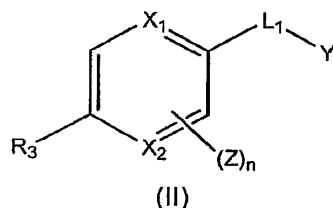
【請求項 241】

前記対象がヒトである、請求項 211 又は請求項 228 に記載の方法。

【請求項 242】

アレルギー性疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式 (II) の化合物：

【化 46】

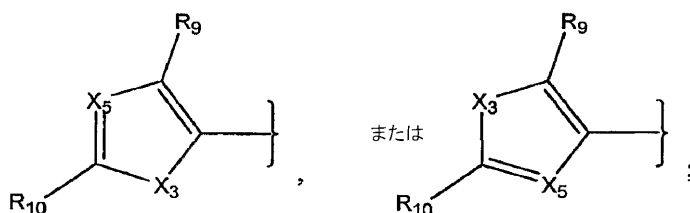


20

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記対象へ投与することを含み、ここで：

R_3 は：

【化 47】



30

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

X_5 は、CH又はNであり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

40

Yは、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

50

R₉ は、ハロ、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R₁₀ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、又は -P(S)(SR₅)₂ であり；

R₅ は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R₆ 及び R₇ は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R₈ は、存在する各々の場合は、独立して、-H、ハロ、アルキル、-OR₅、-NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、又は -C(O)NR₆R₇ であり；及び、n は、0、1、又は 2 である、方法。

【請求項 243】

L₁ が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、又は -CH=N-NH- から成る群より選択されるリンカーである、請求項 242 に記載の方法。

【請求項 244】

L₁ が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は -CH₂NH- である、請求項 243 に記載の方法。

【請求項 245】

n が 0 である、請求項 243 に記載の方法。

【請求項 246】

X₁ 及び X₂ がいずれも CH である、請求項 243 に記載の方法。

【請求項 247】

X₁ が N、X₂ が CH である、請求項 243 に記載の方法。

【請求項 248】

10

20

30

40

50

Yが、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ〔2, 3〕ピリミジル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ〔3, 4〕ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ(b)チエニル、から成る群より選択される、請求項243に記載の方法。

10

20

【請求項249】

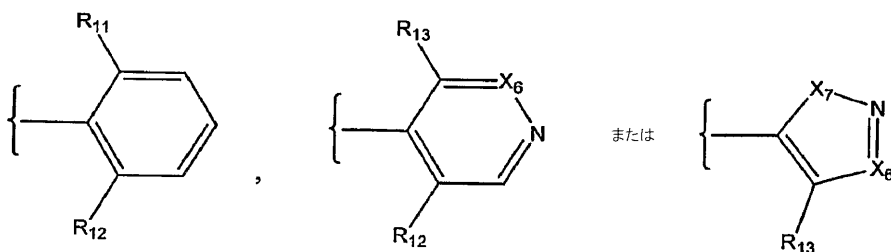
Yが、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項248に記載の方法。

30

【請求項250】

Yが：

【化48】



40

から成る群より選択され；

X₆は、CH又はNであり；

X₇は、O又はSであり；

R₁₁及びR₁₂は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃は、H又は置換基である、

請求項249に記載の方法。

【請求項251】

R₁₁及びR₁₂が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

50

R_{13} が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコシルである、

請求項 250 に記載の方法。

【請求項 252】

R_9 が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R_{10} が、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、又は $-S(O)_pNR_6R_7$ である、

請求項 243 に記載の方法。

【請求項 253】

R_9 が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R_{10} が、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R_{19} 及び R_{20} が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

請求項 252 に記載の方法。

【請求項 254】

X_3 が O であり、 X_5 が CH である、請求項 253 に記載の方法。

【請求項 255】

X_3 が S であり、 X_5 が CH である、請求項 253 に記載の方法。

【請求項 256】

X_3 が O であり、 X_5 が N である、請求項 253 に記載の方法。

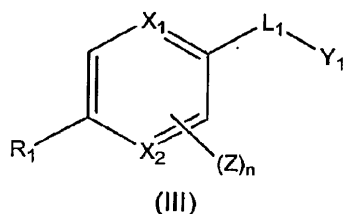
【請求項 257】

X_3 が S であり、 X_5 が N である、請求項 253 に記載の方法。

【請求項 258】

アレルギー性疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、構造式 (III) の化合物：

【化 49】



又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記対象へ投与することを含み、ここで：

R_1 は：

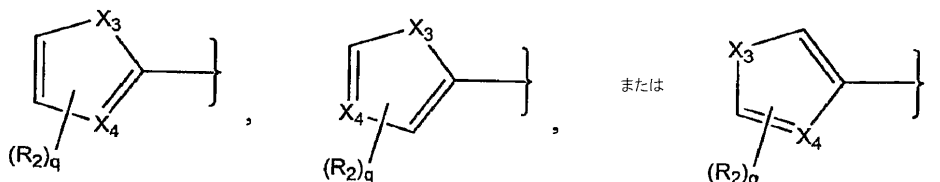
10

20

30

40

【化 5 0】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

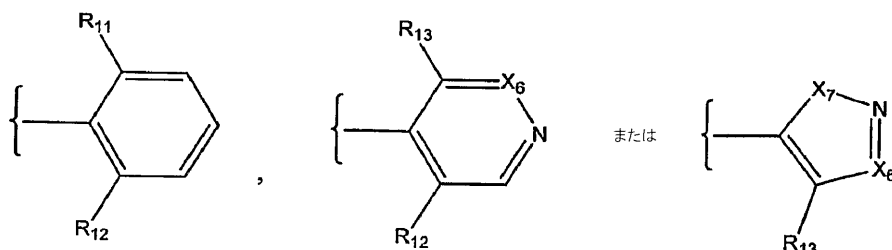
X_4 は、CH、 CR_2 、又はNであり；

R_2 は、置換基であり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Y_1 は：

【化 5 1】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が $-NRS(O)_2-$ の場合は、 R_{11} 及び R_{12} は、同時にハロにはならず；

R_{13} は、H又は置換基であり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロ

10

20

30

40

50

アルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R₆ 及び R₇ は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

q は 0、1、又は 2 であり；及び

n は 0、1、又は 2 である、方法。

【請求項 259】

L₁ が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、又は -CH=N-NH- から成る群より選択されるリンカーである、請求項 258 に記載の方法。

10

【請求項 260】

L₁ が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は -CH₂NH- である、請求項 259 に記載の方法。

【請求項 261】

n が 0 である、請求項 259 に記載の方法。

【請求項 262】

X₁ 及び X₂ の両方が CH である、請求項 259 に記載の方法。

20

【請求項 263】

X₁ が N であり、X₂ が CH である、請求項 259 に記載の方法。

【請求項 264】

X₃ が O であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 259 に記載の方法。

【請求項 265】

X₃ が S であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 259 に記載の方法。

【請求項 266】

X₃ が O であり、X₄ が N である、請求項 259 に記載の方法。

【請求項 267】

X₃ が S であり、X₄ が N である、請求項 259 に記載の方法。

30

【請求項 268】

R₂ が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは -P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)SR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)SR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)R₅、-SC(S)OR₅、-SC(S)SR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-OC(

40

50

NR₈) R₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OS(O)_pR₅、-NR₅S(O)_pR₅、-OP(O)(OR₅)₂、又は-OP(S)(OR₅)₂、から成る群より選択される、請求項259に記載の方法。

【請求項269】

R₂が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R₁₉及びR₂₀が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項268に記載の方法。

【請求項270】

R₁₁及びR₁₂が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R₁₃が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項259に記載の方法。

【請求項271】

前記対象がヒトである、請求項242又は請求項258に記載の方法。

【請求項272】

前記疾患が、アレルギー性鼻炎、静脈洞炎、副鼻腔炎、慢性中耳炎、反復性中耳炎、薬物反応、虫刺され反応、ラテックス反応、結膜炎、じん麻疹、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、アトピー性皮膚炎、喘息、若しくは食物アレルギーである、請求項242又は請求項258に記載の方法。

【請求項273】

前記化合物が：

4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル；

4-{4-[(3-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル；

4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフエン-2-カルボン酸プロピルエステル；

4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフエン-2-カルボン酸2-メトキシエチルエステル；

2,6-ジフルオロ-N-[4-(5-オキサゾール-2-イル-チオフエン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド；

2,6-ジフルオロ-N-[4-(5-オキサゾール-5-イル-チオフエン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド；

2,6-ジフルオロ-N-[4-(5-フラン-3-イル-チオフエン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド；

2,6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-ベンズアミド；並びに、

これらの薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、及びプロドラッグから成る群より選択される、請求項18、50、67、103、134、165、196、227、又は258に記載の方法。

【請求項274】

前記化合物が：

- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェ
 ニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェ
 ン - 3 - イル) - フェニル - ベンズアミド；
- 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェ
 ン - 2 - イル) - フェニル] - ベンズアミド； 10
- 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド；
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5
 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド；
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - フ
 ラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾー
 ル - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；
- 3 - メチル - N - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾール - 5 -
 イル) - フェニル] - イソニコチンアミド； 20
- 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チ
 アゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - オ
 キサゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チ
 アゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - オ
 キサゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル； 30
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸エチルエステル；
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (4 - メチル - 2
 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド；
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾ
 ール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；
- 3 - フルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール -
 5 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド；
- 3 - メチル - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド； 40
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェ
 ニル} - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(4 - メチル - イソチアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ
] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 5 - クロロ - 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メトキシ -
 チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフ 50

- エン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 3 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 2 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ; 10
- N - [4 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 4 - {4 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - フ 20
- ラン - 2 - カルボン酸エチルエステル ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ; 30
- 3 - フルオロ - 5 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 2 - フルオロ - 6 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ; 40
- 3 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ; 50

[illegible]

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
 3 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
 2 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 6 - メチル - ベンズアミド ;
 N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - イソニコチンアミド ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
 3 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 5 - メチル - イソニコチンアミド ;
 3 - メチル - ピリダジン - 4 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [3 - メチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - チアゾール - 2 - イル) - フェニル - ベンズアミド ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド塩酸塩 ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 3 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド塩酸塩 ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド塩酸塩 ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

10

20

30

40

50

イソチアゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

[1 , 2 , 3] チアジアゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

5 - メチル - ピリミジン - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

4 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - ソニコチンアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

3 - フルオロ - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

5 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

3 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

2 , 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - メトキシカルボニル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

2 , 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

2 , 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - メチル - 2 - エトキシカルボニル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;

1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;

1 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;

(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - [4 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミン ;

(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミン ; 並びに、

これらの薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、及びプロドラッグから成る群より選択される、請求項 1、33、67、86、118、149、180、210、又

10

20

30

40

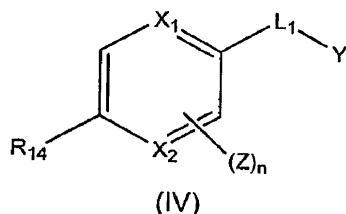
50

は 2 4 2 に記載の方法。

【請求項 2 7 5】

構造式 (I V) の化合物であって：

【化 5 2】

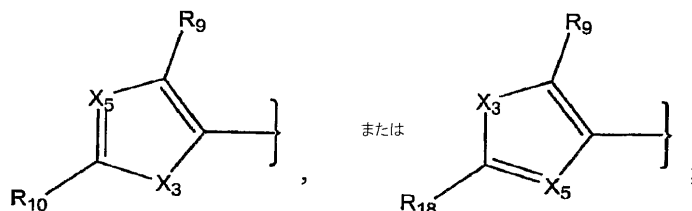


10

ここで：

R_{14} は：

【化 5 3】



20

から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方は CH 又は CZ であり；

X_3 は、O 又は S であり；

X_5 は、CH 又は N であり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

30

Y は、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R は、H 又は低級アルキルであり；

R_9 は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

40

R_{10} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)S$

50

R_5 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

R_{18} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；及び、 n は、0、1、又は2であるが、

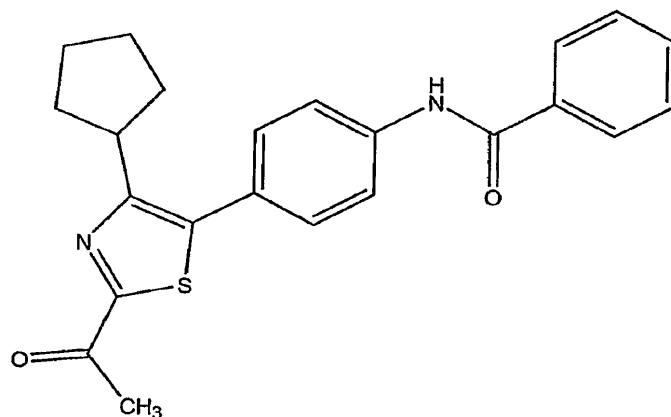
ただし、

L_1 が、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、又は $-C\equiv C-$ である場合、 R_{10} は任意に置換されていてもよいアリールではなく；

L_1 が、 $-S(O)_2NH-$ である場合、 R_{10} はハロアルキルではなく；及び、

前記化合物は、以下に示す式の一つによって表される化合物ではなく；

【化54】



10

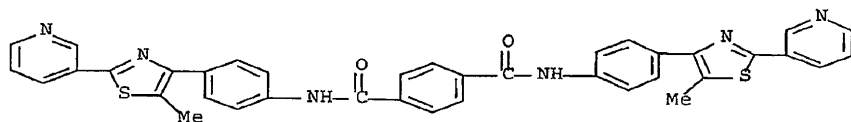
20

30

40

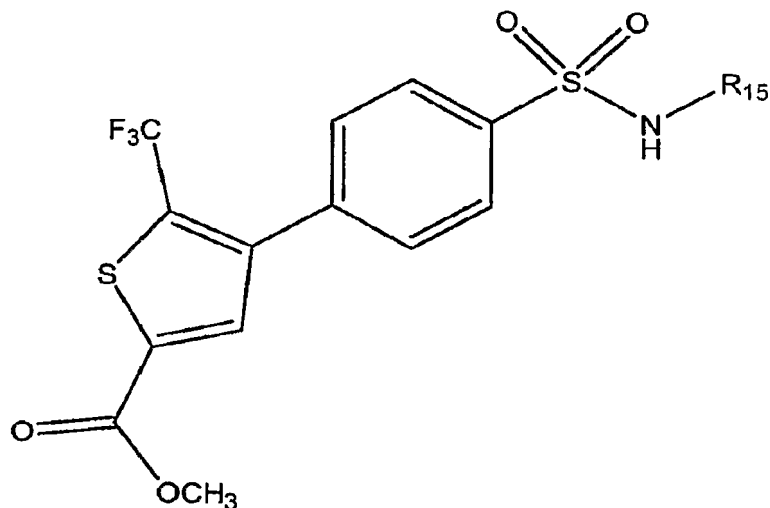
50

【化 5 5】



または、

【化 5 6】

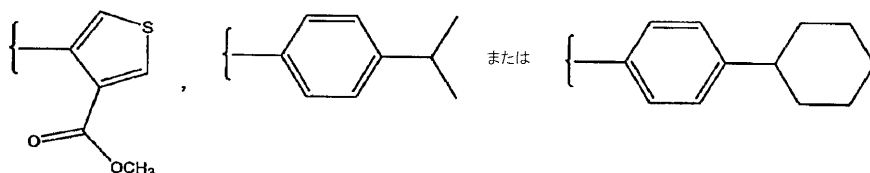


10

20

ここで、 R_{15} は：

【化 5 7】



30

から成る群より選択される、化合物、

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ。

【請求項 276】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項 275 に記載の化合物。

【請求項 277】

L_1 が、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である、請求項 276 に記載の化合物。

40

【請求項 278】

n が 0 である、請求項 276 に記載の化合物。

【請求項 279】

X_1 及び X_2 がいずれも CH である、請求項 276 に記載の化合物。

【請求項 280】

X_1 が N、 X_2 が CH である、請求項 276 に記載の化合物。

【請求項 281】

Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任

50

意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいブリニル、任意に置換されていてもよいピロロ〔2, 3〕ピリミジニル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラゾロ〔3, 4〕ピリミジニル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ（b）チエニル、から成る群より選択される、請求項 276 に記載の化合物。

10

20

【請求項 282】

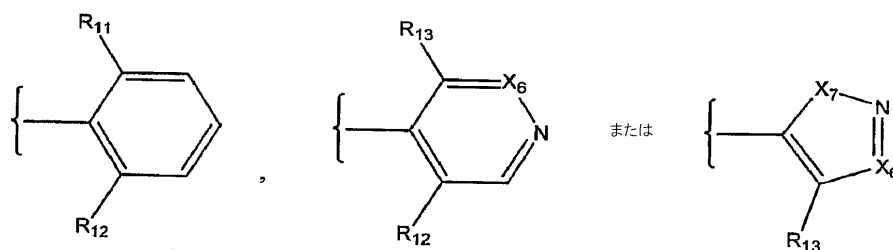
Y が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項 281 に記載の化合物。

30

【請求項 283】

Y が：

【化 58】



40

から成る群より選択され；

X₆ は、CH 又は N であり；

X₇ は、O 又は S であり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H 又は置換基である、

請求項 282 に記載の化合物。

【請求項 284】

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；及び、

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロア

50

ルコキシルである、

請求項 283 に記載の化合物。

【請求項 285】

R₉ が、ハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；及び、

R₁₀ 及び R₁₈ が、各々独立して、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-S(O)_pR₅、又は -S(O)_pNR₆R₇ から成る群より選択される、請求項 276 に記載の化合物。

10

【請求項 286】

R₉ が、ハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；

R₁₀ 及び R₁₈ が、各々独立して、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀ から成る群より選択され、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

R₁₉ 及び R₂₀ が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、

20

請求項 285 に記載の化合物。

【請求項 287】

X₃ が O であり、X₅ が CH である、請求項 286 に記載の化合物。

【請求項 288】

X₃ が S であり、X₅ が CH である、請求項 286 に記載の化合物。

【請求項 289】

X₃ が O であり、X₅ が N である、請求項 286 に記載の化合物。

【請求項 290】

X₃ が S であり、X₅ が N である、請求項 286 に記載の化合物。

【請求項 291】

30

前記化合物が：

4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - メチル - 4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル - ベンズアミド；

5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；

40

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド；

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド；

4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；

3 - メチル - N - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾール - 5 -

50

- イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チ
 アゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - オ
 キサゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チ
 アゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - オ 10
 キサゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸エチルエステル ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (4 - メチル - 2
 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾ
 ール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール -
 5 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5 20
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フ
 ェニル} - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(4 - メチル - イソチアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ
] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - クロロ - 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - チ
 オフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メトキシ -
 チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフ 30
 ェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 3 - イル - 2 - メチル - チオフェン -
 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 2 - イル - 2 - メチル - チオフェン -
 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフ
 ェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 40
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- N - [4 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニ
 ル] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフ
 ェン - 2 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 4 - {4 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} -
 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボ
 ニル) - アミノ] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - フ 50

ラン - 2 - カルボン酸エチルエステル：

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；

3 - フルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド；

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - アミド；

3, 5 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド；

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド； 10

3 - フルオロ - 5 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド；

2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド；

3 - フルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド；

2 - フルオロ - 6 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド； 20

3 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド；

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド；

2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド；

3 - フルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド； 30

2 - フルオロ - 6 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

3 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド；

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド；

2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド；

3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド； 40

3 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド；

2 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 6 - メチル - ベンズアミド；

N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - イソニコチンアミド；

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸
[5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド； 50

4 - メチル - [1 , 2 , 3] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキ

50

サゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;

2, 6 - ジフルオロ - N - [3 - メチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - チアゾール - 2 - イル) - フェニル - ベンズアミド ;

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド塩酸塩 ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 3 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド塩酸塩 ;

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド塩酸塩 ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

[1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

イソチアゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

[1, 2, 3] チアジアゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

5 - メチル - ピリミジン - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

4 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - ソニコチンアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

3 - フルオロ - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

10

20

30

40

50

5 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

3 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - メトキシカルボニル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - メチル - 2 - エトキシカルボニル - チアゾール - 4 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;

1 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;

1 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;

1 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;

(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - [4 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミン ; 並びに、

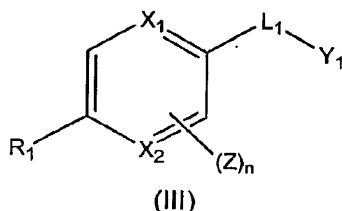
(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミン ;

又は、これらの薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグから成る群より選択される、請求項 275 に記載の化合物。

【請求項 292】

構造式 (III) の化合物であって：

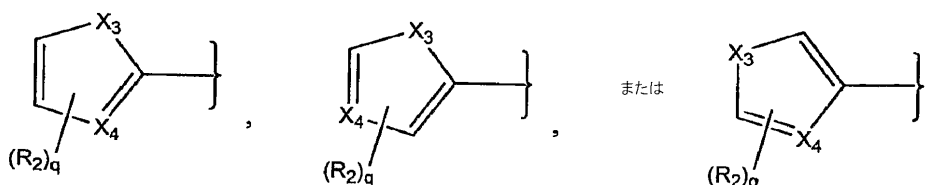
【化 59】



ここで：

R_1 は：

【化 60】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方はCH又はCZであり；

X_3 は、O又はSであり；

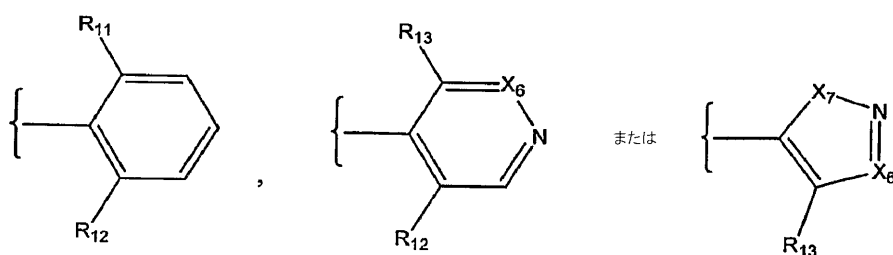
X_4 は、CH、 CR_2 、又はNであり；

R_2 は、置換基であり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Y_1 は：

【化61】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が $-NRS(O)_2-$ の場合は、 R_{11} 及び R_{12} は、同時にハロにはならず；

R_{13} は、H又は置換基であり；

Zは、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

qは0、1、又は2であり；及び

nは0、1、又は2であって、

ただし、

10

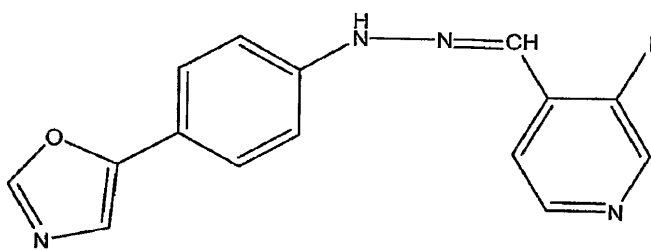
20

30

40

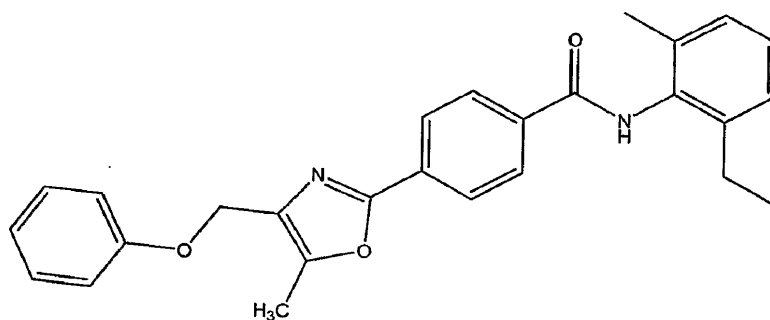
50

前記化合物は：
【化 6 2】



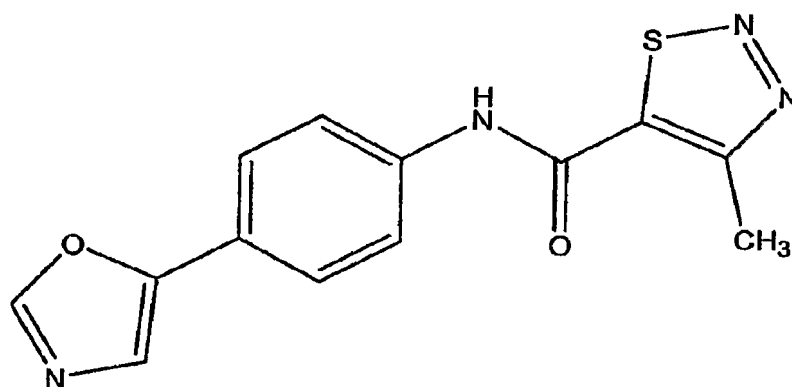
10

【化 6 3】



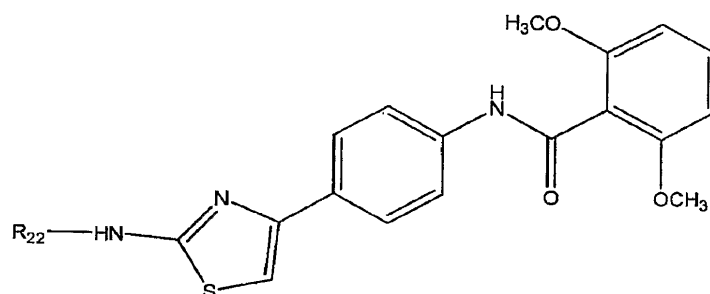
20

【化 6 4】



30

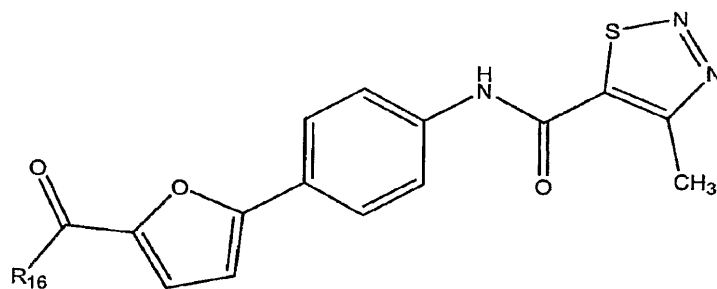
【化 6 5】



40

から成る群より選択される化合物ではなく、
ここで、 R_{22} はアリル、2-クロロ-フェニル、又は3-メチルフェニルであり；

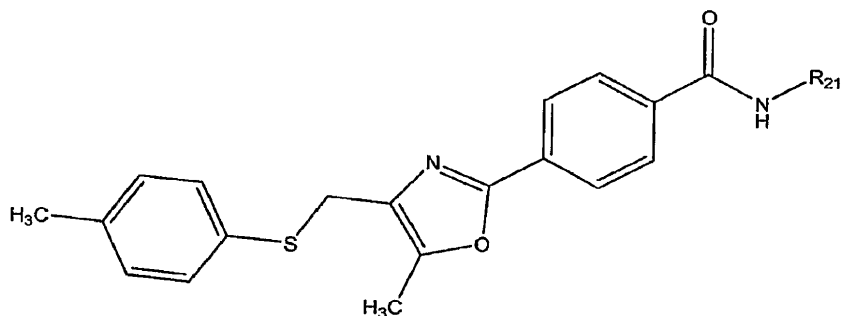
【化 6 6】



10

R₁₆ は -NH₂、2 - アミノ - エチルアミノ、又は [1, 4] ジアゼパン - 1 - イルであり；

【化 6 7】



20

及び、R₂₁ は、2 - メチル - 6 - エチル - フェニル、又は 2, 6 - ジメチル - フェニルである、化合物、

又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ。

【請求項 293】

L₁ が、-NHCH₂-、-CH₂NH-、-C(O)-、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-C(S)-、-NH-C(S)-、-C(S)-NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(S)NH-、-S(O)₂NH-、-NHS(O)₂-、-CH=CH-、-NH-N=CH-、又は -CH=N-NH- から成る群より選択されるリンカーである、請求項 292 に記載の化合物。

30

【請求項 294】

L₁ が、-NH-C(O)-、-C(O)-NH-、-NHCH₂-、又は -CH₂NH- である、請求項 293 に記載の化合物。

【請求項 295】

n が 0 である、請求項 293 に記載の化合物。

【請求項 296】

X₁ 及び X₂ の両方が CH である、請求項 293 に記載の化合物。

【請求項 297】

X₁ が N であり、X₂ が CH である、請求項 293 に記載の化合物。

40

【請求項 298】

X₃ が O であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 293 に記載の化合物。

【請求項 299】

X₃ が S であり、X₄ が CH 又は CR₂ である、請求項 293 に記載の化合物。

【請求項 300】

X₃ が O であり、X₄ が N である、請求項 293 に記載の化合物。

【請求項 301】

X₃ が S であり、X₄ が N である、請求項 293 に記載の化合物。

【請求項 302】

R₂ が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-

50

OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは-P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)SR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)SR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)R₅、-SC(S)OR₅、-SC(S)SR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-OC(NR₈)R₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OS(O)_pR₅、-NR₅S(O)_pR₅、-OP(O)(OR₅)₂、又は-OP(S)(OR₅)₂、から成る群より選択される、請求項293に記載の化合物。

10

20

【請求項303】

R₂が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

30

R₁₉及びR₂₀が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項302に記載の化合物。

【請求項304】

R₁₁及びR₁₂が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R₁₃が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項293に記載の化合物。

40

【請求項305】

前記化合物が：

4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル；

4-{4-[(3-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル；

4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸プロピルエステル；

4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸2-メトキシエチルエステル；

2,6-ジフルオロ-N-[4-(5-オキサゾール-2-イル)-チオフェン-3-イ

50

ル) - フェニル] - ベンズアミド ;

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 3 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ; 並びに、

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;

又は、これらの薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグから成る群より選択される、請求項 275 に記載の化合物。

【請求項 306】

薬理学的に許容される担体、及び請求項 275 乃至 305 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 307】

1 種類以上の追加的な治療薬をさらに含む、請求項 306 に記載の医薬組成物。

【請求項 308】

前記追加的な治療薬が、免疫抑制剤、抗炎症剤、及びこれらの適切な混合物から成る群より選択される、請求項 307 に記載の医薬組成物。

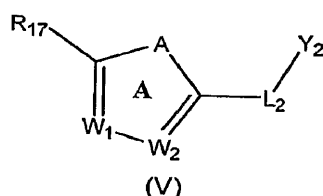
【請求項 309】

前記追加的な治療薬が、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、及びこれらの適切な混合物から成る群より選択される、請求項 308 に記載の医薬組成物。

【請求項 310】

細胞中の CRAC イオンチャネルを調節する方法であって、構造式 (V) の化合物 :

【化 68】



又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを前記細胞へ投与することを含み、ここで :

A は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^e-$ 、 $-CR^c=CR^d-$ 、 $-N=CR^c-$ 、 $-CR^c=N-$ 、又は $-N=N-$ であり ;

W_1 及び W_2 は、各々独立して、 CR^c 又は N であり ;

L_2 は、リンカーであり ;

Y_2 は、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり ;

R_{17} は、任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるが、ただし、 R_{17} は任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいベンズアミダゾリル、イミダゾ [4, 5 - c] ピリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾ [4, 5 - b] ピリジニル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾ [1, 2 - a] ピリジニル、又は任意に置換されていてもよいピラゾリルではなく ;

R^e は、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロア

ルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、又は $-C(NR_8)SR_5$ であり；

R^c 及び R^d は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)NR_6R_7$ 、 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、又は $-OS(O)OR_5$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；

p は、1又は2である、方法。

【請求項 3 1 1】

L_2 が、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)N$

10

20

30

40

50

R -、 - NRC (S) NR -、 - NRC (NR₈) NR -、 - S (O)₂ NR -、 - NR S (O)₂ -、 - NRS (O)₂ NR -、 - NRC (R)₂ NR -、 - CR = CR -、 - C ≡ C -、 - N = CR -、 - CR = N -、 - NR - N = CR -、又は - CR = N - NR - から成る群より選択され；及び、

Rが、H又は低級アルキルである、請求項310に記載の方法。

【請求項312】

L₂が、- NRCH₂ -、- CH₂NR -、- C (O) -、- NR - C (O) -、- C (O) - NR -、- C (S) -、- NR - C (S) -、- C (S) - NR -、- NRC (O) NR -、- NRC (S) NR -、- NRS (O)₂ -、- NRC (R)₂ NR -、- CR = CR -、又は - NR - N = CR - である、請求項311に記載の方法。

10

【請求項313】

W₁及びW₂がCHであり；かつ、Aが - CH = CH - であるか；又は、

W₁若しくはW₂の一方がCH、他方がNであり；かつ、Aが - CH = CH - である、請求項312に記載の方法。

【請求項314】

Y₂が、任意に置換されていてもよいアリール、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項313に記載の方法。

【請求項315】

Y₂が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンズアミダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジニル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジニル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニルである、請求項314に記載の方法。

20

30

40

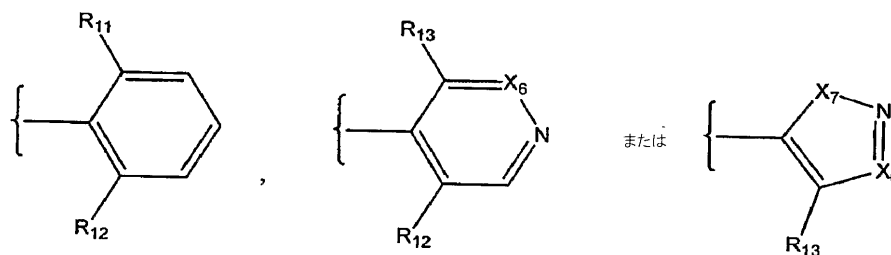
【請求項316】

Y₂が、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである、請求項315に記載の方法。

【請求項317】

50

Y₂ が：
【化 6 9】



10

から成る群より選択され；

ここで：

X₆ は、CH 又は N であり；

X₇ は、O 又は S であり；

R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；及び、

R₁₃ は、H 又は置換基である、請求項 316 に記載の方法。

【請求項 318】

R₁₁ 及び R₁₂ が、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；及び、

R₁₃ が、H、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである、請求項 317 に記載の方法。

20

【請求項 319】

Y₂ が、任意に置換されていてもよいシクロアルキルである、請求項 313 に記載の方法。

【請求項 320】

Y₂ が、任意に置換されていてもよいシクロヘキサニル、又は任意に置換されていてもよいシクロペンタニルである、請求項 319 に記載の方法。

【請求項 321】

R₁₇ が、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニルから成る群より選択される、請求項 313 に記載の方法。

30

40

【請求項 322】

R₁₇ が、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいフラニ

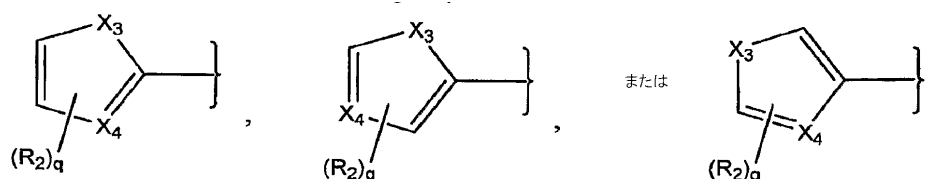
50

ル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、又は任意に置換されていてもよいオキサゾリルである、請求項 3 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 2 3】

R₁₇ が：

【化 7 0】



10

から成る群より選択され；

X₃ は、O 又は S であり；

X₄ は、CH、CR₂、又は N であり；

R₂ は、置換基であり；及び、

q は、0、1、又は 2 である、請求項 3 2 2 に記載の方法。

【請求項 3 2 4】

R₂ が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、若しくは -P(S)(SR₅)₂、-OC(O)NR₆R₇、-OC(O)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)SR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)SR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)R₅、-SC(O)OR₅、-SC(O)SR₅、-OC(S)NR₆R₇、-OC(S)R₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)SR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)SR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)R₅、-SC(S)OR₅、-SC(S)SR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-OC(NR₈)R₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OS(O)_pR₅、-NR₅S(O)_pR₅、-OP(O)(OR₅)₂、又は -OP(S)(OR₅)₂、から成る群より選択される、請求項 3 2 3 に記載の方法。

20

30

40

【請求項 3 2 5】

R₂ が、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C(O)N(R₁₉)₂、-C(O)R₂₀、-C(O)OR₂₀であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、任意に、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 種類以上の置換基で置換されていてもよく；及び、

50

R₁₉ 及び R₂₀ が、存在する各々の場合は、独立して、低級アルキルである、請求項 324 に記載の方法。

【請求項 326】

q が 2 である、請求項 325 に記載の方法。

【請求項 327】

免疫細胞の活性化が阻害される、請求項 310 乃至 326 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 328】

細胞中でのサイトカインの産生が阻害される、請求項 310 乃至 326 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 329】

前記サイトカインが、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN-γ、TNF-α、及びこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 328 に記載の方法。

【請求項 330】

前記サイトカインが IL-2 である、請求項 329 に記載の方法。

【請求項 331】

抗原に反応することによる T 細胞及び／又は B 細胞の増殖が阻害される、請求項 310 乃至 326 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 332】

免疫疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、CRAC イオンチャネルを阻害する請求項 310 乃至 326 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を、前記対象へ投与することを含む、方法。

【請求項 333】

前記対象がヒトである、請求項 332 に記載の方法。

【請求項 334】

前記疾患が、多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー症、自己免疫性ぶどう膜炎、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、自己免疫性血小板減少症、側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症などの血管炎、ベーチェット病、乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、白斑、クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、1 型又は免疫媒介性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、副腎の自己免疫疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎、及びシェーグレン症候群、から成る群より選択される、請求項 333 に記載の方法。

【請求項 335】

炎症性疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、CRAC イオンチャネルを阻害する請求項 310 乃至 326 のいずれか 1 項に記載の化合物の有効量を、前記対象へ投与することを含む、方法。

【請求項 336】

前記対象がヒトである、請求項 335 に記載の方法。

【請求項 337】

前記疾患が、移植片拒絶反応、皮膚移植片拒絶反応、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、骨吸収の増加を伴う骨疾患；炎症性腸疾患、回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群 (Barrett's syndrome)、クローン病；喘息、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性気道疾患；角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ぶどう膜炎、交感神経性眼炎、眼内炎；歯肉炎、歯周炎；結核；ハンセン病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、ネフローゼ；硬化性皮膚炎、乾癬、湿疹；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、エイズ関連神経変性、アルツハイマー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、ウイルス性若しくは自己免疫性脳炎；自己免疫疾患、免疫複合体血管炎、全

10

20

30

40

50

身性ループス及びエリテマトーデス；全身性ループスエリテマトーデス（SLE）；心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、粥状動脈硬化、子癇前症；慢性肝不全、脳及び脊髄外傷、並びに癌、より選択される、請求項336に記載の方法。

【請求項338】

免疫システムの抑制を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、CRACイオンチャネルを阻害する請求項310乃至326のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、前記対象へ投与することを含む、方法。

【請求項339】

前記対象がヒトである、請求項338に記載の方法。

【請求項340】

マスト細胞の脱顆粒を阻害する方法であって、CRACイオンチャネルを阻害する請求項310乃至326のいずれか1項に記載の化合物を、前記細胞へ投与することを含む、方法。

【請求項341】

対象中のマスト細胞の脱顆粒を、前記対象へ前記化合物を投与することによって阻害する、請求項340に記載の方法。

【請求項342】

前記対象がヒトである、請求項341に記載の方法。

【請求項343】

アレルギー性疾患の治療又は予防を、それを必要とする対象に対して行うための方法であって、CRACイオンチャネルを阻害する請求項310乃至326のいずれか1項に記載の化合物の有効量を、前記対象へ投与することを含む、方法。

【請求項344】

前記対象がヒトである、請求項343に記載の方法。

【請求項345】

前記疾患が、アレルギー性鼻炎、静脈洞炎、副鼻腔炎、慢性中耳炎、反復性中耳炎、薬物反応、虫刺され反応、ラテックス反応、結膜炎、じん麻疹、アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、アトピー性皮膚炎、喘息、若しくは食物アレルギーである、請求項344に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本願は、2006年1月25日出願の米国特許仮出願第60/762,015号、及び2006年1月25日出願の米国特許仮出願第60/761,931号の利益を主張する。これらの各出願の教示内容全体は、参照することで本明細書に組み入れられる。

【0002】

（発明の分野）

本発明は、生物活性化学化合物、すなわち、免疫抑制のため、又は、炎症状態、アレルギー性疾患、及び免疫疾患の治療若しくは予防のための、フェニル及びピリジル誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

炎症は、侵入する病原体から哺乳類を守るメカニズムである。しかし、一過性の炎症が哺乳類を感染から守るのに必要であるのに対し、制御されない炎症は組織に損傷を与え、多くの疾患の潜在的原因となる。炎症は、通常、抗原がT細胞抗原受容体と結合することによって引き起こされる。抗原がT細胞と結合することにより、 Ca^{2+} 遊離活性化 Ca^{2+} チャネル（CRAC）などのカルシウムイオンチャネルを通しての細胞へのカルシウム流入が引き起こされる。カルシウム流入は、次に、これらの細胞の活性化、及びサイトカイン産生を特徴とする炎症反応を誘発するシグナルカスケードを引き起こす。

10

20

30

40

50

【0004】

インターロイキン2 (IL-2) は、細胞へのカルシウムイオン流入に反応してT細胞によって分泌されるサイトカインである。IL-2は、免疫システムの多くの細胞に対する免疫学的影響を調節する。例えば、T細胞の増殖に必要であり、細胞サイクルのG1からSフェーズへの進行を促進するのは、効力の強いT細胞マイトジェンであり、これはNK細胞の成長を刺激し、B細胞の増殖因子として作用すると共に抗体の合成を刺激する。

【0005】

IL-2は免疫反応には有用であるが、種々の問題の原因となり得る。IL-2は、血液脳関門及び脳血管の内皮に損傷を与える。このような影響は、例えば、疲労、見当識障害、及びうつ病などの、IL-2治療に伴う神経精神性の副作用の潜在的な原因となる場合がある。また、ニューロンの電気生理学的挙動の変化ももたらす。

10

【0006】

そのT細胞及びB細胞の両方への作用により、IL-2は免疫反応の主たる中心的制御因子である。炎症反応、腫瘍監視、及び造血において役割を有する。さらに、IL-1、TNF- α 、及びTNF- β 分泌の誘発、並びに末梢白血球中におけるIFN- γ 合成の刺激など、その他のサイトカインの産生にも影響を与える。

【0007】

IL-2を産生できないT細胞は不活性（アネルギー性）となる。これにより、これらの細胞は、今後起こり得る抗原性のいかなる刺激に対しても潜在的に不活性となる。その結果、IL-2産生を阻害する薬剤を用いて、免疫抑制、又は、炎症及び免疫疾患の治療若しくは予防を行なうことができる。この手法は、シクロスポリン、FK506、及びRS61443などの免疫抑制薬によって臨床的に確認されている。この概念実証にも関わらず、IL-2の産生を阻害する薬剤は理想からは程遠い状態である。その使用を妨げるその他の問題として、限定的な効力、及び不所望の副作用（用量依存性の腎毒性及び高血圧を含む）がある。

20

【0008】

IL-2以外の炎症誘発性サイトカインの過剰産生も、多くの自己免疫疾患と関連付けられている。例えば、好酸球の産生を増加させるサイトカインであるインターロイキン5 (IL-5) は、喘息において増加する。IL-5の過剰産生は、喘息状態の気管支粘膜中での好酸球の蓄積を伴い、これはアレルギー性の炎症の特徴である。従って、好酸球の蓄積を伴う喘息及びその他の炎症性疾患の患者は、IL-5の産生を阻害する新規な薬物の開発によって恩恵を受けるであろう。

30

【0009】

インターロイキン4 (IL-4) 及びインターロイキン13 (IL-13) は、炎症性腸疾患及び喘息で見られる平滑筋の過剰収縮のメディエーターとして認識されている。従って、喘息及び炎症性腸疾患の患者は、IL-4及びIL-13の産生を阻害する新規な薬物の開発によって恩恵を受けるであろう。

【0010】

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) は、顆粒球及びマクロファージ系列集団の成熟化の制御因子であり、炎症性及び自己免疫疾患における重要な因子であることが指摘されている。自己免疫疾患が、抗GM-CSF抗体ブロックによって寛解することが示されている。従って、炎症性又は自己免疫疾患の患者は、GM-CSFの産生を阻害する新規な薬物の開発によって恩恵を受けるであろう。

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

免疫抑制、又は炎症性疾患、アレルギー性疾患、及び自己免疫疾患の治療若しくは予防に現在用いられている薬物の1つ以上の欠点を克服する新規な薬物が、継続的に求められている。新規な薬物に所望される性質としては、現在治療が不可能、若しくはうまく治療ができない疾患や障害に対する効力、新しい作用メカニズム、経口バイオアベイラビリティ

50

ィ、及び／又は副作用の低減、が挙げられる。

【課題を解決するための手段】

【0012】

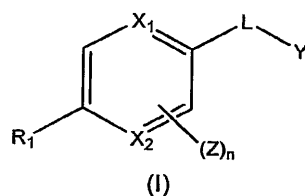
(発明の概要)

本発明は、C R A C イオンチャネルの活性、並びに I L - 2、I L - 4、I L - 5、I L - 13、G M - C S F、T N F - α 、及び I F N γ の産生を阻害する特定のフェニル及びピリジル誘導体を提供することによって、上述の要求を満たすものである。これらの化合物は、免疫抑制、並びに／又は、炎症状態、アレルギー性疾患、及び免疫疾患の治療若しくは予防に対して特に有用である。

【0013】

一つの実施形態では、本発明は式 (I) の化合物：

【化71】

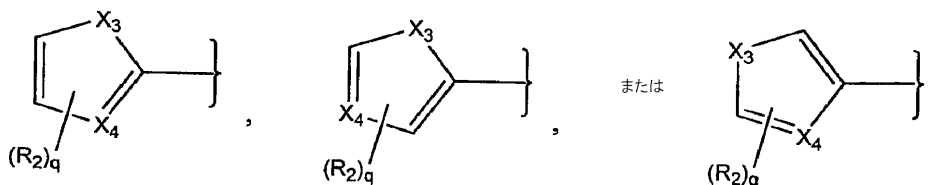


10

又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

R₁ は：

【化72】



20

から成る群より選択され；

30

X₁ 及び X₂ は C H、C Z、又は N だが、ただし、X₁ 又は X₂ の少なくとも一方は C H 又は C Z であり；

X₃ は O 又は S であり；

X₄ は C H、C R₂、又は N であり；

R₂ は置換基であり；

L は、- N R₅ C R^a R^b -、- C R^a R^b N R₅ -、- C (O) -、- N R₅ - C (O) -、- C (O) - N R₅ -、- C (S) -、- C (N R₈) -、- N R₅ - C (S) -、- C (S) - N R₅ -、- N R₅ - C (N R₈) -、- C (N R₈) - N R₅ -、- N R₅ C (O) N R₅ -、- N R₅ C (S) N R₅ -、- N R₅ C (N R₈) N R₅ -、- S (O)₂ N R₅ -、- N R₅ S (O)₂ -、- N R₅ S (O)₂ N R₅ -、- N R₅ C R^a R^b N R₅ -、- C R^a = C R^b -、- C $\equiv$ C -、- N = C R^a -、- C R^a = N -、- N R₅ - N = C R^a -、又は - C R^a = N - N R₅ - から成る群より選択されるリンカーであり；

40

Y は任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアールである；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R^a 及び R^b は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキ

50

ニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル、シアノ、ニトロ、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、又は $-OC(NR_8)SR_5$ であり；

R_5 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルであり；

R_6 及び R_7 は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアラールキルであるか；又は、

R_6 及び R_7 は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_8 は、存在する各々の場合は、独立して、 $-H$ 、ハロ、アルキル、 $-OR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、又は $-C(O)NR_6R_7$ であり；

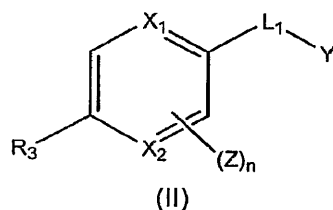
q は0、1、又は2であり；及び

n は0、1、又は2である。

【0014】

別の実施形態では、本発明は、式(II)の化合物：

【化73】



又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

R_3 は：

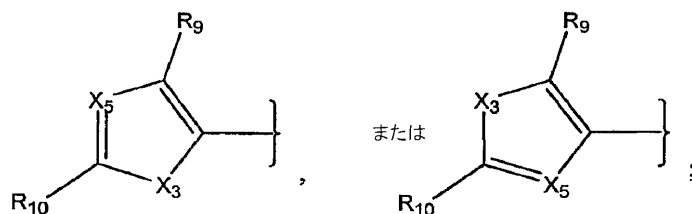
10

20

30

40

【化 7 4】



から成る群より選択され；

X_5 は、CH又はNであり；

L_1 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

R は、H又は低級アルキルであり；

R_9 は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

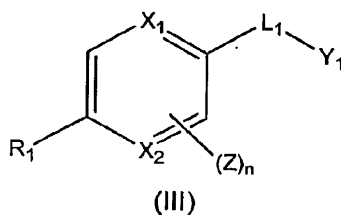
R_{10} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；及び

X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、Y、Z、及びnは、上記で定義した通りである。

【0015】

別の実施形態では、本発明は式 (III) の化合物：

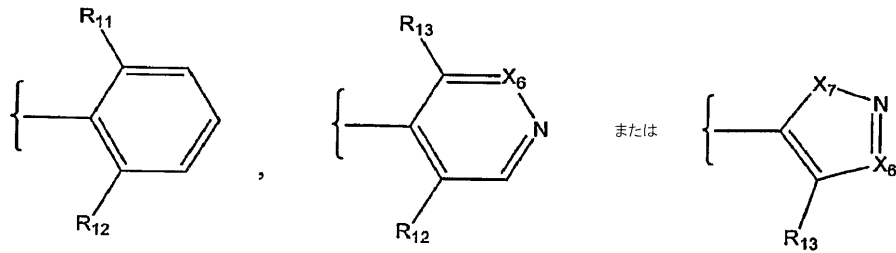
【化 7 5】



又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

Y_1 は：

【化 7 6】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 はO又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が $NRS(O)_2$ である場合、 R_{11} 及び R_{12} は同時にハロではなく；

R_{13} は、H又は置換基であり；

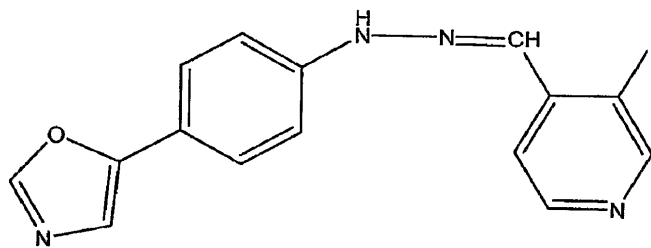
q は0、1、又は2であり；及び

R_1 、 X_1 、 X_2 、 L_1 、 Z 、及び n は上記で定義した通りである。

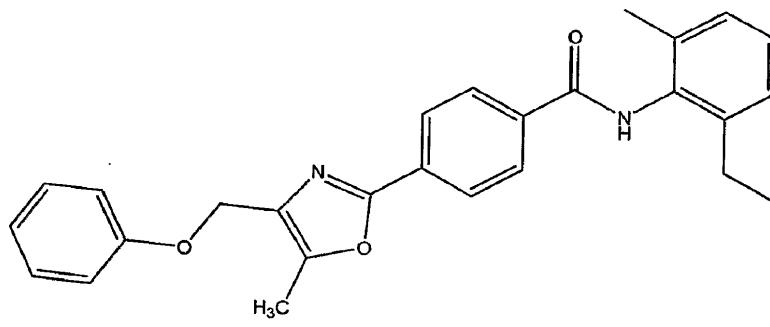
【0016】

ある実施形態では、式 (III) の化合物は：

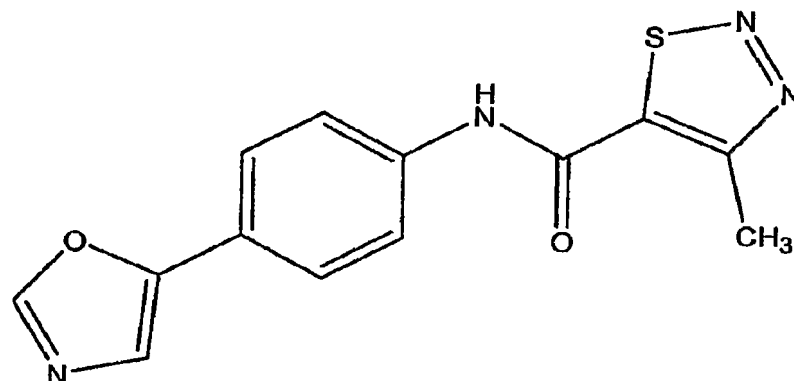
【化 7 7】



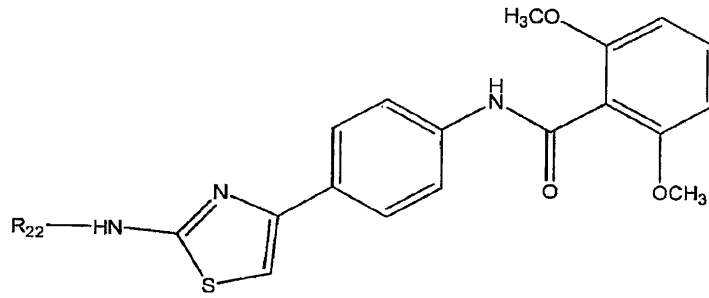
【化 7 8】



【化 7 9】



【化 8 0】

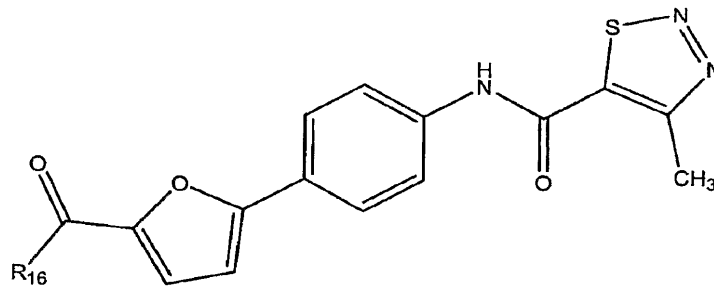


から成る群より選択される化合物は含まず、

10

ここで、 R_{22} はアリル、2 - クロロ - フェニル、又は 3 - メチルフェニルであり；

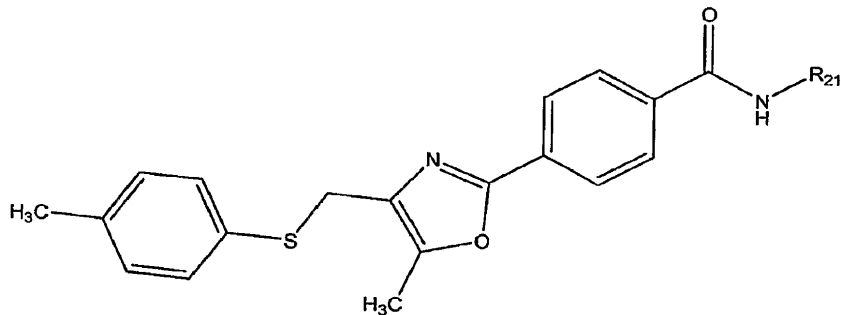
【化 8 1】



20

R_{16} は $-NH_2$ 、2 - アミノ - エチルアミノ、又は [1, 4] ジアゼパン - 1 - イルであり；

【化 8 2】



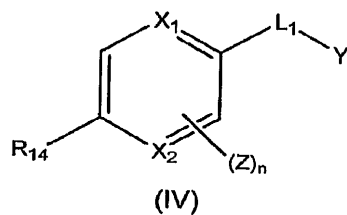
30

及び、 R_{21} は、2 - メチル - 6 - エチル - フェニル、又は 2, 6 - ジメチル - フェニルである。

【0017】

別の実施形態では、本発明は、式 (IV) の化合物：

【化 8 3】

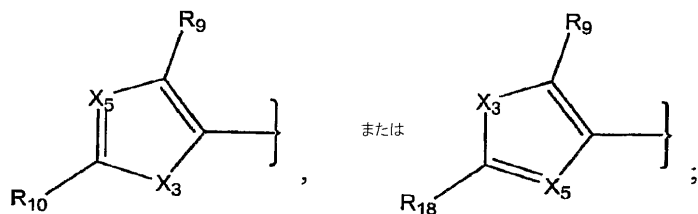


40

又は、その薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

R_{14} は：

【化 8 4】



から成る群より選択され；

R₁₈ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-P(O)(OR₅)₂、-P(S)(OR₅)₂、-P(O)(OR₅)(SR₅)、-P(S)(OR₅)(SR₅)、-P(O)(SR₅)₂、又は -P(S)(SR₅)₂ であり；及び

X₁、X₂、X₃、X₅、Y、L₁、Z、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、及び n は、上記で定義した通りである。

【0018】

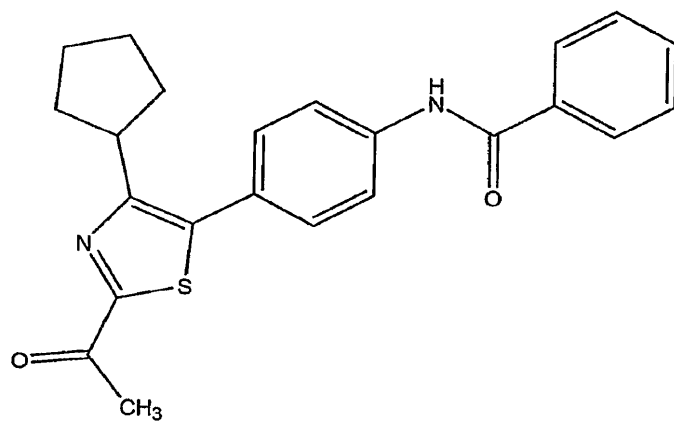
式 (IV) で表される化合物のある実施形態では、以下に示す 1 つ以上が適用される：

L₁ が、-C(O)-、-NH-C(O)-、-S(O)₂NH-、-CH=CH-、又は -C≡C- である場合、R₁₀ は任意に置換されていてもよいアリールではない；

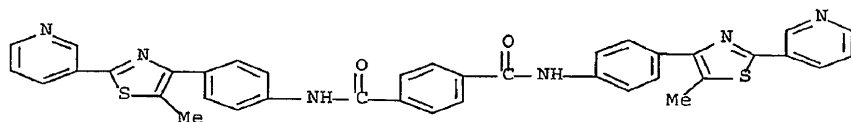
L₁ が、-S(O)₂NH- である場合、R₁₀ はハロアルキルではない；及び／又は

本化合物は、以下に示す式の一つによって表される化合物ではなく；

【化 8 5】

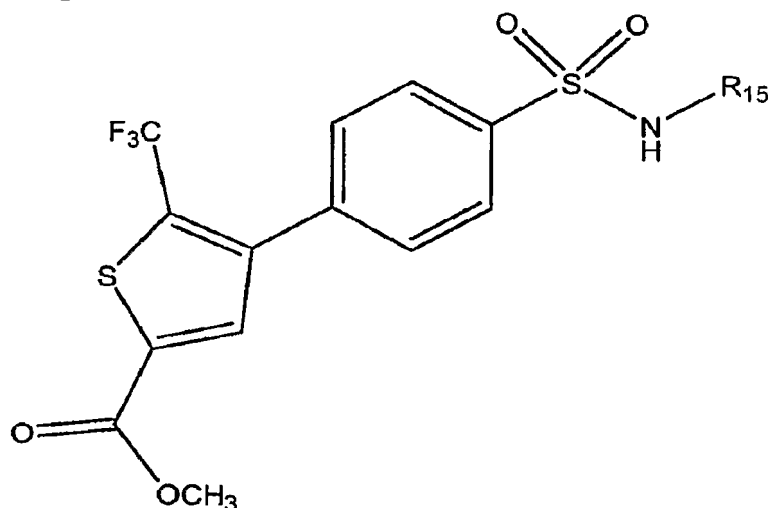


【化 8 6】



または、

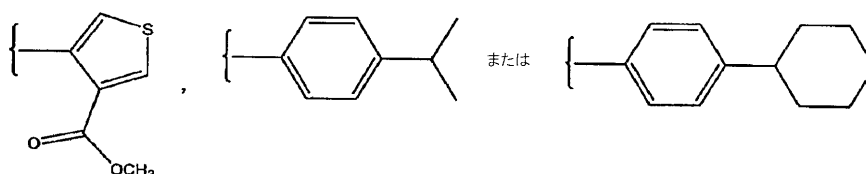
【化 8 7】



10

ここで、 R_{15} は：

【化 8 8】



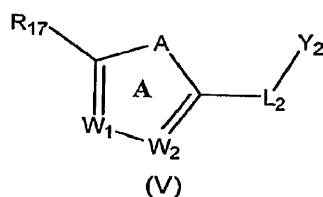
20

から成る群より選択される。

【0019】

別の実施形態では、本発明は、式 (V) の化合物：

【化 8 9】



30

又は、その薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

A は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^e-$ 、 $-CR^c=CR^d-$ 、 $-N=CR^c-$ 、 $-CR^c=N-$ 、又は $-N=N-$ であり；

W_1 及び W_2 は、各々独立して、 CR^c 又は N であり；

L_2 は、リンカーであり；

40

Y_2 は、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_{17} は、任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるが、ただし、 R_{17} は任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいベンズアミダゾリル、イミダゾ [4, 5-c] ピリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾ [4, 5-b] ピリジニル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリジニル、任意に置換さ

50

れていてもよいイミダゾ [1, 2 - a] ピリジル、又は任意に置換されていてもよいピラゾリルではなく；

R^e は、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、-C(O)NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-C(O)SR₅、-C(S)NR₆R₇、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-C(S)SR₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-C(NR₈)SR₅ であり；

R^c 及び R^d は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、-OR₅、-SR₅、-NR₆R₇、-C(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)R₅、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、-OC(O)R₅、-C(O)SR₅、-SC(O)R₅、-C(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)R₅、-C(S)R₅、-C(S)OR₅、-OC(S)R₅、-C(S)SR₅、-SC(S)R₅、-C(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)R₅、-C(NR₈)R₅、-C(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)R₅、-C(NR₈)SR₅、-SC(NR₈)R₅、-OC(O)OR₅、-OC(O)NR₆R₇、-NR₅C(O)OR₅、-NR₅C(O)NR₆R₇、-SC(O)OR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)SR₅、-NR₅C(O)SR₅、-OC(O)SR₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-SC(S)OR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)SR₅、-NR₅C(S)SR₅、-OC(S)SR₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-SC(NR₈)OR₅、-SC(NR₈)NR₆R₇、-SC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、-OC(NR₈)SR₅、-S(O)_pR₅、-S(O)_pNR₆R₇、-NR₅S(O)_pR₅、-NR₅S(O)NR₆R₇、-S(O)_pOR₅、-OS(O)_pR₅、又は -OS(O)OR₅ であり；

p は 1 又は 2 であり；

R₅、R₆、R₇、及び R₈ は、上記で定義した通りである。

【0020】

本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、免疫細胞（例：T細胞及び／又はB細胞）の活性化（例：抗原に反応しての活性化）を阻害するのに特に有用である。特に、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、免疫細胞の活性化を制御する特定のサイトカインの産生を阻害することができる。例えば、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α、INF-γ、又はこれらの組み合わせの産生を阻害することができる。さらに、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、CRACイオンチャネルなどの、免疫細胞の活性化に関与する1種類以上のイオンチャネルの活性を調節することができる。

【0021】

一つの実施形態では、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、マスト細胞の脱顆粒を阻害するのに特に有用であ

る。マスト細胞の脱顆粒は、アレルギー性反応と関連付けられている。

【0022】

本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、免疫抑制、又は炎症状態、アレルギー性疾患、及び免疫疾患の治療若しくは予防に特に有用である。

【0023】

本発明はさらに、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグと、薬理学的に許容される担体又は媒体とを含む医薬組成物も包含する。このような組成物は、さらに追加的な薬剤を含んでもよい。このような組成物は、免疫抑制、並びに炎症状態、アレルギー性疾患、及び免疫疾患の治療若しくは予防に有用である。

10

【0024】

本発明はさらに、炎症状態、アレルギー性疾患、及び免疫疾患を治療若しくは予防するための方法も包含し、この方法には、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、又は、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を、必要とする対象に投与する工程を含む。これらの方法は、さらに、追加的な薬剤を、別々に、又は、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグとの混合組成物の形で、投与する工程を含んでもよい。

【0025】

本発明はさらに、対象の免疫システムを抑制するための方法も包含し、この方法には、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、又は、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を、必要とする対象に投与する工程を含む。これらの方法は、さらに、追加的な薬剤を、別々に、又は、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグとの混合組成物の形で、投与する工程を含んでもよい。

20

【0026】

本発明はさらに、T細胞及び／又はB細胞の増殖の阻害を含む、*in vivo*又は*in vitro*で免疫細胞の活性化を阻害するための方法も包含し、この方法には、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、又は、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を、細胞へ投与する工程を含む。

30

【0027】

本発明はさらに、*in vivo*又は*in vitro*で、細胞中でのサイトカインの産生（例：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及び／又はINF- γ の産生）を阻害するための方法も包含し、この方法には、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、又は、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を、細胞へ投与する工程を含む。

40

【0028】

本発明はさらに、*in vivo*又は*in vitro*で、イオンチャネル活性（例：CRAC）を調節するための方法も包含し、この方法には、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、又は、本発明の化合物又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を投与する工程を含む。

【0029】

本発明の方法はすべて、本発明の化合物単独で実施してもよく、又は、その他の免疫抑制剤、抗炎症剤、アレルギー性疾患の治療のための薬剤、若しくは免疫疾患の治療のための薬剤などの、その他の薬剤と組み合わせて実施してもよい。

50

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

(発明の詳細な説明)

(定義)

特にことわりのない限り、本明細書で用いる以下の用語は、次のように定義する。

【0031】

本明細書で用いる、「芳香環」又は「アリール」という用語は、炭素及び水素原子を含む、単環若しくは多環の芳香環又は芳香環ラジカルを意味する。適切なアリール基の例としては、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、ナフチル、並びに、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルなどのベンゼン環が融合した炭素環部分が挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は非置換であってよく、又は、アルキル（好ましくは、低級アルキル、又は1個以上のハロで置換されたアルキル）、ヒドロキシ、アルコキシ（好ましくは、低級アルコキシ）、アルキルスルファニル、シアノ、ハロ、アミノ、及びニトロを含むがこれらに限定されない1個以上の置換基で置換されていてもよい。特定の実施形態では、アリール基は単環であり、その環は6個の炭素原子を含む。

10

【0032】

本明細書で用いる、「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖の、飽和非環式炭化水素基であり、通常1ないし10個の炭素原子を有する。飽和直鎖アルキルの代表的な例としては、メチル、エチル、n - プロピル、n - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、n - ヘプチル、n - オクチル、n - ノニル、及びn - デシルであり、一方、飽和分岐鎖アルキルとしては、イソプロピル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、イソペンチル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチル、2 - メチルヘキシル、3 - メチルヘキシル、4 - メチルヘキシル、5 - メチルヘキシル、2, 3 - ジメチルブチル、2, 3 - ジメチルペンチル、2, 4 - ジメチルペンチル、2, 3 - ジメチルヘキシル、2, 4 - ジメチルヘキシル、2, 5 - ジメチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、2, 2 - ジメチルヘキシル、3, 3 - ジメチルペンチル、3, 3 - ジメチルヘキシル、4, 4 - ジメチルヘキシル、2 - エチルペンチル、3 - エチルペンチル、2 - エチルヘキシル、3 - エチルヘキシル、4 - エチルヘキシル、2 - メチル - 2 - エチルペンチル、2 - メチル - 3 - エチルペンチル、2 - メチル - 4 - エチルペンチル、2 - メチル - 2 - エチルヘキシル、2 - メチル - 3 - エチルヘキシル、2 - メチル - 4 - エチルヘキシル、2, 2 - ジエチルペンチル、3, 3 - ジエチルヘキシル、2, 2 - ジエチルヘキシル、3, 3 - ジエチルヘキシル、などが挙げられる。本発明の化合物に含まれるアルキル基は、任意に、1個以上の置換基で置換されていてもよい。置換基の例としては、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アルキルスルファニル、オキソ、ハロ、アシル、ニトロ、ヒドロキシル、シアノ、アリール、アルキルアリール、アリールオキシ、アリールスルファニル、アリールアミノ、カルボシクリル(carbocyclyl)、カルボシクリルオキシ(carbocyclyloxy)、カルボシクリルチオ(carbocyclylthio)、カルボシクリルアミノ(carbocyclylamino)、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルチオ、などが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、アルキル部分のいずれの炭素も、酸素(=O)、硫黄(=S)、又は窒素(=NR^{2 2}、ここでR^{2 2}は-H、アルキル、アセチル、又はアラルキル)で置換されていてもよい。本発明の化合物には、通常、低級アルキルが好ましい。

20

30

40

【0033】

アルキレンという用語は、2つの部分と結合する2箇所の結合点を有するアルキル基又はシクロアルキル基（例えば、{-CH₂-}、-{CH₂CH₂-}、

【化 90】



などであり、ここで、括弧は結合点を表す) のことである。アルキレン基は、1 個以上の置換基で置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0034】

アラルキル基とは、アルキレンリンカーによって別の部分と結合しているアリール基のことである。アラルキル基は、1 個以上の置換基で置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0035】

本明細書で用いる「アルコキシ」という用語は、酸素原子によって別の部分と結合しているアルキル基のことである。アルコキシ基は、1 個以上の置換基で置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0036】

本明細書で用いる「アルキルスルファニル」という用語は、二価の硫黄原子によって別の部分と結合しているアルキル基のことである。アルキルスルファニル基は、1 個以上の置換基で置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0037】

本明細書で用いる「アリールスルファニル」という用語は、二価の硫黄原子によって別の部分と結合しているアリール基のことである。アリールスルファニル基は、1 個以上の置換基で置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0038】

本明細書で用いる「アルキルエステル」という用語は、式 - C (O) O R_{3 2} で表される基のことであり、ここで R_{3 2} はアルキル基である。低級アルキルエステルは、式 - C (O) O R_{3 2} で表される基であり、ここで R_{3 2} は低級アルキル基である。

【0039】

本明細書で用いる「ヘテロアルキル」という用語は、アルキル鎖中の 1 個以上の炭素が - O -、- S -、又は - N R_{2 7} - で置換されたアルキル基のことであり、ここで、R_{2 7} は H 又は低級アルキルである。ヘテロアルキル基は、1 個以上の置換基で置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0040】

本明細書で用いる「アルキルアミノ」という用語は、窒素と結合している 1 個の水素原子がアルキル基で置換されているアミノ基のことである。本明細書で用いる「ジアルキルアミノ」という用語は、窒素と結合している 2 個の水素原子がアルキル基で置換されているアミノ基のことであり、ここでアルキル基は同じでも異なってもよい。アルキルアミノ基及びジアルキルアミノ基は、1 個以上の置換基で置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0041】

本明細書で用いる「アルケニル」という用語は、通常 2 乃至 10 個の炭素原子及び少なくとも 1 個の炭素 - 炭素二重結合を有する、直鎖若しくは分岐鎖の炭化水素ラジカルを意味する。直鎖及び分岐鎖のアルケニルの代表的な例としては、ビニル、アリル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、イソブチレニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - メチル - 1 - ブテニル、1 - メチル - 2 - ブテニル、2, 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、1 - ヘプテニル、2 - ヘプテニル、3 - ヘプテニル、1 - オクテニル、2 - オクテニル、3 - オクテニル、1 - ノネニル、2 - ノネニル、3 - ノネニル、1 - デセニル、2 - デセニル、3 - デセニル、などが挙げられる。ア

10

20

30

40

50

ルケニル基は、1個以上の置換基で置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0042】

本明細書で用いる「アルキニル」という用語は、通常2乃至10個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖若しくは分岐鎖の炭化水素ラジカルを意味する。直鎖及び分岐鎖のアルキニルの代表的な例としては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ペプチニル、2-ペプチニル、6-ペプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、7-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、8-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル、9-デシニル、などが挙げられる。アルキニル基は、1個以上の置換基で置換されていても、置換されていなくてもよい。

10

【0043】

本明細書で用いる「シクロアルキル」という用語は、3乃至14個の炭素原子を通常有する、単環若しくは多環の飽和アルキルラジカルを意味する。シクロアルキルの代表的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル、デカヒドロナフチル、オクタヒドロペンタレン、ビスクロ[1.1.1]ペンタニル、などが挙げられる。シクロアルキル基は、1個以上の置換基で置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0044】

本明細書で用いる「シクロアルケニル」という用語は、環系に少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、5乃至14個の炭素原子を通常有する、環状非芳香族アルケニルラジカルを意味する。シクロアルケニルの代表的な例としては、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニル、シクロノネニル、シクロノナジエニル、シクロデセニル、シクロデカジエニル、などが挙げられる。シクロアルケニル基は、1個以上の置換基で置換されていても、置換されていなくてもよい。

20

【0045】

本明細書で用いる「ヘテロ環」、又は「ヘテロシクリル」という用語は、単環若しくは多環のヘテロ環（通常、3乃至14員環）を意味し、飽和環若しくは不飽和非芳香環である。3員環のヘテロ環は3個までのヘテロ原子を含むことができ、4乃至14員環のヘテロ環は、1乃至約8個のヘテロ原子を含むことができる。各ヘテロ原子は、独立して、四級化されていてもよい窒素、酸素、並びに、スルホキシド及びスルホンを含む硫黄から選択される。ヘテロ環は、いずれのヘテロ原子又は炭素原子でも結合することができる。代表的なヘテロ環の例としては、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、4H-ピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、などが挙げられる。ヘテロ原子は、当業者に公知の保護基で置換されてもよく、例えば、窒素上の水素がtert-ブトキシカルボニル基に置換されていてもよい。さらに、ヘテロシクリルは任意に1個以上の置換基（ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、又はアリールを含むが、これらに限定されない）で置換されていてもよい。本定義で意図するのは、そのような置換ヘテロシクリル基のうち安定な異性体のみである。

30

40

【0046】

本明細書で用いる「ヘテロ芳香族」、又は「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子の環員及び1個以上のヘテロ原子の環員（例えば、酸素、硫黄、若しくは窒素など）を含む、単環若しくは多環のヘテロ芳香環（又は、そのラジカル）を意味する。通常、ヘテロ芳香環は、5乃至約14の環員を有し、そのうちの少なくとも1個の環員は、酸素、硫黄

50

、及び窒素から選択されるヘテロ原子である。別の実施形態では、ヘテロ芳香環は、5又は6員環であり、1乃至約4個のヘテロ原子を含むことができる。別の実施形態では、ヘテロ芳香環系は、7乃至14個の環員を有し、1乃至約7個のヘテロ原子を含むことができる。代表的なヘテロアリアル基の例としては、ピリジル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イミダゾリル、インドリジニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、ピリジニル、チアジアゾリル、ピラジニル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、インドリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサジアゾリル、インドリル、テトラヒドロインドリル、アザインドリル、イミダゾピリジル、クニザオリニル (q u n i z a o l i n y l)、プリニル、ピロロ [2, 3] ピリミジル、ピラゾロ [3, 4] ピリミジル、又はベンゾ (b) チエニル、などが挙げられる。ヘテロアリアル基は、任意に、1個以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0047】

ヘテロアルキル基とは、アルキレンリンカーで別の部分と結合しているヘテロアリアル基のことである。ヘテロアルキル基は、1個以上の置換基で置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0048】

本明細書で用いる、「ハロゲン」又は「ハロ (h a l o)」という用語は、- F、- C l、- B r、又は- Iを意味する。

20

【0049】

本明細書で用いる、「ハロアルキル」という用語は、1個以上の - Hがハロ基で置き換えられたアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例としては、- C F₃、- C H F₂、- C C l₃、- C H₂ C H₂ B r、- C H₂ C H (C H₂ C H₂ B r) C H₃、- C H I C H₃、などが挙げられる。

【0050】

本明細書で用いる、「ハロアルコキシ」という用語は、1個以上の - Hがハロ基で置き換えられたアルコキシ基を意味する。ハロアルコキシ基の例としては、- O C F₃、及び - O C H F₂ が挙げられる。

30

【0051】

本明細書で用いる、「リンカー」とは、1乃至6個の原子が連続して直鎖状に連結した状態のジラジカルを意味し、式 (V) に示すように、本発明の化合物の Y₂ 基と環 A とを共有結合するものである。連続して直鎖状に連結した状態のリンカーの原子は、飽和若しくは不飽和の共有結合によって結合することができる。リンカーとしては、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、カルボニル、チオカルボニル、アミノ、アミド、チオアミド、エステル、イミノ、ウレイド、グアナジノ、ヒドラジニル、及びスルファニルアミノのジラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

「連続して直鎖状に連結した状態」という用語は、互いに連結して、原子の途切れのない直鎖状のアレイ又は列を形成することを意味する。例えば、所定の数の連続して直鎖状に連結した状態の原子を有する、本明細書で述べる化合物のリンカーは、互いに連結した少なくともその数の原子を有し、途切れのない鎖を形成するが、そのように連結していないさらなる原子 (例：分岐鎖、又は環系に含まれる原子) を含んでもよい。

40

【0053】

「生物学的等価体」及び「生物学的等価体性置換」という用語は、本技術分野で一般的に認識される意味と同じである。生物学的等価体は、外殻電子層 (p e r i p h e r a l l a y e r o f e l e c t r o n s) が実質的に同一であるとみなされる、原子、イオン、又は分子である。生物学的等価体という用語は、通常、分子全体に対するものとして、分子全体の一部の意味で用いられる。生物学的等価体性置換は、最初の生物学的等

50

【 0 0 5 4 】

【 0 0 5 5 】

【 0 0 5 6 】

【 0 0 5 7 】

【 0 0 5 8 】

アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキル基の適切な置換基としては、安定な本発明の化合物を形成するものであればいかなる置換基も含まれる。アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキレン、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアラルキルの置換基の例としては、アルキル、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、ハロアルキル、 $-C(O)NR_2$ ₃ R_2 ₄、 $-NR_2$ ₅ $C(O)R_2$ ₆、ハロ、 $-OR_2$ ₅、シアノ、ニトロ、ハロアルコキシ、 $-C(O)R_2$ ₅、 $-NR_2$ ₃ R_2 ₄、 $-SR_2$ ₅、 $-C(O)OR_2$ ₅、 $-OC(O)R_2$ ₅、 $-NR_2$ ₅ $C(O)NR_2$ ₃ R_2 ₄、 $-OC(O)NR_2$ ₃ R_2 ₄、 $-NR_2$ ₅ $C(O)OR_2$ ₆、 $-S(O)_pR_2$ ₅、又は $-S(O)_pNR_2$ ₃ R_2 ₄が挙げられ、ここで、 R_2 ₃及び R_2 ₄は、存在する各々の場合は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリー

ル、ヘテロアリール、アラルキル、若しくはヘテロアラルキルであり；又は、 R_{23} 及び R_{24} は、これらと結合する窒素と共にヘテロシクリル若しくはヘテロアリールであり； R_{25} 及び R_{26} は、存在する各々の場合は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、若しくはヘテロアラルキルである。

【0059】

さらに、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、ヘテロシクリル、並びに、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アラルキル、及びヘテロアラルキル基の飽和部分も、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N-R_{22}$ で置換されていてもよい。

【0060】

ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基は、窒素原子を含む場合は、置換されていても、置換されていなくてもよい。ヘテロアリール基の芳香環中の窒素原子が置換基を有する場合、窒素は四級窒素であってよい。

【0061】

本発明では、置換基及び変数の選択と組み合わせは、安定な化合物を形成する結果となるもののみを想定する。本明細書で用いる、「安定」という用語は、製造するのに十分な安定性を有し、本明細書で詳細に述べる目的（例：対象への治療的、又は予防的投与）に対して有用とするのに十分な時間化合物の完全性を維持する化合物のことである。通常、そのような化合物は、過剰の水分が存在しない場合、 40°C 以下の温度で少なくとも1週間安定である。そのような選択と組み合わせは、当業者には明らかであり、過度の実験を行わずに決定することができる。

【0062】

特に断りのない限り、反応性官能基（カルボキシ、ヒドロキシ、及びアミノ部分などが、これらに限定されない）を有する本発明の化合物は、それらの保護された誘導体も含む。「保護された誘導体」とは、一ヶ所又は複数ヶ所の反応性部位が1個以上の保護基によってブロックされた化合物である。カルボキシ部分に対する適切な保護基としては、ベンジル、tert-ブチル、などが挙げられる。アミノ及びアミド基に対する適切な保護基としては、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、ベンジロキシカルボニル、などが挙げられる。ヒドロキシに対する適切な保護基としては、ベンジル、トリメチルシリル（TMS）、などが挙げられる。その他の適切な保護基は当業者に公知であり、その全教示内容が参照することで本明細書に組み入れられる、T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. 1981、に記載のものが挙げられる。

【0063】

本明細書で用いる、「本発明の化合物」という用語、及びこれに類似の用語は、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグのことであり、その保護された誘導体も含む。

【0064】

特に断りのない限り、本明細書で用いる「プロドラッグ」という用語は、加水分解、酸化、又はその他の反応を生物的条件下（in vitro若しくはin vivo）で起こして本発明の化合物を提供することができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、生物的条件下でのそのような反応時にのみ活性となってもよいが、反応していない形態で活性を有していてもよい。本発明で意図するプロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド、及び生加水分解性ホスフェート類似体などの生加水分解性部分を有する、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物の類似体又は誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグのその他の例としては、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-ONO$ 、若しくは $-ONO_2$ 部分を有する、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若

しくは表1の化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグは、通常、その全教示内容が参照することで本明細書に組み入れられる、1

BURGER'S MEDICINAL CHEMISTRY AND DRUG DISCOVERY (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolf

ed., 5th ed)、に記載の方法など、公知の方法を用いて調製することができる。

【0065】

特に断りのない限り、本明細書で用いる「生加水分解性アミド」、「生加水分解性エステル」、「生加水分解性カルバメート」、「生加水分解性カーボネート」、「生加水分解性ウレイド」、及び「生加水分解性ホスフェート類似体」、という用語は：1) その化合物の生物活性を破壊することなく、取り込み、作用の持続時間、若しくは作用の開始など、in vivoでの有利な性質をその化合物に付与するものである；又は、2) それ自体は生物的に不活性であるが、in vivoで生物活性化合物に転換されるものである、アミド、エステル、カルバメート、カーボネート、ウレイド、又はホスフェート類似体を各々意味する。生加水分解性アミドの例としては、低級アルキルアミド、 α -アミノ酸アミド、アルコキシアルシルアミド、及びアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられるが、これらに限定されない。生加水分解性エステルの例としては、低級アルキルエステル、アルコキシアルシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、及びコリンエステルが挙げられるが、これらに限定されない。生加水分解性カルバメートの例としては、低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、ヘテロ環式及びヘテロ芳香族アミン、並びにポリエーテルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0066】

本明細書で用いる、「薬理的に許容される塩」という用語は、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物の一つの酸性及び塩基性基から形成される塩のことである。塩の実例としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩(glucaronate)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモエート(すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))といった塩が挙げられるが、これらに限定されない。「薬理的に許容される塩」という用語は、さらに、官能性カルボン酸基などの酸性官能基を有する式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物と、薬理的に許容される無機塩基若しくは有機塩基とから調製される塩のことでもある。適切な塩基としては、ナトリウム、カリウム、及びリチウムなどのアルカリ金属の水酸化物；カルシウム及びマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウム及び亜鉛などのその他の金属の水酸化物；アンモニア、及び非置換若しくはヒドロキシ置換のモノ-、ジ-、又はトリアルキルアミンなどの有機アミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル-N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノ-、ビス-、若しくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、又はトリス-(ヒドロキシメチル)メチルアミンなどのモノ-、ビス-、若しくはトリス-(2-ヒドロキシ-低級アルキル)アミン；N, N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-アミン、又はトリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンなどのN, N-ジ低級アルキル-N-(ヒドロキシ低級アルキル)-アミン；N-メチル-D-グルカミン；並びに、アルギニン、リシン、などのアミノ酸、が挙げられるが、これらに限定されない。「薬理的に許容される塩」という用語は、さらに、官能性アミノ基などの塩基性官能基を有する式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物と、薬理的に許容される無

10

20

30

40

50

機酸若しくは有機酸とから調製される塩のことでもある。適切な酸としては、硫酸水素塩、クエン酸、酢酸、シュウ酸、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素、硝酸、リン酸、イソニコチン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、アスコルビン酸、コハク酸、マレイン酸、ベシル酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸 (glucaronic acid)、サッカリン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、及び p - トルエンスルホン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0067】

本明細書で用いる、「薬理学的に許容される溶媒和物」という用語は、1個以上の溶媒分子と、式 (I) 乃至 (V) のいずれか一つ、若しくは表 1 の 1 個以上の化合物との会合によって形成される溶媒和物のことである。溶媒和物という用語には水和物 (例：半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、など) が含まれる。

10

【0068】

本明細書で用いる、「包接化合物」という用語は、ゲスト分子 (例：溶媒、若しくは水) がその内部に取り込まれている空間 (例：チャンネル) を有する結晶格子形態である本発明の化合物若しくはその塩を意味する。

【0069】

本明細書で用いる、「喘息」という用語は、可逆性気道閉塞、気道炎症、及び種々の刺激に対する気道の反応性の上昇を特徴とする肺の疾患、障害、又は状態を意味する。

【0070】

「免疫抑制」とは、免疫機能の低下をもたらす免疫システムのいずれかの構成要素の機能障害のことである。この機能障害は、リンパ球機能の全血アッセイ、リンパ球増殖の検出、及び T 細胞表面抗原の発現の評価を含む従来手段によって測定することができる。一つの具体的な方法としては、抗ヒツジ赤血球 (SRBC) 一次 (IgM) 抗体反応アッセイ (通常、プラークアッセイと称する) がある。この方法、及びその他の方法は、Luster, M. I., Portier, C., Pait, D. G., White, K. L., Jr., Gennings, C., Munson, A. E., and Rosenthal, G. J. (1992). "Risk Assessment in Immunotoxicology I: Sensitivity and Predictability of Immune Tests." *Fundam. Appl. Toxicol.*, 18, 200 - 210、に記載されている。別の特に有用なアッセイは、T 細胞依存性免疫原に対する免疫反応の測定である (Dean, J. H., House, R. V., and Luster, M. I. (2001). "Immunotoxicology: Effects of, and Responses to, Drugs and Chemicals." *In Principles and Methods of Toxicology: Fourth Edition* (A. W. Hayes, Ed.), pp. 1415 - 1450, Taylor & Francis, Philadelphia, Pennsylvania)。

20

30

【0071】

本発明の化合物は、免疫疾患を有する対象の治療に使用することができる。本明細書で用いる、「免疫疾患」及びこれに類似の用語は、自己免疫疾患を含む、動物の免疫システムによって引き起こされる疾患、障害、又は状態を意味する。免疫疾患は、免疫要素を有する疾患、障害、又は状態、及び、実質的に若しくは完全に免疫システムの媒介による疾患、障害、又は状態を含む。自己免疫疾患は、動物の免疫システムが誤って自己を攻撃し、それによって動物自身の体内の細胞、組織、及び／又は器官が標的となるものである。例えば、自己免疫反応は、多発性硬化症では神経系に対して向けられ、クローン病では腸に向けられる。全身性エリテマトーデス (ループス) などのその他の自己免疫疾患では、同じ疾患でも影響を受ける組織及び器官は個体によって異なる場合がある。ループスを有する人で、皮膚及び関節が影響を受ける人もいれば、皮膚、腎臓、及び肺が影響を受ける

40

50

人もいる。最終的には、免疫システムによる特定の組織への損傷は、膵臓のインスリン産生細胞の破壊を伴う1型糖尿病のように、恒久的なものとなり得る。本発明の化合物及び方法を用いて寛解することができる具体的な自己免疫疾患としては、神経系の自己免疫疾患（例：多発性硬化症、重症筋無力症、ギラン・バレー症などの自己免疫性神経病、及び自己免疫性ぶどう膜炎）、血液の自己免疫疾患（例：自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血、及び自己免疫性血小板減少症）、血管の自己免疫疾患（例：側頭動脈炎、抗リン脂質抗体症候群、ウェゲナー肉芽腫症などの血管炎、及びベーチェット病）、皮膚の自己免疫疾患（例：乾癬、疱疹状皮膚炎、尋常性天疱瘡、及び白斑）、胃腸管系の自己免疫疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎、原発性胆汁性肝硬変、及び自己免疫性肝炎）、内分泌腺の自己免疫疾患（例：1型又は免疫媒介性糖尿病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、自己免疫性卵巣炎及び精巣炎、並びに副腎の自己免疫疾患）、並びに複数の器官の自己免疫疾患（結合組織、及び筋骨格系疾患を含む）（例：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、強直性脊椎炎などの脊椎関節症、及びシェーグレン症候群）が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、移植片対宿主病及びアレルギー性疾患など、免疫システムの媒介によるその他の疾患も、本明細書における免疫疾患の定義に含まれる。数多くの免疫疾患が炎症によって引き起こされるため、免疫疾患とみなされる疾患と炎症性疾患とみなされる疾患のいくつかは重複している。本発明の目的のために、このような重複のある場合は、免疫疾患又は炎症性疾患のいずれかとみなす場合がある。本明細書における「免疫疾患の治療」とは、免疫疾患を有するか、そのような疾患の症状があるか、若しくはそのような疾患の素因を有する対象へ、自己免疫疾患、その症状、若しくはその疾患素因の治癒、軽減、変化、影響、又は予防を目的として、本発明の化合物又は組成物を投与することである。

【0072】

本明細書で用いる、「アレルギー性疾患」という用語は、通常は無害である物質に対してのアレルギー性反応を伴う疾患、状態、又は障害を意味する。このような物質は、環境中に存在する場合もあり（室内空気汚染物質、及び空気アレルギーなど）、又は、非環境物質でもあり得る（皮膚アレルギー又は食物アレルギーなどを引き起こす物質）。アレルギーが体内へ侵入する経路は数多くあり、吸入、経口摂取、皮膚との接触、又は注入（虫刺されを含む）が含まれる。多くのアレルギー性疾患が、アレルギー性抗体IgEを産生しやすい体質であるアトピーと関連している。IgEは体内のどこにあるマスト細胞も感作することができるため、アトピー体質の個体は2種類以上の器官で疾患を発症することが多い。本発明の目的のために、アレルギー性疾患は、感作アレルギーへの再曝露によって発生するいかなる過敏症も含み、これは引き続いて炎症メディエーターの放出の原因となる。アレルギー性疾患としては、アレルギー性鼻炎（例：枯草熱）、静脈洞炎、副鼻腔炎、慢性若しくは反復性中耳炎、薬物反応、虫刺され反応、ラテックス反応、結膜炎、じん麻疹、アナフィラキシー及びアナフィラキシー様反応、アトピー性皮膚炎、喘息、並びに食物アレルギーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0073】

本発明の化合物を用いて、炎症性疾患を有する対象の予防又は治療を行うことができる。本明細書で用いる、「炎症性疾患」とは、体内組織の炎症若しくは炎症要素を有することを特徴とする疾患、障害、又は状態を意味する。これらには、局所的な炎症反応、及び全身性炎症が含まれる。そのような炎症性疾患の例としては、皮膚移植片拒絶反応を含む移植片拒絶；関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、骨吸収の増加を伴う骨疾患を含む関節の慢性炎症性疾患；回腸炎、潰瘍性大腸炎、バレット症候群（Barrett's syndrome）、及びクローン病などの炎症性腸疾患；喘息、成人呼吸促迫症候群、及び慢性閉塞性気道疾患などの炎症性肺疾患；角膜ジストロフィー、トラコーマ、オンコセルカ症、ぶどう膜炎、交感神経性眼炎、及び眼内炎を含む目の炎症性疾患；歯肉炎、及び歯周炎を含む歯肉の慢性炎症性疾患；結核；ハンセン病；尿毒症の合併症、糸球体腎炎、及びネフローゼを含む腎臓の炎症性疾患；硬化性皮膚炎、乾癬、及び湿疹を含む皮膚の炎症性疾患；神経系の慢性脱髄疾患、多発性硬化症、エイズ関連神経変性及びアルツハイ

マー病、感染性髄膜炎、脳脊髄炎、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、並びにウイルス性若しくは自己免疫性脳炎を含む中枢神経系の炎症性疾患；自己免疫疾患、免疫複合体血管炎、全身性ループス、及びエリテマトーデス；全身性エリテマトーデス（SLE）；並びに心筋症、虚血性心疾患、高コレステロール血症、粥状動脈硬化などの心臓の炎症性疾患、さらには、子癇前症、慢性肝不全、脳及び脊髄外傷、並びに癌を含む、著しい炎症要素を伴う種々のその他の疾患、が挙げられる。グラム陽性若しくはグラム陰性ショック、出血性若しくはアナフィラキシー性ショック、又は、例えば炎症誘発性サイトカインに付随するショックなど、癌の化学療法によって引き起こされた炎症誘発性サイトカインへの反応であるショック、などに例示される身体の全身性炎症もあり得る。このようなショックは、例えば、癌の化学療法に用いられる化学療法薬によって誘発され得る。本明細書における「炎症性疾患の治療」とは、炎症性疾患を有するか、そのような疾患の症状があるか、若しくはそのような疾患の素因を有する対象へ、炎症性疾患、その症状、若しくはその疾患素因の治療、軽減、変化、影響、又は予防を目的として、本発明の化合物又は組成物を投与することである。

10

【0074】

「有効量」とは、対象へ投与した際に有益な結果が達成される化合物の量のことであり、又は、*in vivo*若しくは*in vitro*で所望の活性を有するだけの化合物の量のことであり。炎症性疾患及び自己免疫疾患の場合、有益な臨床的結果とは、その疾患若しくは障害に付随する症状の程度又は重症度の低減、並びに／又は、治療を行わない場合と比較して、対象の生存期間の延長及び生活の質の向上が含まれる。対象へ投与する化合物の正確な量は、疾患若しくは状態の種類又は重症度、及び、全般的な健康状態、性別、年齢、体重、及び薬物への許容度などの対象の特性に依存することになる。また、炎症性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患の程度、重症度、及び種類、又は、求める免疫抑制の程度にも依存することになる。当業者であれば、これらの及びその他の要因に応じて、適切な投与量を決定することができるであろう。開示化合物の有効量としては、通常、1日あたり約1 mg/mm²乃至約10 g/mm²の範囲であり、好ましくは、10 mg/mm²乃至約1 g/mm²の範囲である。

20

【0075】

本発明の化合物は、1箇所以上のキラル中心、及び／又は二重結合を有することができ、従って、二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、エナンチオマー、又はジアステレオマーなどの立体異性体として存在することができる。本発明によると、本発明の化合物を含む、本明細書で示される化学構造は、対応する化合物のエナンチオマー及び立体異性体のすべてを包含し、すなわち、純粋な立体異性体（例：純粋な幾何異性体、純粋なエナンチオマー、又は純粋なジアステレオマー）、並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何異性体の異性体混合物の両方の形態を包含する。場合によっては、一つのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは幾何異性体が、他に比べて優れた活性又は改善された毒性若しくは動力学的特性を有することがある。その場合は、本発明の化合物のそのようなエナンチオマー、ジアステレオマー、及び幾何異性体が好ましい。

30

【0076】

「IL-2の産生を阻害する」及びこれに類似の用語は、IL-2の合成の阻害（例：転写（mRNA発現）、若しくは翻訳（タンパク質発現）の阻害によって）、並びに／又は、IL-2を産生及び／若しくは分泌する能力を有する細胞内（例：Tリンパ球）でのIL-2の分泌の阻害を意味する。同様に、「IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF-α、又はINF-γの産生を阻害する」という用語は、合成の阻害（例：転写若しくは翻訳の阻害により）、並びに／又は、これらのサイトカインを産生及び／若しくは分泌する能力を有する細胞内での分泌の阻害を意味する。

40

【0077】

本明細書で用いる、化合物を「実質的に」含む組成物とは、その組成物が、約80重量%超、より好ましくは約90重量%超、さらにより好ましくは約95重量%超、そして最も好ましくは約97重量%超の化合物を含有することを意味する。

50

【0078】

本明細書で用いる、化合物を「実質的に含まない」組成物とは、その組成物が約20重量%未満、より好ましくは約10重量%未満、さらにより好ましくは約5重量%未満、そして最も好ましくは約3重量%未満の化合物を含有することを意味する。

【0079】

本明細書で用いる、「実質的に完了した」反応とは、反応物が、所望の生成物を約80重量%超含有することを意味し、より好ましくは所望の生成物を約90重量%超含有することを、さらにより好ましくは所望の生成物を約95重量%超含有することを、そして最も好ましくは所望の生成物を約97重量%超含有することを意味する。

【0080】

本明細書で用いる、ラセミ混合物とは、分子内のすべてのキラル中心に対して、一つのエナンチオマーが約50%であり、それに対応するエナンチオマーも約50%であることを意味する。本発明は、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物の、純粋エナンチオマー、エナンチオマー濃縮混合物、純粋ジアステレオマー、ジアステレオマー濃縮混合物、及びラセミ混合物のすべてを包含する。

10

【0081】

エナンチオマー及びジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩複合体としての化合物の結晶化、又はキラル溶媒中での化合物の結晶化など、公知の方法によってその構成成分であるエナンチオマー又は立体異性体に分割することができる。エナンチオマー及びジアステレオマーは、公知の不斉合成法により、純粋なジアステレオマー又はエナンチオマーである中間体、試薬、及び触媒から得ることもできる。

20

【0082】

例えば、獣医学的用途若しくは家畜の改善のために非ヒト動物へ、又は、臨床的用途のためにヒトなどの患者へ投与される場合、本発明の化合物は、通常、単離された形態で、又は薬理学的に許容される組成物中の単離された形態として投与される。本明細書で用いる、「単離された」とは、本発明の化合物が、(a)植物、若しくは細胞などの自然源、好ましくはバクテリア培養物、又は(b)合成有機化学反応混合物における他の成分から分離されていることを意味する。従来技術によって、本発明の化合物が精製されることが好ましい。本明細書で用いる、「精製された」とは、単離された際に、その単離物が、単離物の重量に対して、少なくとも95%、好ましくは少なくとも98%の単一の本発明の化合物を含有することを意味する。

30

【0083】

置換基の選択及び組み合わせは、安定な構造をもたらすもののみを意図している。そのような選択及び組み合わせは、当業者にとっては明らかであり、過度の実験を行わずに決定することができる。

【0084】

以下に示す詳細な説明及び実例を参照することで、本発明をさらに十分に理解することができ、これらは本発明の限定されない実施形態を例示することを意図したものである。

【0085】

(具体的な実施形態)

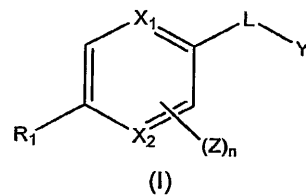
本発明は、免疫抑制、又は、炎症状態、免疫疾患、及びアレルギー性疾患の治療若しくは予防に対して特に有用な化合物、並びに医薬組成物に関する。

40

【0086】

一つの実施形態では、本発明は式(I)の化合物：

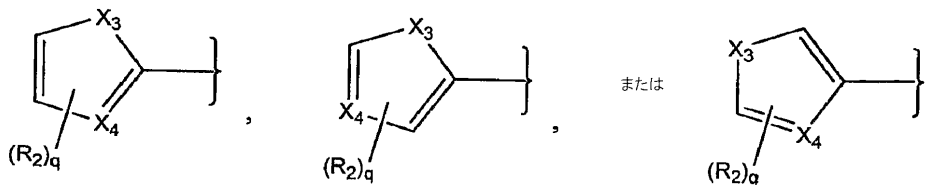
【化 9 1】



又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

R_1 は：

【化 9 2】



から成る群より選択され；

X_1 及び X_2 は、CH、CZ、又はNだが、ただし、 X_1 又は X_2 の少なくとも一方は CH 又は CZ であり；

X_3 は、O 又は S であり；

X_4 は、CH、 CR_2 、又はNであり；

R_2 は、置換基であり；

L は、 $-NR_5CR^aR^b-$ 、 $-CR^aR^bNR_5-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_5-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR_5-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、 $-NR_5-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR_5-$ 、 $-NR_5-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR_5-$ 、 $-NR_5C(O)NR_5-$ 、 $-NR_5C(S)NR_5-$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_5-$ 、 $-S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5S(O)_2-$ 、 $-NR_5S(O)_2NR_5-$ 、 $-NR_5CR^aR^bNR_5-$ 、 $-CR^a=CR^b-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR^a-$ 、 $-CR^a=N-$ 、 $-NR_5-N=CR^a-$ 、又は $-CR^a=N-NR_5-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Y は、任意に置換されていてもよいフェニル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

Z は、各々独立して、低級アルキル、低級ハロアルキル、ハロ、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、シアノ、ニトロ、又は低級ハロアルコキシから成る群より選択され；

R^a 及び R^b は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラールキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラールキル、シアノ、ニトロ、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)$

10

20

30

40

50

) OR₅、-SC(O)NR₆R₇、-SC(O)SR₅、-NR₅C(O)SR₅、-OC(O)SR₅、-OC(S)OR₅、-OC(S)NR₆R₇、-NR₅C(S)OR₅、-NR₅C(S)NR₆R₇、-SC(S)OR₅、-SC(S)NR₆R₇、-SC(S)SR₅、-NR₅C(S)SR₅、-OC(S)SR₅、-OC(NR₈)OR₅、-OC(NR₈)NR₆R₇、-NR₅C(NR₈)OR₅、-NR₅C(NR₈)NR₆R₇、-SC(NR₈)OR₅、-SC(NR₈)NR₆R₇、-SC(NR₈)SR₅、-NR₅C(NR₈)SR₅、又は-OC(NR₈)SR₅であり；

R₅は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアララルキル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアララルキルであり；

R₆及びR₇は、存在する各々の場合は、独立して、H、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアララルキル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアララルキルであるか；又は、

R₆及びR₇は、これらに結合する窒素と共に、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、若しくは任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R₈は、存在する各々の場合は、独立して、-H、ハロ、アルキル、-OR₅、-NR₆R₇、-C(O)R₅、-C(O)OR₅、又は-C(O)NR₆R₇であり；

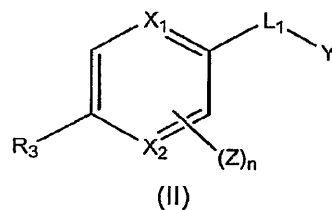
qは0、1、又は2であり；及び

nは0、1、又は2である。

【0087】

別の実施形態では、本発明は、式(I I)の化合物：

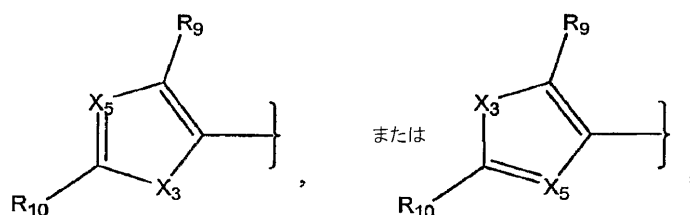
【化93】



又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

R₃は：

【化94】



から成る群より選択され；

X₅は、CH又はNであり；

L₁は、-NRC(R)₂-、-C(R)₂NR-、-C(O)-、-NR-C(O)-、-C(O)-NR-、-C(S)-、-C(NR₈)-、-NR-C(S)-、-C(S)-NR-、-NR-C(NR₈)-、-C(NR₈)-NR-、-NRC(O)NR-、-NRC(S)NR-、-NRC(NR₈)NR-、-S(O)₂NR-、-NR

$S(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択されるリンカーであり；

Rは、H又は低級アルキルであり；

R_9 は、ハロ、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、又は、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり；

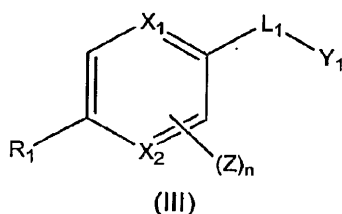
R_{10} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；及び

X_1 、 X_2 、 X_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 Y 、 Z 、及び n は、上記で定義した通りである。

【0088】

別の実施形態では、本発明は式(III)の化合物：

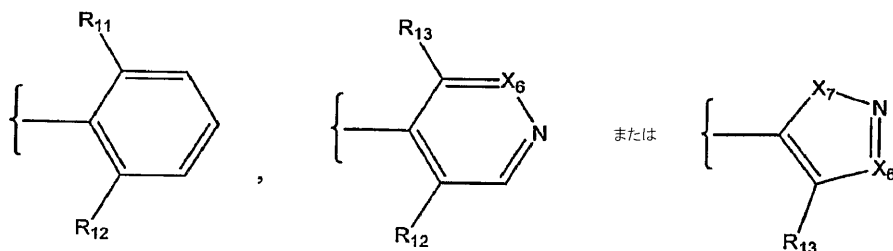
【化95】



又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

Y_1 は：

【化96】



から成る群より選択され；

X_6 は、CH又はNであり；

X_7 は、O又はSであり；

R_{11} 及び R_{12} は、各々独立して、置換基であるが、ただし、 L_1 が $NRS(O)_2-$ である場合、 R_{11} 及び R_{12} は同時にハロではなく；

R_{13} は、H又は置換基であり；

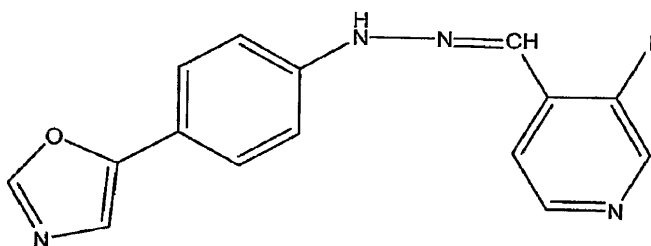
q は、0、1、又は2であり；及び

R₁、X₁、X₂、L₁、Z、及びnは上記で定義した通りである。

【0089】

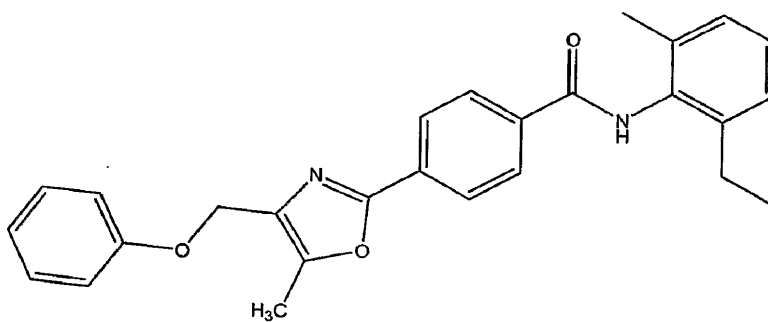
ある実施形態では、式（III）の化合物は：

【化97】



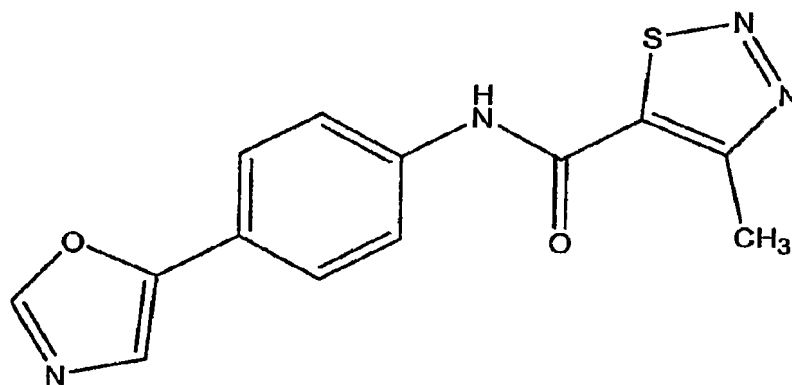
10

【化98】



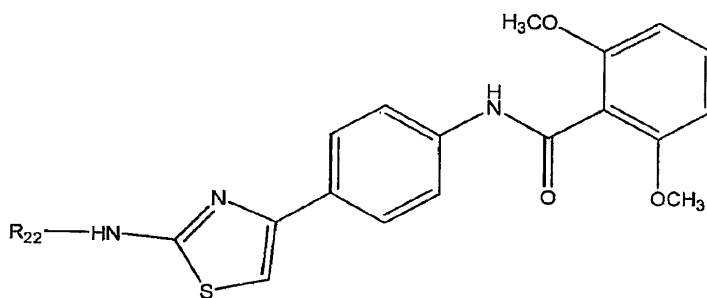
20

【化99】



30

【化100】

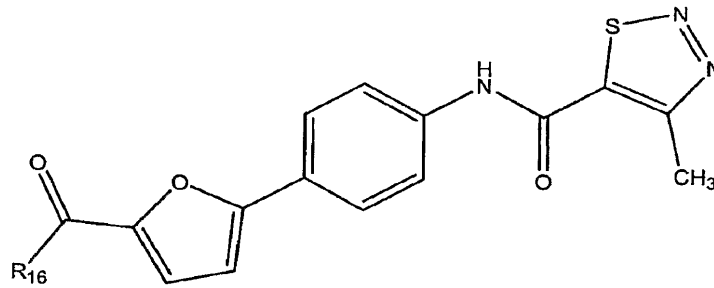


40

から成る群より選択される化合物は含まず、

ここで、R₂₂はアリル、2-クロロフェニル、又は3-メチルフェニルであり；

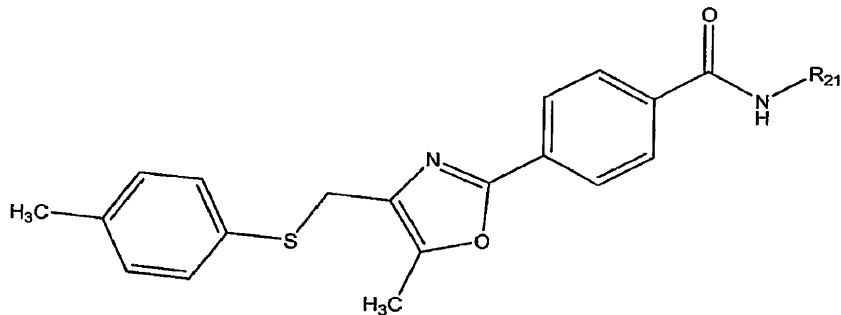
【化 1 0 1】



10

R₁₆ は -NH₂、2 - アミノ - エチルアミノ、又は [1, 4] ジアゼパン - 1 - イルであり；

【化 1 0 2】



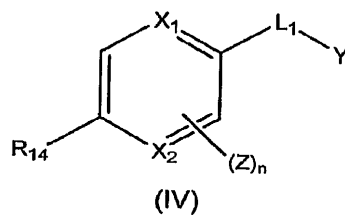
20

及び、R₂₁ は、2 - メチル - 6 - エチル - フェニル、又は 2, 6 - ジメチル - フェニルである。

【0 0 9 0】

別の実施形態では、本発明は、式 (IV) の化合物：

【化 1 0 3】

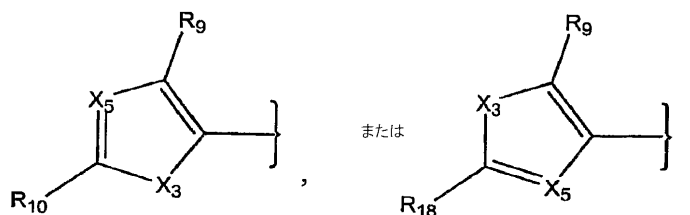


30

又は、その薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

R₁₄ は：

【化 1 0 4】



40

から成る群より選択され；

R₁₈ は、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよい

50

ヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、又は $-P(S)(SR_5)_2$ であり；及び

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_5 、 Y 、 L_1 、 Z 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、及び n は、上記で定義した通りである。

【0091】

式(I V)で表される化合物のある実施形態では、以下に示す1つ以上が適用される：

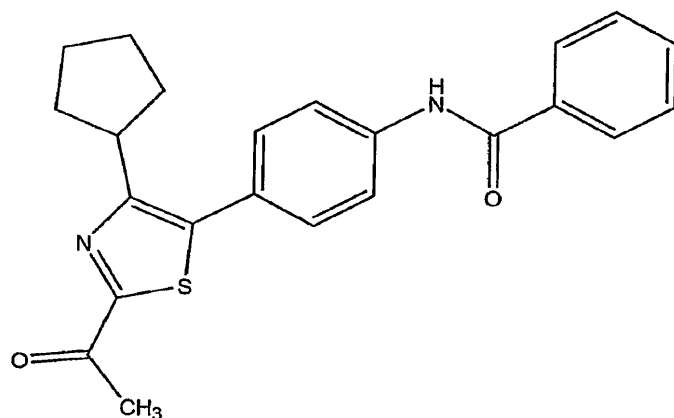
10

L_1 が、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-CH=CH-$ 、又は $-C\equiv C-$ である場合、 R_{10} は任意に置換されていてもよいアリールではない；

L_1 が、 $-S(O)_2NH-$ である場合、 R_{10} はハロアルキルではない；及び／又は

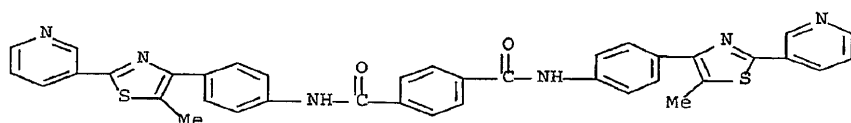
本化合物は、以下に示す式の一つによって表される化合物ではなく：

【化105】



20

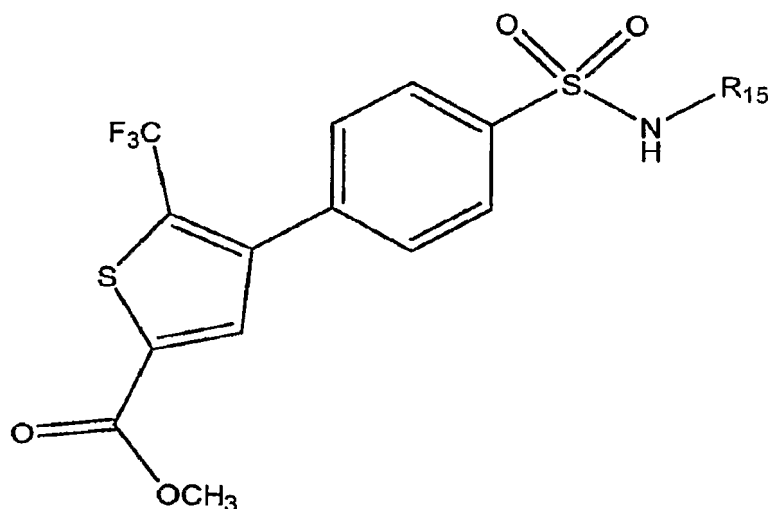
【化106】



30

または、

【化107】

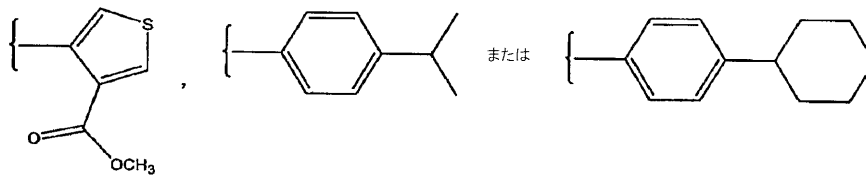


40

50

ここで、 R_{15} は：

【化108】

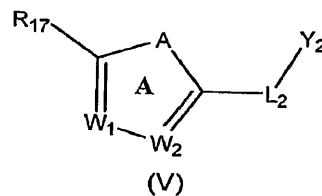


から成る群より選択される。

【0092】

別の実施形態では、本発明は、式(V)の化合物：

【化109】



又は、その薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグに関し、ここで：

A は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^e-$ 、 $-CR^c=CR^d-$ 、 $-N=CR^c-$ 、 $-CR^c=N-$ 、又は $-N=N-$ であり；

W_1 及び W_2 は、各々独立して、 CR^c 又は N であり；

L_2 は、リンカーであり；

Y_2 は、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R_{17} は、任意に置換されていてもよいヘテロアリールであるが、ただし、 R_{17} は任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいベンズアミダゾリル、イミダゾ[4, 5-c]ピリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾ[4, 5-b]ピリジニル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、又は任意に置換されていてもよいピラゾリルではなく；

R^e は、 H 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ であり；

R^c 及び R^d は、存在する各々の場合は、独立して、 H 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいア

10

20

30

40

50

ラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、シアノ、ニトロ、ハロ、 $-O$
 R_5 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)R_5$ 、
 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、
 $-OC(S)R_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、
 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-SC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、
 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、
 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、
 $-OC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)O$
 R_5 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、
 $-SC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)O$
 R_5 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、
 $-SC(NR_8)OR_5$ 、 $-SC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SC(NR_8)SR_5$ 、
 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、
 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)NR_6R_7$ 、
 $-S(O)_pOR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、又は $-OS(O)OR_5$ であり；

p は、1又は2であり；

R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 は、上記で定義した通りである。

【0093】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 L 又は L_1 は、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、
 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、
 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、
 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである。

【0094】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 L 又は L_1 は、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、又は $-CH_2NH-$ である。

【0095】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、 L_2 は、 $-NRC(R)_2-$ 、 $-C(R)_2NR-$ 、
 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(NR_8)-$ 、
 $-NR-C(S)-$ 、 $-C(S)-NR-$ 、 $-NR-C(NR_8)-$ 、 $-C(NR_8)-NR-$ 、
 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRC(NR_8)NR-$ 、
 $-S(O)_2NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、 $-NRS(O)_2NR-$ 、 $-NRC(R)_2NR-$ 、
 $-CR=CR-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-N=CR-$ 、 $-CR=N-$ 、 $-NR-N=CR-$ 、
 又は $-CR=N-NR-$ から成る群より選択され、ここで R は H 又は低級アルキルである。

【0096】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、 L_2 は、 $-NRCH_2-$ 、 $-CH_2NR-$ 、
 $-C(O)-$ 、 $-NR-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NR-C(S)-$ 、
 $-C(S)-NR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-NRC(S)NR-$ 、 $-NRS(O)_2-$ 、
 $-NRC(R)_2NR-$ 、 $-CR=CR-$ 、又は $-NR-N=CR-$ である。

【0097】

式(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 R は H である。

【0098】

式(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物の別の実施形態では、 R はメ

10

20

30

40

50

チルなどの低級アルキルである。

【0099】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 n は0である。

【0100】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 n は1である。本実施形態の一つの局面では、 Z は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ又は低級アルキルである。好ましくは、 Z はハロ又はメチルである。

【0101】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 n は2である。本実施形態の一つの局面では、 Z は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ又は低級アルキルである。好ましくは、 Z はハロ又はメチルである。

10

【0102】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 X_1 及び X_2 は各々独立して、CH又はCZである。本実施形態の一つの局面では、 Z は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ又は低級アルキルである。好ましくは、 Z はハロ又はメチルである。

【0103】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 X_1 及び X_2 は両方ともにCHである。

20

【0104】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 X_1 はNであり、 X_2 はCH又はCZである。本実施形態の一つの局面では、 Z は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ又は低級アルキルである。好ましくは、 Z はハロ又はメチルである。

【0105】

式(I)、(II)、(III)、又は(IV)で表される化合物のある実施形態では、 X_1 はNであり、 X_2 はCHである。

【0106】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、 Y_2 は任意に置換されていてもよいシクロアルキルである。ある実施形態では、 Y_2 は任意に置換されていてもよいシクロヘキサニル、又は任意に置換されていてもよいシクロペンタニルである。

30

【0107】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、 Y_2 は任意に置換されていてもよいアリール、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールである。

【0108】

式(I)、(II)、(IV)、又は(V)で表される化合物のある実施形態では、 Y 又は Y_2 は、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいナフチル、任意に置換されていてもよいアントラセニル、任意に置換されていてもよいピリジル、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいトリアゾリル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に

40

50

置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリジニル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいイミダゾピリジニル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2 , 3] ピリミジニル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3 , 4] ピリミジニル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される。

10

【 0 1 0 9 】

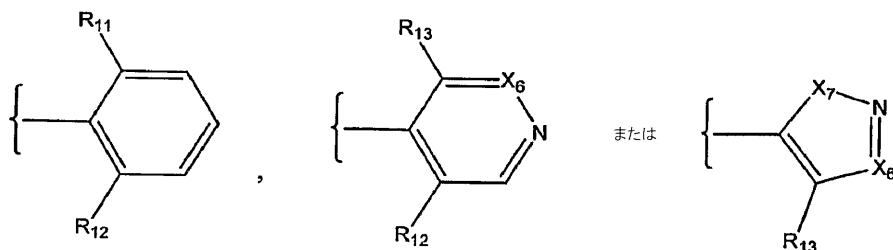
式 (I) 、 (I I) 、 (I V) 、又は (V) で表される化合物のある実施形態では、Y 又は Y₂ は、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいピリジニル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいオキサジアゾリル、又は任意に置換されていてもよいチアジアゾリルである。

【 0 1 1 0 】

式 (I) 、 (I I) 、 (I V) 、又は (V) で表される化合物のある実施形態では、Y 又は Y₂ は：

20

【 化 1 1 0 】



から成る群より選択され；X₆ は、CH又はNであり；X₇ はO又はSであり；R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、置換基であり；R₁₃ はH又は置換基である。好ましくは、R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルであり；R₁₃ はH、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである。

30

【 0 1 1 1 】

式 (I I I) で表される化合物のある実施形態では、R₁₁ 及び R₁₂ は、各々独立して、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルから成る群より選択され；そして、R₁₃ はH、ハロ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロアルキル、又は低級ハロアルコキシルである。

【 0 1 1 2 】

式 (I I) 又は (I V) で表される化合物のある実施形態では、R₉ はハロ、任意に置換されていてもよいアルコキシ、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり；R₁₀ 又は R₁₈ は、ハロ、ハロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、- C (O) N R₆ R₇ 、 - C (O) R₅ 、 - C (O) O R₅ 、 - C (N R₈) N R₆ R₇ 、 - S (O)_p R₅ 、又は - S (O)_p N R₆ R₇ である。好ましくは、R₉ はハロ、低級アルコキシ、又は低級アルキルであり；R₁₀ 又は R₁₈ は、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、- C (O) N (R₁₉)₂ 、 - C (O) R₂₀ 、 - C (O) O R₂₀ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イ

40

50

ソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1個以上の置換基で任意に置換されていてもよく；ここで、 R_{19} 及び R_{20} は、存在する各々の場合は、各々独立して、低級アルキルである。

【0113】

式(ⅠⅠ)又は(ⅠⅤ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はOであり、 X_5 はCHである。

【0114】

式(ⅠⅠ)又は(ⅠⅤ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はSであり、 X_5 はCHである。

【0115】

式(ⅠⅠ)又は(ⅠⅤ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はOであり、 X_5 はNである。

【0116】

式(ⅠⅠ)又は(ⅠⅤ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はSであり、 X_5 はNである。

【0117】

式(Ⅰ)又は(ⅠⅠⅠ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はOであり、 X_4 はCH又は CR_2 である。好ましくは、 R_2 は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ又は低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ から成る群より選択され、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1個以上の置換基で任意に置換されていてもよく；ここで、 R_{19} 及び R_{20} は、存在する各々の場合は、各々独立して、低級アルキルである。

【0118】

式(Ⅰ)又は(ⅠⅠⅠ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はOであり、 X_4 はCHである。

【0119】

式(Ⅰ)又は(ⅠⅠⅠ)で表される化合物のある実施形態では、 q は0である。

【0120】

式(Ⅰ)又は(ⅠⅠⅠ)で表される化合物のある実施形態では、 q は1である。

【0121】

式(Ⅰ)又は(ⅠⅠⅠ)で表される化合物のある実施形態では、 q は2である。

【0122】

式(Ⅰ)又は(ⅠⅠⅠ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はSであり、 X_4 はCH又は CR_2 である。好ましくは、 R_2 は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ又は低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ から成る群より選択され、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1個以上の置換基で任意に置換されていてもよく；ここで、 R_{19} 及び R_{20} は、存在する各々の場合は、各々独立して、低級アルキルである。

【0123】

式(Ⅰ)又は(ⅠⅠⅠ)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はSであり、 X_4 はCHである。

【0124】

式(I)又は(III)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はOであり、 X_4 はNである。

【0125】

式(I)又は(III)で表される化合物のある実施形態では、 X_3 はSであり、 X_4 はNである。

【0126】

式(I)又は(III)で表される化合物のある実施形態では、 q は1であり；そして
 R_2 は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、若しくは $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、又は $-OP(S)(OR_5)_2$ 、から成る群より選択される。

【0127】

式(I)又は(III)で表される化合物のある実施形態では、 q は2であり；そして
 R_2 は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、若しくは $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、又は $-OP(S)(OR_5)_2$ 、から成る群より選択される。

C (S) OR₅、-NR₅ C (S) SR₅、-SC (S) NR₆ R₇、-SC (S) R₅、-SC (S) OR₅、-SC (S) SR₅、-OC (NR₈) NR₆ R₇、-OC (NR₈) R₅、-OC (NR₈) OR₅、-OC (NR₈) SR₅、-NR₅ C (NR₈) NR₆ R₇、-NR₅ C (NR₈) R₅、-NR₅ C (NR₈) OR₅、-NR₅ C (NR₈) SR₅、-OS (O)_p R₅、-NR₅ S (O)_p R₅、-OP (O) (OR₅)₂、又は-OP (S) (OR₅)₂、から成る群より選択される。

【0128】

式 (I) 又は (I I I) で表される化合物のある実施形態では、q は 1 であり；そして R₂ は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ若しくは低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C (O) N (R₁₉)₂、-C (O) R₂₀、-C (O) OR₂₀ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 個以上の置換基で任意に置換されていてもよく；ここで、R₁₉ 及び R₂₀ は、存在する各々の場合は、各々独立して、低級アルキルである。

10

【0129】

式 (I) 又は (I I I) で表される化合物のある実施形態では、q は 2 であり；そして R₂ は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ若しくは低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、-C (O) N (R₁₉)₂、-C (O) R₂₀、-C (O) OR₂₀ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される 1 個以上の置換基で任意に置換されていてもよく；ここで、R₁₉ 及び R₂₀ は、存在する各々の場合は、各々独立して、低級アルキルである。

20

【0130】

式 (V) で表される化合物のある実施形態では、R₁₇ は、任意に置換されていてもよいフリル、任意に置換されていてもよいチエニル、任意に置換されていてもよいピロリル、任意に置換されていてもよいオキサゾリル、任意に置換されていてもよいイミダゾリル、任意に置換されていてもよいチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソオキサゾリル、任意に置換されていてもよいピラゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいピリダジニル、任意に置換されていてもよいピリミジニル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいトリアジニル、任意に置換されていてもよいチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいピラジニル、任意に置換されていてもよいキノリニル、任意に置換されていてもよいイソキノリニル、任意に置換されていてもよいインダゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾフリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいイソチアゾリル、任意に置換されていてもよいテトラゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾチアジアゾリル、任意に置換されていてもよいベンゾキサジアゾリル、任意に置換されていてもよいインドリル、任意に置換されていてもよいテトラヒドロインドリル、任意に置換されていてもよいアザインドリル、任意に置換されていてもよいキナゾリニル、任意に置換されていてもよいプリニル、任意に置換されていてもよいピロロ [2, 3] ピリミジル、任意に置換されていてもよいピリドピリミジル、任意に置換されていてもよいピラゾロ [3, 4] ピリミジル、又は任意に置換されていてもよいベンゾ (b) チエニル、から成る群より選択される。

30

40

【0131】

式 (V) で表される化合物のある実施形態では、R₁₇ は、任意に置換されていてもよいチエニル基、任意に置換されていてもよいフラニル、任意に置換されていてもよいチア

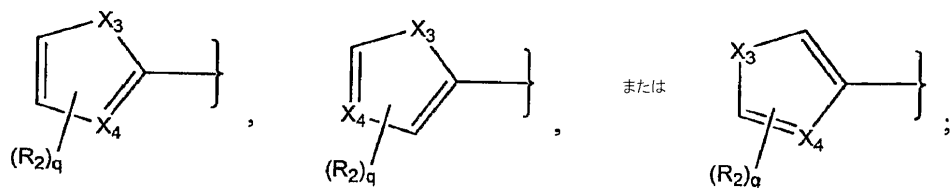
50

ゾリル、又は任意に置換されていてもよいオキサゾリル基から選択される。

【0132】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、 R_{17} は：

【化111】



10

から成る群より選択され；ここで、 X_3 はO又はSであり； X_4 はCH、 CR_2 、又はNであり； R_2 は置換基であり； q は0、1、又は2である。本実施形態のある局面では、 R_2 は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、 $-OR_5$ 、 $-SR_5$ 、 $-NR_6R_7$ 、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいアルキニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルケニル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいヘテロアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキル、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)SR_5$ 、 $-C(S)NR_6R_7$ 、 $-C(S)R_5$ 、 $-C(S)OR_5$ 、 $-C(S)SR_5$ 、 $-C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-C(NR_8)R_5$ 、 $-C(NR_8)OR_5$ 、 $-C(NR_8)SR_5$ 、 $-S(O)_pR_5$ 、 $-S(O)_pNR_6R_7$ 、 $-P(O)(OR_5)_2$ 、 $-P(S)(OR_5)_2$ 、 $-P(O)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(S)(OR_5)(SR_5)$ 、 $-P(O)(SR_5)_2$ 、若しくは $-P(S)(SR_5)_2$ 、 $-OC(O)NR_6R_7$ 、 $-OC(O)R_5$ 、 $-OC(O)OR_5$ 、 $-OC(O)SR_5$ 、 $-NR_5C(O)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(O)R_5$ 、 $-NR_5C(O)OR_5$ 、 $-NR_5C(O)SR_5$ 、 $-SC(O)NR_6R_7$ 、 $-SC(O)R_5$ 、 $-SC(O)OR_5$ 、 $-SC(O)SR_5$ 、 $-OC(S)NR_6R_7$ 、 $-OC(S)R_5$ 、 $-OC(S)OR_5$ 、 $-OC(S)SR_5$ 、 $-NR_5C(S)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(S)R_5$ 、 $-NR_5C(S)OR_5$ 、 $-NR_5C(S)SR_5$ 、 $-SC(S)NR_6R_7$ 、 $-SC(S)R_5$ 、 $-SC(S)OR_5$ 、 $-SC(S)SR_5$ 、 $-OC(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-OC(NR_8)R_5$ 、 $-OC(NR_8)OR_5$ 、 $-OC(NR_8)SR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)NR_6R_7$ 、 $-NR_5C(NR_8)R_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)OR_5$ 、 $-NR_5C(NR_8)SR_5$ 、 $-OS(O)_pR_5$ 、 $-NR_5S(O)_pR_5$ 、 $-OP(O)(OR_5)_2$ 、又は $-OP(S)(OR_5)_2$ 、から成る群より選択される。本実施形態のある局面では、 R_2 は、存在する各々の場合は、独立して、ハロ、低級アルコキシ若しくは低級アルキル、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、 $-C(O)N(R_{19})_2$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)OR_{20}$ であり、ここで、オキサゾリル、モルホリニル、フラニル、低級ハロアルキル、チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、及びチアジアゾリルは、独立して、ハロ又は低級アルキルから選択される1個以上の置換基で任意に置換されていてもよく；ここで、 R_{19} 及び R_{20} は、存在する各々の場合は、各々独立して、低級アルキルである。本実施形態のある局面では、 q は0である。本実施形態のある局面では、 q は1である。本実施形態のある局面では、 q は2である。

20

30

40

【0133】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいフェニルである。一つの実施形態では、 W_1 及び W_2 はCHであり；Aは $-CH=CH-$ である。

【0134】

50

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいピリジニルである。一つの実施形態では、 W_1 及び W_2 はCHであり；Aは - CH = N - 又は - N = CH - である。

【0135】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいピラジニル又はピリミジニルである。一つの実施形態では、 W_1 及び W_2 の一方はCH、他方はNであり；Aは - CH = N - 又は - N = CH - である。

【0136】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいピリダジニルである。一つの実施形態では、 W_1 又は W_2 はNであり；Aは - CH = CH - である。

10

【0137】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいチオフエニルである。一つの実施形態では、 W_1 又は W_2 はCHであり；AはSである。

【0138】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいフラニルである。一つの実施形態では、 W_1 又は W_2 はCHであり；AはOである。

【0139】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいチアゾリルである。一つの実施形態では、 W_1 又は W_2 の一方はCH、他方はNであり；AはSである。

20

【0140】

式(V)で表される化合物のある実施形態では、環Aは任意に置換されていてもよいオキサゾリルである。一つの実施形態では、 W_1 又は W_2 の一方はCH、他方はNであり；AはOである。

【0141】

ある実施形態では、本発明は：

4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

30

4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - チオフエン - 2 - カルボン酸プロピルエステル；

4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - チオフエン - 2 - カルボン酸2 - メトキシエチルエステル；

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフエン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフエン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 3 - イル - チオフエン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；

40

2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド；

及びこれらの薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、から成る群より選択される化合物に関する。

【0142】

ある実施形態では、本発明は：

4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チオフエン - 2 - カルボン酸メチルエステル；

5 - メチル - 4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フ

50

- エニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル - ベンズアミド ;
 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (4 - メチル - 2 - モルホリン - 4 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チアゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - オキサゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - チアゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 4 - メチル - オキサゾール - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸エチルエステル ;
 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
 3 - フルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (4 - メチル - 2 - オキサゾール - 2 - イル - チアゾール - 5 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 5 - メチル - 4 - { 4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル } - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - メチル - 4 - { 4 - [(4 - メチル - イソチアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - フェニル } - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 5 - クロロ - 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メトキシ - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 3 - イル - 2 - メチル - チオフェン -

- 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - フラン - 2 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- N - [4 - (2 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンズアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 4 - {4 - [(3 - フルオロ - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 5 - メチル - 4 - {4 - [(4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル ;
- 4 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - ベンゾイルアミノ) - フェニル] - 5 - メチル - フラン - 2 - カルボン酸エチルエステル ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
- 3 - フルオロ - 5 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - フラン - 3 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 2 - フルオロ - 6 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 2 - フルオロ - 6 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2

- イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - メチル - 5 -
- オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チ
- オフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チ
- オフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェ
- ン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 2 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェ 10
- ン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 6 - メチル - ベンズアミド ;
- N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル)
- ピリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸
- [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピ
- リジン - 2 - イル] - アミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェ
- ン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 5 - メチル - イソニコチンアミド ;
- 3 - メチル - ピリダジン - 4 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル -
- 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ; 20
- 4 - メチル - [1, 2, 3] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキ
- サゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] -
- アミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - [1, 3, 4] オキサジアゾール
- 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - [1, 3, 4] オキサジアゾール
- 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (3 - メチル - 5 - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 -
- イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 2 - フルオロ - 6 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - [1, 3, 4] オキサジ 30
- アゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ;
- 3 - メチル - N - [5 - (3 - メチル - 5 - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イ
- ル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - メチル - 5
- [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2
- イル] - アミド ;
- N - [5 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピ
- リジン - 2 - イル] - 2, 6 - ジフルオロ - ベンズアミド ;
- N - [5 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピ
- リジン - 2 - イル] - 3, 5 - ジフルオロ - イソニコチンアミド ; 40
- N - [5 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピ
- リジン - 2 - イル] - 3 - フルオロ - イソニコチンアミド ;
- N - [5 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピ
- リジン - 2 - イル] - 2 - フルオロ - 6 - メチル - ベンズアミド ;
- N - [5 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピ
- リジン - 2 - イル] - 3 - メチル - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (3 - クロロ - 5
- オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チ
- オフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンズアミド ; 50

- 3, 5 - ジフルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソニコチンアミド ;
- 2 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 6 - メチル - ベンズアミド ;
- N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - メチル - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ; 10
- 3 - フルオロ - N - [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 5 - メチル - イソニコチンアミド ;
- 3 - メチル - ピリダジン - 4 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] オキサジアゾール - 5 - カルボン酸 [5 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 2 - メチル - チオフェン - 3 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミド ;
- 2, 6 - ジフルオロ - N - [3 - メチル - 4 - (4 - トリフルオロメチル - チアゾール - 2 - イル) - フェニル - ベンズアミド ; 20
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド塩酸塩 ;
- 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 3 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ; 30
- 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド塩酸塩 ;
- 4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド塩酸塩 ;
- 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - ピリミジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ; 40
- [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
- 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
- イソチアゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
- [1, 2, 3] チアジアゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ; 50

5 - メチル - ピリミジン - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 -
 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 -
 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 -
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 4 - クロロ - チアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 -
 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 -
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 -
 - イル) - フェニル] - ソニコチンアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン -
 - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 3 - フルオロ - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン -
 - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 5 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 -
 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール -
 - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 3 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール -
 - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 -
 - ピリジン - 4 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 4 - メチル - [1 , 2 , 3] チアジアゾール - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 -
 - ピリジン - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド ;
 2 , 6 - ジフルオロ - N - [4 - (4 - メチル - 2 - メトキシカルボニル - チアゾール -
 - 5 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
 2 , 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン -
 - 3 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
 2 , 6 - ジフルオロ - N - [4 - (5 - メチル - 2 - エトキシカルボニル - チアゾール -
 - 4 - イル) - フェニル] - ベンズアミド ;
 3 - メチル - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 3 -
 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド ;
 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル -
 - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;
 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル -
 - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;
 1 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - 3 - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル -
 - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素 ;
 (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - [4 - (5 - イソオキサゾール - 5 -
 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミン ;
 (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル -
 - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミン ; 及び、

これらの薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、又はプロドラッグから成る群より選択される化合物に関する。

【 0 1 4 3 】

本明細書で開示される特徴、具体的な実施形態、及び特定の置換基はすべて、いかなる組み合わせも可能である。本明細書で開示する特徴、実施形態、又は置換基は各々、同じ、同等の、若しくは類似の目的を達成する別の選択肢としての特徴、実施形態、又は置換

10

20

30

40

50

基に置き換えることができる。化学化合物の場合、本明細書で開示する化学式の変数に対する具体的な数値（例：本明細書で開示する典型化合物中で示される値）は、安定な構造をもたらすいかなる組み合わせも可能である。さらに、一つの種類の化学構造の置換基に対する具体的な値は（好ましいものであってもそうでなくても）、同一の又は異なる種類の化学構造の他の置換基に対する値と（好ましいものであってもそうでなくても）、組み合わせることができる。従って、明確に断りのない限り、開示される特徴、実施形態、又は置換基は各々、同等の若しくは類似の一般的な一連の特徴、実施形態、又は置換基の一例に過ぎない。

【0144】

ある実施形態では、本発明は、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを有効成分として含み、並びに、薬理学的に許容される担体又は媒体を含む医薬組成物に関する。この組成物は、免疫抑制、又は、炎症状態、アレルギー状態、及び免疫疾患の治療若しくは予防に有用である。

【0145】

ある実施形態では、本発明は、免疫抑制、又は、炎症状態、免疫疾患、若しくはアレルギー性疾患の治療若しくは予防を、必要とする患者に施すための方法に関し、この方法には、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグの有効量を投与することを含む。

【0146】

ある実施形態では、本発明は、免疫抑制、又は、炎症状態、免疫疾患、若しくはアレルギー性疾患の治療若しくは予防を、必要とする患者に施すための方法に関し、この方法には、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を投与することを含む。

【0147】

ある実施形態では、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、免疫細胞（例：T細胞及び／若しくはB細胞）の活性化（例：抗原に反応しての活性化）の阻害、並びに／又は、T細胞及び／若しくはB細胞の増殖の阻害に特に有用である。免疫細胞の活性化の指標としては、T細胞によるIL-2の分泌、T細胞及び／又はB細胞の増殖、などが挙げられる。一つの実施形態では、免疫細胞の活性化、並びに／又は、T細胞及び／若しくはB細胞の増殖は、哺乳類（例：ヒト）では、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグをその哺乳類（例：ヒト）に投与することによって阻害される。

【0148】

ある実施形態では、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグにより、免疫細胞の活性化を制御する特定のサイトカインの産生を阻害することができる。例えば、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグにより、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF- γ 、TNF- α 、及びこれらの組み合わせの産生を阻害することができる。一つの実施形態では、サイトカイン産生は、哺乳類（例：ヒト）において、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグをその哺乳類（例：ヒト）に投与することによって阻害される。

【0149】

ある実施形態では、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグにより、C

10

20

30

40

50

RACイオンチャネルなど、免疫細胞の活性化に關与する1種類以上のイオンチャネルの活性を調節することができる。ある実施形態では、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物は、CRACイオンチャネルの作用を阻害することにより、カルシウムイオンの免疫細胞(例:T細胞、B細胞、及び/又はマスト細胞)への流入を阻害することができる。一般的に、細胞が化合物と接触した際の I_{CRAC} 電流の低下が、その化合物がCRACイオンチャネルを阻害したという一つの指標となる。 I_{CRAC} 電流の測定は、例えば、以下に示す例でさらに詳細に説明するパッチクランプ技術によって測定することができる。ある実施形態では、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物は、哺乳類(例:ヒト)のイオンチャネルの調節を行なう。ある実施形態では、1種類以上のイオンチャネルの活性が、哺乳類(例:ヒト)において、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグをその哺乳類(例:ヒト)に投与することによって阻害される。

【0150】

ある実施形態では、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグによって、マスト細胞の脱顆粒を阻害することができる。マスト細胞の脱顆粒の阻害は、本明細書の実験セクションに記載のように、又は当業者に公知のいかなる方法によっても確認することができる。ある実施形態では、マスト細胞の脱顆粒は、哺乳類(例:ヒト)では、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグをその哺乳類(例:ヒト)に投与することによって阻害される。

【0151】

(本発明の典型的な化合物)

本発明の典型的な化合物を以下の表1に示す。

【表1-1】

番号	構造	化合物名
1		4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル
2		5-メチル-4-[4-[(3-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル
3		2,6-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-5-イル)-チオフェン-3-イル]-フェニル-ベンズアミド
4		5-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

【表 1 - 2】

5		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-ベンズアミド
6		3-メチル-N-[4-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
7		4-メチル-[1,2,3]チアジャゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド
8		4-[4-(2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-5-メチル-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
9		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル-2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-ベンズアミド
10		3-メチル-N-[4-(4-メチル-2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
11		5-[4-(2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-4-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

【表 1 - 3】

12		4-[4-(2, 6-ジフルオロ- ベンゾイルアミノ)-フェニル]- 5-メチル-チアゾール-2- カルボン酸メチルエステル
13		4-[4-(2, 6-ジフルオロ- ベンゾイルアミノ)-フェニル]- 5-メチル-オキサゾール-2- カルボン酸メチルエステル
14		5-[4-(2, 6-ジフルオロ- ベンゾイルアミノ)-フェニル]- 4-メチル-チアゾール-2- カルボン酸メチルエステル
15		5-[4-(2, 6-ジフルオロ- ベンゾイルアミノ)-フェニル]- 4-メチル-オキサゾール-2- カルボン酸メチルエステル
16		4-[4-(2, 6-ジフルオロ- ベンゾイルアミノ)-フェニル]- 5-メチル-チオフェン-2- カルボン酸エチルエステル
17		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール- 5-カルボン酸[4-(4-メチル-2- オキサゾール-2-イル-チアゾール- 5-イル)-フェニル]-アミド
18		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル- 2-オキサゾール-2-イル-チアゾール- 5-イル)-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

【表 1 - 4】

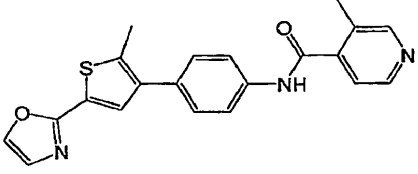
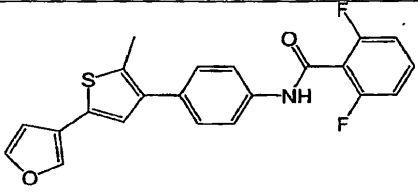
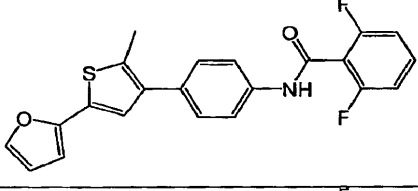
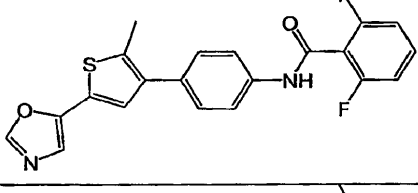
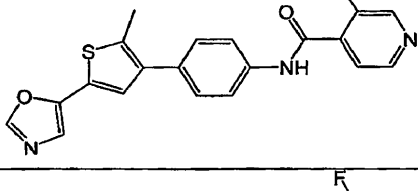
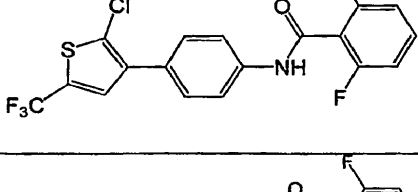
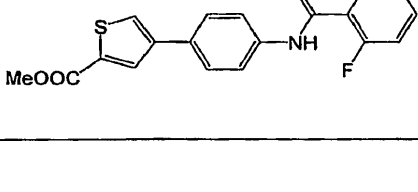
19		3-フルオロ-N-[4-(4-メチル-2-オキサゾール-2-イル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
20		3-メチル-N-[4-(4-メチル-2-オキサゾール-2-イル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
21		5-メチル-4-[4-[(3-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-フラン-2-カルボン酸メチルエステル
22		5-メチル-4-[4-[(4-メチル-イソチアゾール-5-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル
23		5-クロロ-4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル
24		4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-5-メトキシ-チオフエン-2-カルボン酸メチルエステル
25		2,6-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフエン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

【表 1 - 5】

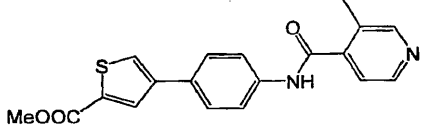
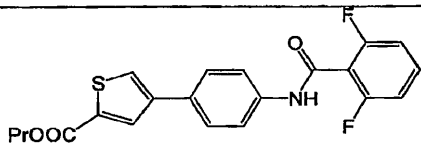
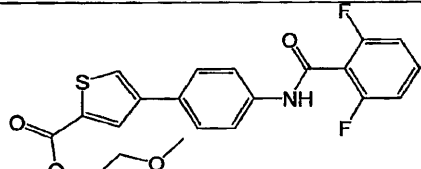
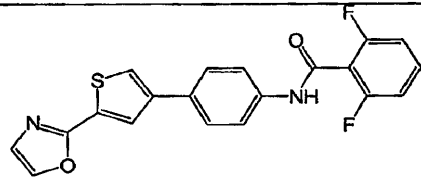
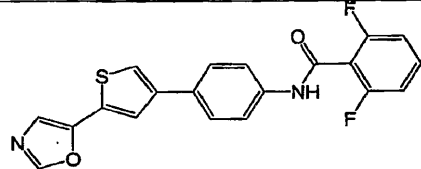
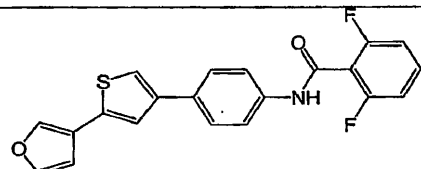
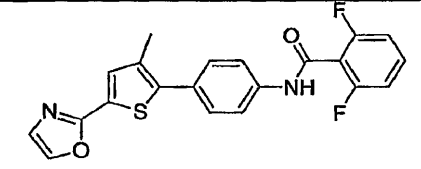
26		3-メチル-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
27		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(5-フラン-3-イル-2-メチル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
28		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(5-フラン-2-イル-2-メチル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
29		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
30		3-メチル-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
31		N-[4-(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド
32		4-[4-(2, 6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

【表 1 - 6】

33		4-[4-[(3-メチル-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル
34		4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸プロピルエステル
35		4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸2-メトキシエチルエステル
36		2,6-ジフルオロ-N-[4-(5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
37		2,6-ジフルオロ-N-[4-(5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
38		2,6-ジフルオロ-N-[4-(5-フラン-3-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
39		2,6-ジフルオロ-N-[4-(3-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

【表 1 - 7】

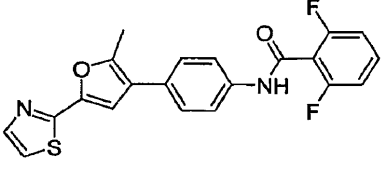
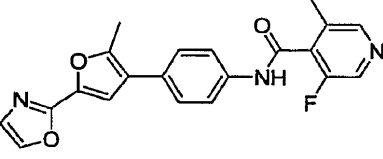
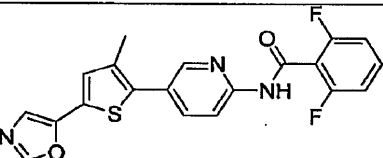
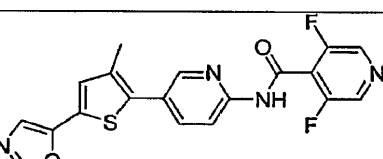
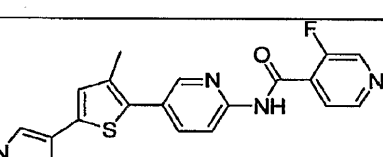
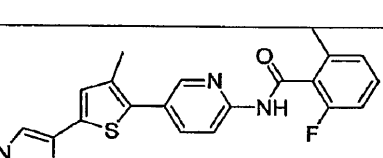
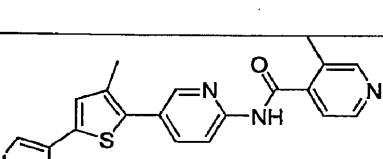
40		4-[4-[(3-フルオロ-ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル
41		5-メチル-4-[4-[(4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-カルボニル)-アミノ]-フェニル]-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル
42		4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-5-メチル-フラン-2-カルボン酸エチルエステル
43		2,6-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-チアゾール-2-イル-フラン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
44		3-フルオロ-N-[4-(2-メチル-5-チアゾール-2-イル-フラン-3-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
45		4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(2-メチル-5-チアゾール-2-イル-フラン-3-イル)-フェニル]-アミド
46		3,5-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-チアゾール-2-イル-フラン-3-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド

10

20

30

【表 1 - 8】

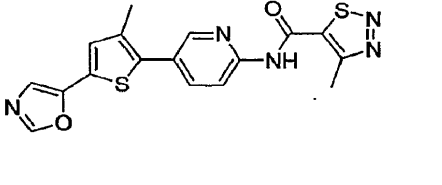
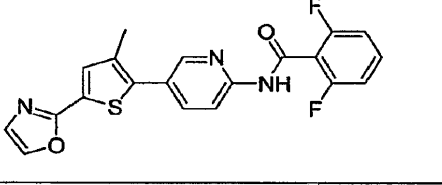
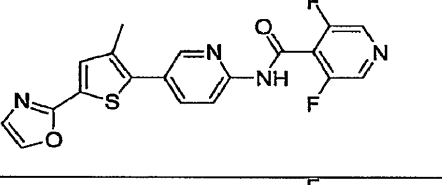
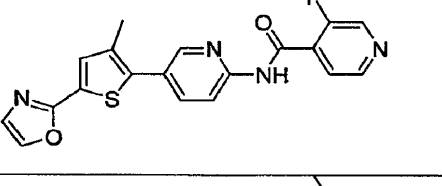
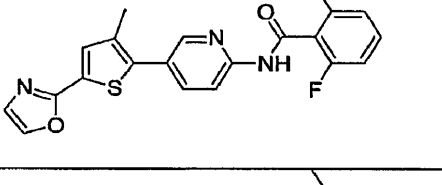
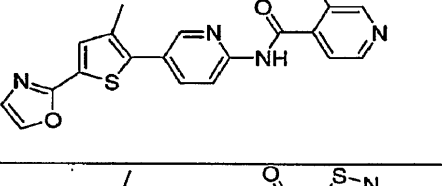
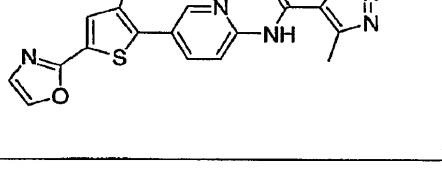
47		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-チアゾール-2-イル-フラン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
48		3-フルオロ-5-メチル-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-2-イル-フラン-3-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
49		2, 6-ジフルオロ-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
50		3, 5-ジフルオロ-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
51		3-フルオロ-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
52		2-フルオロ-6-メチル-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
53		3-メチル-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド

10

20

30

【表 1 - 9】

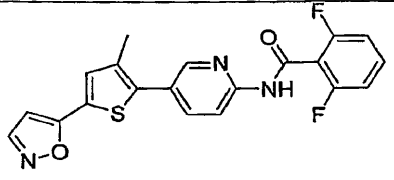
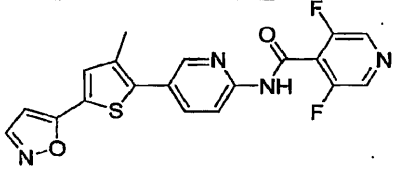
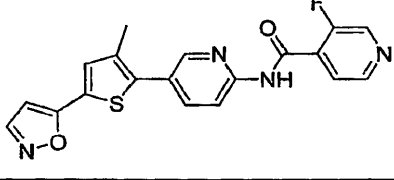
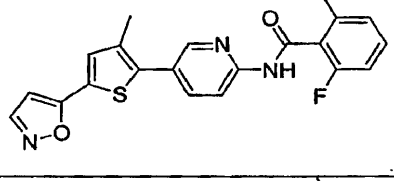
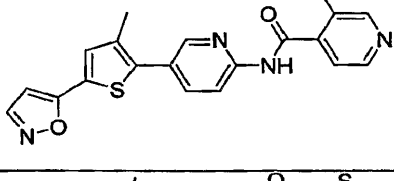
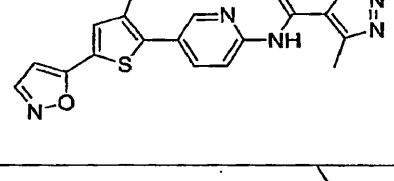
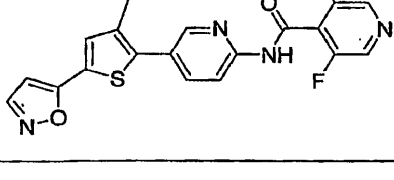
54		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[5-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド
55		2, 6-ジフルオロ-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
56		3, 5-ジフルオロ-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
57		3-フルオロ-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
58		2-フルオロ-6-メチル-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
59		3-メチル-N-[5-(3-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
60		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[5-(3-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド

10

20

30

【表 1 - 10】

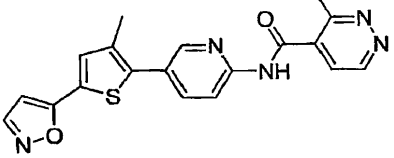
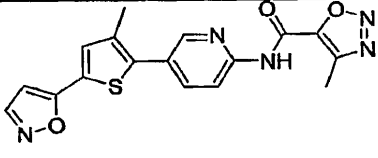
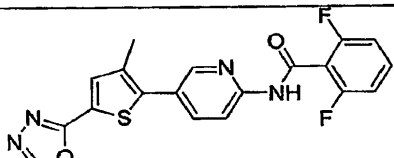
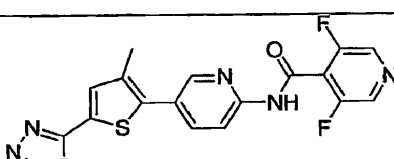
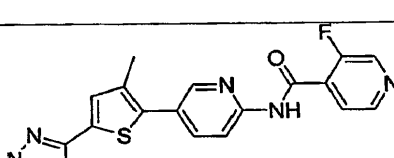
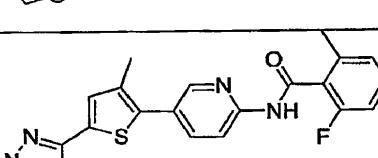
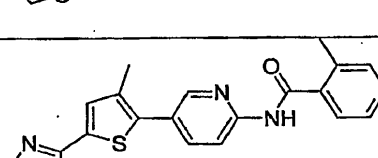
61		2, 6-ジフルオロ-N-[5-(5- イソオキサゾール-5-イル-3- メチル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
62		3, 5-ジフルオロ-N-[5-(5- イソオキサゾール-5-イル-3- メチル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
63		3-フルオロ-N-[5-(5- イソオキサゾール-5-イル-3- メチル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
64		2-フルオロ-N-[5-(5- イソオキサゾール-5-イル-3- メチル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-6-メチル- ベンズアミド
65		N-[5-(5-イソオキサゾール-5- イル-3-メチル-チオフェン-2- イル)-ピリジン-2-イル]-3- メチル-イソニコチンアミド
66		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール- 5-カルボン酸 [5-(5- イソオキサゾール-5-イル-3- メチル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-アミド
67		3, 5-ジフルオロ-N-[5-(3-メチル- 5-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2- イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン- 2-イル]-イソニコチンアミド

10

20

30

【表 1 - 1 1】

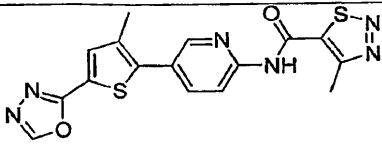
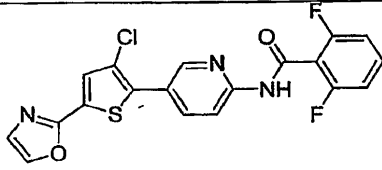
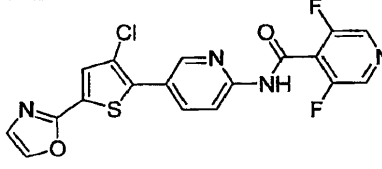
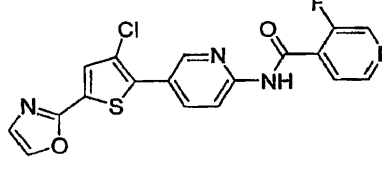
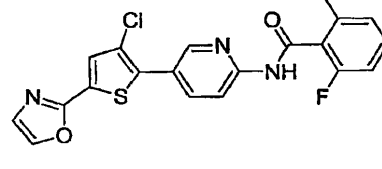
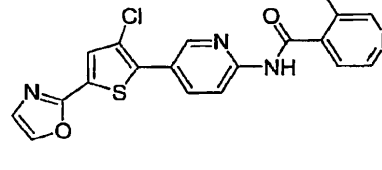
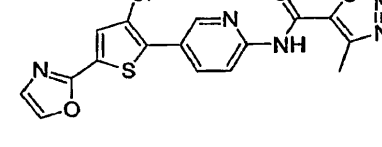
68		3-メチル-ピリダジン-4-カルボン酸 [5-(5-イソオキサゾール-5-イル- 3-メチル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-アミド
69		4-メチル-[1, 2, 3] オキサジアゾール-5-カルボン酸 [5-(5-イソオキサゾール-5-イル- 3-メチル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-アミド
70		2, 6-ジフルオロ-N-[5-(3-メチル- 5-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2- イル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
71		3, 5-ジフルオロ-N-[5-(3-メチル- 5-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2- イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン- 2-イル]-イソニコチンアミド
72		3-フルオロ-N-[5-(3-メチル- 5-[1, 3, 4]オキサジアゾール- 2-イル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
73		2-フルオロ-6-メチル-N-[5-(3-メチル-5-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2- イル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
74		3-メチル-N-[5-(3-メチル- 5-[1, 3, 4]オキサジアゾール- 2-イル-チオフェン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド

10

20

30

【表 1 - 1 2】

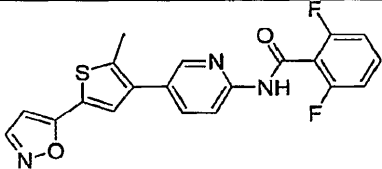
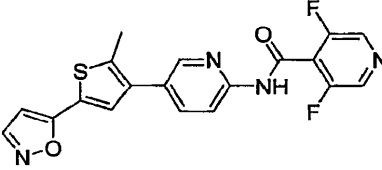
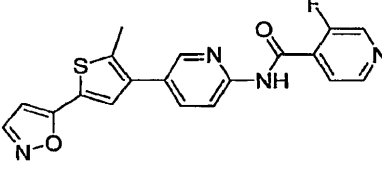
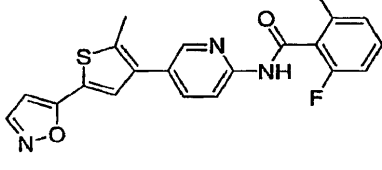
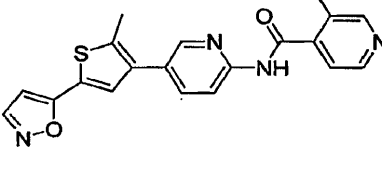
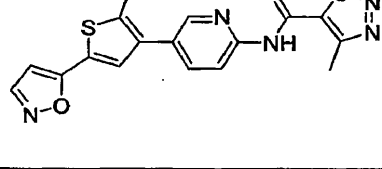
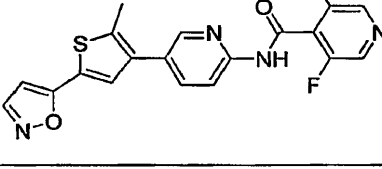
75		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[5-(3-メチル-5-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド
76		N-[5-(3-クロロ-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2, 6-ジフルオロ-ベンズアミド
77		N-[5-(3-クロロ-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-3, 5-ジフルオロ-イソニコチンアミド
78		N-[5-(3-クロロ-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-3-フルオロ-イソニコチンアミド
79		N-[5-(3-クロロ-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-フルオロ-6-メチル-ベンズアミド
80		N-[5-(3-クロロ-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-3-メチル-イソニコチンアミド
81		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[5-(3-クロロ-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド

10

20

30

【表 1 - 1 3】

82		2, 6-ジフルオロ-N-[5-(5- イソキサゾール-5-イル-2- メチル-チオフェン-3-イル)- ピリジン-2-イル]-ベンズアミド
83		3, 5-ジフルオロ-N-[5-(5- イソキサゾール-5-イル-2- メチル-チオフェン-3-イル)- ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
84		3-フルオロ-N-[5-(5- イソキサゾール-5-イル-2- メチル-チオフェン-3-イル)- ピリジン-2-イル]-イソニコチンアミド
85		2-フルオロ-N-[5-(5- イソキサゾール-5-イル-2- メチル-チオフェン-3-イル)- ピリジン-2-イル]-6-メチル- ベンズアミド
86		N-[5-(5-イソキサゾール-5- イル-2-メチル-チオフェン-3- イル)-ピリジン-2-イル]-3- メチル-イソニコチンアミド
87		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール- 5-カルボン酸[5-(5- イソキサゾール-5-イル-2-メチル- チオフェン-3-イル)-ピリジン-2- イル]-アミド
88		3-フルオロ-N-[5-(5- イソキサゾール-5-イル-2-メチル- チオフェン-3-イル)-ピリジン-2- イル]-5-メチル-イソニコチンアミド

10

20

30

【表 1 - 1 4】

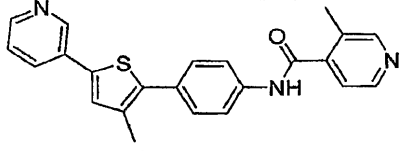
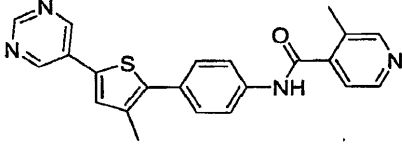
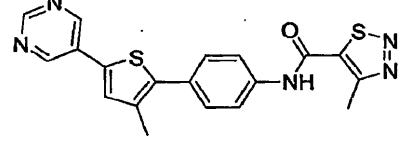
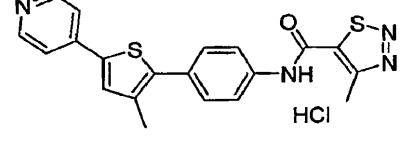
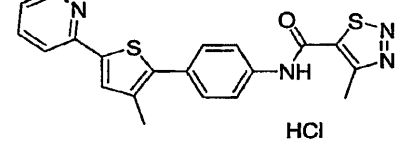
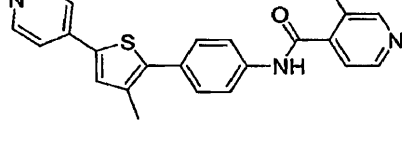
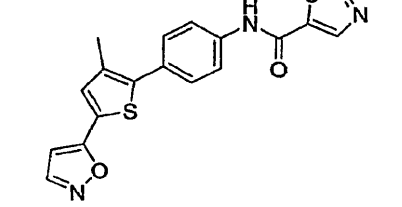
89		3-メチル-ピリダジン-4-カルボン酸 [5-(5-イソオキサゾール-5-イル- 2-メチル-チオフェン-3-イル)- ピリジン-2-イル]-アミド
90		4-メチル-[1, 2, 3] オキサジアゾール-5-カルボン酸 [5-(5-イソオキサゾール-5-イル- 2-メチル-チオフェン-3-イル)- ピリジン-2-イル]-アミド
91		2, 6-ジフルオロ-N-[3-メチル-4- (4-トリフルオロメチル-チアゾール- 2-イル)-フェニル]-ベンズアミド
92		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール- 5-カルボン酸[4-(3-メチル-5- オキサゾール-2-イル-チオフェン-2- イル)-フェニル]-アミド
93		3-メチル-N-[4-(3-メチル- 5-オキサゾール-2-イル- チオフェン-2-イル)- フェニル]-イソニコチンアミド
94		3-メチル-N-[4-(3-メチル- 5-イソオキサゾール-5-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]- イソニコチンアミド
95		3-メチル-N-[4-(3-メチル-5- イソオキサゾール-5-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]- イソニコチンアミド塩酸塩

10

20

30

【表 1 - 15】

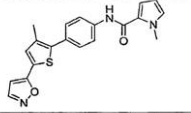
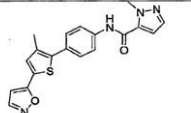
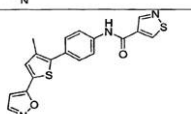
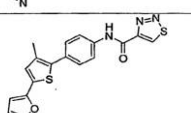
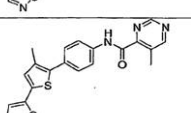
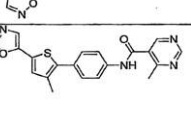
96		3-メチル-N-[4-(3-メチル-5- ピリジン-3-イル-チオフェン-2- イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
97		3-メチル-N-[4-(3-メチル-5- ピリミジン-5-イル-チオフェン-2- イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
98		4-メチル-[1, 2, 3]チアジャゾール- 5-カルボン酸[4-(3-メチル-5- ピリミジン-5-イル-チオフェン-2- イル)-フェニル]-アミド
99		4-メチル-[1, 2, 3]チアジャゾール- 5-カルボン酸[4-(3-メチル-5- ピリジン-4-イル-チオフェン-2- イル)-フェニル]-アミド塩酸塩
100		4-メチル-[1, 2, 3]チアジャゾール- 5-カルボン酸[4-(3-メチル-5- ピリジン-2-イル-チオフェン-2- イル)-フェニル]-アミド塩酸塩
101		3-メチル-N-[4-(3-メチル-5- ピリミジン-4-イル-チオフェン-2- イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
102		[1, 2, 3]チアジャゾール-5- カルボン酸 [4-(3-メチル-5- イソキサゾール-5-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

10

20

30

【表 1 - 1 6】

103		1-メチル-1H-ピロロール-2-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソキサゾール-5-イル)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-アミド
104		1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソキサゾール-5-イル)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-アミド
105		イソチアゾール-4-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソキサゾール-5-イル)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-アミド
106		[1, 2, 3]チアジアゾール-4-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソキサゾール-5-イル)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-アミド
107		5-メチル-ピリミジン-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソキサゾール-5-イル)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-アミド
108		4-メチル-ピリミジン-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソキサゾール-5-イル)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-アミド

10

20

【表 1 - 17】

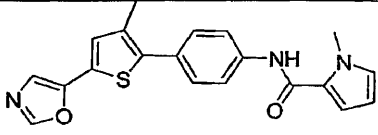
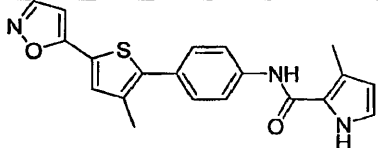
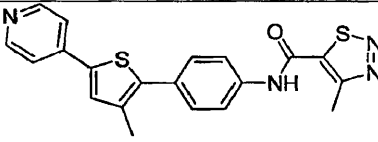
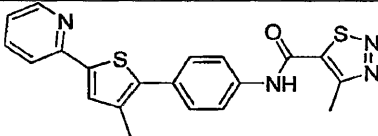
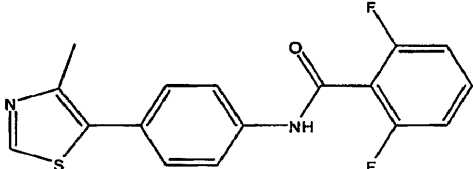
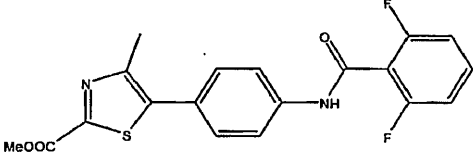
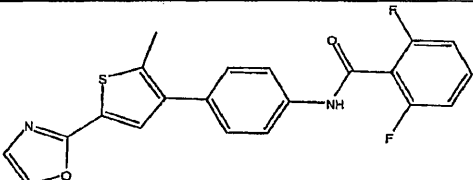
109		3-メチル-N-[4-(3-メチル-5- オキサゾール-2-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]- イソニコチンアミド
110		4-クロロ-チアゾール-5-カルボン酸 [4-(3-メチル-5-オキサゾール-5- イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]- アミド
111		3-メチル-N-[4-(3-メチル-5- チアゾール-2-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]- イソニコチンアミド
112		3-メチル-N-[4-(3-クロロ-5- オキサゾール-5-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]- ソニコチンアミド
113		3-メチル-N-[4-(3-クロロ-5- イソキサゾール-5-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]- イソニコチンアミド
114		3-フルオロ-N-[4-(3-クロロ-5- イソキサゾール-5-イル- チオフェン-2-イル)-フェニル]- イソニコチンアミド
115		5-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [4-(3-メチル-5-オキサゾール- 5-イル-チオフェン-2-イル)- フェニル]-アミド

10

20

30

【表 1 - 1 8】

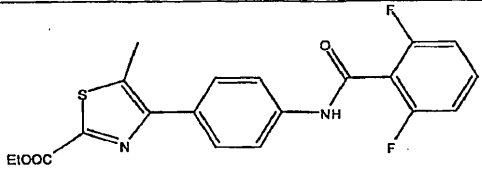
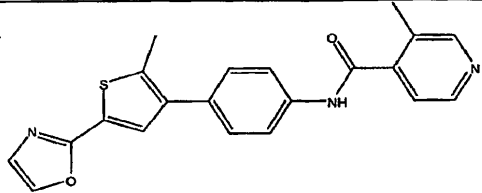
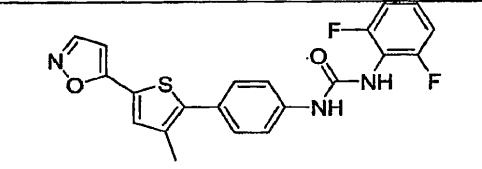
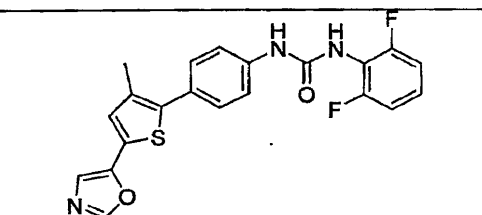
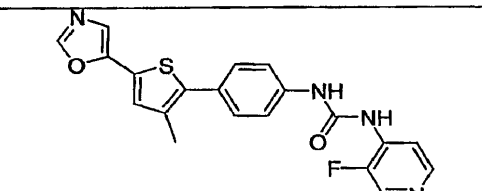
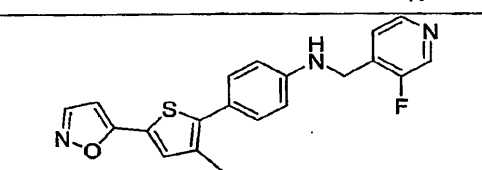
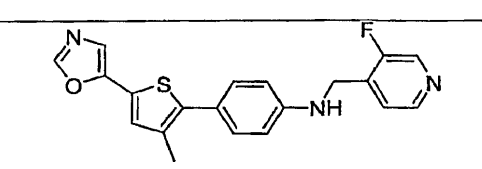
116		1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸[4-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド
117		3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド
118		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド
119		4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド
120		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-ベンズアミド
121		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル-2-メトキシカルボニル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-ベンズアミド
122		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド

10

20

30

【表 1 - 1 9】

123		2, 6-ジフルオロ-N-[4-(5-メチル-2-エトキシカルボニル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-ベンズアミド
124		3-メチル-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
125		1-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-3-[4-(5-イソオキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-尿素
126		1-(2, 6-ジフルオロ-フェニル)-3-[4-(5-オキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-尿素
127		1-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-[4-(5-オキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-尿素
128		(3-フルオロ-ピリジン-4-イル-メチル)-[4-(5-イソオキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミン
129		(3-フルオロ-ピリジン-4-イル-メチル)-[4-(5-オキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミン

10

20

30

【0152】

(作用のメカニズム)

抗原に反応することによるTリンパ球の活性化は、カルシウムイオン振動に依存する。Tリンパ球内でのカルシウムイオン振動は、T細胞抗原受容体の刺激によって引き起こされ、ストア-作動性 Ca^{2+} 遊離活性化 Ca^{2+} (CRAC) チャネルを通してのカルシウムイオン流入が関与している。さらに、抗原に誘発されるマスト細胞の脱顆粒も、カルシウムイオン流入によって引き起こされることが示されている。CRACイオンチャネルの分子構造は明らかではないが、チャネルの詳細な電気生理学的特徴は分かっている。従って、CRACイオンチャネルの阻害の測定は、 I_{CRAC} 電流を測定することによって行なうことができる。T細胞中でのカルシウムイオン振動は、T細胞の活性化にとって重要であるいくつかの転写因子(例: NFAT、Oct/Oap、及びNFκB)の活性化

40

50

と結び付けられている（全教示内容が参照することで本明細書に組み入れられる、Lewis, Biochemical Society Transactions (2003), 31:925-929）。理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物は、CRACイオンチャネルの作用を阻害するため、免疫細胞の活性化を阻害するものと考えられる。

【0153】

治療及び予防の方法

本発明によると、有効量の、式（I）乃至（V）のいずれか一つ若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、又は、式（I）乃至（V）のいずれか一つ若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物が、免疫抑制が必要な患者、又は炎症状態、免疫疾患、若しくはアレルギー性疾患の治療又は予防が必要な患者に投与される。そのような患者は、治療未経験であってもよく、又は従来の治療に対して部分的に反応したか若しくはまったく反応しないという経験をしていてもよい。

【0154】

対象中の、免疫抑制に対する反応性、又は特定の炎症状態、免疫疾患、若しくはアレルギー性疾患の反応性は、直接測定することができ（例：本発明の化合物の投与後の炎症性サイトカイン（IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、INF- γ 、など）の血中レベルの測定）、又は疾患の原因及び進行に対する認識に基づいて推定することもできる。式（I）乃至（V）のいずれか一つ若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、ヒトへの使用の前に、所望の治療的若しくは予防的作用に関して、in vitro又はin vivoでのアッセイを行なうことができる。例えば、炎症状態、免疫疾患、若しくはアレルギー性疾患の既知の動物モデルを使用して、本発明の化合物の安全性及び効力を実証することができる。

【0155】

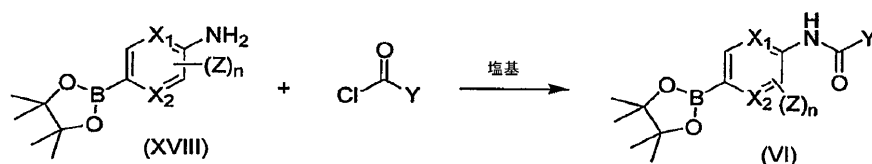
（本発明の化合物の調製）

アミドリンカーを有する本発明のフェニル及びピリジニル化合物は、一般に、[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル-フェニル、又は-ピリジニル誘導体（XVII）と酸塩化物（XVI）とを、塩基の存在下で接触させ、アミド結合を有する中間体化合物（VI）を形成させることによって調製する（スキームI参照）。通常は、本反応では、非プロトン性溶媒及び非プロトン性塩基が用いられる。

【0156】

【化112】

スキーム I



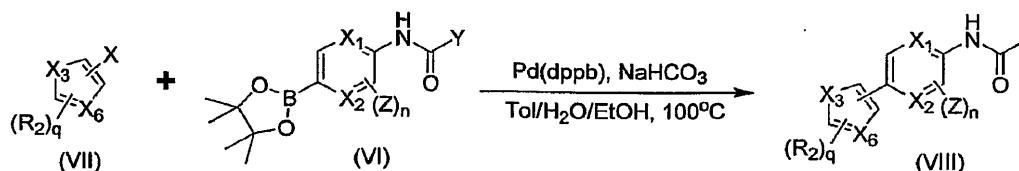
【0157】

次に、中間体（VI）を、パラジウム触媒及び塩基の存在下、ハロ-ヘテロアリール誘導体（VII）と反応させ（鈴木カップリング反応）、アミドリンカーを有する本発明のフェニル又はピリジニル化合物（VIII）を形成する（スキームII参照）。

【0158】

【化 1 1 3】

スキーム II



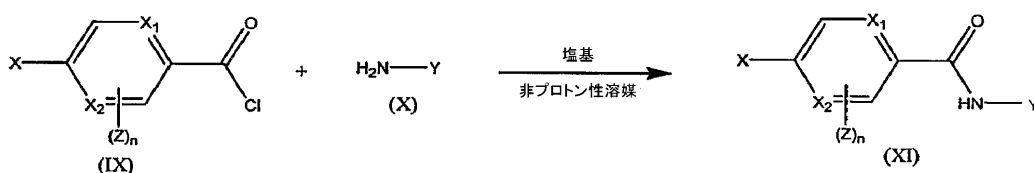
【0 1 5 9】

アミノ基が Y と結合し、カルボニル基がフェニル環若しくはピリジニル環と結合している、アミドリンカーを有する本発明のフェニル又はピリジニル化合物は、4 - ハロ - ベンゾイルクロライド又は 5 - ハロ - ピリジン - 2 - カルボニルクロライド (IX) を、塩基の存在下、アミン誘導体 (X) と反応させ、中間体化合物 (XI) を形成することによって調製することができる (スキーム III 参照)。

10

【化 1 1 4】

スキーム III



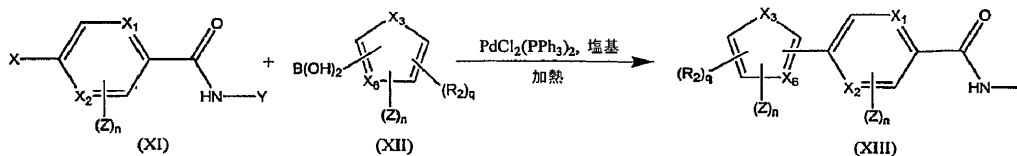
20

【0 1 6 0】

次に、中間体 (XI) を、 $PdCl_2(PPh_3)_4$ 及び塩基の存在下、ホウ酸誘導体 (XII) と反応させ (鈴木カップリング反応、スキーム IV に示す)、本発明のフェニル又はピリジニル化合物 (XIII) を形成する。

【化 1 1 5】

スキーム IV



30

【0 1 6 1】

L が - NHC(S) - 又は - C(S)NH - である本発明の化合物は、アミドリンカーを有する化合物をローソン試薬で処理することによって調製することができる。

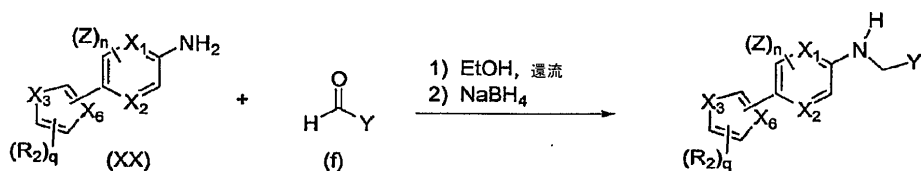
【0 1 6 2】

- CH₂ - NH - 又は - NH - CH₂ - のリンカーを有する本発明の化合物は、- NHC(S) - 又は - C(S)NH - のリンカーを有する化合物を、ラネーニッケルと接触させることで調製することができる。また、別の選択肢として、- CH₂ - NH - 又は - NH - CH₂ - のリンカーを有する本発明の化合物は、各々、- C(O) - NH - 又は - NH - C(O) - のリンカーを有する化合物を、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することによって調製することもできる。また、別の選択肢として、- NHCCH₂ - のリンカーを有する化合物は、スキーム IV a に示すように、アルデヒド (f) をアミン (XX) と反応させ、続いてその Schiff 塩基を水素化ホウ素ナトリウムで還元することによって調製することもできる (その全教示内容が参照することで本明細書に組み入れられる、2004 年、7 月 22 日出願の、米国特許出願第 10/897,681 号、を参照)。

40

【化 1 1 6】

スキーム IVa

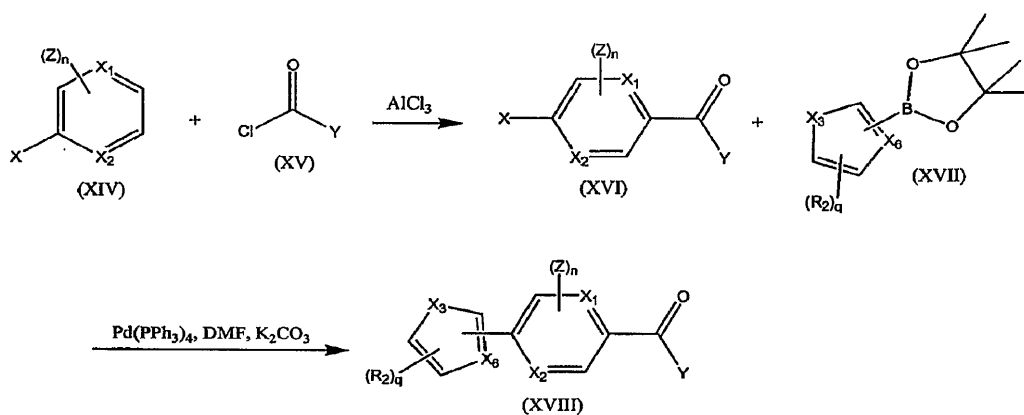


【0 1 6 3】

- C (O) - のリンカーを有する本発明の化合物は、ハロ - フェニル、又はハロ - ピリジニル誘導体 (X I V) を、 $AlCl_3$ の存在下、酸塩化物 (X V) と反応させるフリーデルクラフツアシル化反応によって中間体を形成し、次にこれを、パラジウム触媒及び塩基の存在下、[1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル - ヘテロアリアル (X V I) と反応させてカルボニルリンカーを有する本発明の化合物 (X V I I) を形成することによって調製することができる (スキーム V 参照)。

【化 1 1 7】

スキーム V



【0 1 6 4】

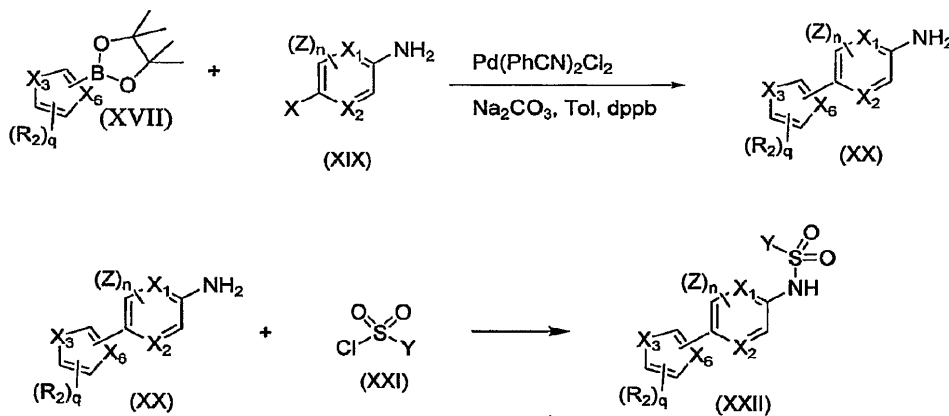
- C (S) - を有する本発明の化合物は、カルボニルリンカーを有する化合物から、これをピリジン中、ローソン試薬又は P_2S_5 で処理することによって調製することができる。

【0 1 6 5】

スルホンアミドリリンカー (X X I I) を有する本発明の化合物は、スキーム I I で述べるものと類似の方法によって調製されるアミン誘導体 (X X) を、スキーム V I に示すように塩化スルホニル誘導体 (X X I) と反応させることによって調製することができる。通常、アミン誘導体 (X X) は、アルコールなどの極性溶媒に溶解し、塩化スルホニル誘導体 (X X I) を添加する。反応液は、通常、約 $50^{\circ}C$ 乃至約 $100^{\circ}C$ まで加熱する。

【化 1 1 8】

スキーム VI



10

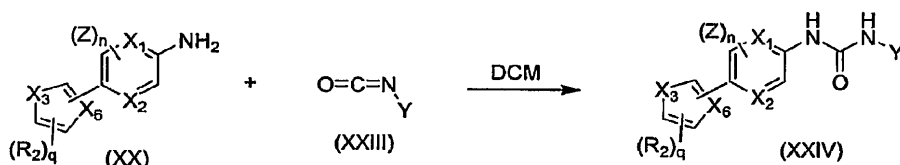
【0 1 6 6】

尿素リンカーを有する本発明の化合物 (XXIV) は、スキーム VII に示すように、アミン誘導体 (XX) をイソシアネート (XXIII) と反応させることによって調製することができる。通常、アミン誘導体 (XX) は、ジクロロメタン (DCM) などの非極性、非プロトン性溶媒中に溶解し、そこへ、室温でイソシアネート (XXIII) を添加する。反応液を、通常、約 5 分乃至約 1 時間攪拌し、尿素リンカーを有する本発明の化合物 (XXIV) を得る。

20

【化 1 1 9】

スキーム VII



30

【0 1 6 7】

チオ尿素リンカー ($-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}-$) を有する本発明の化合物は、尿素リンカーを有する化合物をローソン試薬で処理することによって調製することができる。

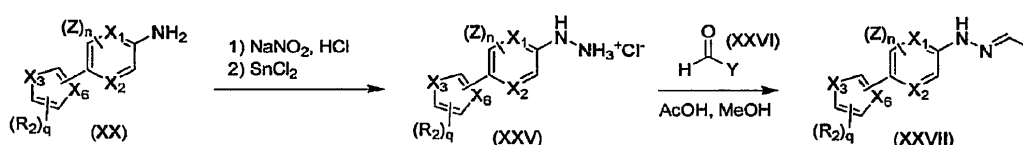
【0 1 6 8】

ヒドラジニルリンカー ($-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$) を有する本発明の化合物は、約 0°C で、 NaNO_2 (1 当量) の水溶液をアミン誘導体 (XX) (1 当量) の濃塩酸溶液へ添加することによって調製することができる。この溶液を約 0°C で約 15 分乃至約 1 時間攪拌した後、2.4 当量の SnCl_2 の濃塩酸溶液を添加し、この反応液を約 0°C で約 1 時間攪拌し、塩化ヒドラジニウム中間体 (XXV) を得る。この塩化ヒドラジニウム中間体 (XXV) を酢酸及びメタノールなどのアルコール中に溶解し、アルデヒド (XXVI) を添加する。反応液を室温で約 1 時間攪拌して、ヒドラジニルリンカーを有する本発明の化合物 (XXVII) を得る (スキーム VIII 参照)。

40

【化 1 2 0】

スキーム VIII

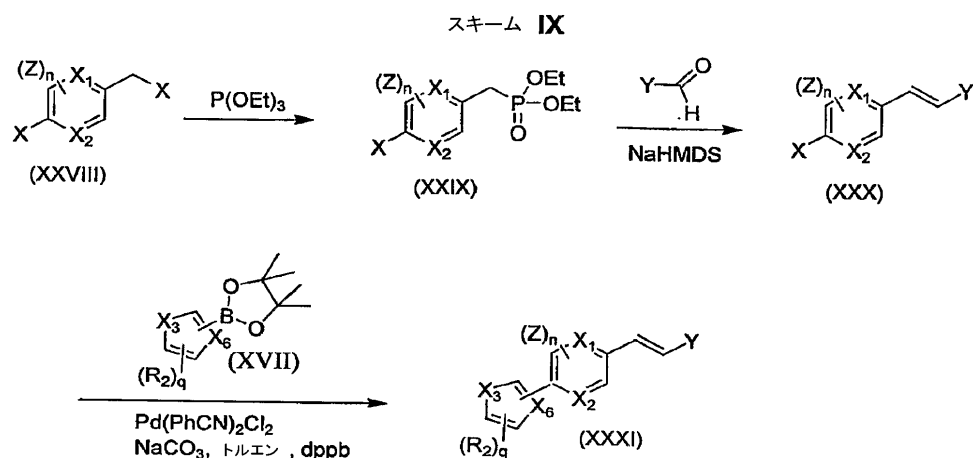


【0 1 6 9】

50

二重結合リンカーを有する本発明の化合物は、4-ハロ-ベンジルハライド又はハロメチル-ハロ-ピリジン (XXVII) と、トリエチルホスフェートなどのトリアルキルホスファイトとの混合物を、非極性、非プロトン性溶媒中で加熱してジアルキルホスフェート誘導体 (XXIX) を形成することによって調製することができる。次に、このジアルキルホスフェート誘導体 (XXIX) を、エーテルなどの極性、非プロトン性溶媒中に溶解し、約-25℃乃至約-78℃まで冷却してヘキサメチルジシラザンナトリウム (NaHMDS) を添加する。約5分乃至約30分後、アルデヒドを加え、溶液を約15分乃至約1時間攪拌した後、室温まで加温する。塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、アルケン中間体 (XXX) を形成する。次に、アルケン中間体 (XXX) を、スキーム I I で述べたのと同様の方法でボロン酸のシクロアルキレンエステル (XVII) とカップリングさせ、二重結合リンカーを有する本発明の化合物 (XXXI) を形成する (スキーム I X 参照)。

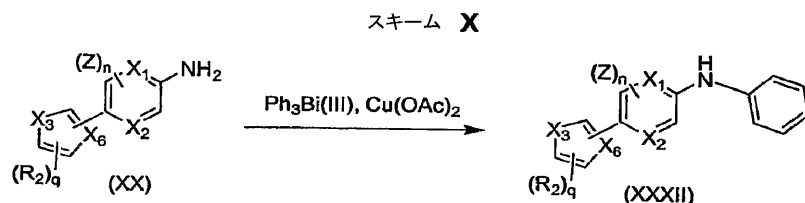
【化 1 2 1】



【0170】

アミンリンカーを有する化合物 (XXXII) は、アミン誘導体 (XX) (1当量)、トリフェニルビスムチン (III) (1, 1~1.5当量)、及び Cu(OAc)₂ (1, 1~1.5当量) の混合物を、ジクロロメタン中、室温で約2~12時間攪拌することによって調製することができる (スキーム X 参照)。

【化 1 2 2】



【0171】

(医薬組成物及び剤形)

本発明の医薬組成物及び剤形は、1種類以上の有効成分を相対量含有し、任意の医薬組成物又は剤形を用いて、免疫抑制、又は炎症状態、免疫疾患、及びアレルギー性疾患の治療若しくは予防が可能ないように製剤される。好ましい医薬組成物及び剤形は、式 (I) 乃至 (V) のいずれか一つ、若しくは表 1 の化合物、又はその薬理的に許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、若しくは包接化合物を含み、1種類以上の追加的な活性薬剤を任意に組み合わせてもよい。

【0172】

本発明の単位剤形は、経口投与、粘膜投与 (例：経鼻、舌下、腔内、頬側、若しくは直腸内)、非経口投与 (例：皮下、静脈内、ボラス注入、筋肉内、若しくは動脈内)、又

10

20

30

40

50

は経皮投与によって患者に投与するのに適している。剤形の例としては、錠剤；カプレット；軟質弾性ゼラチンカプセルなどのカプセル；カシェ剤；トローチ；ロゼンジ；分散液；坐薬；軟膏；パップ剤（湿布薬）；ペースト；粉末；包帯材（dressing）；クリーム；硬膏剤；溶液；パッチ；エアロゾル（例：点鼻薬、若しくは吸入器）；ゲル；懸濁液（例：水性若しくは非水性懸濁液、水中油型エマルジョン、又は油中水型液体エマルジョン）、溶液、及びエリキシル剤を含む、患者への経口投与若しくは粘膜投与に適した液状の剤形；患者への非経口投与に適した液状の剤形；並びに、患者への非経口投与に適した液状の剤形へ戻すことができる滅菌固体（例：結晶若しくはアモルファス固体）、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0173】

本発明の剤形の組成、形状、及び種類は、通常、その用途に応じて様々である。例えば、粘膜投与に適した剤形は、同じ適応症の治療に用いられる経口投与の剤形に比べて、有効成分の含有量を少なくすることができる。本発明のこの側面は、当業者であれば容易に明らかとなるであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA、を参照のこと。

【0174】

典型的な医薬組成物及び剤形は、1種類以上の賦形剤を含む。適切な賦形剤は、薬学分野の当業者には公知であり、適切な賦形剤の限定されない例を本明細書で示す。特定の賦形剤が、医薬組成物又は剤形に含有させるのに適しているかどうかは、本技術分野で公知の種々の要因に依存しており、その要因には、剤形を患者へ投与する方法などが含まれるが、これらに限定されない。例えば、錠剤などの経口剤形は、非経口剤形への使用には適さない賦形剤を含有することができる。

【0175】

特定の賦形剤が適するかどうかは、剤形中の特定の有効成分に依存する場合もある。例えば、ある有効成分の分解は、ラクトースなどのある賦形剤、又は水との接触によって促進される場合がある。1級又は2級アミン（例：N-デスメチルベンラファキシシン及びN,N-ジデスメチルベンラファキシシン）を含む有効成分は、特にそのような促進された分解の影響を受けやすい。従って、本発明は、ラクトースを、存在していたとしても、ほとんど含有していない医薬組成物及び剤形を包含する。本明細書で用いる「ラクトースを含有しない」という用語は、ラクトースの存在量が、存在していたとしても、有効成分の分解速度を著しく高めるのに十分な量ではないことを意味する。本発明の、ラクトースを含有しない組成物は、本技術分野で公知であり、例えば、U. S. Pharmacopia (USP) SP (XXI) / NF (XVI)、に挙げられている賦形剤を含むことができる。一般に、ラクトースを含有しない組成物は、有効成分、バインダー／充填剤、及び滑沢剤を、薬理学的に適合性があり薬理学的に許容される量含む。好ましいラクトースを含有しない剤形は、有効成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【0176】

さらに、本発明は、水が、ある化合物の分解を促進する場合があることから、有効成分を含有する無水の医薬組成物及び剤形を包含する。例えば、水の添加（例：5%）は、有効期間又は長期間にわたる製剤の安定性などの特性を調べるための長期保存のシミュレーション法として、医薬分野では広く受け入れられている。例えば、Jens T. Carstensen (1995) Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 379-80、を参照のこと。実際には、水と熱がある化合物の分解を加速させる。従って、製剤の製造、取り扱い、包装、保存、輸送、及び使用の最中には、水分及び／又は湿気に遭遇することがよくあることから、製剤に対する水の影響は非常に重要であり得る。

【0177】

本発明の無水の医薬組成物及び剤形は、無水又は低水分量の成分、及び低水分又は低湿度の条件を用いて作製することができる。ラクトース、及び1級若しくは2級アミンを含む少なくとも1種類の有効成分を含有する医薬組成物及び剤形は、製造、包装、及び／又は保存の最中に、水分及び／又は湿気への著しい接触が予見される場合は、無水であることが好ましい。

【0178】

無水の医薬組成物は、その無水性が維持される方法で作製し保存するべきである。従って、無水組成物は、水への接触を防ぐことが知られている材料により、適切な製剤キット中に含めることができるように包装することが好ましい。適切な包装材の例としては、密封されたホイル、プラスチック、単位剤形容器（例：バイアル）、ブリストアパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0179】

本発明はさらに、有効成分が分解する速度を低下させる1種類以上の化合物を含む医薬組成物及び剤形を包含する。本明細書において「安定剤」と称するそのような化合物としては、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pHバッファー、又は塩バッファーが挙げられるが、これらに限定されない。

【0180】

賦形剤の量及び種類と同様に、剤形中の有効成分の量及び具体的な種類は、患者への投与経路などだがこれに限定されない要因に応じて異なる場合がある。しかし、本発明の典型的な剤形は、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを、約1mg乃至約1000mgの量、好ましくは約50mg乃至約500mgの量、最も好ましくは、約75mg乃至約350mgの量含有する。式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグの典型的な一日の全投与量は、一日あたり約0.001mg乃至約5000mgの範囲とすることができ、好ましくは一日あたり約0.01mg乃至約1500mg、より好ましくは一日あたり約0.01mg乃至約1000mgである。任意の患者に対する適切な投与量及び剤形を決定することは、本技術分野の範囲内である。

20

【0181】

（経口剤形）

30

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、錠剤（例：咀嚼錠）、カプレット、カプセル、及び液体（例：香味付けしたシロップ）などだがこれらに限定されない、個々の剤形として提供することができる。そのような剤形は、所定量の有効成分を含有し、当業者に公知の薬学的方法によって作製することができる。一般的には、Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) 18th ed., Mack Publishing, Easton PA、を参照のこと。

【0182】

本発明の典型的な経口剤形は、従来の医薬品配合技術に従い、有効成分を少なくとも1種類の賦形剤との混合物として組み合わせることによって作製される。賦形剤は、投与に所望される製剤の形状に応じて、広範囲にわたる種々の形状を取ることができる。例えば、経口液体剤形又はエアロゾル剤形に用いるのに適した賦形剤としては、水、グリコール、オイル、アルコール、香料、保存料、及び着色剤が挙げられるが、これらに限定されない。固形の経口剤形（例：粉末、錠剤、カプセル、及びカプレット）に用いるのに適した賦形剤の例としては、デンプン、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤（granulating agent）、滑沢剤、バインダー、及び崩壊剤が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0183】

投与が容易であることから、錠剤及びカプセルが最も有利な経口単位剤形の代表であり、この場合固体賦形剤が用いられる。所望する場合、標準的な水性又は非水性技術によって錠剤をコーティングすることができる。そのような剤形は、薬学的ないずれの方法を用

50

いても作製することができる。一般的に、医薬組成物及び剤形は、有効成分を、液体担体、微細に分割された固体担体、又はその両方と均一かつ均質に混合し、それから、必要であれば、生成物を所望の形状へ成形することによって作製される。

【0184】

例えば、錠剤は、圧縮又は成型によって作製することができる。圧縮錠剤は、任意に賦形剤が混合されていてもよい、粉末状若しくは顆粒状などの自由流動形状の有効成分を、適切な機械で圧縮することによって作製することができる。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤した粉末状配合物の混合物を、適切な機械で成型することによって作製することができる。

【0185】

本発明の経口剤形に用いることができる賦形剤の例としては、バインダー、充填剤、崩壊剤、及び滑沢剤が挙げられるが、これらに限定されない。医薬組成物及び剤形に用いるのに適したバインダーとしては、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、若しくはその他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴムなどの天然及び合成ガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、その他のアルギン酸塩、粉末トラガント、グアーガム、セルロース及びその誘導体（例：エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例：番号2208、2906、2910）、微結晶セルロース、並びにこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0186】

微結晶セルロースの適切な形としては、AVICEL - PH - 101、AVICEL - PH - 103、AVICEL RC - 581、AVICEL - PH - 105（FMC Corporation、American Viscose Division、Avicel Sales、Marcus Hook、PA、より入手可能）として市販されている材料、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。一つの具体的なバインダーとしては、AVICEL RC - 581として市販されている、微結晶セルロースとカルボキシメチルセルロースナトリウムとの混合物である。適切な無水又は低水分量の賦形剤としては、AVICEL - PH - 103 J及びStarch 1500 LMが挙げられる。

【0187】

本明細書で開示する医薬組成物及び剤形に使用するのに適した充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例：顆粒状、又は粉末状）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート（dextrate）、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の医薬組成物中のバインダー又は充填剤は、通常、医薬組成物若しくは剤形の約50乃至約99重量パーセントで存在する。

【0188】

崩壊剤は、水性環境に曝露された場合に崩壊する錠剤を提供するために本発明の組成物に用いられる。過剰の崩壊剤を含有する錠剤は保存中に崩壊する場合もあるが、一方、崩壊剤の量が少なすぎる錠剤は、所望の速度で、又は所望の条件下で崩壊しない可能性がある。従って、有効成分の放出に悪影響を及ぼすような過剰量でも過少量でもない十分な量の崩壊剤を用いて本発明の固形経口剤形を形成するべきである。使用する崩壊剤の量は製剤の種類によって異なり、当業者であれば容易に認識される。典型的な医薬組成物は、約0.5乃至約15重量パーセント、好ましくは約1乃至約5重量パーセントの崩壊剤を含む。

【0189】

本発明の医薬組成物及び剤形に使用可能な崩壊剤は、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウ

10

20

30

40

50

ム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポラクリリンカリウム (polacrilin potassium)、ナトリウムスターチグリコレート、じゃがいもデンプン若しくはタピオカデンプン、その他のデンプン、アルファ化デンプン、その他のデンプン、粘土、その他のアルギン、その他のセルロース、ガム、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0190】

本発明の医薬組成物及び剤形で使用可能な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例：落花生油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル (ethyl laurate)、寒天、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる滑沢剤としては、例えば、サイロイド (syloid) シリカゲル (AEROSIL 200、W. R. Grace Co. of Baltimore, MDの製造による)、合成シリカの凝集エアロゾル (coagulated aerosol) (Degussa Co. of Plano, TX、より市販)、CAB-O-SIL (Cabot Co. of Boston, MA、より市販の熱分解法による二酸化ケイ素製品)、及びこれらの混合物が挙げられる。滑沢剤は、用いる場合は、通常、それを混合する医薬組成物又は剤形の約1重量パーセント未満の量で使用する。

【0191】

(放出制御剤形)

本発明の有効成分は、当業者に公知の制御放出手段又は送達装置によって投与することができる。例としては、これらに限定されるものではないが、米国特許第3,845,770号、第3,916,899号、第3,536,809号、第3,598,123号、及び第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,566号に記載のものが挙げられ、これらの各々は参照することで本明細書に組み入れられる。このような剤形を用いて、1種類以上の有効成分を徐放又は制御放出させることができ、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、その他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透系、多層コーティング剤、微粒子、リポソーム、マイクロスフェア、又はこれらの組み合わせを様々な割合で使用して所望の放出特性を得ることができる。本明細書に記載のものを含む当業者に公知の適切な放出制御製剤は、本発明の有効成分と共に使用するにあたって容易に選択することができる。従って、本発明は、制御放出に適合する錠剤、カプセル、ジェルキャップ、およびカプレットなどだがこれらに限定されない経口投与に適する単位剤形を包含する。

【0192】

すべての放出制御医薬物は、薬物治療を、放出制御ではない対応物によって達成されるものと比べて優れたものに改善するという共通の目的を有している。理想的には、医学治療において最適に設計された放出制御製剤を使用するということは、最小限の薬物を使用して、最短時間で状態を治療又は制御することの特徴とする。放出制御製剤の長所としては、薬物活性の延長、投与頻度の減少、及び患者の服薬遵守の向上が挙げられる。さらに、放出制御製剤を用いることによって、作用の発現時間、又は、例えば薬物の血中濃度などのその他の特性に影響を与え、従って、副作用（例：悪影響）の発生に影響を及ぼすことができる。

【0193】

ほとんどの放出制御製剤は、所望の治療効果を速やかに発生させる量の薬物（有効成分）をまず放出し、そして、徐々に、かつ継続的に、長期間にわたってこのレベルの治療効

果又は予防効果を維持する別の量の薬物を放出するように設計されている。体内の薬物をこの一定レベルに維持するためには、代謝され、身体から排泄される薬物の量を補充する割合でその薬物が剤形から放出されなければならない。有効成分の放出制御は、これらに限定されるものではないが、pH、温度、酵素、水、又はその他の生理学的条件若しくは化合物を含む種々の条件によって刺激され得る。

【0194】

本発明の特定の長期放出製剤は、治療有効量若しくは予防有効量の、式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、水和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含有し、微結晶セルロース、及び、任意に、エチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物でコーティングされたヒドロキシプロピルメチルセルロースをさらに含む球状体である。そのような長期放出製剤は、その全教示内容が参照することで本明細書に組み入れられる、米国特許第6, 274, 171号、に従って作製することができる。

10

【0195】

本発明の特定の放出制御製剤は、約6重量%乃至約40重量%の式(I)乃至(V)のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、約50重量%乃至約94重量%の微結晶セルロース、NF、及び、任意に約0.25重量%乃至約1重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース USP、を含有し、この場合、球状体はエチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースから成るフィルムコーティング組成物によってコーティングされる。

20

【0196】

(非経口剤形)

非経口剤形は、これらに限定されるものではないが、皮下、静脈内(ボラス注入を含む)、筋肉内、及び動脈内を含む種々の経路で患者に投与することができる。これらの投与は、通常、患者の混入物に対する自然の防御機能を通さないものであるため、非経口剤形は、滅菌されているか、又は患者に投与する前に滅菌することが可能であることが好ましい。非経口剤形の例としては、注射用にすぐに使用できる溶液、薬理的に許容される媒体中に溶解又は懸濁してすぐに注射用にできる乾燥製剤、注射用にすぐに使用できる懸濁液、及びエマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0197】

本発明の非経口剤形を提供するのに使用可能である適切な媒体は、当業者に公知である。例としては、注射用水 USP; これらに限定されるものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、並びに乳酸リンゲル注射液などの水性媒体; これらに限定されるものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールなどの水混和性媒体; 並びに、これらに限定されるものではないが、トウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルなどの非水性ビヒクル、が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0198】

本明細書に開示される1種類以上の有効成分の溶解性を高める化合物も、本発明の非経口剤形へ加えることができる。

40

【0199】

(経皮、局所、及び粘膜剤形)

本発明の経皮、局所、及び粘膜剤形としては、点眼液、スプレー、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、溶液、エマルジョン、懸濁液、又は当業者に公知のその他の剤形が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA、及び、Introduction to Pharmaceutical

50

Dosage Forms (1985) 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia、を参照のこと。口腔内の粘膜組織の治療に好適な剤形は、口腔洗浄薬として、又は経口ゲルとして製剤することができる。さらに、経皮剤形としては、皮膚に適用して特定の期間着用し、所望の量の有効成分を浸透させることができる、「貯蔵型 (reservoir type)」又は「マトリックス型 (matrix type)」のパッチが挙げられる。

【0200】

本発明に包含されている経皮、局所、及び粘膜剤形を提供するために使用可能である適切な賦形剤（例：担体及び希釈剤）、並びにその他の材料は、医薬分野の当業者には公知であり、任意の医薬組成物又は剤形が投与される特定の組織に応じたものとなる。この事実を念頭に置いた場合、典型的な賦形剤としては、ローション、チンキ、クリーム、エマルジョン、ゲル、又は軟膏を形成するための水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン - 1, 3 - ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されず、これらは無毒性であって、薬理的に許容されるものである。所望の場合、保湿剤又は湿潤剤を医薬組成物及び剤形に添加することもできる。このような追加成分の例は、本技術分野で公知である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (1980 & 1990) 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA、を参照のこと。

【0201】

治療を受ける具体的な組織に応じて、本発明の有効成分による治療の前に、これと組み合わせ、又はこれに引き続いて、追加的な成分を使用することができる。例えば、浸透促進剤を用いて、有効成分の組織への送達を促進することができる。適切な浸透促進剤としては、アセトン；エタノール、オレイルアルコール、テトラヒドロフリルアルコールなどの種々のアルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセタミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン；コリドングレード (Kollidon grade) (ポビドン (Povidone)、ポリビドン (Polyvidone))；尿素；並びに、Tween 80 (ポリソルベート 80) 及び Span 60 (ソルビタンモノステアレート) などの種々の水溶性又は不溶性の糖エステルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0202】

医薬組成物若しくは剤形の pH、又は、医薬組成物若しくは剤形が投与される組織の pH を調整して、1 種類以上の有効成分の送達を改善することもできる。同様に、溶媒担体の極性、イオン強度、又は浸透圧を調整することによって送達を改善することができる。ステアリン酸塩などの化合物を医薬組成物又は剤形に添加することによって、1 種類以上の有効成分の親水性又は親油性を有利に変化させ、送達を改善することもできる。ここで、ステアリン酸塩は、製剤に対する脂質性の媒体として、乳化剤若しくは界面活性剤として、並びに送達促進剤若しくは浸透促進剤として作用することができる。有効成分の種々の塩、水和物、又は溶媒和物を用いて、得られる組成物の特性をさらに調整することができる。

【0203】

(併用療法)

免疫抑制、又は炎症状態、アレルギー性疾患、及び免疫疾患の治療若しくは予防を、これらを必要とする患者に対して行う方法は、本発明の化合物が投与されたその患者に対して、さらに有効量の 1 種類以上のその他の活性薬剤を投与することを含むことができる。このような活性薬剤としては、免疫抑制、又は炎症状態、アレルギー性疾患、若しくは免疫疾患に由来から使用されているものを挙げることができる。これらのその他の活性薬剤は、本発明の化合物と併用して投与された場合に、他の有効性を提供するものであっても

よい。例えば、その他の治療薬としては、ステロイド、非ステロイド性抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、鎮痛剤、免疫抑制剤、及びこれらの適切な混合物を挙げることができるが、これらに限定されない。このような併用療法において、本発明の化合物及びその他の薬剤は共に、従来の方法によって対象（例：ヒト、男性又は女性）に投与される。これらの薬剤は単一の剤形で又は別々の剤形で投与することができる。その他の治療薬及び剤形の有効量は、当業者に公知である。また、その他の治療薬の最適な有効量の範囲を決定することは、十分に当業者が行なう範囲内である

【0204】

別の治療薬を対象に投与する本発明の一つの実施形態では、本発明の化合物の有効量は、その他の治療薬が投与されない場合の有効量よりも少ない。別の実施形態では、その従来の薬剤の有効量は、本発明の化合物が投与されない場合のその有効量よりも少ない。この方法により、いずれかの薬剤の多量投与による好ましくない副作用を最小限に抑えることができる。その他の考え得る利点（投与計画の改善及び／若しくは薬物費用の削減を含むが、これらに限定されない）は当業者にとって明らかであろう。

【0205】

自己免疫、アレルギー、及び炎症状態に関連した1つの実施形態において、その他の治療薬は、ステロイド又は非ステロイド性抗炎症剤とすることができる。特に有用な非ステロイド性抗炎症剤としては、アスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロクス酸、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキシピナク、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミック酸、トルフェナム酸、ジフルニサル、フルフェニサル、ピロキシカム、スドキシカム、イソキシカム；アスピリン、サリチル酸ナトリウム、コリントリサリチル酸マグネシウム、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、及びオルサラジンを含むサリチル酸誘導体；アセトアミノフェン及びフェナセチンを含むパラアミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダク、及びエトドラクを含むインドール及びインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、及びケトロラクを含むヘテロアリアル酢酸；メフェナム酸及びメクロフェナム酸を含むアントラニル酸（フェナム酸類）；オキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）及びピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン（oxyphenanthazone））を含むエノール酸、ナブメトンを含むアルカノン、並びに薬理的に許容されるこれらの塩及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。NSAIDに関するより詳細な説明は、その全内容が参照することで本明細書に組み入れられる、Paul

A. Insel, Analgesic - Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological

Basis of Therapeutics 617 - 57 (Perry B. Molin h o f f and Raymond W. Ruddon eds. , 9th ed. 1996)、及び、Glen

R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti - I n f l a m m a t o r y D r u g s i n Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196 - 1221 (A. R. Gennaro eds. , 19th ed. 1995)、を参照のこと。

【0206】

特にアレルギー性疾患に関しては、その他の治療薬は、抗ヒスタミン剤であってよい。有用な抗ヒスタミン剤としては、ロラタジン、セチリジン、フェキソフェナジン、デスロ

ラタジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、クロルシクリジン、ピリラミン、プロメタジン、テルフェナジン、ドキシピン、カルビノキサミン、クレマスチン、トリペレナミン、ブロムフェニラミン、ヒドロキシジン、シクリジン、メクリジン、シプロヘプタジン、フェニндаミン、アクリバスチン、アゼラスチン、レボカバスチン、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。抗ヒスタミン剤に関するより詳細な説明は、Goodman

& Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (2001) 651-57, 10th ed.、を参照のこと。

【0207】

免疫抑制剤としては、グルココルチコイド、コルチコステロイド（プレドニゾン又はソルメドロールなど）、T細胞遮断薬（シクロスポリンA及びFK506など）、プリン類似体（アザチオプリン（イムラン）など）、ピリミジン類似体（シトシンアラビノシドなど）、アルキル化剤（ナイトロジェンマスタード、フェニルアラニンマスタード、ブスルファン、及びシクロホスファミドなど）、葉酸拮抗薬（アミノプテリン及びメトトレキサート）、抗生物質（ラパマイシン、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ピューロマイシン、及びクロラムフェニコールなど）、ヒトIgG、抗リンパ球グロブリン（ALG）、並びに抗体（抗CD3（OKT3）、抗CD4（OKT4）、抗CD5、抗CD7、抗IL-2受容体、抗アルファ／ベータTCR、抗ICAM-1、抗CD20（リツキサン）、抗IL-12、及び免疫毒素に対する抗体）が挙げられる。

【0208】

当業者であれば、前記及びその他の有用な併用療法を理解し、正しく認識するであろう。このような併用療法の利点として考えられるものとして、異なる効力特性、有害な副作用を最小限にするために個々の有効成分の各々の使用量を削減できること、相乗的な効力の向上、投与若しくは使用における利便性の向上、及び／又は化合物の調製若しくは製剤化の全体的な費用の削減、が挙げられる。

【0209】

その他の実施形態

本発明の化合物は、研究ツールとして（例えば、その他のCRAC阻害剤として考えられるもの、又はIL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及び／若しくはINF- γ の阻害剤の評価のためのポジティブコントロールとして）使用することができる。本発明の化合物及び組成物に関するこれらの、及びその他の用途及び実施形態は、当業者にとって明らかであろう。

【0210】

本発明は、本発明の化合物の調製について詳細に説明する以下の実施形態を参照することで、さらに明確となる。材料及び方法の両方に関して、本発明の目的及び対象から逸脱することなく様々に変更できることは、当業者にとって明らかであろう。以下の実施形態は、本発明の理解を助けるために記載するものであって、ここに記載し請求する本特許を特に限定するものとして解釈されるべきではない。当業者が実施する範囲内である、現在公知の又は今後開発されるいかなる同等物との置換も含む本発明の変形、及び製剤の変更又は実験計画の細部の変更は、本明細書に記載の本発明の範囲内に入るものと考えられる。

【0211】

（実施形態）

（実験の理論的根拠）

理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物がCRACイオンチャネルを阻害し、それによりIL-2の産生、並びに炎症反応、アレルギー反応、及び免疫反応に関与するその他の重要なサイトカインの産生を阻害すると考えられる。以下の実施形態はこのような特性を実証するものである。

【0212】

（材料及び一般的方法）

以下で使用する試薬及び溶媒は、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)などの市販業者から入手可能である。 ^1H -NMR及び ^{13}C -NMRスペクトルは、Varian 300MHz NMR spectrometerを用いて記録した。重要なピークを、以下の順で列挙する： δ (ppm)：化学シフト、多重性 (s：一重項；d：二重項；t：三重項；q：四重項；m：多重線；br s：ブロード一重項)、ヘルツ (Hz) を単位とするカップリング定数、及び陽子数。

【0213】

パッチクランプ試験は、密にシール形成されたホールセルコンフィグレーション (tight-seal whole-cell configuration) において、21～25℃で行った。コンピュータを用いたパッチクランプアンプシステム (EPC-9、HEKA、Lambrecht、ドイツ) により、高分解能での電流記録が得られた。パッチピペットは、標準細胞内液の充填の後、2～4 M Ω の抵抗値であった。ホールセルコンフィグレーションの確立後すぐに、50～200 msの長さで-100乃至+100 mVの範囲にわたるランプ電圧を、300～400秒間、0.5 Hzの周期で供給した。細胞内の陰イオンとしてグルタミン酸塩を使用する場合、全ての電圧を、外部溶液と内部溶液との間の液間電位差が10 mVになるように校正した。電流を2.9 kHzでフィルタリングし、10 μ s間隔でデジタル化した。容量性電流及び直列抵抗を測定し、EPC-9の自動キャパシタンス補正機能を使用して各電圧ランピングの前に校正した。膜電流の低分解能における一時的な生成を、個々のランプ電流記録から-80 mV又は+80 mVでの電流振幅を抽出することにより評価した。

【0214】

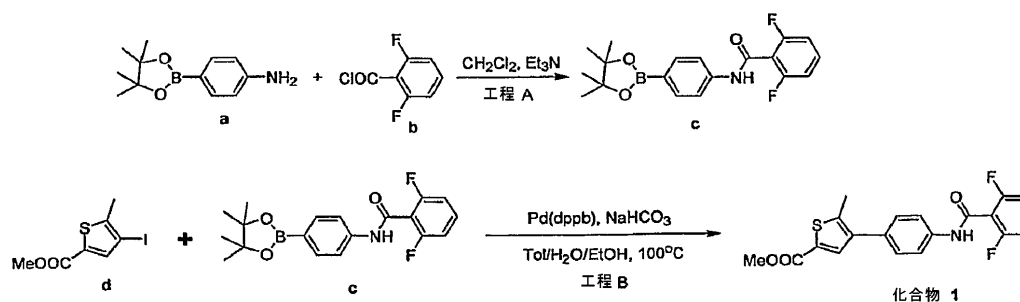
第1の実施形態：本発明の代表的な典型化合物の合成

一般に、本発明の化合物は米国特許出願第10/897,681号及び米国特許仮出願第60/611,913号に記載の方法に類似した方法を使用して合成することができ、これらの特許出願の全ての教示内容は参照することで本明細書に組み入れられる。

【0215】

化合物1：4-[4-(2,6-ジフルオロ-ベンゾイルアミノ)-フェニル]-5-メチル-チオフェン-2-カルボン酸メチルエステル

【化123】



工程 A：

乾燥DCM (50 mL) 中、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)-フェニルアミン (a) (5.2 g、24 mmol)、TEA (5 mL) の攪拌した0℃の溶液に2,6-ジフルオロ-ベンゾイルクロライド (b) (3.0 mL、24 mmol) を滴下した。この混合物を2時間かけて室温まで加温し、水 (2×100 mL) で洗浄して、乾燥した。溶媒を除去することによって、白色固体の2,6-ジフルオロ-N-[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)-フェニル]-ベンズアミド (c) (8.4 g、23 mmol) を得た。

^1H -NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.8 (d、2H、J=8)、7.7 (br、1H)、7.6 (m、2H)、7.4 (m、1H)、7.0 (t、2H、J=9)、1.

35 (s、12H) ; $C_{19}H_{20}BF_2NO_3$ に対する ESMSS 計算値 : 359.1 ; 実測値 : 360.1 ($M+H^+$)。

【0216】

工程 B :

トルエン (5 mL)、水 (1 mL)、エタノール (1 mL) の混合溶媒中の 4 - ヨード - 5 - メチル - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル (d、1 mmol)、2, 6 - ジフルオロ - N - [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) - フェニル] ベンズアミド (c、1 mmol)、パラジウム触媒 (0.1 mmol)、炭酸水素ナトリウム (1 mmol) の混合物を 100 °C で 24 時間加熱した。この混合物を EtOAc (100 mL) で抽出し、水 (2 × 100 mL) で洗浄し、乾燥した (Na_2SO_4)。濃縮によって得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、黄系色固体の化合物 1 (50 mg) を得た。

^1H - NMR ($CDCl_3$) δ 7.8 (br、1H)、7.7 (m、3H)、7.4 (m、3H)、7.0 (t、2H、 $J=8$)、3.88 (s、3H)、2.54 (s、3H) ppm ; $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$ に対する ESMSS 計算値 : 387.1 ; 実測値 : 388.1 ($M+H^+$)。

【0217】

以下の化合物は、化合物 1 の調製で説明した方法と類似の方法によって調製した。

【0218】

化合物 2 : 5 - メチル - 4 - {4 - [(3 - メチル - ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - フェニル} - チオフェン - 2 - カルボン酸メチルエステル

^1H - NMR ($CDCl_3$) δ 8.6 (m、2H)、8.2 (br、1H)、7.7 (m、3H)、7.4 (m、3H)、3.82 (s、3H)、2.52 (s、3H)、2.46 (s、3H) ppm ; $C_{20}H_{18}N_2O_3S$ に対する ESMSS 計算値 : 366.1 ; 実測値 : 367.2 ($M+H^+$)。

【0219】

化合物 3 : 2, 6 - ジフルオロ - N - [4 - (2 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 3 - イル) - フェニル - ベンズアミド]

^1H - NMR ($CDCl_3$) δ 7.9 (br、1H)、7.85 (s、1H)、7.7 (d、2H、 $J=8$)、7.4 (m、3H)、7.3 (m、1H)、7.17 (s、1H)、7.0 (t、2H、 $J=8$)、2.53 (s、3H) ppm ; $C_{21}H_{14}F_2N_2O_2S$ に対する ESMSS 計算値 : 396.1 ; 実測値 : 397.3 ($M+H^+$)。

【0220】

化合物 4 : 5 - (4 - (2, 6 - ジフルオロベンズアミド) フェニル) - 4 - メチルチオフェン - 2 - カルボン酸メチル

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 7.91 (s、1H)、7.74 - 7.70 (m、2H)、7.61 (s、1H)、7.49 - 7.40 (m、3H)、7.01 - 6.96 (m、2H)、3.87 (s、3H)、2.31 (t、3H) ; $C_{20}H_{15}F_2NO_3S$ に対する ESMSS 計算値 : 387.1 ; 実測値 : 388.0 ($M+H$)。

【0221】

化合物 39 : 2, 6 - ジフルオロ - N - (4 - (3 - メチル - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミド

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 7.86 (s、1H)、7.73 - 7.70 (m、2H)、7.50 - 7.43 (m、3H)、7.25 - 6.82 (m、5H)、2.33 (s、3H) ; ESMSS 計算値 ($C_{21}H_{14}F_2N_2O_2S$) : 396.1 ; 実測値 : 397.0 ($M+H$)。

【0222】

化合物 93 : 3 - メチル - N - (4 - (3 - メチル - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) フェニル) イソニコチンアミド

^1H NMR (300 MHz、 $CDCl_3$) δ 8.58 - 8.56 (m、2H)、7.8

5 (s、1H)、7.69 (t、J=7.7 Hz、3H)、7.52 - 7.49 (m、2H)、7.37 (d、J=5.1 Hz、1H)、7.20 - 7.16 (m、2H)、2.51 (s、3H)、2.34 (s、3H)；E SMS 計算値 (C₂₁H₁₇N₃O₂S)：375.1；実測値：376.2 (M+H)。

【0223】

化合物92：4-メチル-N-(4-(3-メチル-5-(オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)フェニル)-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキシアミド
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.85 (s、1H)、7.82 (s、1H)、7.66 - 7.44 (m、2H)、7.51 - 7.49 (m、2H)、7.20 - 7.16 (m、2H)、2.98 (s、3H)、2.33 (s、3H)；E SMS 計算値 (C₁₈H₁₄N₄O₂S₂)：382.1；実測値：383.0 (M+H)。

10

【0224】

化合物9：2,6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル-2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-ベンズアミド
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.35 - 7.26 (m、4H)、6.85 - 6.80 (m、3H)、3.84 - 3.76 (m、4H)、3.48 - 3.40 (m、4H)、2.26 (s、3H)。

MS (ESI) [M+H⁺]：416

【0225】

化合物10：3-メチル-N-[4-(4-メチル-2-モルホリン-4-イル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 8.48 (s、1H)、8.44 (d、J=5 Hz、1H)、7.35 (d、J=8 Hz、2H)、7.24 (d、J=5 Hz、1H)、7.16 (d、J=8 Hz、2H)、3.84 - 3.74 (m、4H)、3.48 - 3.38 (m、4H)、2.44 (s、3H)、2.28 (s、3H)。

MS (ESI) [M+H⁺]：395

20

【0226】

化合物94：3-メチル-N-[4-(3-メチル-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]イソニコチンアミド
¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 8.54 - 8.50 (m、2H)、8.40 - 8.39 (m、1H)、7.81 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.55 - 7.46 (m、4H)、6.61 (d、J=1.5 Hz、1H)、2.47 (s、3H)、2.36 (s、3H)；E SMS 計算値 (C₂₁H₁₇N₃O₂S)：375.1；実測値：376.3 (M+H)。

30

【0227】

化合物95：3-メチル-N-[4-(3-メチル-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]イソニコチンアミド塩酸塩
¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 8.93 (s、1H)、8.88 (d、J=5.7 Hz、1H)、8.40 (d、J=1.8 Hz、1H)、8.19 (d、J=6.0 Hz、1H)、7.84 (d、J=8.7 Hz、2H)、7.59 - 7.55 (m、2H)、7.47 (s、1H)、6.62 (d、J=1.8 Hz、1H)、2.65 (s、3H)、2.37 (s、3H)；E SMS 計算値 (C₂₁H₁₇N₃O₂S)：375.1；実測値：376.3 (M+H)。

40

【0228】

化合物96：3-メチル-N-[4-(3-メチル-5-ピリジン-3-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]イソニコチンアミド
¹H NMR (300 MHz、CD₃OD) δ 8.82 (s、1H)、8.54 - 8.50 (m、2H)、8.43 - 8.42 (m、1H)、8.10 - 8.06 (m、1H)、7.81 - 7.78 (m、2H)、7.56 - 7.41 (m、5H)、2.47 (s、3H)、2.37 (s、3H)；E SMS 計算値 (C₂₃H₁₉N₃OS)：385.1；

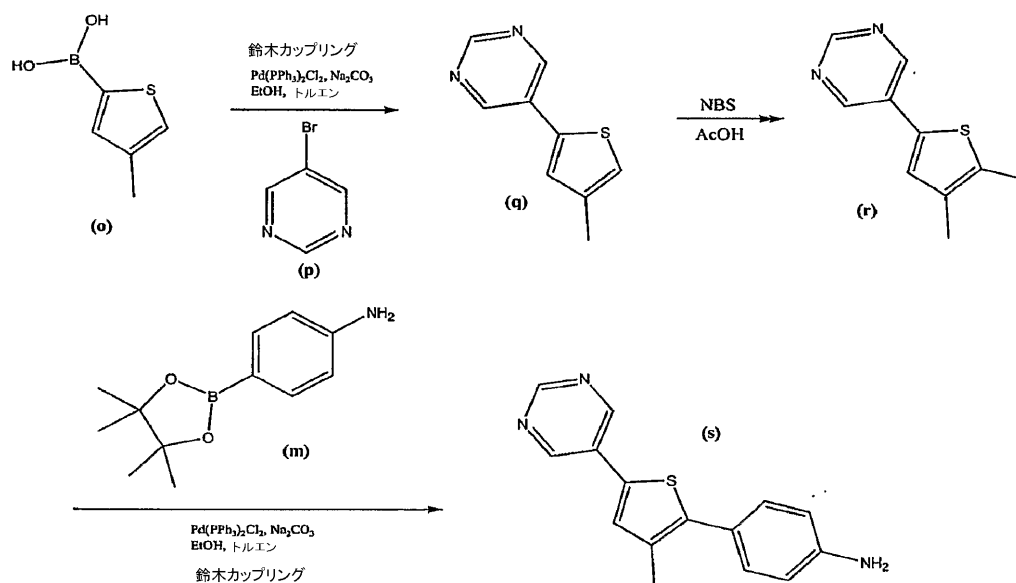
50

実測値：386.1 (M+H)。

【0229】

化合物97：3-メチル-N-[4-(3-メチル-5-ピリミジン-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド

【化124】



化合物97のチオフェン環上のピリミジン置換基は、チオフェンのホウ酸誘導体(o)をパラジウム触媒の存在下、5-プロモ-ピリジン(p)と反応させることで2-(ピリミジン-5-イル)-4-メチル-チオフェン(q)を形成することにより、鈴木カップリング反応を用いて結合させた(化合物1の合成の工程Bで述べたように)。一般に、ピリジンなどの芳香族置換基は、鈴木カップリング反応を用いて、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、及びオキサゾール環系に付加することができる。これをN-プロモ-スクシンイミドと酢酸中で反応させることで(q)に臭素置換基を付加し、2-(ピリミジン-5-イル)-4-メチル-5-プロモ-チオフェン(r)を形成した。化合物(r)は次に、鈴木カップリング反応を用いてアミノピリジンと結合させ(化合物1の合成の工程Bで述べたように)、化合物(s)を形成する。そして、化合物(s)を、化合物1の合成の工程Aで述べたのと類似の反応によって2-メチル-イソニコチノイルクロライドと反応させ、化合物97を形成する。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H)、8.93 (s, 2H)、8.57-8.54 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.73 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.53 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.36 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.27 (s, 1H)、2.51 (s, 3H)、2.38 (s, 3H); E SMS 計算値 (C₂₂H₁₈N₄OS) : 386.1; 実測値 : 387.2 (M+H)。

【0230】

化合物98：4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-ピリミジン-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (s, 1H)、8.98 (s, 2H)、7.69-7.66 (m, 2H)、7.54 (d, J=8.7 Hz, 2H)、7.29-7.26 (m, 2H)、3.00 (s, 3H)、2.38 (s, 3H); E SMS 計算値 (C₁₉H₁₅N₅OS₂) : 393.1; 実測値 : 384.1 (M+H)。

【0231】

化合物99：4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド塩酸塩

塩

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、8.23 (d, $J=6.9$ Hz, 2H)、8.02 (s, 1H)、7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、2.89 (s, 3H)、2.43 (s, 3H); ESMS 計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 392.1; 実測値: 393.1 (M+H)。

【0232】

化合物100: 4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド塩酸塩

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.61 - 8.58 (m, 1H)、8.31 - 8.26 (m, 1H)、8.14 (d, $J=8.1$ Hz, 1H)、7.85 - 7.79 (m, 3H)、7.66 - 7.58 (m, 3H)、2.89 (s, 3H)、2.61 (s, 3H); ESMS 計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 392.1; 実測値: 393.1 (M+H)。

【0233】

化合物101: 3-メチル-N-[4-(3-メチル-5-ピリミジン-4-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 - 8.46 (m, 4H)、7.80 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)、7.65 - 7.49 (m, 6H)、2.47 (s, 3H)、2.36 (s, 3H); ESMS 計算値 ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$): 385.1; 実測値: 386.1 (M+H)。

【0234】

化合物102: [1, 2, 3]-チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.03 (s, 1H)、9.53 (d, $J=1.2$ Hz, 1H)、8.64 - 8.63 (m, 1H)、7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 2H)、7.60 - 7.57 (m, 3H)、6.85 - 6.84 (m, 1H)、2.33 (s, 3H); ESMS 計算値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$): 368.0; 実測値: 369.0 (M+H)。

【0235】

化合物103: 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 - 8.24 (m, 1H)、7.66 - 7.63 (m, 3H)、7.48 - 7.45 (m, 2H)、7.35 (s, 1H)、6.81 (br s, 1H)、6.74 - 6.72 (m, 1H)、6.35 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)、6.17 - 6.15 (m, 1H)、4.00 (s, 3H)、2.34 (s, 3H); ESMS 計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$): 363.1; 実測値: 364.1 (M+H)。

【0236】

化合物104: 1-メチル-1H-ピロール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (s, 1H)、8.25 - 8.24 (m, 1H)、7.79 - 7.76 (m, 2H)、7.50 - 7.26 (m, 4H)、6.90 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、6.35 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)、2.36 (s, 3H); ESMS 計算値 ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$): 364.1; 実測値: 365.1 (M+H)。

【0237】

化合物105: イソチアゾール-4-カルボン酸[4-(3-メチル-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 9.60 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)

H)、8.40 (d、J=2.1 Hz、1H)、7.84 (d、J=9.0 Hz、2H)、7.55 - 7.52 (m、2H)、7.47 (s、1H)、6.61 (d、J=1.8 Hz、1H)、2.37 (s、3H); E SMS 計算値 (C₁₈H₁₃N₃O₂S₂): 367.0; 実測値: 368.0 (M+H)。

【0238】

化合物106: [1, 2, 3] チアジアゾール - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド

¹H NMR (300 MHz (CD₃)₂SO) δ 9.83 (s、1H)、8.61 (s、1H)、8.02 - 7.99 (m、2H)、7.57 - 7.54 (m、3H)、6.82 (s、1H)、2.33 (s、3H); E SMS 計算値 (C₁₇H₁₂N₄O₂S₂): 368.0; 実測値: 369.1 (M+H)。

10

【0239】

化合物107: 5 - メチル - ピリミジン - 4 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - イソオキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 10.20 (s、1H)、9.14 (s、1H)、8.79 (s、1H)、8.25 - 8.24 (m、1H)、7.84 - 7.80 (m、2H)、7.52 - 7.49 (m、2H)、7.35 (s、1H)、6.35 (d、J=1.8 Hz、1H)、2.80 (s、3H)、2.36 (s、3H); E SMS 計算値 (C₂₀H₁₆N₄O₂S): 376.1; 実測値: 377.1 (M+H)。

20

【0240】

化合物108: 4 - メチル - ピリミジン - 5 - カルボン酸 [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - アミド

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 9.13 (s、1H)、8.79 (s、1H)、8.34 (s、1H)、7.83 (s、1H)、7.70 (d、J=8.1 Hz、2H)、7.49 (d、J=8.1 Hz、2H)、7.61 - 7.51 (m、2H)、2.73 (s、3H)、2.33 (s、3H); E SMS 計算値 (C₂₀H₁₆N₄O₂S): 376.1; 実測値: 377.1 (M+H)。

【0241】

化合物109: 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - オキサゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 8.50 - 8.45 (m、2H)、8.34 (s、1H)、7.74 - 7.71 (m、2H)、7.63 (s、1H)、7.52 - 7.48 (m、2H)、7.32 (d、J=5.1 Hz、1H)、7.26 (d、J=0.9 Hz、1H)、7.16 - 7.15 (m、1H)、2.47 (s、3H)、2.34 (s、3H); E SMS 計算値 (C₂₁H₁₇N₃O₂S): 375.1; 実測値: 376.2 (M+H)。

30

【0242】

化合物111: 3 - メチル - N - [4 - (3 - メチル - 5 - チアゾール - 2 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 8.51 - 8.40 (m、3H)、7.76 - 7.72 (m、2H)、7.62 - 7.32 (m、5H)、7.25 (t、J=3.3 Hz、1H)、2.47 (s、3H)、2.35 (s、3H); E SMS 計算値 (C₂₁H₁₇N₃O₂S): 391.1; 実測値: 392.2 (M+H)。

40

【0243】

化合物112: 3 - メチル - N - [4 - (3 - クロロ - 5 - オキサゾール - 5 - イル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - イソニコチンアミド

¹H NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 9.40 (s、1H)、8.39 (s、1H)、8.31 (d、J=4.8 Hz、1H)、7.84 (s、1H)、7.76 (d、J=9.0 Hz、2H)、7.65 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.48 - 7.41 (m、1H)、7.28 - 7.19 (m、2H)、2.41 (s、3H); E SMS 計算

50

値 ($C_{20}H_{14}ClN_3O_2S$) : 395.1 ; 実測値 : 396.2 (M+H)。

【0244】

化合物113 : 3-メチル-N-[4-(3-クロロ-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H)、8.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.86 - 7.83 (m, 2H)、7.76 - 7.73 (m, 2H)、7.59 (s, 1H)、7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、6.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H)、2.47 (s, 3H) ; E SMS 計算値 ($C_{20}H_{14}ClN_3O_2S$) : 395.1 ; 実測値 : 396.2 (M+H)。

10

【0245】

化合物114 : 3-フルオロ-N-[4-(3-クロロ-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.66 - 8.65 (m, 1H)、8.57 - 8.55 (m, 1H)、8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.87 - 7.72 (m, 5H)、7.60 (s, 1H)、6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H) ; E SMS 計算値 ($C_{19}H_{11}ClFN_3O_2S$) : 399.0 ; 実測値 : 400.2 (M+H)。

【0246】

化合物115 : 5-メチル-ピリミジン-4-カルボン酸 [4-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (s, 1H)、9.14 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.19 (s, 1H)、7.15 (s, 1H)、2.80 (s, 3H)、2.34 (s, 3H) ; E SMS 計算値 ($C_{20}H_{16}N_4O_2S$) : 376.1 ; 実測値 : 377.1 (M+H)。

20

【0247】

化合物116 : 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [4-(3-メチル-5-オキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H)、7.66 - 7.61 (m, 3H)、7.47 - 7.44 (m, 2H)、7.19 (s, 1H)、7.15 (s, 1H)、6.81 - 6.79 (m, 1H)、6.74 - 6.71 (m, 1H)、6.17 - 6.15 (m, 1H)、3.99 (s, 3H)、2.33 (s, 3H) ; E SMS 計算値 ($C_{20}H_{17}N_3O_2S$) : 363.1 ; 実測値 : 364.1 (M+H)。

30

【0248】

化合物117 : 3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸 [4-(3-メチル-5-イソオキサゾール-5-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.69 - 7.65 (m, 2H)、7.55 (s, 1H)、7.49 - 7.46 (m, 2H)、7.35 (s, 1H)、6.89 (t, J = 2.7 Hz, 1H)、6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.15 - 6.13 (m, 1H)、2.52 (s, 3H)、2.35 (s, 3H) ; E SMS 計算値 ($C_{20}H_{17}N_3O_2S$) : 363.1 ; 実測値 : 364.1 (M+H)。

40

【0249】

化合物118 : 4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸 [4-(3-メチル-5-ピリジン-4-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 - 8.60 (m, 2H)、8.01 (s, 1H)、7.71 - 7.63 (m, 4H)、7.55 - 7.48 (m, 3H)、2.98 (s, 3H)、2.39 (s, 3H) ; E SMS 計算値 ($C_{20}H_{16}N_4OS_2$) : 392.1 ; 実測値 : 393.1 (M+H)。

50

【0250】

化合物119：4-メチル-[1, 2, 3]チアジアゾール-5-カルボン酸[4-(3-メチル-5-ピリジン-2-イル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミド
 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.47-8.44 (m, 1H)、7.80-7.75 (m, 4H)、7.55-7.52 (m, 3H)、7.26-7.21 (m, 1H)、2.89 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)；E SMS 計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$)：392.1；実測値：393.1 (M+H)。⁺

【0251】

化合物120：2, 6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.66 (s, 1H)、8.1 (br, 1H)、7.7 (d, 2H, J=8)、7.4 (m, 3H)、7.0 (t, 2H, J=8)、2.52 (s, 3H)； $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ に対するE SMS 計算値：330.1；実測値：331.0 (M+H)。⁺

10

【0252】

化合物121：2, 6-ジフルオロ-N-[4-(4-メチル-2-メトキシカルボニル-チアゾール-5-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.9 (br, 1H)、7.8 (d, 2H, J=8)、7.5 (m, 3H)、7.0 (t, 2H, J=8)、4.03 (s, 3H)、2.59 (s, 3H)； $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ に対するE SMS 計算値：388.1；実測値：389.0 (M+H)。⁺

20

【0253】

化合物122：2, 6-ジフルオロ-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.0 (br, 1H)、7.7 (d, 2H, J=8)、7.6 (d, 1H, J=9)、7.4 (m, 3H)、7.16 (s, 1H)、7.0 (t, 2H, J=8)、6.8 (d, 1H, J=9)、2.53 (s, 3H)； $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ に対するE SMS 計算値：396.1；実測値：397.0 (M+H)。⁺

30

【0254】

化合物123：2, 6-ジフルオロ-N-[4-(5-メチル-2-エトキシカルボニル-チアゾール-4-イル)-フェニル]-ベンズアミド
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.7 (m, 5H)、7.4 (m, 1H)、7.0 (t, 2H, J=8)、4.5 (q, 2H, J=7)、2.65 (s, 3H)、1.4 (t, 3H, J=7)； $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ に対するE SMS 計算値：402.1；実測値：403.0 (M+H)。⁺

40

【0255】

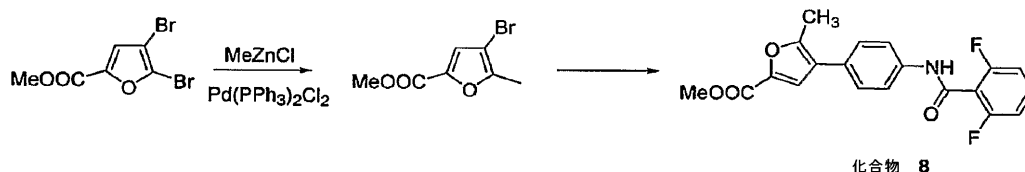
化合物124：3-メチル-N-[4-(2-メチル-5-オキサゾール-2-イル-チオフェン-3-イル)-フェニル]-イソニコチンアミド
 ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.6 (m, 2H)、7.7 (m, 3H)、7.6 (d, 2H, J=8)、7.4 (m, 3H)、7.17 (s, 1H)、2.55 (s, 3H)、2.51 (s, 3H)； $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ に対するE SMS 計算値：375.1；実測値：376.1 (M+H)。⁺

【0256】

化合物8：4-(4-(2, 6-ジフルオロベンズアミド)フェニル)-5-メチルフラン-2-カルボン酸メチル

50

【化 1 2 5】



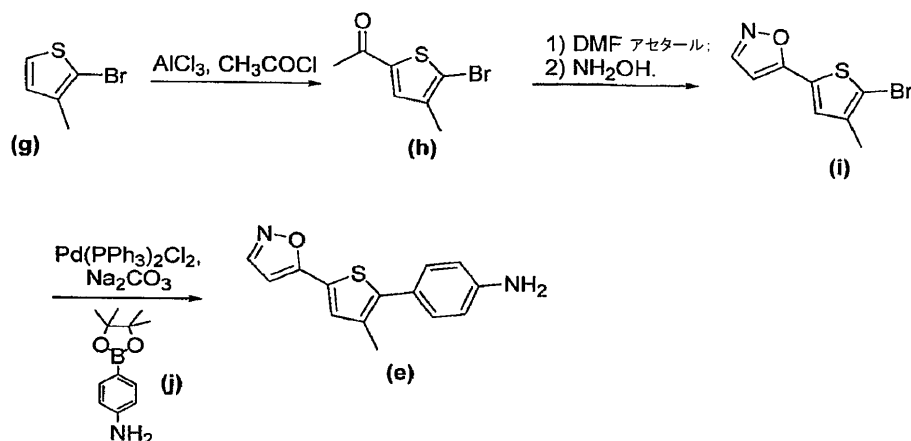
THF (4 mL) 中の 2, 3 - ジブromo - フラン - 5 - カルボン酸メチルエステル (200 mg、0.70 mmol) 溶液に、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (50 mg) 及び MeZnCl (THF 中、2 M、420 μL、0.84 mmol) を室温で添加した。この反応液をこの温度で 12 時間攪拌し、その後、溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィにより、4 - ブロモ - 5 - メチル - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルを得た (130 mg、84%)。対応するボロン酸で 4 - ブロモ - 5 - メチル - フラン - 2 - カルボン酸メチルエステルの鈴木カップリングを行い (化合物 1 の合成、工程 B を参照)、化合物 8 を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 - 7.31 (m, 7H)、7.03 - 6.96 (m, 2H)、3.91 (s, 3H)、2.52 (s, 3H); ESMSS 計算値 (C₂₀H₁₅F₂NO₄): 371.1; 実測値: 372.2 (M+H)。

【 0 2 5 7 】

化合物 125 : 1 - (2, 6 - ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - イソオキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素

【化 1 2 6】

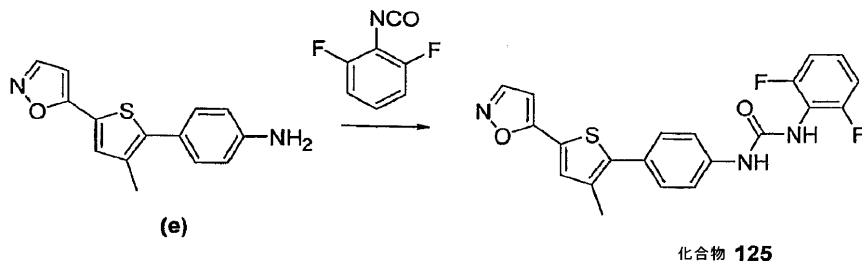


70 mL のジクロロメタンに AlCl_3 (2.26 g、16.9 mmol) を添加した。次に、上述の混合物に塩化アセチル (1.3 mL、18.2 mmol) を 0 °C で滴下した。この温度で 30 分攪拌した後、2 - ブロモ - 3 - メチルチオフェン (g) (1 g、5.65 mmol) をシリンジにより滴下した。0 °C で 1 時間攪拌後、 H_2O (20 mL) で反応を停止した。有機層を NH_4Cl で洗浄し、乾燥後、濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、化合物 (h) を収率 75 % で得た。

【 0 2 5 8 】

DMFジメチルアセタール（10 mL）中の（h）（1.33 g、5.11 mmol）の溶液を90℃で4時間還流した。溶媒を除去し、残渣を塩酸ヒドロキシルアミン（710 mg、10.22 mmol）と共にエタノール（10 mL）に溶解した。この溶液を90℃で2時間還流した。揮発成分を除去した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、全体の収率62%で化合物（i）を得た。次に、上述の標準的な鈴木カップリングプロセスを用いることによって、（i）及び（j）から化合物（e）を得た。

【化 1 2 7】



【0 2 5 9】

10

ジクロロメタン (DCM) (2 mL) 中の (e) (40 mg、0.16 mmol) の溶液に、2,6-ジフルオロフェニルイソシアネート (27 mg、0.18 mmol) を添加した。反応液を室温で一晩攪拌し、ろ過した。得られた白色固体を DCM とメタノールで洗浄し、精製された化合物 125 (35 mg、53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.16 (s、1H)、8.62 (s、1H)、8.18 (s、1H)、7.58 - 7.43 (m、3H)、7.46 - 7.28 (m、3H)、7.15 (t、 $J = 8.4$ Hz、2H)、6.82 (s、1H)、2.30 (s、3H)；E SMS 計算値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)：411.1；実測値：412.1 (M+H)。

【0 2 6 0】

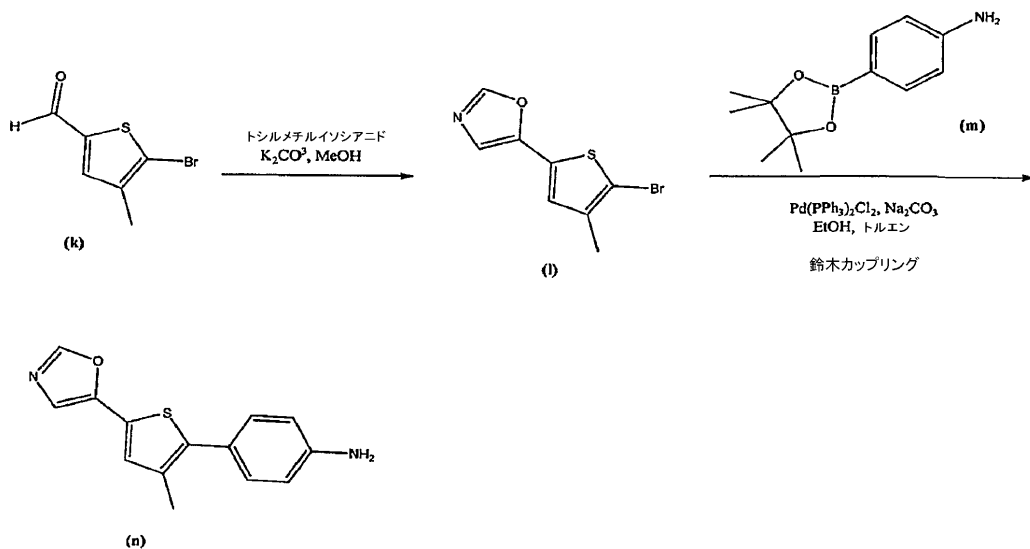
20

化合物 126 及び 127 は、化合物 125 の調製に用いたのと類似の方法を用いて調製した。

【0 2 6 1】

化合物 126：1 - (2,6-ジフルオロ - フェニル) - 3 - [4 - (5 - オキサゾール - 5 - イル - 3 - メチル - チオフェン - 2 - イル) - フェニル] - 尿素

【化 1 2 8】



30

メタノール (4 mL) 中の 5 - ブロモ - 4 - メチル - チオフェン - 2 - カルボアルデヒド (k) (0.93 mmol) の混合溶液に、トリシメチルイソシアニド (1.02 mmol) 及び K_2CO_3 (1.88 mmol) を添加した。反応液を室温で 5 分間攪拌し、その後、密封したチューブ内で 80°C に加熱した。30 分後、この溶液を室温まで冷却し、濃縮した。カラムクロマトグラフィにより、5 - ブロモ - 4 - メチル - 5 - (オキサゾール - 5 - イル) - チオフェン (l) (190 mg、80%) を得た。化合物 (n) を、化合物 1 の調製における工程 B と類似の鈴木カップリング反応を用いて調製した。化合物 125 に記載のものと類似の手順によって (n) を 2,6-ジフルオロフェニルイソシアネートと反応させ、化合物 126 を調製した。

50

^1H NMR (300 MHz、 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.14 (s、1H)、8.39 (s、1H)、8.17 (s、1H)、7.56 - 7.27 (m、7H)、7.15 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、2.28 (s、3H)；E SMS 計算値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$)：411.1；実測値：412.1 (M+H)。

【0262】

化合物127：1-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-[4-(5-オキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-尿素

化合物127は、化合物125に記載のものと類似の反応により、化合物(n)を2-フルオロ-4-イソシアネート-ピリジンと反応させることによって調製した。

^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ 9.11 (s、1H)、8.71 (s、1H)、8.64 (s、1H)、7.88 - 7.82 (m、3H)、7.68 (s、1H)、7.32 - 7.13 (m、6H)、2.31 (s、3H)、2.20 (s、3H)；E SMS 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$)：385.2；実測値：386.3 (M+H)。

10

【0263】

化合物128：(3-フルオロ-ピリジン-4-イルメチル)-[4-(5-イソオキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミン

化合物128は、上述のスキームIVaに従い、化合物(e)を市販されている3-フルオロ-ピリジン-4-カルボアルデヒドと反応させてシッフ塩基を形成し、これを、水素化ホウ素ナトリウムを用いてメチルアミンリンカーに還元することによって調製した。

^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ 8.44 (d、 $J = 1.5$ Hz、1H)、8.36 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、8.22 - 8.21 (m、1H)、7.38 - 7.25 (m、4H)、6.65 - 6.61 (m、2H)、6.31 - 6.30 (m、1H)、4.51 - 4.45 (m、3H)、2.29 (s、3H)；E SMS 計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{OS}$)：365.1；実測値：366.2 (M+H)。

20

【0264】

化合物129：(3-フルオロ-ピリジン-4-イルメチル)-[4-(5-オキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-アミン

化合物129は、化合物128の調製に用いた方法と類似の方法によって調製した。

^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ 8.45 (d、 $J = 1.8$ Hz、1H)、8.36 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、7.82 (s、1H)、7.38 - 7.25 (m、4H)、7.13 (d、 $J = 12.6$ Hz、1H)、6.65 - 6.61 (m、2H)、4.52 - 4.40 (m、3H)、2.28 (s、3H)；E SMS 計算値 ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{OS}$)：365.1；実測値：366.3 (M+H)。

30

【0265】

第2の実施形態：IL-2産生の阻害

ジャーカット細胞を96ウェルプレート(1% FBS培地中、1ウェルあたり50万個の細胞)に播種し、次に、本発明の試験化合物を種々の濃度で添加した。10分後、細胞をPHA(最終濃度 $2.5 \mu\text{g}/\text{mL}$)によって活性化し、 CO_2 条件下で 37°C にて20時間インキュベートした。最終体積は $200 \mu\text{L}$ であった。インキュベートの後、細胞を遠心分離し、その上清を回収して、IL-2産生のアッセイの前に -70°C で保存した。市販のELISAキット(IL-2 Eli-pair、Diaclone Research、Besancon、フランス)を用いてIL-2の産生を検出し、そこから用量反応曲線を作成した。非刺激のコントロールに対して、刺激後の最大IL-2産生の50%が阻害される濃度を IC_{50} 値とし、算出した。

40

【表 2 - 1】

化合物番号	IC ₅₀
1	1 nM
2	3 nM
3	3 nM
4	1 nM
8	7 nM
9	106 nM
10	237 nM

【表 2 - 2】

39	1 nM
91	>1000 nM
92	4 nM
93	3 nM
94	5.2 nM
95	4.4 nM
96	2.1 nM
97	7.2 nM
98	9.3 nM
99	5.2 nM
100	10.5 nM
101	4.0 nM
102	22 nM
103	3.0 nM
104	>1000 nM
105	7.6 nM
106	83.8 nM
107	2.8 nM
108	3.4 nM
109	2.7 nM
110	7.5 nM
111	8.7 nM
112	6.7 nM
113	10.0 nM
114	11.0 nM
115	9.6 nM
116	4.8 nM
117	48.8 nM
118	6.1 nM
119	4.8 nM
120	>1000 nM
121	133.2 nM

10

20

30

40

【表 2 - 3】

122	1.9 nM
123	122.8 nM
124	8.6 nM
125	2.5 nM
126	2.4 nM
127	41 nM
128	19 nM
129	74.4 nM

10

【0266】

IL - 4、IL - 5、IL - 13、GM - CSF、TNF - α 及び INF - γ などのその他のサイトカインの阻害は、サイトカインごとに市販の ELISA キットを使用して、同様の方法で試験することができる。

【0267】

第3の実施形態：RBL細胞、ジャーカット細胞、及び一次T細胞における $I_{CRA C}$ 電流の阻害に関するパッチクランプ試験

一般に、ホールセルパッチクランプ方法を用いて、 $I_{CRA C}$ を伝達するチャネルに対する本発明の化合物の効果を調べた。このような実験において、パッチした細胞に対するベースライン測定を行った。次に、試験化合物を外液中の細胞に注ぎかけ（又は吹き付け）、 $I_{CRA C}$ に対する化合物の効果を測定した。 $I_{CRA C}$ を調節（例：阻害）する化合物は、本発明において、CRA C イオンチャネル活性の調節に有用な化合物である。

20

【0268】

1) RBL細胞

（細胞）

ラットの好塩基球性白血病細胞（RBL - 2H3）を、95%空気／5%CO₂の雰囲気下、10%ウシ胎仔血清を添加したDMEM培地で増殖させる。細胞は、使用する1～3日前にカバーガラス上に播種する。

30

【0269】

（記録条件）

個々の細胞の膜電流を、パッチクランプ技術のホールセルコンフィグレーションを使用して、EPC10（HEKA Elektronik、Lambrecht、ドイツ）により記録する。電極（抵抗2～5M Ω ）は、ホウケイ酸ガラス製の毛細管（Sutter Instruments、Novato、Ca）から作製する。記録は室温にて行う。

【0270】

（細胞内ピペット液）

細胞内ピペット液は、Cs - グルタミン酸塩 120 mM；CsCl 20 mM、CsBAPTA 10 mM；CsHEPES 10 mM、NaCl 8 mM；MgCl₂ 1 mM；IP3 0.02 mMを含有し、pHはCsOHにより7.4に調整する。実験を行なうまでは、溶液を氷上で保存し、遮光しておく。

40

【0271】

（細胞外液）

細胞外液は、NaCl 138 mM；NaHEPES 10 mM；CsCl 10 mM；CaCl₂ 10 mM；グルコース 5.5 mM；KCl 5.4 mM；KH₂PO₄ 0.4 mM；Na₂HPO₄・H₂O 0.3 mMを含有し、NaOHによりpH=7.4に調整する。

50

【0272】

(化合物の処理)

各試験化合物は、10 mMのストック溶液からDMSOを用いて段階希釈する。最終DMSO濃度は0.1%に維持する。

【0273】

(実験手順)

I_{CRAC} 電流を、 -100 mV から $+100\text{ mV}$ までの電圧のランピングの下、50ミリ秒のプロトコルを使用して2秒毎にモニターする。試験ランピング間の膜電位は 0 mV に保持する。通常の実験においては、内向き電流のピークは、50～100秒以内に出現すると考えられる。 I_{CRAC} 電流が安定したところで、細胞外液中の試験化合物を細胞に注ぎかける。試験の最後に、保持されている I_{CRAC} 電流をコントロール化合物(SKF96365、 $10\text{ }\mu\text{M}$)で試験し、電流の障害が依然として可能であることを確認する。

10

【0274】

(データ解析)

MATLABを用いたオフライン解析において、 -80 mV のランプ電圧での内向き電流の振幅を測定することにより、 I_{CRAC} 電流レベルを求める。各濃度における I_{CRAC} 電流の障害は、同一の細胞からの実験当初のピーク振幅を用いて算出する。各化合物の IC_{50} 値及びヒル係数は、個々のデータポイント全てを単一のヒル方程式に当てはめることによって推定する。

20

【0275】

(結果)

本発明の化合物は、RBL細胞内の I_{CRAC} 電流を障害すると考えられる。

【0276】

2) ジャーカット細胞

(細胞)

ジャーカットT細胞をカバーガラス上で増殖させ、記録用チャンバーに移し、以下の組成の標準修飾リングル液中に保持する： NaCl

145 mM 、 KCl 2.8 mM 、 CsCl 10 mM 、 CaCl_2 10 mM 、 MgCl_2 2 mM 、グルコース 10 mM 、HEPES - NaOH 10 mM 、 pH 7.2。

30

【0277】

(細胞外液)

細胞外液は、 10 mM の CaNaR 、 11.5 mM のグルコース、及び種々の濃度の試験化合物を含有する。

【0278】

(細胞内ピペット液)

標準の細胞内ピペット液は、Cs - グルタミン酸塩

145 mM 、 NaCl 8 mM 、 MgCl_2 1 mM 、ATP 0.5 mM 、GTP 0.3 mM を含有し、 pH はCsOHにより7.2に調整する。この溶液に、 10 mM Cs - BAPTAと $4.3\sim 5.3\text{ mM}$ CaCl_2 との混合物を添加し、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ が $100\sim 150\text{ nM}$ の安定レベルとなるように緩衝させる。

40

【0279】

(パッチクランプ記録)

パッチクランプ試験は、密にシール形成されたホールセルコンフィグレーション内において、 $21\sim 25^\circ\text{C}$ で行う。コンピュータを用いたパッチクランプアンプシステム(EP C-9、HEKA、Lambrecht、ドイツ)により、高分解能での電流記録を得る。Syngard(登録商標)でコーティングしたパッチピペットの標準細胞内液の充填後の抵抗値は、通常 $2\sim 4\text{ M}\Omega$ である。ホールセルコンフィグレーションの確立後すぐに、 50 ms の長さで -100 乃至 $+100\text{ mV}$ の範囲にわたるランプ電圧を、 300 乃至

50

400秒間、0.5Hzの周期で、保持電位である0mVから供給する。全ての電圧を、外部溶液と内部溶液との間の液間電位差が10mVになるように較正する。電流を2.3kHzでフィルタリングし、100μs間隔でデジタル化する。容量性電流及び直列抵抗を測定し、EPC-9の自動キャパシタンス補正機能を使用して各電圧ランピングの前に較正する。

【0280】

(データ解析)

I_{C R A C}の活性化の前の最初のランピング(通常1乃至3)を2kHzでフィルタリングしてデジタル化し、プールし、続く全ての電流記録のリーク減算(leak-subtraction)に使用する。低分解能での内向き電流の一時的な発生を、-80mV又は任意の電圧での電流振幅を測定することにより、リーク補正した個々のランプ電流記録から抽出する。

10

【0281】

本発明の化合物は、ジャーカット細胞内で、I_{C R A C}電流を阻害すると考えられる。

【0282】

3) 一次T細胞

(一次T細胞の調製)

一次T細胞は、ヒト全血サンプルから調製し、2mLの全血に100μLのRosetteSep(登録商標)ヒトT細胞濃縮混合物を添加することによって得られる。この混合物を室温で20分間インキュベートし、次に2%FBSを含む同体積のPBSで希釈する。この混合物をRosetteSep(登録商標)DM-L濃縮培地(density medium)上に積層し、続いて室温にて1200gで20分間遠心分離する。濃縮されたT細胞を、血漿/濃縮培地界面から回収し、次に2%FBSを含むPBSで2回洗浄し、RBL細胞について記載の手順に従ってパッチクランプ試験に使用する。

20

【0283】

本発明の化合物は、ヒト一次T細胞内で、I_{C R A C}電流を阻害すると考えられる。

【0284】

第4の実施形態：一次ヒトPBMC内での複数のサイトカインの阻害

末梢血単核細胞(PBMCs)を、本発明の化合物、又は公知のサイトカイン産生阻害剤であるサイクロスポリンA(CsA)の種々の濃度での存在下、フィトヘマグルチニン(PHA)によって刺激する。市販のヒトELISAアッセイキット(Cell Science, Inc.)を使用し、製造元の説明書に従って、サイトカイン産生の測定を行う。

30

【0285】

本発明の化合物は、IL-2の強力な阻害剤であり、一次ヒトPBM細胞内におけるIL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、INF-γ、及びTNF-αの強力な阻害剤であると考えられる。さらに、本発明の化合物は、抗炎症性サイトカインであるIL-10は阻害しないと考えられる。

【0286】

第5の実施形態：RBL細胞における脱顆粒の強力な阻害剤である本発明の化合物

40

(手順)：

アッセイを実施する前日に、96ウェルプレート中でコンフルエントな状態まで増殖させたRBL細胞を37℃で少なくとも2時間インキュベートする。各ウェルの培地を、2μL/g/mLの抗DNP IgEを含む100μLの新鮮な培地に交換する。

【0287】

翌日、細胞をPRS(2.6mM グルコース及び0.1% BSA)で一回洗浄し、160μLのPRSを各ウェルに添加する。試験化合物を所望の濃度の10倍の溶液として20μLずつウェルに添加し、20乃至40分間37℃でインキュベートする。20μLの10×マウス抗IgE(10μL/mL)を添加する。SKF96365をポジティブコントロールとして使用する。最大の脱顆粒は、通常、抗IgEの添加後、15乃至40

50

分で発生する。

【0288】

(結果)：

本発明の化合物は、RBL細胞の脱顆粒を阻害すると考えられる。

【0289】

第6の実施形態：T細胞における走化性の強力な阻害剤である本発明の化合物

(T細胞の単離)：

ヘパリン処置した全血(ブタ2、ヒト1)のアリコット20mlを、Ficoll Hypaqueによる密度勾配遠心にかける。末梢血単核細胞(PBMCs)がリンパ球及び単球を含むことを示すバフィーコート層を一回洗浄し、12mlの不完全RPMI 1640培地中に再懸濁した後、ゼラチンコートしたT75培養フラスコ中に37℃で1時間静置する。単球が除去された末梢血リンパ球(PBLs)であることを示す付着しない細胞を完全RPMI培地中に再懸濁し、活性ナイロンウールを疎に充填して加温培地で平衡化したカラム中に静置する。37℃で1時間静置した後、追加培地でカラムを洗浄することで付着しないT細胞集団を溶出する。このT細胞調製物を遠心分離し、5mlの不完全RPMI培地中で再懸濁し、血球計数器を用いて細胞計数を行う。

【0290】

(細胞遊走アッセイ)

各T細胞調製物のアリコットをCalcien AM (Tef Labs)で標識し、1.83mMのCaCl₂及び0.8mMのMgCl₂を含むpH7.4のHEPES緩衝ハanks平衡塩類溶液(HHBS)中、2.4×10⁶/mlの濃度で懸濁させる。次に、0、20nM、200nM、若しくは2000nMの化合物1を含む、又は20nMのEDTAを含むHHBSを等容量添加し、細胞を37℃で30分間インキュベートする。この細胞懸濁液(60,000細胞)の50μlのアリコットを、HHBS中の10ng/mlのMIP-1αを含むウェル上に付着させたNeuroprobe Chemotax 96ウェルケモタキシスユニット(chemotaxis unit)の膜上(細孔サイズ5μm)に配置する。T細胞を37℃で2時間移動させ、その後、膜の頂端部の細胞をふき取る。次に、ケモタキシスユニットをCytoFlour 4000 (PerSeptive Biosystems)に設置し、各ウェルの蛍光を測定する(励起及び発光波長は、それぞれ450及び530nm)。各ウェルの移動細胞数の測定は、膜を付着させる前にケモタキシスユニットの下部ウェルに配置した、標識細胞の二倍段階希釈系の蛍光を測定することで検量線を作成し、これに基づいて行う。

【0291】

(結果)：

本発明の化合物は、ブタT細胞及びヒトT細胞の走化反応を阻害すると考えられる。

【0292】

本明細書において引用される全ての刊行物、特許出願、特許、及びその他の文書は、その全内容が参照することで本明細書に組み入れられる。矛盾が存在する場合は、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法、及び実施形態は例示するだけのものであり、いかなる形であれ本発明を限定することを意図したものではない。

【0293】

上述の記載により、本明細書で述べる本発明に対して、変形及び変更が可能であることは明らかであろう。そのような実施形態も、添付の請求項の範囲内である。

【手続補正書】

【提出日】平成20年12月22日(2008.12.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項65

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 6 5】

前記サイトカインが、IL - 2、IL - 4、IL - 5、IL - 13、GM - CSF、IFN - γ 、TNF - α 、及びこれらの組み合わせから成る群より選択される、請求項 6 4 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 6 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 6 9】

L_1 が、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-NH-C(S)-$ 、 $-C(S)-NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(S)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-NHS(O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-N=CH-$ 、又は $-CH=N-NH-$ から成る群より選択されるリンカーである、請求項 6 8に記載の方法。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 2 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 2 1 1】

対象中のマスト細胞の脱顆粒を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項 2 1 0 に記載の方法。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】請求項 2 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【請求項 2 2 8】

対象中のマスト細胞の脱顆粒を、前記化合物を前記対象へ投与することによって阻害する、請求項 2 2 7 に記載の方法。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 0】

本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、免疫細胞（例：T細胞及び／又はB細胞）の活性化（例：抗原に反応しての活性化）を阻害するのに特に有用である。特に、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、免疫細胞の活性化を制御する特定のサイトカインの産生を阻害することができる。例えば、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、IL - 2、IL - 4、IL - 5、IL - 13、GM - CSF、TNF - α 、IFN - γ 、又はこれらの組み合わせの産生を阻害することができる。さらに、本発明の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、CRAC イオンチャネルなどの、免疫細胞の活性化に関与する1種類以上のイオンチャネルの活性を調節することができる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0027】

本発明はさらに、in vivo又はin vitroで、細胞中でのサイトカインの産生（例：IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、及び／又はIFN- γ の産生）を阻害するための方法も包含し、この方法には、本発明の化合物又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグ、又は、本発明の化合物又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグを含む医薬組成物の有効量を、細胞へ投与する工程を含む。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0076

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0076】

「IL-2の産生を阻害する」及びこれに類似の用語は、IL-2の合成の阻害（例：転写（mRNA発現）、若しくは翻訳（タンパク質発現）の阻害によって）、並びに／又は、IL-2を産生及び／若しくは分泌する能力を有する細胞内（例：Tリンパ球）でのIL-2の分泌の阻害を意味する。同様に、「IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 、又はIFN- γ の産生を阻害する」という用語は、合成の阻害（例：転写若しくは翻訳の阻害により）、並びに／又は、これらのサイトカインを産生及び／若しくは分泌する能力を有する細胞内での分泌の阻害を意味する。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0148】

ある実施形態では、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグにより、免疫細胞の活性化を制御する特定のサイトカインの産生を阻害することができる。例えば、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグにより、IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 、TNF- α 、及びこれらの組み合わせの産生を阻害することができる。一つの実施形態では、サイトカイン産生は、哺乳類（例：ヒト）において、式（I）乃至（V）のいずれか一つ、若しくは表1の化合物、又はその薬理的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグをその哺乳類（例：ヒト）に投与することによって阻害される。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0154

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0154】

対象中の、免疫抑制に対する反応性、又は特定の炎症状態、免疫疾患、若しくはアレルギー性疾患の反応性は、直接測定することができ（例：本発明の化合物の投与後の炎症性サイトカイン（IL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α

、IFN- γ 、など)の血中レベルの測定)、又は疾患の原因及び進行に対する認識に基づいて推定することもできる。式(I)乃至(V)のいずれか一つ若しくは表1の化合物、又はその薬理学的に許容される塩、溶媒和物、包接化合物、若しくはプロドラッグは、ヒトへの使用の前に、所望の治療的若しくは予防的作用に関して、in vitro又はin vivoでのアッセイを行なうことができる。例えば、炎症状態、免疫疾患、若しくはアレルギー性疾患の既知の動物モデルを使用して、本発明の化合物の安全性及び効力を実証することができる。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0209

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0209】

その他の実施形態

本発明の化合物は、研究ツールとして(例えば、その他のCRAC阻害剤として考えられるもの、又はIL-2、IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及び/若しくはIFN- γ の阻害剤の評価のためのポジティブコントロールとして)使用することができる。本発明の化合物及び組成物に関するこれらの、及びその他の用途及び実施形態は、当業者にとって明らかであろう。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0262

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0262】

化合物127: 1-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-3-[4-(5-オキサゾール-5-イル-3-メチル-チオフェン-2-イル)-フェニル]-尿素

化合物127は、化合物125に記載のものと類似の反応により、化合物(n)を2-フルオロ-4-イソシアネート-ピリジンと反応させることによって調製した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.64 (s, 1H)、7.88 - 7.82 (m, 3H)、7.68 (s, 1H)、7.32 - 7.13 (m, 6H)、2.31 (s, 3H)、2.20 (s, 3H); ESMSS 計算値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_5\text{O}_2$): 385.2; 実測値: 386.3 (M+H)

。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0266

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0266】

IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、TNF- α 及びIFN- γ などのその他のサイトカインの阻害は、サイトカインごとに市販のELISAキットを使用して、同様の方法で試験することができる。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0285

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0285】

本発明の化合物は、IL-2の強力な阻害剤であり、一次ヒトPBM細胞内におけるI

L - 4、I L - 5、I L - 1 3、G M - C S F、I F N - γ 、及びT N F - α の強力な阻害剤であると考えられる。さらに、本発明の化合物は、抗炎症性サイトカインであるI L - 1 0は阻害しないと考えられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 07/02129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/58, 43/60; A61K 31/50 (2008.01) USPC - 514/248-249 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/248-249 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/226.8; 514/228.8; 514/252.1; 514/255.05; 514/264.1; 514/365; 514/374 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB keywords: treatment, inflammatory, autoimmune, disorders, CRAC, benzoylamino-phenyl, thiophene-2-carboxylic acid, thiophen, thiazol-5-yl, pyridine-4-carbonyl, bis(pinacolato)diboron, Suzuki type cross coupling, amine. INTERNET search - Google - same as for USPTO-WEST.											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>US 2005/0148633 A1 (XIE et al.) 07 July 2005 (07.07.2005) para [0066]-[0067]; [0072]; [0207]-[0208]; [0239]-[0242]; [0479]-[0482]; [0487]-[0493]; claims 1-3</td> <td>1-17, 32 and 274</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 6,617,323 B2 (IWANOWICZ et al.) 09 September 2003 (09.09.2003) col 5, ln 51-57; col 7, ln 66 to col 8, ln 13; col 15, ln 29 to col 16, ln 40; col 17, ln 1 to col 18, ln 34</td> <td>1-17, 32 and 274</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	US 2005/0148633 A1 (XIE et al.) 07 July 2005 (07.07.2005) para [0066]-[0067]; [0072]; [0207]-[0208]; [0239]-[0242]; [0479]-[0482]; [0487]-[0493]; claims 1-3	1-17, 32 and 274	Y	US 6,617,323 B2 (IWANOWICZ et al.) 09 September 2003 (09.09.2003) col 5, ln 51-57; col 7, ln 66 to col 8, ln 13; col 15, ln 29 to col 16, ln 40; col 17, ln 1 to col 18, ln 34	1-17, 32 and 274
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	US 2005/0148633 A1 (XIE et al.) 07 July 2005 (07.07.2005) para [0066]-[0067]; [0072]; [0207]-[0208]; [0239]-[0242]; [0479]-[0482]; [0487]-[0493]; claims 1-3	1-17, 32 and 274									
Y	US 6,617,323 B2 (IWANOWICZ et al.) 09 September 2003 (09.09.2003) col 5, ln 51-57; col 7, ln 66 to col 8, ln 13; col 15, ln 29 to col 16, ln 40; col 17, ln 1 to col 18, ln 34	1-17, 32 and 274									
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 24 March 2008 (24.03.2008)		Date of mailing of the international search report 17 APR 2008									
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/02129

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
see extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos. 1-17 and in part, 32 and 274

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/02129

This International Search Authority has found 23 inventions claimed in the International Application covered by the claims indicated below:

This application contains the following independent groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claims 1-17 and in part, claims 32 and 274 which are drawn to a method of inhibiting immune cell activation comprising administering the compound of structural formula (I).

Group II, claims 18-31 and in part, claims 32 and 273 which are drawn to a method of inhibiting immune cell activation comprising administering the compound of structural formula (II).

Group III, claims 33-49 and in part, claims 64-86 and 274 which are drawn to a method of inhibiting cytokine production in a cell comprising administering the compound of structural formula (I).

Group IV, claims 50-63 and in part, claims 64-86 and 273 which are drawn to a method of inhibiting cytokine production in a cell comprising administering the compound of structural formula (II).

Group V, claims 67-85 and in part, claims 273-274 which are drawn to a method of modulating an ion channel in a cell comprising administering the compound of structural formula (I).

Group VI, claims 86-102 and in part, claims 117 and 274 which are drawn to a method of inhibiting T-cell and/or B-cell proliferation in response to an antigen comprising administering the compound of structural formula (I).

Group VII, claims 103-116 and in part, claims 117 and 273 which are drawn to a method of inhibiting T-cell and/or B-cell proliferation in response to an antigen comprising administering the compound of structural formula (II).

Group VIII, claims 118-133 and in part, claims 147-148 and 274 which are drawn to a method for treating or preventing immune disorder comprising administering the compound of structural formula (I).

Group IX, claims 134-146 and in part, claims 147-148 and 273 which are drawn to a method for treating or preventing immune disorder comprising administering the compound of structural formula (II).

Group X, claims 149-164 and in part, claims 178-179 and 274 which are drawn to a method for treating or preventing an inflammatory condition comprising administering the compound of structural formula (I).

Group XI, claims 165-177 and in part, claims 178-179 and 273 which are drawn to a method for treating or preventing an inflammatory condition comprising administering the compound of structural formula (II).

Group XII, claims 180-195 and in part, claims 209 and 274 which are drawn to a method for suppressing the immune system comprising administering the compound of structural formula (I).

Group XIII, claims 196-208 and in part, claims 209 and 273 which are drawn to a method for suppressing the immune system comprising administering the compound of structural formula (II).

Group XIV, claims 210-226 and in part, claims 241 and 274 which are drawn to a method of inhibiting mast cell degranulation comprising administering the compound of structural formula (I).

Group XV, claims 227-240 and in part, claims 241 and 273 which are drawn to a method of inhibiting mast cell degranulation comprising administering the compound of structural formula (II).

Group XVI, claims 242-257 and in part, claims 271-272 and 274 which are drawn to a method for treating or preventing an allergic disorder comprising administering the compound of structural formula (I).

Group XVII, claims 258-270 and in part, claims 271-273 which are drawn to a method for treating or preventing an allergic disorder comprising administering the compound of structural formula (II).

Group XVIII, claims 275-278 and 281-291 (all in part), 279, 305 and in part, claims 306-309 which are drawn to compounds and pharmaceutical composition wherein X1 and X2 are both CH and L1 is -NH-C(=O)- of the structural formula (IV) represented by the chemical structures 1-48 and 91-127 in Table I, pp 64-82 of the specification.

Group XIX, claims 275-278 and 281-291 (all in part), 280 and in part, claims 306-309 which are drawn to compounds and pharmaceutical composition wherein X1 is N and X2 is CH and L1 is -NH-C(=O)- of the structural formula (IV) represented by the chemical structures 49-90 in Table I, pp 64-82 of the specification.

Group XX, claims 275-278 and 281-291 (all in part), 279, 305 and in part, claims 306-309 which are drawn to compounds and pharmaceutical composition wherein X1 and X2 are both CH and L1 is -NHCH2- of the structural formula (IV) represented by the chemical structures 128-129 in Table I, pp 64-82 of the specification.

Group XXI, claims 275-278 and 281-291 (all in part) which are drawn to compounds represented by Formula 1V and its pharmaceutical compositions thereof which are not included in Group I.

Group XXII, claims 292-304 and in part, claims 306-309 which are drawn to a compound and pharmaceutical composition of structural formula (I).

Group XXIII, claims 310-345 which are drawn to a method of modulating a CRAC ion channel in a cell comprising administering a compound of structural formula (V).

-----continued on next sheet-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/02129

1. This International Searching Authority considers that the international application does not comply with the requirements of unity of invention (Rules 13.1, 13.2 and 13.3) for the reasons indicated below:
 The present application does not comply with the requirement of unity of invention (PCT 13.1, 1.2, 13.3) for the reasons indicated below:
 The inventions listed as Groups I-XXIII do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:
 Inventions between groups I-XXVII share no common technical features to support unity of inventions among them (The closest common technical feature is that of a benzene ring; however, even this feature bears substituent at various positions depending on the compound formula).
 Group I requires steps in inhibiting immune cell activation with the active component of a compound of structural formula (11). Although Group II requires the same active step as Group I, it requires different components of a compound of structural formula (111). Groups III and IV require the steps of inhibiting cytokine production in a cell but they differ in the components thereof, since each group requires the administration of a compound of structural formulae (11) and (II), respectively.
 Group V requires steps of modulating an ion channel in a cell comprising the administration of a compound of structural formula I). Groups VI and VII though require the same active step, each require different component of a compound of structural formula (11) and (II), respectively.
 Groups VIII and IX require steps for treating or preventing an immune disorder but each group requires different components of a compound of structural formula (11) and (111) respectively.
 Groups X and XI require steps for treating or preventing an inflammatory condition but each group requires different component of a compound of structural formula (11) and (II), respectively.
 Groups XII and XIII both require steps for suppressing the immune system but each group requires different components of compound of structural formulae (11) and (II), respectively.
 Groups XIV and XV both require steps of inhibiting mast cell degranulation but each group requires different components of a compound of formulae (11) and (II), respectively.
 Groups XVI and XVII both require steps for treating or preventing an allergic disorder but each group requires different components of a compound of formulae (11) and (II), respectively.
 Groups XVIII-XXI are drawn to distinct compounds of formula IV represented by the compounds in Table I, pp 64-82, each of which constitutes distinct structure and/or function.
 Group XXII is drawn to a distinct compound and pharmaceutical composition of structural formula (111).
 Group XXIII requires the step of modulating a CRAC ion channel in a cell and require as an active component a compound of structural formula (V).

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 21/04 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/06 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 11/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 27/16 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 C 0 7 D 307/68 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 C 0 7 D 277/20 (2006.01)
 C 0 7 D 277/38 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 C 0 7 D 277/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 C 0 7 D 417/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427 (2006.01)
 C 0 7 D 409/04 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 P 21/04
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 7/06
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 1/02
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 11/02
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 27/16
 A 6 1 K 31/381
 C 0 7 D 413/04
 A 6 1 K 31/422
 C 0 7 D 307/68
 A 6 1 K 31/343
 C 0 7 D 277/38
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 277/56
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/421
 C 0 7 D 417/04
 A 6 1 K 31/427
 C 0 7 D 409/04
 C 0 7 D 417/14
 A 6 1 K 31/433
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 K 31/4439

1 0 1

4 C 0 8 4
 4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506

(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, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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

(72)発明者 チャン, ジュンイ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01852, ローウェル, 304, ボウデン ストリート 130

(72)発明者 ボ, ニャ フウ
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01772, サウスボロ, ワトキンズ レーン 8

(72)発明者 チェン, ショウジュン
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01730, ベッドフォード, ダンスター ロード 19

F ターム(参考) 4C023 HA02

4C033 AD08 AD15 AD17 AD20

4C037 MA01

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 BA11 BB14 BC01

4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC62 CC92 DD12 DD22 DD28 DD29

DD51 DD52 DD67 DD75 EE01

4C084 AA19 NA14 ZA02 ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA55

ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11

ZB13 ZB26 ZC20 ZC33 ZC35

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BB02 BC17 BC69 BC71 BC82 BC85

GA02 GA03 GA07 GA08 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA14

ZA02 ZA16 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA55 ZA59 ZA66

ZA67 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26

ZC20 ZC33 ZC35