

(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2009-532375

(P2009-532375A)

(43) 公表日 平成21年9月10日(2009.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z	4 C 0 7 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 132 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-503222 (P2009-503222)
 (86) (22) 出願日 平成19年3月27日 (2007.3.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年11月26日 (2008.11.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/065272
 (87) 国際公開番号 W02007/117995
 (87) 国際公開日 平成19年10月18日 (2007.10.18)
 (31) 優先権主張番号 60/788,515
 (32) 優先日 平成18年3月30日 (2006.3.30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

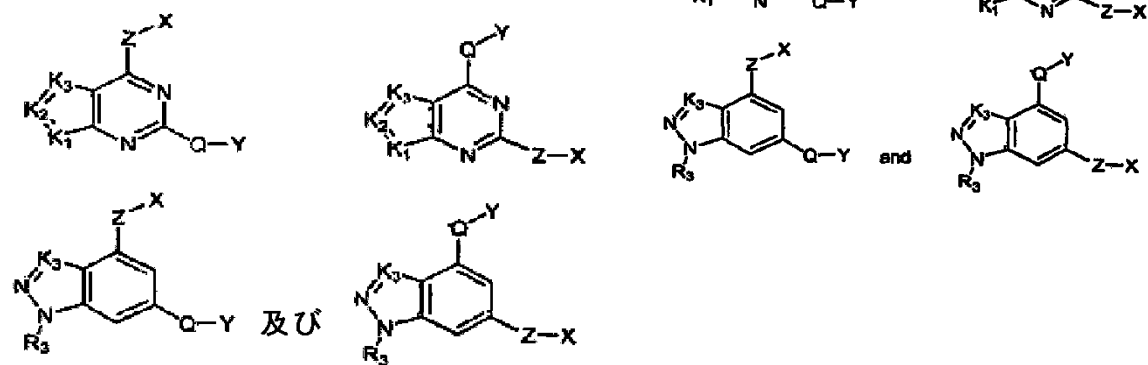
(71) 出願人 504344266
 タケダ サン ディエゴ インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 121 サン ディエゴ サイエンス セ
 ンター ドライヴ 10410
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 ドン、キン
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
 130、サン ディエゴ、フリントウッド
 ウェイ 12935

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤

(57) 【要約】

以下の化学式 (I), (II), (III), (IV)
 :



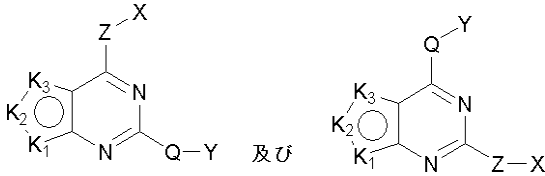
(これらの変形は、本明細書中で定義される)
 から構成される、キナーゼと共に使用するための化合物
 を提供する。また、これらの化合物を含む医薬組成物、
 キット、及び製品；該化合物を製造するのに有用な方法
 及び中間体；並びに前記化合物の使用方法も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式：

【化 1】



10

〔式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K₁、K₂、及び K₃ は、それぞれ独立して、S、CR₃、及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K₁、K₂ 及び K₃ は S である）；Q は S、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆ - (CR_{2 1}R_{2 2})₁、NR₆ - (CR_{2 1}R_{2 2})₁ - O 及び置換又は非置換の (C_{2 - 5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；X は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

20

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択され；Z は NR₁、S、SO、SO₂ 及び O からなる群から選択され；R₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1 - 4}) アルキルからなる群から選択され；それぞれの R₃ は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1 - 1 0}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 1 0}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、パーハロ (C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル (C_{1 - 3}) アルキル、アミノ (C_{1 - 1 0}) アルキル、イミノ (C_{1 - 3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

30

R₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 1 0}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル (C_{1 - 1 0}) アルキル、ハロ (C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル (C_{1 - 3}) アルキル、イミノ (C_{1 - 3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

40

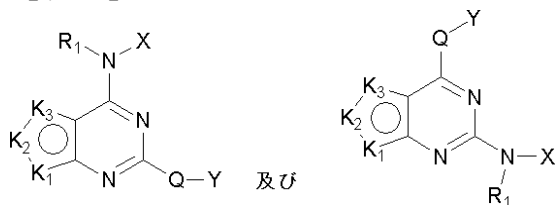
50

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される]
 からなる群から選択される式から構成される化合物。

【請求項 2】

下記式：

【化 2】



10

[式中、

1 は 1, 2, 3, 4, 及び 5 からなる群から選択され；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、S、 CR_3 、及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 は S である）；

Q は S、SO、 SO_2 、O、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

20

X は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

40

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、

50

$_{10}$ アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

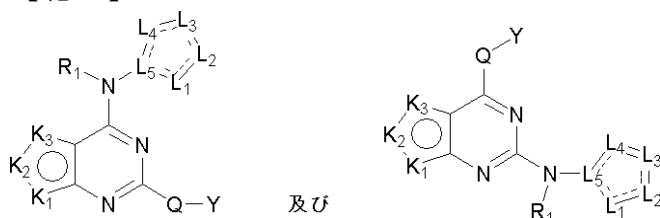
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される]

からなる群から選択される式から構成される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

下記式：

【化 3】



[式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 は、それぞれ独立して、 CR_2R_4 及び NR_5 からなる群から選択され（但し、 R_4 及び R_5 が結合する原子が二重結合の一部を形成するときには R_4 及び R_5 は存在しない）；

L_5 は、 CR_2 及び N からなる群から選択され（但し、 R_2 が結合する原子が二重結合の一部を形成するときには R_2 は存在しない）；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、 S 、 CR_3 及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 は S である）；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

それぞれの R_2 及び R_4 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニト

10

20

30

40

50

ロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_2 が一緒になって置換又は非置換の環の部分形成し；

それぞれの R_5 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_5 、又は1つの R_2 及び1つの R_5 が、一緒になって置換又は非置換の環の部分形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

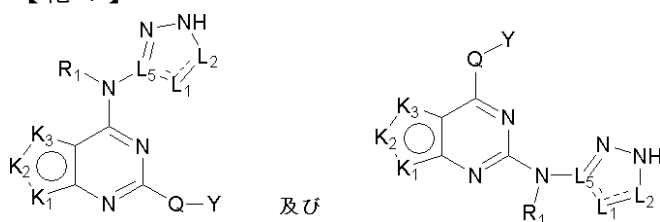
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される]

からなる群から選択される式から構成される、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

下記式：

【化4】



[式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

10

20

30

40

50

L_1 及び L_2 は、それぞれ独立して、 CR_2R_4 及び NR_5 からなる群から選択され（但し、 R_4 及び R_5 が結合する原子が二重結合の一部を形成するときには R_4 及び R_5 は存在しない）；

L_5 は、 CR_2 及び N からなる群から選択され（但し、 R_2 が結合する原子が二重結合の一部を形成するときには R_2 は存在しない）；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、 S 、 CR_3 及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 は S である）；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

それぞれの R_2 及び R_4 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_2 が一緒になって置換又は非置換の環の部分形成し；

それぞれの R_5 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか

10

20

30

40

50

、又は2つの R_5 、又は1つの R_2 及び1つの R_5 が、一緒になって置換又は非置換の環の部分形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビスシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリールからなる群から選択され；かつ

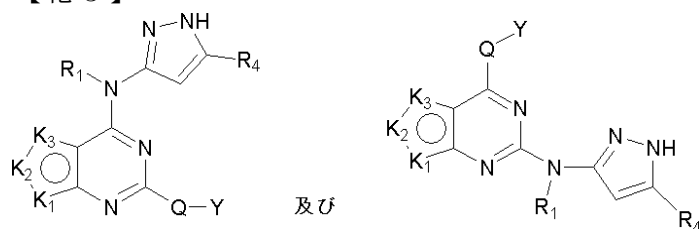
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5})アルキルアミノ、(C_{1-5})アルキル、ハロ(C_{1-5})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル及びアミノ(C_{1-5})アルキルからなる群から選択される]

からなる群から選択される式から構成される、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

下記式：

【化5】



[式中、

1は1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、S、 CR_3 及びNからなる群から選択され(但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 はSである)；

QはS、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆-($CR_{21}R_{22}$)₁、NR₆-($CR_{21}R_{22}$)₁-O及び置換又は非置換の(C_{2-5})アルキレンからなる群から選択されるか、又はQは存在せず；

Yは、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビスシクロアリール、及びヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリールからなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の(C_{1-4})アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、パーハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、アミノ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビスシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリール

からなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、パーハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、アミノ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビスシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリールからなる群から選択され；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビスシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリールからなる群から選択され；かつ

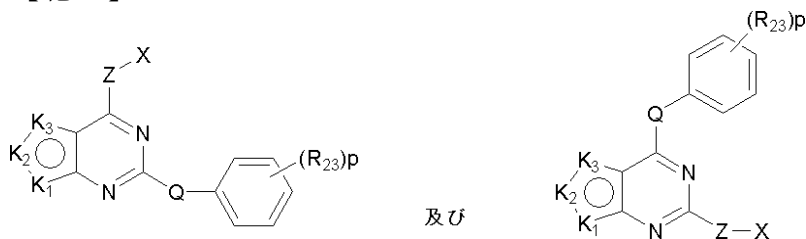
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5})アルキルアミノ、(C_{1-5})アルキル、ハロ(C_{1-5})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル及びアミノ(C_{1-5})アルキルからなる群から選択される]

からなる群から選択される式から構成される、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

下記式：

【化6】



[式中、

1は1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

pは0、1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、S、 CR_3 及びNからなる群から選択され(但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 はSである)；

QはS、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆-(CR₂₁R₂₂)₁、NR₆-(CR₂₁R₂₂)₁-O及び置換又は非置換の(C_{2-5})アルキレンからなる群から選択されるか、又はQは存在せず；

Xは、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビスシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビスシクロアリール、及びヘテロ(C_{4-12})ビスシクロアリールからなる群から選択され；

ZはNR₁、S、SO、SO₂及びOからなる群から選択され；

R₁は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の(C₁-4)アルキルからなる群から選択され；

それぞれのR₃は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、パーハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉-12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つのR₃が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₆は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉-12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択され；

R₂₁及びR₂₂は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁-5)アルキルアミノ、(C₁-5)アルキル、ハロ(C₁-5)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル及びアミノ(C₁-5)アルキルからなる群から選択され；かつ

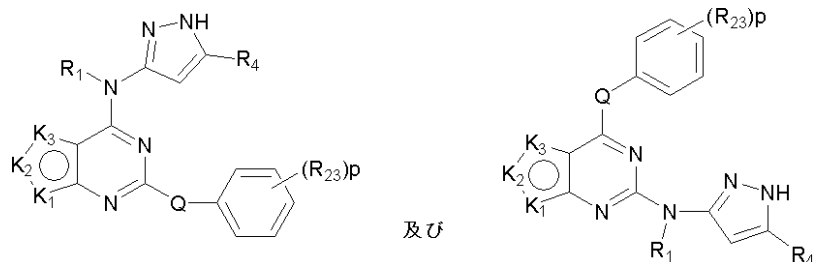
それぞれのR₂₃は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-10)アルキル、ハロ(C₁-10)アルキル、カルボニル(C₁-3)アルキル、チオカルボニル(C₁-3)アルキル、スルホニル(C₁-3)アルキル、スルフィニル(C₁-3)アルキル、アミノ(C₁-10)アルキル、イミノ(C₁-3)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、アリール(C₁-10)アルキル、ヘテロアリール(C₁-5)アルキル、(C₉-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-12)ビスシクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)シクロアルキル、(C₉-12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃-12)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉-12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄-12)ビスシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つのR₂₃が一緒になって環を形成する]

からなる群から選択される式から構成される、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

下記式：

【化 7】



[式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

p は 0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K₁、K₂ 及び K₃ は、それぞれ独立して、S、C R₃ 及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K₁、K₂ 及び K₃ は S である）；

Q は S、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆ - (C R_{2 1} R_{2 2})₁、NR₆ - (C R_{2 1} R_{2 2})₁ - O 及び置換又は非置換の (C_{2 - 5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

R₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1 - 4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R₃ は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1 - 10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 10}) アルキル、(C_{3 - 12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 12}) シクロアルキル、(C_{9 - 12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、パーハロ (C_{1 - 10}) アルキル、カルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル (C_{1 - 3}) アルキル、アミノ (C_{1 - 10}) アルキル、イミノ (C_{1 - 3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4 - 12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1 - 10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 10}) アルキル、(C_{3 - 12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 12}) シクロアルキル、(C_{9 - 12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、パーハロ (C_{1 - 10}) アルキル、カルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル (C_{1 - 3}) アルキル、アミノ (C_{1 - 10}) アルキル、イミノ (C_{1 - 3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4 - 12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 10}) アルキル、(C_{3 - 12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 12}) シクロアルキル、(C_{9 - 12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、(C_{3 - 12}) シクロアルキル (C_{1 - 10}) アルキル、ハロ (C_{1 - 10}) アルキル、カルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル (C_{1 - 3}) アルキル、イミノ (C

10

20

30

40

50

$1-3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され;

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ(C_{1-5}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル及びアミノ(C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され; かつ

それぞれの R_{23} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_{23} が一緒になって環を形成する]

10

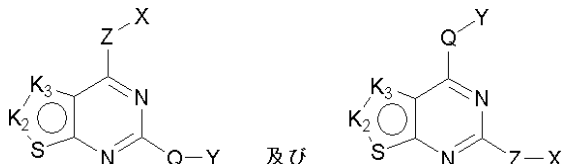
20

からなる群から選択される式から構成される、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

下記式:

【化8】



30

[式中、

1 は 1 、 2 、 3 、 4 及び 5 からなる群から選択され;

K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、 CR_3 及び N からなる群から選択され;

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の(C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず;

X は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され;

40

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され;

Z は NR_1 、 S 、 SO 、 SO_2 及び O からなる群から選択され;

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の(C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され;

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニ

50

ル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

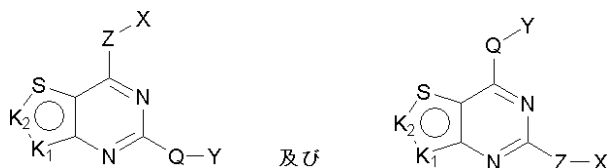
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される]

からなる群から選択される式から構成される、請求項1記載の化合物。

【請求項9】

下記式：

【化9】



[式中、

I は1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

K_1 及び K_2 は、それぞれ独立して、 CR_3 及び N からなる群から選択され；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

X は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Z は NR_1 、 S 、 SO 、 SO_2 及び O からなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4})

）アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；かつ

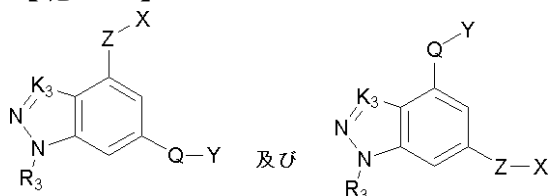
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される]

からなる群から選択される式から構成される、請求項1記載の化合物。

【請求項10】

下記式：

【化10】



[式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K_3 は、S、 CR_3 及び N からなる群から選択され；

Q は S、SO、 SO_2 、O、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

X は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール、及びヘテロ

C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Zは NR_1 、S、SO、 SO_2 及びOからなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

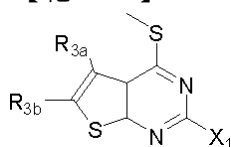
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される]

からなる群から選択される式から構成される化合物。

【請求項 11】

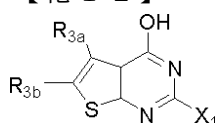
下記式

【化 11】



を有する化合物を、下記式

【化 12】



を有する第一反応生成物を形成する条件にて処理し；

該第一反応生成物を、下記式

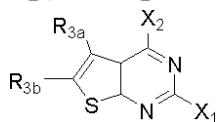
10

20

30

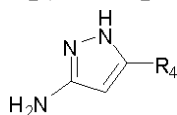
40

【化 1 3】



から構成される第二反応生成物を形成する条件にて処理し；
該第二反応生成物を、下記式

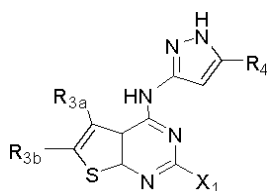
【化 1 4】



10

から構成される化合物と、下記式

【化 1 5】



20

を有する第三反応生成物を形成する条件にて反応させること

[式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

30

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

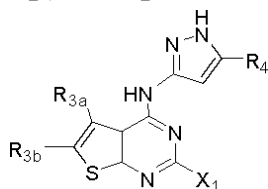
40

X₁ 及び X₂ は、それぞれ独立して、ハロである]
を含むプロセス。

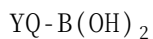
【請求項 1 2】

下記式

【化 1 6】

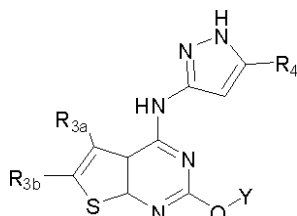


を有する化合物を、下記式



から構成される化合物と、下記式

【化 1 7】



を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させること

〔式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

X_1 はハロであり；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6-(CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6-(CR_{21}R_{22})_1-O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択

10

20

30

40

50

されるか、又はQは存在せず；

1は1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

R₆は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12)ビスシクロアリールからなる群から選択され；かつ

10

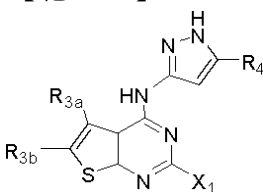
R₂₁及びR₂₂は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 5)アルキルアミノ、(C₁ - 5)アルキル、ハロ(C₁ - 5)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル及びアミノ(C₁ - 5)アルキルからなる群から選択される]

を含むプロセス。

【請求項13】

下記式

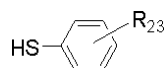
【化18】



20

を有する化合物を、下記式

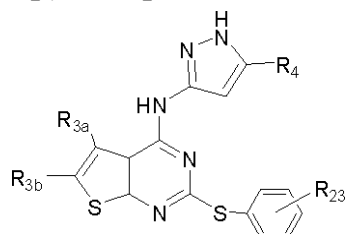
【化19】



30

から構成される化合物と、下記式

【化20】



40

を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させること

[式中、

R_{3a}及びR_{3b}は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、パーハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁

50

- 3) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシク
ロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非
置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ
、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})
アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})
アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル
、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリー
ル (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10})
アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、
スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10})
アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})
ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択さ
れ；

R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、
ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、
カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルア
ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、
ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3})
アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル
、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロ
アルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アル
キル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12})
ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリー
ル (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロ
アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、
アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12})
ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

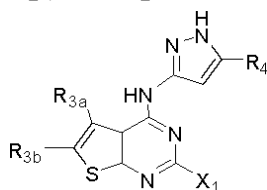
X_1 はハロである]

を含むプロセス。

【請求項 14】

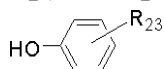
下記式

【化 21】



を有する化合物を、下記式

【化 22】



から構成される化合物と、下記式

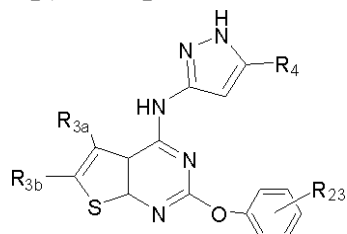
10

20

30

40

【化 2 3】



を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させること

[式中、

10

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

20

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

30

R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；かつ

40

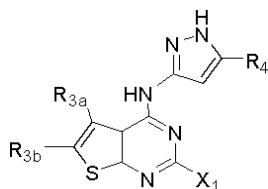
X_1 はハロである]

を含むプロセス。

【請求項 15】

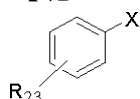
50

下記式
【化 2 4】



を有する化合物を、下記式

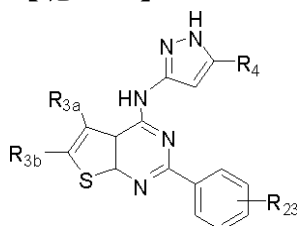
【化 2 5】



10

から構成される化合物と、下記式

【化 2 6】



20

を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させること

〔式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、パーハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

30

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、パーハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；

40

R₂₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、

50

カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル(C₁ - 5) アルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、ヘテロ(C₈ - 12) ビシクロアリール(C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

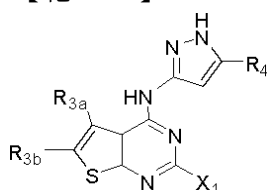
X₁ はハロである]

を含むプロセス。

【請求項 16】

下記式

【化 27】

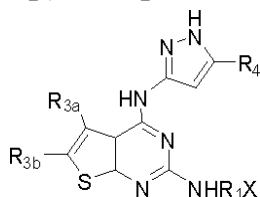


を有する化合物を、下記式

NHR₁X

から構成される化合物と、下記式

【化 28】



を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させること

[式中、

R₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の(C₁ - 4) アルキルからなる群から選択され；

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ

、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；

10

Xは、それぞれ置換又は非置換の、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール、及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

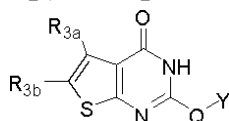
X₁ はハロである]

を含むプロセス。

【請求項 17】

下記式

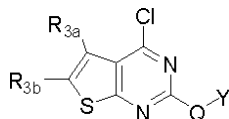
【化 29】



20

から構成される化合物を、下記式

【化 30】

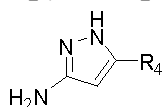


から構成される第一反応生成物を形成する条件にて処理し；かつ

30

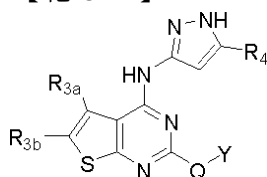
該第一反応生成物を、下記式

【化 31】



から構成される化合物と、下記式

【化 32】



40

を有する第二反応生成物を形成する条件で反応させること

[式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテ

50

ロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

l は 1, 2, 3, 4, 及び 5 からなる群から選択され；

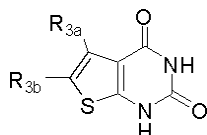
R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される] を含むプロセス。

【請求項 18】

下記式

【化 33】



10

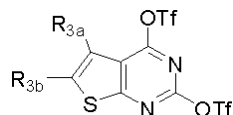
20

30

40

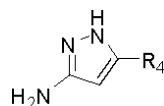
から構成される化合物を、下記式

【化 3 4】



から構成される第一反応生成物を形成する条件にて処理し；かつ
該第一反応生成物を、下記式

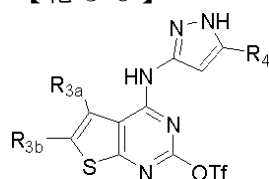
【化 3 5】



10

から構成される化合物と、下記式

【化 3 6】



20

を有する第二反応生成物が形成される条件にて反応させること

〔式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；かつ

30

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される]

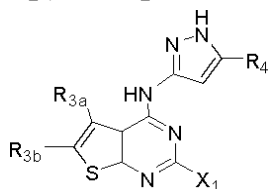
40

を含むプロセス。

【請求項 19】

下記式：

【化 3 7】



[式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C₉ - 12) ビシクロアリーール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリーールからなる群から選択され；かつ

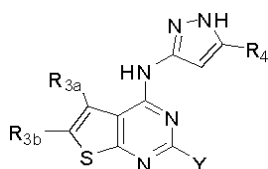
X₁ はハロである]

を有する化合物。

【請求項 20】

下記式：

【化 3 8】



[式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリーール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリーール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカ

ルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシク
ロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非
置換の環を形成し；

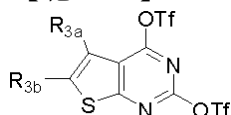
R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ
、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})
アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})
アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル
、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール
(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10})
アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、
スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10})
アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})
ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択さ
れ；かつ

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12})
シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロ
アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12})
ビシクロアリールからなる群から選択される]
を有する化合物。

【請求項 21】

下記式：

【化 39】



[式中、

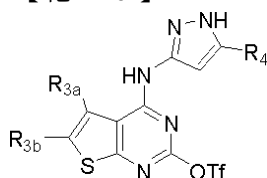
R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニ
トロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ
、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スル
ホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテ
ロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12})
ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5})
アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカ
ルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3})
アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシク
ロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非
置換の環を形成する]

を有する化合物。

【請求項 22】

下記式：

【化 40】



10

20

30

40

50

[式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール(C_{1-5}) アルキル、パーハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；かつ

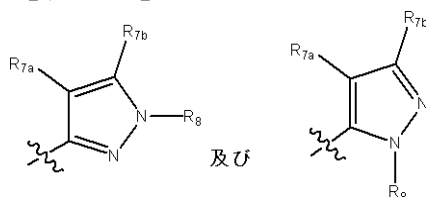
R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール(C_{1-5}) アルキル、パーハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択される]

を有する化合物。

【請求項 23】

X が下記式：

【化 41】



[式中、

R_{7a} 及び R_{7b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、及びアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{7a} と R_{7b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；かつ

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール(C_{1-5}) アルキル、パーハロ(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビ

シクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される) からなる群から選択される、請求項 1、2、6、8～10 及び 16 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項 24】

R_{7a} 及び R_{7b} が、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHBOc$ 、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びフェニルからなる群から選択される、請求項 23 記載の化合物、又はプロセス。

【請求項 25】

X が、それぞれ置換又は非置換の、ピラゾリル及びインダゾリルからなる群から選択される、請求項 1、2、6、8～10 及び 16 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

10

【請求項 26】

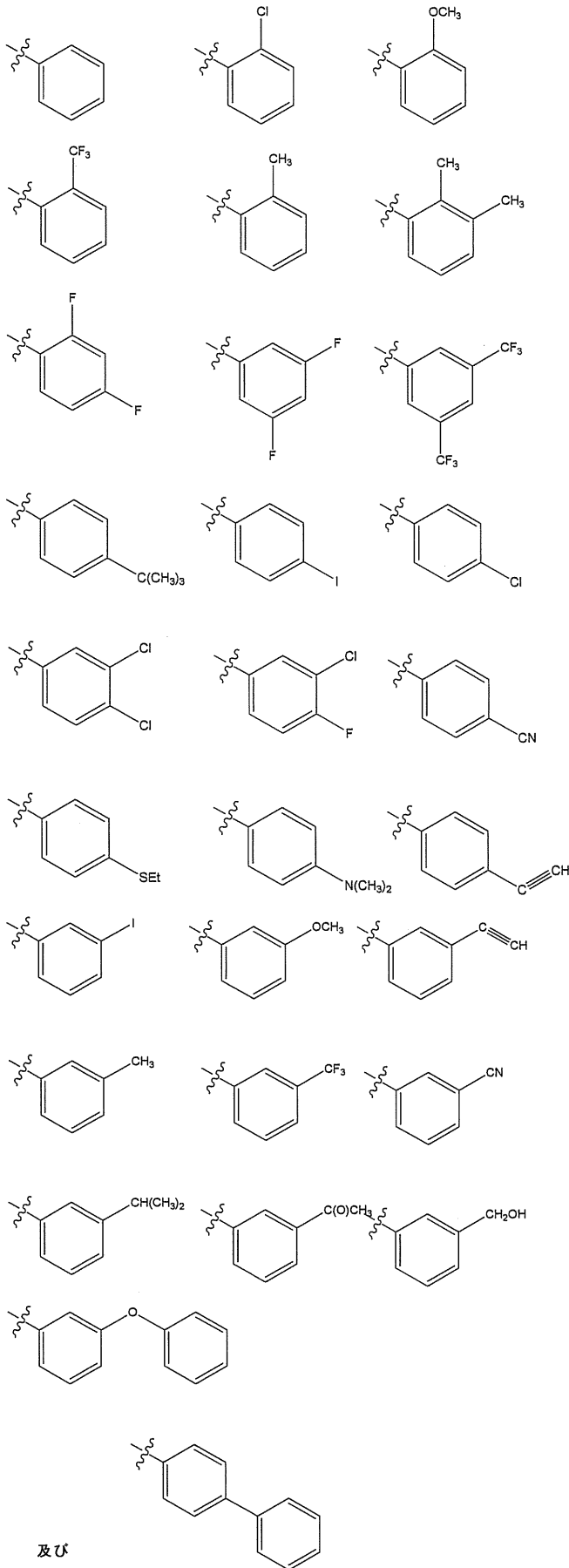
Y が、非置換のフェニル、又は、それぞれ非置換又は置換の、ハロ、シアノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルカルボキシ、アルキルスルフィニル、アリール及びアリールオキシからなる群から選択される 1 以上の置換基により置換されたフェニルである、請求項 1～5、8～10、12、17、20 及び 23～25 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項 27】

Y が、下記式：

20

【化 4 2】



からなる群から選択される、請求項 1～5、8～10、12、17、20 及び 23～25 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

10

20

30

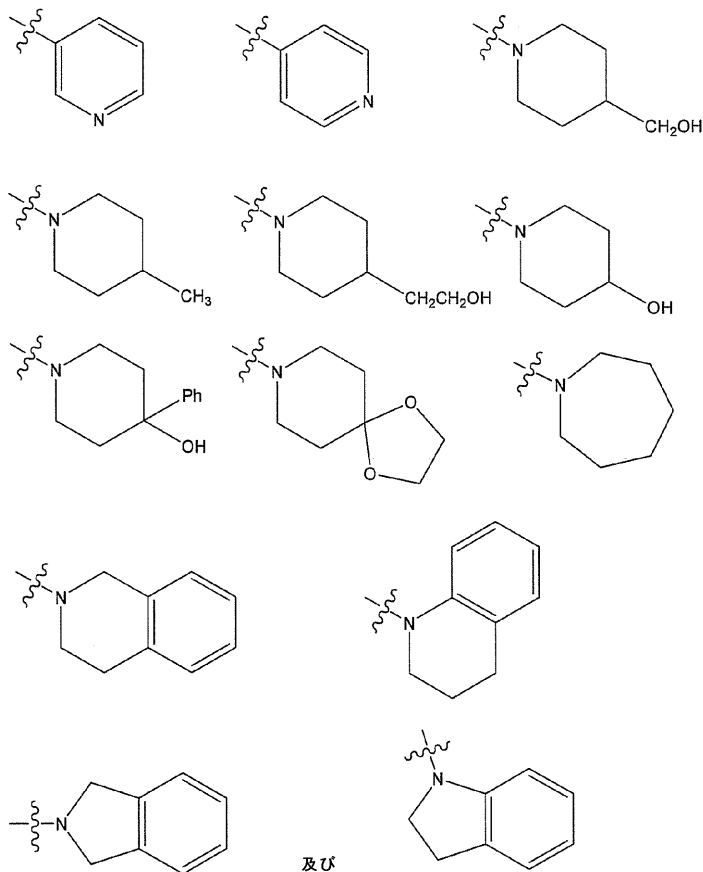
40

50

【請求項 28】

Y が、下記式：

【化 43】



10

20

からなる群から選択される、請求項 1～5、8～10、12、17、20 及び 23～25 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項 29】

Y が、それぞれ非置換又は置換の、カルボキシアミノアリール、カルボキシアミノヘテロアリール、アミノカルボキシアリール、アミノカルボキシヘテロアリール、スルフィニルアミノアリール (sulfinyl amino aryl)、スルフィニルアミノヘテロアリール、アミノスルフィニルアリール及びアミノスルフィニルヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1～5、8～10、12、17、20 及び 23～25 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

30

【請求項 30】

Y が、それぞれ置換又は非置換の、アセトアミドフェニル及びシクロプロピルカルボキシアミノフェニルからなる群から選択される、請求項 1～5、8～10、12、17、20 及び 23～25 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項 31】

Y が、それぞれ非置換又は置換の、アミノ、アルキルアミノ、アルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシからなる群から選択された置換基により置換されている、請求項 1～5、8～10、12、17、20 及び 23～30 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

40

【請求項 32】

Q が、S、SO、SO₂、O、NR₆ からなる群から選択されるか、又は Q が存在しない、請求項 1～10、12、17 及び 23～31 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項 33】

50

QがSである、請求項1～10、12、17及び23～31のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項34】

QがNである、請求項1～10、12、17及び23～31のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項35】

Qが存在しない、請求項1～10、12、17及び23～31のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項36】

R₁がH及び置換又は非置換の(C₁ - 4)アルキルからなる群から選択される、請求項1～10、16及び23～35のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

10

【請求項37】

L₁、L₂、L₃、L₄及びL₅の少なくとも1つがNR₆である、請求項3、4及び23～36のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項38】

L₁、L₂、L₃、L₄及びL₅の少なくとも2つはNR₆である、請求項3、4及び23～36のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項39】

L₃及びL₄がNR₆である、請求項3、4及び23～36のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

20

【請求項40】

それぞれのR₃が、独立して、それぞれ非置換又は置換の、水素、ハロ、アミノ、アミノカルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルからなる群から選択される、請求項1～10及び23～39のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項41】

2つのR₅が一緒になって、置換又は非置換の環の部分形成して(f r o m)いる、請求項3、4及び23～40のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項42】

R₂₃が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、アルコキシ、アミノ、イミノ、スルホニル、カルボニル、(C₁ - 6)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択される、請求項6、7、13～15及び23～41のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

30

【請求項43】

R₂₃が-CO-NR₁₂R₁₃であり、ここでR₁₂及びR₁₃が、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10)アルキル、ハロ(C₁ - 10)アルキル、カルボニル(C₁ - 3)アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3)アルキル、スルホニル(C₁ - 3)アルキル、スルフィニル(C₁ - 3)アルキル、アミノ(C₁ - 10)アルキル、イミノ(C₁ - 3)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル(C₁ - 5)アルキル、アリール(C₁ - 10)アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、ヘテロ(C₈ - 12)ビスシクロアリール(C₁ - 5)アルキル、(C₃ - 12)シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)シクロアルキル、(C₉ - 12)ビスシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12)ビスシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12)ビスシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12)ビスシクロアリールからなる群から選択される、請求項6、7、13～15及び23～41のいずれか1項記載の化合物、又はプロセス。

40

【請求項44】

50

R_{23} が $-NH-CO-R_{14}$ であり、ここで R_{14} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される、請求項 6、7、13~15 及び 23~41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

10

【請求項 45】

R_{23} が $-NH-SO_2-R_{20}$ であり、ここで R_{20} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される、請求項 6、7、13~15 及び 23~41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

20

30

【請求項 46】

R_{23} が $-SO-R_{15}$ であり、ここで R_{15} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される、請求項 6、7、13~15 及び 23~41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

40

【請求項 47】

R_{23} が $-SO_2-R_{16}$ であり、ここで R_{16} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリ

50

ールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される、請求項 6、7、13～15 及び 23～41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

10

【請求項 48】

R_{23} が $-SO_2-NHR_{18}$ であり、ここで R_{18} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される、請求項 6、7、13～15 及び 23～41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

20

【請求項 49】

R_{23} が $-CH_2-NHR_{19}$ であり、ここで R_{19} が、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される、請求項 6、7、13～15 及び 23～41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

30

40

【請求項 50】

R_{23} が、それぞれ置換又は非置換の、 $-NH-C(O)H$ 、 $-NH-CO-$ シクロプロピル、 $-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-SO_2-CH_2CH_3$ 、 $-CO-NH-CH_2CH_3$ 、 $-SO_2-NH-CH_3$ 、 $-SO_2-NH-CH_2CH_3$ 、 $-SO_2-NH-$ シクロプロピル、 $-SO_2-CH_3$ 及び $-SO_2-CH_2CH_3$ からなる群から選択され

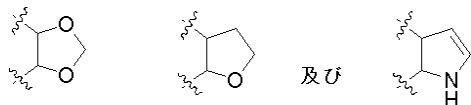
50

る、請求項 6、7、13～15 及び 23～41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

【請求項 51】

2 つの R₂₃ が一緒になって、下記式：

【化 44】



からなる群から選択される環を形成する、請求項 6、7、13～15 及び 23～41 のいずれか 1 項記載の化合物、又はプロセス。

10

【請求項 52】

2-((3-((エチルスルホニル)フェニル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン；

N-(4-((6-メチル-4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド；

2-((1-((エチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン；

20

2-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-1-((エチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン；

[2-((3-エタンスルホニル-フェニル)-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

[2-((1-エタンスルホニル-1H-インドール-6-イル)-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン；

2-((3-((エチルスルホニル)フェニル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン；及び

N-(4-((6-メチル-4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキサミド

30

からなる群から選択される化合物。

【請求項 53】

医薬上許容されるその塩の形態である、請求項 1～10 及び 23～52 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 54】

立体異性体の混合物で存在する、請求項 1～10 及び 23～53 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 55】

40

単一の立体異性体から構成される、請求項 1～10 及び 23～53 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 56】

請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項に記載の化合物を有効成分として含む、医薬組成物。

【請求項 57】

経口投与に適する固体製剤である、請求項 56 記載の医薬組成物。

【請求項 58】

錠剤である、請求項 56 記載の医薬組成物。

【請求項 59】

50

経口投与に適する液体製剤である、請求項 5 6 記載の医薬組成物。

【請求項 6 0】

非経口投与に適する液体製剤である、請求項 5 6 記載の医薬組成物。

【請求項 6 1】

経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リポソーム、吸入、膣内、眼内、局所送達、皮下、脂肪内、関節内及びくも膜下腔内からなる群から選択される経路による投与に適する、請求項 5 6 記載の医薬組成物。

【請求項 6 2】

請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の化合物；並びに

該化合物を投与すべき疾患状態の表示、該化合物の保存情報、投薬情報、及び該化合物を投与する方法に関する指示からなる群から選択される 1 以上の形態の情報を含む説明書

を含むキット。

【請求項 6 3】

複数回投与形態で化合物を含む、請求項 6 2 記載のキット。

【請求項 6 4】

請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の化合物；及び

包装材料；

を含む製品。

【請求項 6 5】

包装材料が、化合物を収容するための容器を含む、請求項 6 4 記載の製品。

【請求項 6 6】

容器が、化合物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、及び／又は組成物を投与する方法に関する指示からなる群の 1 以上の要素を表示するラベルを含む、請求項 6 5 記載の製品。

【請求項 6 7】

複数回投与形態で化合物を含む、請求項 6 4 記載の製品。

【請求項 6 8】

請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の化合物を対象に投与することを含む、治療方法。

【請求項 6 9】

キナーゼを請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の化合物と接触させることを含む、キナーゼの阻害方法。

【請求項 7 0】

請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の化合物を、インビボでキナーゼを阻害するために、対象内に存在させることを含む、キナーゼの阻害方法。

【請求項 7 1】

インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与することを含み、ここで第二の化合物がインビボでキナーゼを阻害し、第二の化合物が請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の化合物である、キナーゼの阻害方法。

【請求項 7 2】

請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の化合物を、疾患状態に対して治療有効量で対象内に存在させることを含む、疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する、疾患状態の予防又は治療の方法。

【請求項 7 3】

疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態の予防又は治療の方法であって、インビボで請求項 1 ～ 1 0 及び 2 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項記載の第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与することを含み、ここで第二の化合物が疾患状態に対して治療有効量で対象内に存在する、方法。

【請求項 7 4】

疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態の予防又は治療の方法であって、請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含み、ここで該化合物は、疾患状態に対して治療有効量で対象内に存在する、方法。

【請求項 75】

キナーゼが Aurora キナーゼである、請求項 69～74 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 76】

Aurora キナーゼが Aurora-B キナーゼである、請求項 75 の方法。

【請求項 77】

治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項記載の化合物の投与を含む、癌の治療方法。

【請求項 78】

癌が、扁平上皮癌、星状細胞腫、カポジ肉腫、グリア芽腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、グリオーマ、結腸直腸癌、泌尿生殖器癌、消化管癌、甲状腺癌及び皮膚癌からなる群から選択される、請求項 77 記載の方法。

【請求項 79】

治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項記載の化合物の投与を含む、炎症、炎症性腸疾患、乾癬又は移植片拒絶反応の治療方法

【請求項 80】

予防又は治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項記載の化合物の投与を含む、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ダウン症候群、ハンチントン病、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム (postencephalic parkinsonism)、進行性核上麻痺、ピック病、ニーマンピック病、発作、頭部外傷及び他の慢性神経変性疾患、双極性疾患、情動障害、うつ病、統合失調症、認知障害、脱毛及び避妊薬の投与に対する予防又は治療の方法。

【請求項 81】

予防及び／又は治療を必要とするヒトを含む哺乳動物に、治療有効量の請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む、軽度認知障害、加齢に伴う記憶障害、加齢に関連する認知低下、非認知症性認知障害、軽度認知低下、軽度神経認知低下、高齢期の健忘症、記憶障害及び認知障害並びに男性型脱毛症に対する予防又は治療の方法。

【請求項 82】

予防及び／又は治療を必要とするヒトを含む哺乳動物に、治療有効量の請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項記載の化合物を投与することを含む、認知症関連疾患、アルツハイマー病及びキナーゼ関連の状態に対する予防又は治療の方法。

【請求項 83】

認知症関連疾患が、パーキンソン型前頭側頭型認知症、グアム島のパーキンソン認知症複合、HIV 認知症、神経原線維変化病理に関連する疾患 (diseases with associated neurofibrillar tangle pathologies)、前認知症状態、血管性認知症、レヴィー小体型認知症、前頭側頭型認知症及び拳闘家認知症 (dementia pugilistica) からなる群から選択される、請求項 82 記載の方法。

【請求項 84】

治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の請求項 1～10 及び 23～55 のいずれか 1 項記載の化合物の投与を含む、関節炎の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

本発明は、キナーゼ阻害に使用され得る化合物、並びに、これらの化合物を含む組成物、キット、及び製品に関する。本発明はまた、本発明の化合物を使用するキナーゼを阻害する方法及び治療方法に関する。更に本発明は、本発明の化合物の製造方法、並びに、該方法における有用な中間体の製造方法に関する。具体的には、本発明は、オーロラキナーゼ阻害剤、それら化合物を含む組成物、キット、及び製品、オーロラキナーゼを阻害する方法、及び該阻害剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、ホスホリル転移を触媒し、かつ／又はATP/GTPヌクレオチドと結合する酵素の阻害剤、該阻害剤を含む組成物、並びに該阻害剤及び阻害剤組成物の使用方法に関する。阻害剤及びそれらを含む組成物は、キナーゼを含むホスホリルトランスフェラーゼが関与する可能性がある疾患、そのような疾患の症候、又はキナーゼを含むホスホリルトランスフェラーゼによって媒介される他の生理的事象の影響を、治療又は調節するのに有用である。本発明はまた、阻害化合物の製造方法及びキナーゼを含む一以上のホスホリルトランスフェラーゼの活性が関与する疾患の治療方法を提供する。

【0003】

ホスホリルトランスフェラーゼは、一つの基質から別の基質へリン含有基を転移させる酵素の大きなファミリーである。Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB)によって規定された決まりによれば、このタイプの酵素は、2. 7. - で始まるEnzyme Commission (EC) 番号を有している (Bairoch A., The ENZYME database in Nucleic Acids Res. 28: 204-305 (2000) を参照)。キナーゼは、ホスホリル転移の触媒において機能する酵素のクラスである。プロテインキナーゼは、構造的に関連したホスホリルトランスフェラーゼの最も大きなサブファミリーを構成し、細胞内の多種多様なシグナル伝達プロセスの制御を担っている (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA を参照)。プロテインキナーゼは、それらの構造及び触媒機能が保存されているため、共通の先祖遺伝子から進化したと考えられている。ほとんど全てのキナーゼは、250~300アミノ酸の類似の触媒ドメインを含んでいる。プロテインキナーゼは、それらがリン酸化する基質によって、ファミリーに分類される (例えば、プロテインチロシン、プロテインセリン/スレオニン、ヒスチジン、等)。これらの各キナーゼファミリーに一般的に対応しているプロテインキナーゼの配列モチーフが同定されている (例えば、Hanks, S. K.; Hunter, T., FASEB J. 9: 576-596 (1995); Kington et al., Science, 253: 407-414 (1991); Hiles et al., Cell 70: 419-429 (1992); Kunz et al., Cell, 73: 585-596 (1993); Garcia-Bustos et al., EMBO J., 13: 2352-2361 (1994) を参照)。脂質キナーゼ (例えば、PI3K) は、プロテインキナーゼと類似する構造を有する別個のキナーゼ群を構成する。

【0004】

プロテインキナーゼ及び脂質キナーゼは、リン酸基をタンパク質又は脂質などの標的物に付加することにより、増殖、成長、分化、代謝、細胞周期事象、アポトーシス、運動、転写、翻訳及び他のシグナル伝達プロセスを含むがこれらに限定されない、多くの異なる細胞プロセスを調節する。キナーゼによって触媒されるリン酸化事象は標的タンパク質の生物学的機能を調節又は制御し得る分子オン/オフスイッチとして機能を果たす。標的タンパク質のリン酸化は、様々な細胞外シグナル (ホルモン、神経伝達物質、成長及び分化因子、等)、細胞周期事象、環境的又は栄養的ストレス、等に応答して起こる。プ

ロテインキナーゼ及び脂質キナーゼは、シグナル伝達経路中で機能することができ、標的物の活性を（直接的又は間接的に）活性化又は不活性化、又は調節する。これらの標的物としては、例えば、代謝酵素、調節タンパク質、レセプター、細胞骨格タンパク質、イオンチャネル若しくはイオンポンプ、又は転写因子などを挙げることができる。タンパク質リン酸化の不良な制御が原因で制御されていないシグナル伝達は、例えば、炎症、癌、アレルギー／喘息、免疫系の疾患及び状態、中枢神経系（CNS）の疾患及び状態、心血管系疾患、皮膚科学（dermatology）、及び血管形成を含む、多くの疾患及び疾患状態に関係づけられている。

【0005】

プロテインキナーゼの薬理学的標的物としての初期の関心は、多くのウイルスの癌遺伝子が構成的酵素活性を有する構造的に修飾された細胞プロテインキナーゼをコードするという知見により刺激された。これらの知見は、癌遺伝子関連プロテインキナーゼがヒト増殖性障害と関連している可能性を示した。その後、種々のより繊細な機序によりもたらされる無秩序なプロテインキナーゼ活性が、例えば、癌、CNS状態、及び免疫学的に関連する疾患を含む、多くの重要なヒト障害の病態生理に関係づけられた。それゆえ、異常なプロテインキナーゼ活性から生じる疾患の病理及び／又は症候を阻止することのできる選択的なプロテインキナーゼ阻害剤の開発に対する大きな関心を生んだ。

【0006】

癌は、細胞の分裂、分化及びアポトーシス細胞死を制御する正常なプロセスの脱制御によりもたらされる。プロテインキナーゼは、この調節プロセスにおいて重要な役割を果たす。そのようなキナーゼの、部分的、非限定的一覧は、abl、Aurora-A、Aurora-B、Aurora-C、ATK、bcr-abl、Btk、Brk、Btk、c-Kit、c-Met、c-Src、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLK-4、Flt-1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGF-1R、INSR、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、Ros、Tie1、Tie2、Trk、Yes、及び、Zap70を含む。哺乳動物の生物学において、そのようなプロテインキナーゼは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）シグナル伝達経路を含む。Ras遺伝子の突然変異及び成長因子レセプターの脱制御などの、種々の共通の疾患関連機序により、MAPKシグナル伝達経路は不適切に活性化される（Magnuson et al., Seminars in Cancer Biology 5:247-252 (1994)）。それゆえ、プロテインキナーゼの阻害は、本発明の一つの目的である。

【0007】

オーロラキナーゼ（Aurora-A、Aurora-B、Aurora-C）は、結腸癌、乳癌及び他の固形腫瘍などのヒト癌と関係づけられているセリン／スレオニンプロテインキナーゼである。Aurora-A（AIKと呼ばれることもある）は、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化事象に関与すると考えられている。特に、Aurora-Aは、有糸分裂中の染色体の正確な分離を制御する役割を果たし得る。細胞周期の不良制御は、細胞増殖及び他の異常につながる可能性がある。ヒト結腸癌組織においては、Aurora-A、Aurora-B、Aurora-Cが過剰発現することが判明している（Bischoff et al., EMBO J., 17:3052-3065 (1998); Schumacher et al., J. Cell Biol. 143:1635-1646 (1998); Kimura et al., J. Biol. Chem., 272:13766-13771 (1997)を参照）。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

ヒト疾患を治療するための新規な治療薬を発見することに対する継続的な必要性が存在

10

20

30

40

50

する。特にAurora-A、Aurora-B、及びAurora-Cであるがこれに限定されないプロテインキナーゼは、それらが癌、糖尿病、アルツハイマー病及び他の疾患において重要な役割を果たすため、新規な治療薬の発見のための特に魅力的な標的物である。

【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の要旨

本発明は、キナーゼ阻害活性を有する化合物に関する。本発明はまた、これらの化合物を含む組成物、製品及びキットを提供する。更に本発明は、本発明の化合物の製造方法、並びに、該方法における有用な中間体の製造方法に関する。

10

【0010】

1つの実施態様において、医薬組成物が提供され、これは、活性成分として、本発明のキナーゼ阻害剤を含む。本発明の医薬組成物は、場合により0.001%~100%なる範囲の、1種以上の本発明のキナーゼ阻害剤を含むことができる。これらの医薬組成物は、広範囲にわたる投与経路、例えば経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内(transbuccally)、鼻腔内、リポソーム、吸入、腔内、眼内、局所送達(例えば、カテーテル若しくはステントによる)、皮下、脂肪内、関節内、又はくも膜下腔内(intrathetically)投与を含む経路によって投与又は同時投与することができる。組成物はまた、徐放性の投与剤形で投与又は同時投与することも可能である。

20

【0011】

本発明はまた、キナーゼに関連する疾患状態を治療するためのキット及び他の製品を対象とする。

【0012】

1つの実施態様においては、キットが提供され、これは少なくとも1種の本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物を、説明書と共に含む。該説明書は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報及び／又は該組成物を投与する方法に関する指示を示し得る。該キットはまた、包装材料をも含むことができる。該包装材料は、該組成物を収容するための容器を含むことができる。該キットはまた、場合により追加の要素、例えば該組成物を投与するためのシリンジを含むこともできる。このキットは、該組成物を単回投与形態又は複数回投与形態で含むことができる。

30

【0013】

別の実施態様では、製品が提供され、これは少なくとも1種の本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物を、包装材料と共に含む。該包装材料は、該組成物を収容するための容器を含むことができる。該容器は、場合により、該組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報及び／又は該組成物を投与する方法に関する説明書を含むことができる。該キットはまた、場合により追加の要素、例えば該組成物を投与するためのシリンジを含むことができる。該キットは、該組成物を単回投与形態又は複数回投与形態で含むことができる。

。

【0014】

また、本発明の化合物、組成物及びキットの製造方法が提供される。例えば、いくつかの合成スキームを、本発明の化合物を合成するために本明細書中に提供する。

40

【0015】

また、本発明の化合物、組成物、キット及び製品の使用方法が提供される。

【0016】

1つの実施態様においては、化合物、組成物、キット及び製品は、キナーゼを阻害するために使用される。

【0017】

別の実施態様では、化合物、組成物、キット及び製品は、その疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態の治療のために使用される。

50

【0018】

別の実施態様では、化合物を対象に投与して、対象内のキナーゼ活性を変更、好ましくは低下させる。

【0019】

別の実施態様では、インビボでキナーゼを阻害する化合物に変換される化合物のプロドラッグを対象に投与する。

【0020】

別の実施態様では、キナーゼを阻害する方法が提供され、この方法はキナーゼを本発明の化合物と接触させることを含む。

【0021】

別の実施態様では、キナーゼを阻害する方法が提供され、この方法はインビボでキナーゼを阻害するために、本発明の化合物を、対象内に存在させることを含む。

【0022】

別の実施態様では、キナーゼを阻害する方法が提供され、該方法は、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与することを含み、ここで該第二の化合物が、インビボでキナーゼを阻害する。本発明の化合物は、第一の化合物であっても第二の化合物であってもよいことに、注意すべきである。

【0023】

別の実施態様では、治療方法が提供され、この治療方法は、本発明の化合物を投与することを含む。

【0024】

別の実施態様では、細胞の増殖を阻害する方法が提供され、該方法は、有効量の本発明の化合物を細胞と接触させることを含む。

【0025】

別の実施態様では、患者内において細胞の増殖を阻害する方法が提供され、該方法は、治療有効量の本発明の化合物を、該患者に投与することを含む。

【0026】

別の実施態様では、キナーゼにより媒介されることが知られている、又はキナーゼ阻害剤により治療されることが知られている、患者における状態を治療する方法であって、この方法は、該患者に治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

【0027】

別の実施態様では、キナーゼにより媒介されることが知られている、又はキナーゼ阻害剤により治療されることが知られている疾患状態の治療において使用するための医薬を製造するために、本発明の化合物を使用する方法が提供される。

【0028】

別の実施態様では、その疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態を治療する方法が提供され、該方法は、本発明の化合物を、該疾患状態に対して治療有効量で、対象内に存在させることを含む。

【0029】

別の実施態様では、その疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態を治療する方法が提供され、該方法は、対象に第一の化合物を投与することを含み、該第一の化合物は、インビボで第二の化合物に変換され、該第二の化合物が、該疾患状態に対して治療有効量で、該対象内に存在することになる。本発明の化合物は、該第一の化合物であっても第二の化合物であってもよいことに注意すべきである。

【0030】

別の実施態様では、その疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態を治療する方法が提供され、該方法は、本発明の化合物が、該疾患状態に対して治療有効量で、対象内に存在するように、該化合物を該対象に投与することを含む。

【0031】

別の実施態様では、キナーゼによって媒介されることが知られている疾患状態、若しく

10

20

30

40

50

はキナーゼ阻害剤によって治療されることが知られている疾患状態の治療に用いる医薬を製造するために、本発明の化合物を用いる方法が提供される。

【0032】

上記全ての実施態様に関連して、薬剤をイオン化又は溶媒和型で投与することは、当分野において周知であるから、本発明は、その化合物のあらゆる医薬上許容されるイオン化型（例えば、塩）及び溶媒和物（例えば、水和物）を、これらイオン化型及び溶媒和物が特定されているか否かとは無関係に、包含することを意図するものであることに、注意すべきである。また、具体的な立体化学が特定されていない限り、化合物の列挙は、該化合物が個々の異性体又は異性体の混合物として存在するか否かとは無関係に、あらゆる可能な立体異性体（例えば、キラル中心の数に依存して、エナンチオマー又はジアステレオマー）を包含することを意図するものであることにも注意すべきである。更に、他に特定しない限り、化合物の列挙は、あらゆる可能な共鳴型及び互変異性体を包含することを意図する。特許請求の範囲に関連して、用語「式から構成される化合物」とは、特定の請求項において他に特に特定しない限り、該化合物、並びにあらゆる医薬上許容されるイオン化型及び溶媒和物、あらゆる可能な立体異性体、及びあらゆる可能な共鳴型及び互変異性体を包含することを意図するものである。

10

【0033】

更に、プロドラッグも投与され得ることが留意され、これらはインビボで変更されて本発明の化合物になる。プロドラッグの送達が特定されているか否かに関わらず、本発明の化合物を用いる様々な方法は、インビボで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの投与を包含することを意図する。本発明の一定の化合物は、キナーゼを阻害する前にインビボで変更され、従ってそれ自体他の化合物のプロドラッグとなり得ることに注意すべきである。このような別の化合物のプロドラッグは、それ自体独立して、キナーゼ阻害活性を有していてもよいし、有していなくても構わない。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0034】

定義

他に示されない限り、本明細書及び特許請求の範囲で使用する以下の用語は、本願の趣旨のために、以下の意味を有するものとする。

【0035】

本明細書及び別紙の特許請求の範囲で使用する単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上他に明らかに示されない限り、複数形への言及も含む。更に標準科学用語の定義は、Carey and Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED.” Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York などの参考文献に見られる。また、他に示されない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術、及び薬理学の、技術技能内での、従来方法が用いられる。

30

【0036】

「脂環式」とは、非芳香環構造を含む部分を意味する。脂環式部分は、飽和であるか、又は1、2若しくはそれより多い二重若しくは三重結合で部分的に不飽和であり得る。脂環式部分はまた、場合によっては、窒素、酸素及び硫黄といったヘテロ原子を含み得る。窒素原子は、場合によっては、四級化されていても酸化されていてもよく、硫黄原子は、場合によっては、酸化されていてもよい。脂環式部分の例としては、(C₃₋₈)環（シクロプロピル、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクタン、シクロオクテン及びシクロオクタジエンなど）を有する部分が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0037】

「脂肪族」とは、構成炭素原子の直鎖又は分岐鎖配列によって特徴づけられる部分を意味し、飽和であるか、1、2若しくはそれより多い二重若しくは三重結合で部分的に不飽

50

和であり得る。

【0038】

「アルケニル」とは、少なくとも一つの炭素－炭素二重結合（ $-CR=CR'-$ 又は $-CR=CR'R''$ 、ここで、R、R'及びR''は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基）を含む炭素鎖の直鎖又は分岐鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1－プロペニル、2－ブテニル、2－メチル－2－ブテニル等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アルケニル」は、 (C_{2-20}) アルケニル、 (C_{2-15}) アルケニル、 (C_{2-10}) アルケニル、 (C_{2-5}) アルケニル、若しくは (C_{2-3}) アルケニルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アルケニル」は、 (C_2) アルケニル、 (C_3) アルケニル、若しくは (C_4) アルケニルであり得る。

10

【0039】

「アルケニレン」とは、1個以上の炭素－炭素二重結合を有する、炭素鎖の直鎖又は分岐鎖の二価の炭素鎖を意味する（ $-CR=CR'-$ 、式中、R、R'及びR''は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基）。アルケニレンの例としては、エテン－1，2－ジイル、プロペン－1，3－ジイル、メチレン－1，1－ジイル等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アルケニレン」は、 (C_{2-20}) アルケニレン、 (C_{2-15}) アルケニレン、 (C_{2-10}) アルケニレン、 (C_{2-5}) アルケニレン、若しくは (C_{2-3}) アルケニレンであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アルケニレン」は、 (C_2) アルケニレン、 (C_3) アルケニレン、若しくは (C_4) アルケニレンであり得る。

20

【0040】

「アルコキシ」とは、更なるアルキル置換基を持つ酸素部分を意味する。本発明のアルコキシ基は、場合により置換されていてもよい。

【0041】

「アルキル」それ自体は、炭素原子鎖を有し、場合により1個以上の該炭素原子が酸素原子（「オキサアルキル」を参照）、カルボニル基（「オキソアルキル」を参照）硫黄原子（「チオアルキル」を参照）、及び／又は窒素原子（「アザアルキル」を参照）を持つ、直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の脂肪族基を意味する。X及びYが、該当する鎖内の炭素原子数を示す (C_X) アルキル及び (C_{X-Y}) アルキルが、典型的に使用される。例えば、 (C_{1-6}) アルキルとしては、炭素数1～6の鎖を持つアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec－ブチル、イソブチル、tert－ブチル、ビニル、アリル、1－プロペニル、イソプロペニル、1－ブテニル、2－ブテニル、3－ブテニル、2－メチルアリル、エチニル、1－プロピニル、2－プロピニル等）が挙げられる。別の基と共に表されるアルキル（例えば、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル等におけるアルキル）とは、示された原子数を持つ直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の二価の脂肪族基を意味するか、又は如何なる原子も示されていない場合は、結合を意味する（例えば、 (C_{6-10}) アリール (C_{1-3}) アルキルとしては、ベンジル、フェネチル、1－フェニルエチル、3－フェニルプロピル、2－チエニルメチル、2－ピリジニルメチル等が挙げられる）。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アルキル」は、 (C_{1-20}) アルキル、 (C_{1-15}) アルキル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-5}) アルキル、若しくは (C_{1-3}) アルキルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アルキル」は、 (C_1) アルキル、 (C_2) アルキル、若しくは (C_3) アルキルであり得る。

30

40

【0042】

他に示されない限り、「アルキレン」とは、直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の、二価の脂肪族基を意味する。X及びYが該当する鎖内の炭素原子数を示す (C_X) アルキレン及び (C_{X-Y}) アルキレンが、典型的に使用される。例えば、 (C_{1-6}) アルキレンとしては、メチレン（ $-CH_2-$ ）、エチレン（ $-CH_2CH_2-$ ）、トリメチレン（

50

—CH₂CH₂CH₂—)、テトラメチレン(—CH₂CH₂CH₂CH₂—)、2-ブテニレン(—CH₂CH=CHCH₂—)、2-メチルテトラメチレン(—CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂—)、ペンタメチレン(—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—)等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アルキレン」は、(C₁₋₂₀)アルキレン、(C₁₋₁₅)アルキレン、(C₁₋₁₀)アルキレン、(C₁₋₅)アルキレン、若しくは(C₁₋₃)アルキレンであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アルキレン」は、(C₁)アルキレン、(C₂)アルキレン、若しくは(C₃)アルキレンであり得る。

【0043】

「アルキリデン」とは、二重結合により親分子に結合した、直鎖又は分岐鎖の、飽和又は不飽和の脂肪族基を意味する。X及びYが該当する鎖内の炭素原子数を示す(C_X)アルキリデン及び(C_{X-Y})アルキリデンが、典型的に使用される。例えば、(C₁₋₆)アルキリデンとしては、メチレン(=CH₂)、エチリデン(=CHCH₃)、イソプロピリデン(=C(CH₃)₂)、プロピリデン(=CHCH₂CH₃)、アリリデン(=CH—CH=CH₂)等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アルキリデン」は、(C₁₋₂₀)アルキリデン、(C₁₋₁₅)アルキリデン、(C₁₋₁₀)アルキリデン、(C₁₋₅)アルキリデン、若しくは(C₁₋₃)アルキリデンであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アルキリデン」は、(C₁)アルキリデン、(C₂)アルキリデン、若しくは(C₃)アルキリデンであり得る。

【0044】

「アルキニル」とは少なくとも一つの炭素—炭素三重結合1つ(—C≡C—又は—C≡CR、ここでRは、水素又は更なる置換基)を含む直鎖又は分岐鎖の炭素鎖を意味する。アルキニルの例としては、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニル等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アルキニル」は、(C₂₋₂₀)アルキニル、(C₂₋₁₅)アルキニル、(C₂₋₁₀)アルキニル、(C₂₋₅)アルキニル、若しくは(C₂₋₃)アルキニルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アルキニル」は、(C₂)アルキニル、(C₃)アルキニル、若しくは(C₄)アルキニルであり得る。

【0045】

「アルキニレン」とは、1個以上の炭素—炭素三重結合(—C≡CR'—、ここで、R及びR'は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基)を有する、直鎖又は分岐鎖の二価の炭素鎖である。アルキニレンの例としては、エチン-1,2-ジイル、プロピン-1,3-ジイル等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アルキニレン」は、(C₂₋₂₀)アルキニレン、(C₂₋₁₅)アルキニレン、(C₂₋₁₀)アルキニレン、(C₂₋₅)アルキニレン、若しくは(C₂₋₃)アルキニレンであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アルキニレン」は、(C₂)アルキニレン、(C₃)アルキニレン、若しくは(C₄)アルキニレンであり得る。

【0046】

「アミノ」とは、2つの更なる置換基を有する窒素部分を意味し、例えば、水素又は炭素原子が窒素に結合している。代表的なアミノ基としては、例えば、—NH₂、—NHCH₃、—N(CH₃)₂、—NH((C₁₋₁₀)アルキル)、—N((C₁₋₁₀)アルキル)₂、—NH(アリール)、—NH(ヘテロアリール)、—N(アリール)₂、—N(ヘテロアリール)₂等が挙げられる。場合によりまた、2つの置換基が該窒素と共に、1個の環を形成してもよい。他に示されない限り、アミノ部分を含む本発明の化合物には、その保護された誘導体が含まれ得る。アミノ部分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、ベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。

【0047】

「アミノアルキル」とは、1個以上の置換又は非置換の窒素原子(—N—)が、アルキルの炭素原子間に位置することを除けば、上で定義したアルキルを意味する。例えば、(

10

20

30

40

50

C₂₋₆) アミノアルキルとは、2～6個の炭素原子と、該炭素原子間に位置する1個以上の窒素原子とを含む鎖をいう。

【0048】

「動物」とは、ヒト、非ヒト哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等）及び非哺乳動物（例えば、鳥類など）を含む。

【0049】

「芳香族」とは、構成原子が不飽和の環系を形成し、該環系における全原子がsp²混成であり、かつ全π電子数が4n+2に等しい部分を意味する。芳香族環は、該環原子が炭素原子のみであるものであってもよく、又は炭素原子と非炭素原子とを含むことも可能である（「ヘテロアリール」を参照）。

10

【0050】

「アリール」とは、単環式又は多環式環構造を意味し、各環が芳香族であるか、又は1個以上の環と縮合している場合には、芳香族環構造を形成する。1個以上の環原子が炭素でない（例えば、N、S）場合、そのアリールは、ヘテロアリールである。X及びYが該当する環内の原子数を示す（C_x）アリール及び（C_{x-y}）アリールが、典型的に使用される。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「アリール」は、（C₃₋₁₄）アリール、（C₃₋₁₀）アリール、（C₃₋₇）アリール、（C₈₋₁₀）アリール、若しくは（C₅₋₇）アリールであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「アリール」は、（C₅）アリール、（C₆）アリール、（C₇）アリール、（C₈）アリール、（C₉）アリール、若しくは（C₁₀）アリールであり得る。

20

【0051】

「アザアルキル」とは、上で定義したようなアルキルであって、アルキル鎖を形成する1個以上の炭素原子が、置換又は非置換の窒素原子（-NR-又は-NRR'、ここで、R及びR'は、それぞれ独立して水素又は更なる置換基）に置換されているものを意味する。例えば、（C₁₋₁₀）アザアルキルとは、1～10個の炭素原子と、1個以上の窒素原子とを含む鎖をいう。

【0052】

「ビシクロアルキル」とは、飽和又は部分的に不飽和の、縮合環、スピロ環、又は架橋環である、二環式環構造を意味する。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ビシクロアルキル」は、（C₄₋₁₅）ビシクロアルキル、（C₄₋₁₀）ビシクロアルキル、（C₆₋₁₀）ビシクロアルキル、若しくは（C₈₋₁₀）ビシクロアルキルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ビシクロアルキル」は、（C₈）ビシクロアルキル、（C₉）ビシクロアルキル、若しくは（C₁₀）ビシクロアルキルであり得る。

30

【0053】

「ビシクロアリール」とは、縮合環、スピロ環、又は架橋環である二環式環構造を意味し、該構造を構成する少なくとも1つの環は、芳香族である。X及びYが該当する二環式環構造内の該環に直接結合している炭素原子の数を示す（C_x）ビシクロアリール及び（C_{x-y}）ビシクロアリールが、典型的に使用される。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ビシクロアリール」は、（C₄₋₁₅）ビシクロアリール、（C₄₋₁₀）ビシクロアリール、（C₆₋₁₀）ビシクロアリール、若しくは（C₈₋₁₀）ビシクロアリールであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ビシクロアリール」は、（C₈）ビシクロアリール、（C₉）ビシクロアリール、若しくは（C₁₀）ビシクロアリールであり得る。

40

【0054】

本明細書で使用する「架橋環」及び「架橋された環」とは、別の環と結合して、二環式構造又は多環式構造を持つ化合物を形成する環を意味し、ここで、両環に共通する2つの環原子は、相互に直接結合しない。架橋環を有する一般的な化合物の非限定の例としては、ボルネオール、ノルボルナン、7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン等が挙げられる。また、この二環式の系の一方又は両方の環は、ヘテロ原子を含むこともできる。

50

【0055】

「カルバモイル」とは、基 $-OC(O)NRR'$ を意味し、ここで、R 及び R' は、それぞれ独立して、水素又は更なる置換基である。

【0056】

「炭素環」とは、炭素原子からなる環を意味する。

【0057】

「カルボニル」とは、基 $-C(=O)-$ 及び $/$ 又は $-C(=O)R$ を意味し、R は水素又は更なる置換基である。カルボニル基は、様々な置換基で更に置換されて、酸、酸ハライド、アルデヒド、アミド、エステル及びケトンを含む様々なカルボニル基を形成してもよいことに注意すべきである。

10

【0058】

「カルボキシ」とは、基 $-C(=O)-O-$ 及び $/$ 又は $-C(=O)-OR$ を意味し、ここで、R は水素又は更なる置換基である。カルボキシ部分を含む本発明の化合物が、その保護された誘導体、即ちその酸素が保護基で置換された誘導体を含み得ることに注意すべきである。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-ブチル等が挙げられる。

【0059】

「シアノ」とは、基 $-CN$ を意味する。

【0060】

「シクロアルキル」とは、非芳香族で、飽和又は部分的に不飽和の、単環式、二環式、又は多環式環構造を意味する。X 及び Y が該当する環構造内の炭素原子数を示す (C_X) シクロアルキル及び (C_{X-Y}) シクロアルキルが、典型的に使用される。例えば、(C_{3-10}) シクロアルキルとしては、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、シクロヘキセニル、2, 5-シクロヘキサジエニル、ビスクロ [2. 2. 2] オクチル、アダマンタン-1-イル、デカヒドロナフチル、オキソシクロヘキシル、ジオキソシクロヘキシル、チオシクロヘキシル、2-オキソビスクロ [2. 2. 1] ヘプト-1-イル等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「シクロアルキル」は、(C_{3-14}) シクロアルキル、(C_{3-10}) シクロアルキル、(C_{3-7}) シクロアルキル、(C_{8-10}) シクロアルキル、若しくは (C_{5-7}) シクロアルキルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「シクロアルキル」は、(C_5) シクロアルキル、(C_6) シクロアルキル、(C_7) シクロアルキル、(C_8) シクロアルキル、(C_9) シクロアルキル、若しくは (C_{10}) シクロアルキルであり得る。

20

30

【0061】

「シクロアルキレン」とは、二価の飽和又は部分的に不飽和の、単環式、二環式、又は多環式環構造を意味する。X 及び Y が該当する環構造内の炭素原子数を表す (C_X) シクロアルキレン及び (C_{X-Y}) シクロアルキレンが、典型的に使用される。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「シクロアルキレン」は、(C_{3-14}) シクロアルキレン、(C_{3-10}) シクロアルキレン、(C_{3-7}) シクロアルキレン、(C_{8-10}) シクロアルキレン、若しくは (C_{5-7}) シクロアルキレンであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「シクロアルキレン」は、(C_5) シクロアルキレン、(C_6) シクロアルキレン、(C_7) シクロアルキレン、(C_8) シクロアルキレン、(C_9) シクロアルキレン、若しくは (C_{10}) シクロアルキレンであり得る。

40

【0062】

「疾患」は、具体的には、動物又はその一部の任意の非健康的な状態を含み、また、その動物に適用される医学的又は獣医学的な療法によって引き起こされ得るか、若しくはそれに付随し得る、非健康的な状態（すなわち、このような療法の「副作用」）を含む。

【0063】

本明細書中で使用する「縮合環」とは、別の環と結合して、二環式構造を持つ化合物を

50

形成する環を意味し、ここでこれら両環に共通の環原子は、相互に直接結合している。一般的な縮合環の非限定的な例としては、デカリン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン、キノリン等が挙げられる。縮合環系を持つ化合物は、飽和、部分的飽和、炭素環、ヘテロ環、芳香族、ヘテロ芳香族等であり得る。

【0064】

「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

【0065】

「ヘテロアルキル」とは、アルキル鎖内の1個以上の原子がヘテロ原子であることにより本願において定義されたアルキルを意味する。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C_{1-20})アルキル、ヘテロ(C_{1-15})アルキル、ヘテロ(C_{1-10})アルキル、ヘテロ(C_{1-5})アルキル、ヘテロ(C_{1-3})アルキル、若しくはヘテロ(C_{1-2})アルキルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロアルキル」は、ヘテロ(C_1)アルキル、ヘテロ(C_2)アルキル、若しくはヘテロ(C_3)アルキルであり得る。

【0066】

「ヘテロアリール」とは、環原子の少なくとも1つがヘテロ原子であり、かつ残りの環原子が炭素である、単環式、二環式、又は多環式芳香族基を意味する。単環式のヘテロアリール基は、5又は6個の環原子を有し、環原子の少なくとも1つがヘテロ原子であり、かつ残りの環原子が炭素である環式芳香族基を含むが、これらに限定されない。その窒素原子は、場合により四級化されていてもよく、またその硫黄原子は、場合により酸化されていてもよい。本発明のヘテロアリール基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロリン、チアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」はまた、二環式又は三環式環であって、そのヘテロアリール環が、アリール環、シクロアルキル環、シクロアルケニル環及び別の単環式ヘテロアリール環又はヘテロシクロアルキル環からなる群から独立して選択される1又は2個の環に縮合したヘテロアリールを含むが、これらに限定されない。これらの二環式又は三環式ヘテロアリールとしては、ベンゾ[b]フラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンズイミダゾール、イミダゾ[4, 5-c]ピリジン、キナゾリン、チエノ[2, 3-c]ピリジン、チエノ[3, 2-b]ピリジン、チエノ[2, 3-b]ピリジン、インドリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンゾキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾ[1, 5-a]ピリジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、イミダゾ[1, 2-c]ピリミジン、イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン、イミダゾ[1, 5-c]ピリミジン、ピロロ[2, 3-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-c]ピリジン、ピロロ[3, 2-b]ピリジン、ピロロ[2, 3-d]ピリミジン、ピロロ[3, 2-d]ピリミジン、ピロロ[2, 3-b]ピラジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン、ピロロ[1, 2-c]ピリミジン、ピロロ[1, 2-a]ピリミジン、ピロロ[1, 2-a]ピラジン、トリアゾ[1, 5-a]ピリジン、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、フェナジン、フェノチアゼン、フェノキサジン、1, 2-ジヒドロピロロ[3, 2, 1-hi]インドール、インドリジン、ピリド[1, 2-a]インドール及び2(1H)-ピリジノンから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。二環式又は三環式ヘテロアリール環は、ヘテロアリール基自体、又は、ヘテロアリール基が縮合される、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル又はヘテロシクロアルキル基のいずれかを介して、親分子に結合することができる。本発明のヘテロアリール基は、置換又は無置換であってもよい。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロアリール」は、ヘテロ(C_{1-13})アリール、ヘテロ(C_{2-13})アリール、ヘテロ

10

20

30

40

50

(C₂ - C₆) アリール、ヘテロ (C₃ - C₉) アリール、若しくはヘテロ (C₅ - C₉) アリールであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロアリール」は、ヘテロ (C₃) アリール、ヘテロ (C₄) アリール、ヘテロ (C₅) アリール、ヘテロ (C₆) アリール、ヘテロ (C₇) アリール、ヘテロ (C₈) アリール、若しくはヘテロ (C₉) アリールであり得る。

【0067】

「ヘテロ原子」とは、炭素原子以外の原子を意味する。ヘテロ原子の特定の例としては、窒素、酸素及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

「ヘテロ原子部分」とは、該部分が結合している原子が炭素ではない部分を含む。ヘテロ原子部分の例としては、-NR-、-N⁺(O⁻)=、-O-、-S-又は-S(O)₂-が挙げられ、ここで、Rは水素又は更なる置換基である。

【0069】

「ヘテロビスクロアルキル」とは、本願において定義したようなビスクロアルキルであって、該環内の1個以上の原子がヘテロ原子であるものを意味する。例えば、本願において使用するヘテロ (C₉ - C₁₂) ビスクロアルキルとしては、3-アザ-ビスクロ [4.1.0] ヘプチ-3-イル、2-アザ-ビスクロ [3.1.0] ヘキシ-2-イル、3-アザ-ビスクロ [3.1.0] ヘキシ-3-イル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロビスクロアルキル」は、ヘテロ (C₁ - C₁₄) ビスクロアルキル、ヘテロ (C₄ - C₁₄) ビスクロアルキル、ヘテロ (C₄ - C₉) ビスクロアルキル、若しくはヘテロ (C₅ - C₉) ビスクロアルキルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロビスクロアルキル」は、ヘテロ (C₅) ビスクロアルキル、ヘテロ (C₆) ビスクロアルキル、ヘテロ (C₇) ビスクロアルキル、ヘテロ (C₈) ビスクロアルキル、若しくはヘテロ (C₉) ビスクロアルキルであり得る。

【0070】

「ヘテロビスクロアリール」とは、本願において定義したようなビスクロアリールであって、環内の1個以上の原子がヘテロ原子であるものを意味する。例えば、本願において使用するヘテロ (C₄ - C₁₂) ビスクロアリールとしては、2-アミノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロプテリジン-6-イル、テトラヒドロイソキノリニル等が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロビスクロアリール」は、ヘテロ (C₁ - C₁₄) ビスクロアリール、ヘテロ (C₄ - C₁₄) ビスクロアリール、ヘテロ (C₄ - C₉) ビスクロアリール、若しくはヘテロ (C₅ - C₉) ビスクロアリールであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロビスクロアリール」は、ヘテロ (C₅) ビスクロアリール、ヘテロ (C₆) ビスクロアリール、ヘテロ (C₇) ビスクロアリール、ヘテロ (C₈) ビスクロアリール、若しくはヘテロ (C₉) ビスクロアリールであり得る。

【0071】

「ヘテロシクロアルキル」とは、本願において定義したようなシクロアルキルであって、環を形成する1個以上の原子が、N、O又はSから独立して選択されるヘテロ原子であるものを意味する。ヘテロシクロアルキルの非限定的な例としては、ピペリジル、4-モルホルル、4-ピペラジニル、ピロリジニル、パーヒドロピロリジニル、1,4-ジアザパーヒドロエピニル、1,3-ジオキサニル、1,4-ジオキサニル等が挙げられる。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C₁ - C₁₃) シクロアルキル、ヘテロ (C₁ - C₉) シクロアルキル、ヘテロ (C₁ - C₆) シクロアルキル、ヘテロ (C₅ - C₉) シクロアルキル、若しくはヘテロ (C₂ - C₆) シクロアルキルであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロ (C₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃) シクロアルキル、ヘテロ (C₄) シクロアルキル、ヘテロ (C₅) シクロアルキル、ヘテロ (C₆) シクロアルキル、ヘテロ (C₇) シクロアルキル、ヘテロ (C₈) シクロアルキル、若しくはヘテ

ロ (C₉) シクロアルキルであり得る。

【0072】

「ヘテロシクロアルキレン」とは、本願において定義したようなシクロアルキレンであって、1個以上の環員炭素原子がヘテロ原子で置換されたシクロアルキレンを意味する。特定の実施態様においては、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C₁ - C₃) シクロアルキレン、ヘテロ (C₁ - C₉) シクロアルキレン、ヘテロ (C₁ - C₆) シクロアルキレン、ヘテロ (C₅ - C₉) シクロアルキレン、若しくはヘテロ (C₂ - C₆) シクロアルキレンであり得る。或いは、単独で又は別の基と共に表される「ヘテロシクロアルキレン」は、ヘテロ (C₂) シクロアルキレン、ヘテロ (C₃) シクロアルキレン、ヘテロ (C₄) シクロアルキレン、ヘテロ (C₅) シクロアルキレン、ヘテロ (C₆) シクロアルキレン、ヘテロ (C₇) シクロアルキレン、ヘテロ (C₈) シクロアルキレン、若しくはヘテロ (C₉) シクロアルキレンであり得る。

10

【0073】

「ヒドロキシ」は、基 -OH を意味する。

【0074】

「IC₅₀」とは、標的酵素を50%阻害する、阻害剤のモル濃度を意味する。

【0075】

「イミノ」とは、基 -CR (=NR') 及び/又は -C (=NR') - を意味し、ここで、R 及び R' は、独立して水素又は更なる置換基である。

【0076】

「イミノケトン誘導体」は、部分 -C (NR) - を含む誘導体を意味し、ここで、R は、水素又は更なる置換基である。

20

【0077】

「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それら原子の結合の性質若しくは順序が異なるか、それらの原子の空間配置が異なる化合物を意味する。原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせられない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、「光学異性体」と呼ばれる場合もある。4つの非同置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。1つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーを有する二つのエナンチオマー形態を有する。これら2つのエナンチオマー形態の混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。1個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、2ⁿ - 1 個のエナンチオマー対を有する (n は、キラル中心の数である)。1個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又は (ether)、ジアステレオマーの混合物 (「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる) として存在してもよい。キラル中心が1個存在する場合、立体異性体は、キラル中心の絶対配置により特徴付けることができる。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置により特徴付けられ、Cahn、Ingold 及び Prelog の R- 及び S- 順位則 (the R- and S-sequencing rules of Cahn, Ingold and Prelog) によって示される。立体化学命名法に関する規定、立体化学の決定に関する方法及び立体異性体の分離法は、当該分野で周知である (例えば、"Advanced Organic Chemistry", 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992 を参照のこと)。

30

40

【0078】

「ニトロ」とは、基 -NO₂ を意味する。

【0079】

「オキサアルキル」とは、上で定義したようなアルキルであって、ただしアルキル鎖を形成する1個以上の炭素原子が、酸素原子 (-O- 又は OR、ここで、R は水素又は更なる置換基) で置換されたものを意味する。例えば、オキサ (C₁ - C₁₀) アルキルは、1 ~ 10 個の炭素原子と、1個以上の酸素原子とを含む鎖を意味する。

50

【0080】

「オキシアルキル」とは、上で定義したようなアルキルであって、ただしアルキル鎖を形成する1個以上の炭素原子が、カルボニル基（ $-\text{C}(=\text{O})-$ 又は $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 、ここで、Rは水素又は更なる置換基）で置換されたものを意味する。該カルボニル基は、アルデヒド、ケトン、エステル、アミド、酸又は酸塩化物であり得る。例えば、オキシ（ C_{1-10} ）アルキルは、1～10個の炭素原子と、1個以上のカルボニル基とを含む鎖を意味する。

【0081】

「オキシ」とは、基 $-\text{O}-$ 又は $-\text{OR}$ を意味し、ここで、Rは水素又は更なる置換基である。従って、該オキシ基を、種々の置換基で更に置換して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、又はカルボニロキシを含む様々なオキシ基を形成し得ることに注意すべきである。

10

【0082】

「医薬上許容される」とは、医薬組成物の製造に有用であることを意味し、この医薬組成物は、一般に安全で、無毒性であり、そして生物学的にもそれ以外にも望ましく、かつ獣医学的用途並びにヒトの医薬的用途のために許容される医薬組成物を包含する。

【0083】

「医薬上許容される塩」とは、上で定義したように、医薬上許容され、かつ所望の薬理学的活性を有する本発明の化合物の塩を意味する。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸；又は例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、 α -(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 p -クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、カンファスルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、 $tert$ -ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸等の有機酸で形成された酸付加塩類が挙げられる。

20

30

【0084】

医薬上許容される塩としてはまた、存在する酸性プロトンが無機又は有機塩基と反応できる場合に形成され得る、塩基付加塩が挙げられる。許容される無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、 N -メチルグルカミン等が挙げられる。

【0085】

「多環式の環」とは、二環式、又は単環式の環を含む。多環式の環を構成する個々の環は、縮合、スピロ、又は架橋されていてもよい。

【0086】

「プロドラッグ」とは、インビボで代謝的に本発明の阻害剤に変換可能な化合物を意味する。該プロドラッグ自体もまた、所定の標的タンパク質に関して、キナーゼ阻害活性を有していても、有していなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む阻害剤は、インビボでの加水分解によってヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与され得る。インビボでヒドロキシ化合物に変換され得る適切なエステルとしては、アセタート、シトラート、ラクタート、タルトラート、マロナート、オキサラート、サリチラート、プロピオナート、スクシナート、フマラート、マレアート、メチレンビス- α -ヒドロキシナフトアート、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ- p -トルオイルタルトラート、メタンスルホナート、エタンスルホナート、ベンゼンスルホナート、 p -トルエンスルホナート、シクロヘキシルスルファマート、キニン酸エステル、アミノ酸のエステル等

40

50

が挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってアミン化合物に変換されるアミドとして投与することができる。

【0087】

「保護された誘導体」とは、反応性部位（単数又は複数）が保護基でブロックされた阻害剤の誘導体を意味する。保護された誘導体は、阻害剤の製造に有用であるか、又はそれ自体が阻害剤として活性であってもよい。適切な保護基の包括的リストは、T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見られる。

【0088】

「環」及び「環構造」とは、炭素環系又はヘテロ環系を意味し、芳香族系及び非芳香族系を含む。該系は、単環系、二環系、又は多環系でありうる。加えて、二環系及び多環系においては、多環式環を含む個々の環は、縮合環、スピロ環、又は架橋環であってもよい。

【0089】

「被験者」及び「患者」とは、ヒト、非ヒト哺乳動物（例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等）及び非哺乳動物（例えば、鳥類など）を含む。

【0090】

「インビボで水素に変換可能な置換基」とは、酵素学的又は化学的な方法（加水分解及び水素化分解を含むが、これらに限定されない）により、水素原子に変換可能な任意の基を意味する。例としては、アシル基、オキシカルボニル基を有する基、アミノ酸残基、ペプチド残基、*o*-ニトロフェニルスルフェニル、トリメチルシリル、テトラヒドロピラニル、ジフェニルホスフィニルなどの加水分解性の基が挙げられる。アシル基の例としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチルなどが挙げられる。オキシカルボニル基を有する基の例としては、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル [$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$]、ベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、 β -(*p*-トルエンスルホニル)エトキシカルボニルなどが挙げられる。適切なアミノ酸残基の例としては、アミノ酸残基それ自体及び保護基で保護されたアミノ酸残基が挙げられる。適切なアミノ酸残基としては、Gly（グリシン）残基、Ala（アラニン； $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-$ ）残基、Arg（アルギニン）残基、Asn（アスパラギン）残基、Asp（アスパラギン酸）残基、Cys（システイン）残基、Glu（グルタミン酸）残基、His（ヒスチジン）残基、Ile（イソロイシン）残基、Leu（ロイシン； $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-$ ）残基、Lys（リシン）残基、Met（メチオニン）残基、Phe（フェニルアラニン）残基、Pro（プロリン）残基、Ser（セリン）残基、Thr（トレオニン）残基、Trp（トリプトファン）残基、Tyr（チロシン）残基、Val（バリン）残基、Nva（ノルバリン）残基、Hse（ホモセリン）残基、4-Hyp（4-ヒドロキシプロリン）残基、5-Hyl（5-ヒドロキシリシン）残基、Orn（オルニチン）残基、及び β -Alaが挙げられるが、これらに限定されない。適切な保護基の例としては、アシル基（ホルミル及びアセチルなど）、アリールメチロキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及び*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル）、*t*-ブトキシカルボニル基 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$] など、ペプチド合成に典型的に用いられるものが挙げられる。適切なペプチド残基としては、2つから5つ、場合により、2つから3つの、前記のアミノ酸残基を含むペプチド残基が挙げられる。このようなペプチド残基の例としては、Ala-Ala [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}-$]、Gly-Phe、Nva-Nva、Ala-Phe、Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Met、Met-Met、Leu-Met、及びAla-Leuのようなペプチド残基が挙げられるが、これらに限定されない。これらのアミノ酸残基又はペプチド残基について、その立体化学的な配置は、D型、L型、又はそれらの混合物として存在してもよい。加えて、該アミノ

10

20

30

40

50

酸又はペプチド残基は、不斉炭素原子を持ってもよい。不斉炭素原子を有する適切なアミノ酸残基の例としては、A l a 残基、L e u 残基、P h e 残基、T r p 残基、N v a 残基、V a l 残基、M e t 残基、S e r 残基、L y s 残基、T h r 残基、及び T y r 残基が挙げられる。不斉炭素原子を有するペプチド残基としては、不斉炭素原子を有する1個以上のアミノ酸残基から構成されるペプチド残基が挙げられる。適切なアミノ酸保護基の例としては、ペプチド合成において典型的に使用されるものが挙げられ、アシル基（ホルミル及びアセチルなど）、アリールメチロキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル及びp-ニトロベンジルオキシカルボニル）、t-ブトキシカルボニル基〔(C H₃)₃C-O-CO-〕などが挙げられる。「インビボで水素に変換可能」な置換基の他の例としては、還元的に脱離可能な水素化分解可能な基が挙げられる。還元的に脱離可能な水素化分解可能な基の適切な例としては、アリールスルホニル基（o-トルエンスルホニルなど）；フェニル又はベンジルオキシで置換されたメチル基（ベンジル、トリチル、及びベンジルオキシメチルなど）；アリールメトキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル、及びo-メトキシベンジルオキシカルボニルなど）；並びにハロゲノエトキシカルボニル基（β、β、β-トリクロロエトキシカルボニル、及びβ-ヨードエトキシカルボニルなど）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0091】

「置換又は非置換」とは、所定の部分の名称によって他に特定されない所定の部分が、利用可能な原子価にわたって水素置換基のみからなってもよいこと（非置換）、又は利用可能な原子価にわたって1個以上の非水素置換基を更に含んでもよいこと（置換）を意味する。例えば、イソプロピルは、-C H₃によって置換されたエチレン部分の例である。一般に、非水素置換基は、置換されることが明記された所定の部分の1原子に結合され得る任意の置換基であってもよい。置換基の例としては、アルデヒド、脂環式、脂肪族、(C₁-1₀)アルキル、アルキレン、アルキリデン、アミド、アミノ、アミノアルキル、芳香族、アリール、ビスクロアルキル、ビスクロアリール、カルバモイル、炭素環、カルボキシル、カルボニル基、シクロアルキル、シクロアルキレン、エステル、ハロ、ヘテロビスクロアルキル、ヘテロシクロアルキレン、ヘテロアリール、ヘテロビスクロアリール、ヘテロシクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、イミノケトン、ケトン、ニトロ、オキサアルキル及びオキソアルキル部分が挙げられるが、これらに限定されない。それぞれはまた、場合によって置換又は非置換であってもよい。ある特定の1つの実施態様において、置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、(C₄-1₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-1₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁-1₀)アルキル、ハロ(C₁-1₀)アルキル、ヒドロキシ(C₁-1₀)アルキル、カルボニル(C₁-1₀)アルキル、チオカルボニル(C₁-1₀)アルキル、スルホニル(C₁-1₀)アルキル、スルフィニル(C₁-1₀)アルキル、(C₁-1₀)アザアルキル、イミノ(C₁-1₀)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル(C₁-1₀)アルキル、アリール(C₁-1₀)アルキル、ヘテロ(C₁-1₀)アリール(C₁-5)アルキル、(C₉-1₂)ビスクロアリール(C₁-5)アルキル、ヘテロ(C₈-1₂)ビスクロアリール(C₁-5)アルキル、(C₃-1₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)シクロアルキル、(C₉-1₂)ビスクロアルキル、ヘテロ(C₃-1₂)ビスクロアルキル、(C₄-1₂)アリール、ヘテロ(C₁-1₀)アリール、(C₉-1₂)ビスクロアリール、及びヘテロ(C₄-1₂)ビスクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。加えて、該置換基は、場合によっては、それ自体が更なる置換基によって置換される。ある特定の1つの実施態様において、この更なる置換基の例としては、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、(C₁-1₀)アルコキシ、(C₄-1₂)アリールオキシ、ヘテロ(C₁-1₀)アリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁-1₀)アルキルアミノ

20

30

40

50

、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ
 (C_{1-10}) アルキル、ヒドロキシ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-10})
アルキル、チオカルボニル (C_{1-10}) アルキル、スルホニル (C_{1-10}) アルキ
ル、スルフィニル (C_{1-10}) アルキル、 (C_{1-10}) アザアルキル、イミノ (C_{1-10})
アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12})
シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘ
テロ (C_{1-10}) アリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5})
アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12})
シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビ
シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、 (C_{4-12}) アリール、ヘ
テロ (C_{1-10}) アリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12})
ビシクロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0092】

「スルフィニル」とは、基 $-SO-$ 及び／又は $-SO-R$ を意味し、ここで、Rは水素
又は更なる置換基である。該スルフィニル基を、種々の置換基で更に置換して、スルフィ
ン酸、スルフィンアミド、スルフィニルエステル及びスルホキシドを含む様々なスルフィ
ニル基を形成し得ることに注意すべきである。

【0093】

「スルホニル」とは、基 $-SO_2-$ 及び／又は SO_2-R を意味し、ここで、Rは水素
又は更なる置換基である。該スルホニル基を、種々の置換基で更に置換して、スルホン酸
、スルホンアミド、スルホン酸エステル及びスルホンを含む様々なスルホニル基を形成し
得ることに注意すべきである。

20

【0094】

「治療有効量」とは、ある疾患を治療するために動物に投与した場合に、該疾患の治療
を達成するのに十分な量を意味する。

【0095】

「チオ」とは、酸素の硫黄による置換を意味し、 $-SR$ 、 $-S-$ 及び $=S$ を有する基が
挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

「チオアルキル」とは、上で定義したようなアルキルであって、ただしアルキル鎖を形
成する1個以上の炭素原子が、硫黄原子 ($-S-$ 又は $-S-R$ 、ここで、Rは水素又は更
なる置換基) で置換されているものを意味する。例えば、チオ (C_{1-10}) アルキルは
、1~10個の炭素原子と、1個以上の硫黄原子とを含む鎖を意味する。

30

【0097】

「チオカルボニル」とは、基 $-C(=S)-$ 及び／又は $-C(=S)-R$ を意味し、こ
こで、Rは水素又は更なる置換基である。該チオカルボニル基を、種々の置換基で更に置
換して、チオ酸、チオアミド、チオエステル及びチオケトンを含む、様々なチオカルボニ
ル基を形成し得ることに注意すべきである。

【0098】

「治療」又は「治療する」とは、本発明の化合物の任意の投与を意味し、以下を包含す
る：

40

(1) 疾患に罹りやすい可能性があるが、該疾患の病理又は症候をまだ経験していない
若しくは示していない動物における、疾患の発生の予防、

(2) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物における、該疾患の阻害
(すなわち、病理及び／又は症候の更なる発生の停止)、又は

(3) 疾患の病理又は症候を経験している又は示している動物における、該疾患の改善
(すなわち、病理及び／又は症候の逆転)。

【0099】

本明細書中に示す定義の全てに関して、これらの定義は、明記した置換基以外に更なる
置換基を含み得るという意味で、オープンエンドとして解釈されるべきであることに注意

50

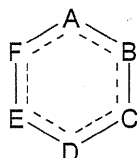
すべきである。従って、 C_1 アルキルは、1 個の炭素原子が存在しているが、炭素原子上の置換基が何であるか示していないことを表す。従って、 (C_1) アルキルは、メチル（即ち、 $-CH_3$ ）並びに $-CRR'R''$ を含み、ここで、 R 、 R' 及び R'' は、各々独立して、水素、若しくは炭素に結合した原子がヘテロ原子である更なる置換基、又はシアノであってもよい。従って、例えば、 CF_3 、 CH_2OH 及び CH_2CN は、全て C_1 アルキルである。同様に、アルキルアミノなどの用語は、ジアルキルアミノなどを含む。

【0100】

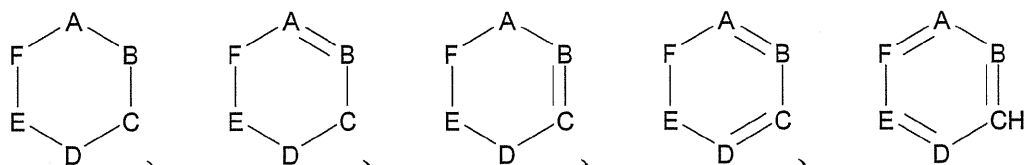
ダッシュ記号の結合で表された式を有する化合物は、下に例証するように、場合によっては、ゼロ個、1 個、又は 1 個より多い二重結合を有する式も含むことを意図する。

【0101】

【化 1】



は



【0102】

などを表す。

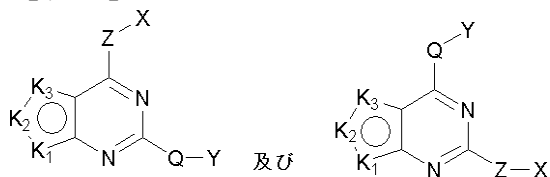
【0103】

キナーゼ阻害剤

1 つの実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は、下記式：

【0104】

【化 2】



【0105】

のうちの一つから構成され、式中、

l は 1, 2, 3, 4, 及び 5 からなる群から選択され；

K_1 、 K_2 、及び K_3 は、それぞれ独立して、 S 、 CR_3 、及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 は S である）；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

X は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ（

C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Zは NR_1 、S、SO、 SO_2 及びOからなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の(C_{1-4})アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10})アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビシクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、パーハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、アミノ(C_{1-10})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビシクロアルキル、アリール(C_{1-10})アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5})アルキル、(C_{3-12})シクロアルキル(C_{1-10})アルキル、ハロ(C_{1-10})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル、チオカルボニル(C_{1-3})アルキル、スルホニル(C_{1-3})アルキル、スルフィニル(C_{1-3})アルキル、イミノ(C_{1-3})アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12})ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12})ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

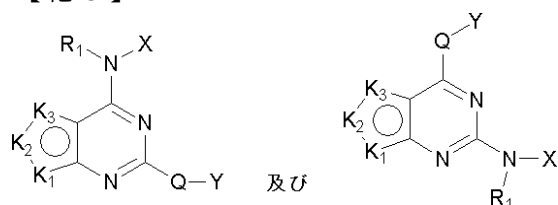
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5})アルキルアミノ、(C_{1-5})アルキル、ハロ(C_{1-5})アルキル、カルボニル(C_{1-3})アルキル及びアミノ(C_{1-5})アルキルからなる群から選択される。

【0106】

別の実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

【0107】

【化3】



【0108】

のうちの一つから構成され、式中、

lは1, 2, 3, 4, 及び5からなる群から選択され；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、S、 CR_3 及びNからなる群から選択され(但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 はSである)；

QはS、SO、 SO_2 、O、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の(C_{2-5})アルキレンからなる群から選択されるか、又はQは存在せず；

Xは、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12})シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})シクロアルキル、(C_{9-12})ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12})ビシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Yは、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

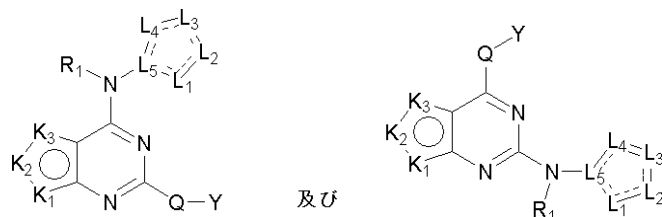
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0109】

更なる別の実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

【0110】

【化4】



【0111】

のうちの一つから構成され、式中、

1は1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

L_1 、 L_2 、 L_3 及び L_4 は、それぞれ独立して、 CR_2R_4 及び NR_5 からなる群から選択され（但し、 R_4 及び R_5 が結合する原子が二重結合の一部を形成するときには R_4 及び R_5 は存在しない）；

L_5 は、 CR_2 及び N からなる群から選択され（但し、 R_2 が結合する原子が二重結合の一部を形成するときには R_2 は存在しない）；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、 S 、 CR_3 及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 は S である）；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

10

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

20

それぞれの R_2 及び R_4 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_2 が一緒になって置換又は非置換の環の部分形成し；

30

それぞれの R_5 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_5 、又は1つの R_2 及び1つの R_5 が、一緒になって置換又は非置換の環の部分形成し；

40

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、

50

アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル(C₁₋₁₀)アルキル、ハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アルキル、イミノ(C₁₋₃)アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

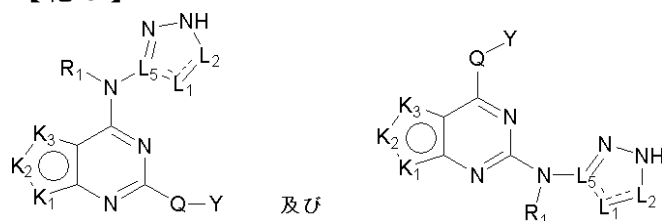
R₂₁及びR₂₂は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅)アルキルアミノ、(C₁₋₅)アルキル、ハロ(C₁₋₅)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル及びアミノ(C₁₋₅)アルキルからなる群から選択される。

【0112】

また別の実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

【0113】

【化5】



【0114】

のうちの一つから構成され、式中、

L₁は1、2、3、4及び5からなる群から選択され；

L₁及びL₂は、それぞれ独立して、CR₂R₄及びNR₅からなる群から選択され（但し、R₄及びR₅が結合する原子が二重結合の一部を形成するときにはR₄及びR₅は存在しない）；

L₅は、CR₂及びNからなる群から選択され（但し、R₂が結合する原子が二重結合の一部を形成するときにはR₂は存在しない）；

K₁、K₂及びK₃は、それぞれ独立して、S、CR₃及びNからなる群から選択され（但し、少なくとも一つのK₁、K₂及びK₃はSである）；

QはS、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆-(CR₂₁R₂₂)₁、NR₆-(CR₂₁R₂₂)₁-O及び置換又は非置換の(C₂₋₅)アルキレンからなる群から選択されるか、又はQは存在せず；

Yは、それぞれ置換又は非置換の、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂)ビシクロアリール、及びヘテロ(C₄₋₁₂)ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₁は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の(C₁₋₄)アルキルからなる群から選択され；

それぞれのR₃は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀)アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀)アルキル、(C₃₋₁₂)シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)シクロアルキル、(C₉₋₁₂)ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂)ビシクロアルキル、アリール(C₁₋₁₀)アルキル、ヘテロアリール(C₁₋₅)アルキル、パーハロ(C₁₋₁₀)アルキル、カルボニル(C₁₋₃)アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃)アルキル、スルホニル(C₁₋₃)アルキル、スルフィニル(C₁₋₃)アル

キル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

それぞれの R_2 及び R_4 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_2 が一緒になって置換又は非置換の環の部分を形成し；

それぞれの R_5 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_5 、又は1つの R_2 及び1つの R_5 が、一緒になって置換又は非置換の環の部分を形成し；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

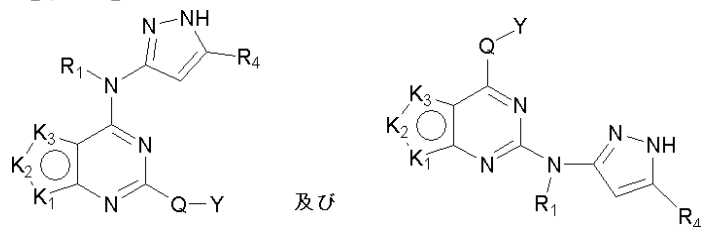
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0115】

更なる実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

【0116】

【化 6】



【 0 1 1 7 】

のうちの一つから構成され、式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K₁、K₂ 及び K₃ は、それぞれ独立して、S、CR₃ 及び N からなる群から選択され（但し、少なくとも一つの K₁、K₂ 及び K₃ は S である）；

Q は S、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆ - (CR_{2 1}R_{2 2})₁、NR₆ - (CR_{2 1}R_{2 2})₁ - O 及び置換又は非置換の (C_{2 - 5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1 - 4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R₃ は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1 - 1 0}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 1 0}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、パーハロ (C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル (C_{1 - 3}) アルキル、アミノ (C_{1 - 1 0}) アルキル、イミノ (C_{1 - 3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1 - 1 0}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 1 0}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、パーハロ (C_{1 - 1 0}) アルキル、カルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルホニル (C_{1 - 3}) アルキル、スルフィニル (C_{1 - 3}) アルキル、アミノ (C_{1 - 1 0}) アルキル、イミノ (C_{1 - 3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4 - 1 2}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1 - 1 0}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) シクロアルキル、(C_{9 - 1 2}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3 - 1 2}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1 - 1 0}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1 - 5}) アルキル、(C_{3 - 1 2}) シクロアルキル (C_{1 - 1 0}) アルキル、ハロ (C_{1 -}

1_0) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

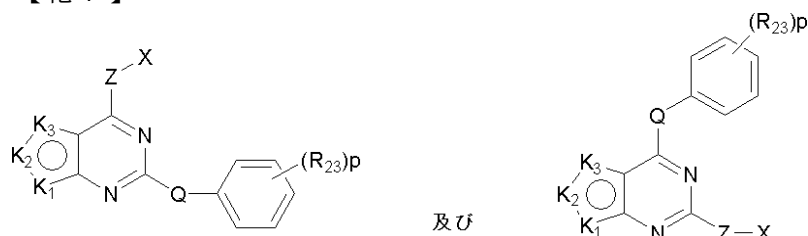
【0118】

なお更なる実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

10

【0119】

【化7】



【0120】

のうちの一つから構成され、式中、

20

l は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

p は 0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、S、 CR_3 及び N からなる群から選択され (但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 は S である)；

Q は S、SO、 SO_2 、O、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

X は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

30

Z は NR_1 、S、SO、 SO_2 及び O からなる群から選択され；

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

40

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、

50

$3 - 12$) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され;

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され; かつ

10

それぞれの R_{23} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_{23} が一緒になって環を形成する。

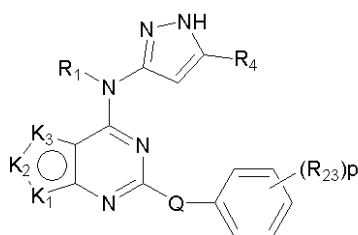
20

【0121】

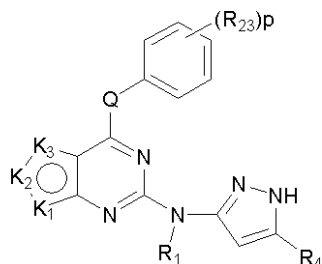
また更なる実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式:

【0122】

【化8】



及び



30

【0123】

のうちの一つから構成され、式中、

l は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され;

p は 0、1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され;

40

K_1 、 K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、S、 CR_3 及び N からなる群から選択され (但し、少なくとも一つの K_1 、 K_2 及び K_3 は S である);

Q は S、SO、 SO_2 、O、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず;

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され;

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、ス

50

ルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択され；かつ

それぞれの R_{23} は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は2つの R_{23} が一緒になって環を形成する。

【0124】

10

20

30

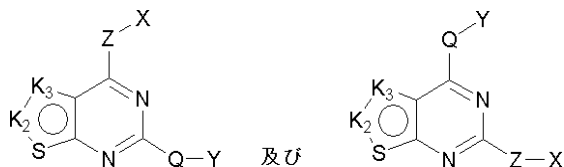
40

50

別の実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

【0125】

【化9】



【0126】

のうち一つから構成され、式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K_2 及び K_3 は、それぞれ独立して、 CR_3 及び N からなる群から選択され；

Q は S、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆ - (CR₂₁R₂₂)₁、NR₆ - (CR₂₁R₂₂)₁ - O 及び置換又は非置換の (C₂₋₅) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

X は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール、及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Z は NR₁、S、SO、SO₂ 及び O からなる群から選択され；

R₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C₁₋₄) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R₃ は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、パーハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R₂₁ 及び R₂₂ は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅) アルキルアミノ、(C₁₋₅

10

20

30

40

50

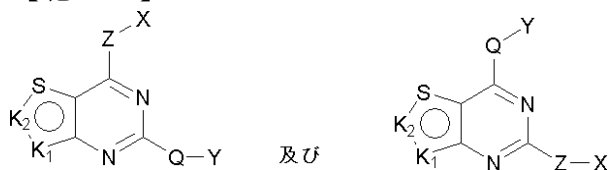
) アルキル、ハロ (C₁₋₅) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル及びアミノ (C₁₋₅) アルキルからなる群から選択される。

【0127】

なお別の実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

【0128】

【化10】



10

【0129】

のうちの一つから構成され、式中、

1 は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K₁ 及び K₂ は、それぞれ独立して、C R₃ 及び N からなる群から選択され；

Q は S、S O、S O₂、O、N R₆、N R₆ - (C R_{2 1} R_{2 2})₁、N R₆ - (C R_{2 1} R_{2 2})₁ - O 及び置換又は非置換の (C₂₋₅) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

X は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Z は N R₁、S、S O、S O₂ 及び O からなる群から選択され；

R₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C₁₋₄) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R₃ は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、パーハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、アミノ (C₁₋₁₀) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄₋₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R₃ が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₆ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリール (C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリール (C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル (C₁₋₁₀) アルキル、ハロ (C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル (C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル (C₁₋₃) アルキル、スルホニル (C₁₋₃) アルキル、スルフィニル (C₁₋₃) アルキル、イミノ (C₁₋₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリール及びヘ

20

30

40

50

テロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

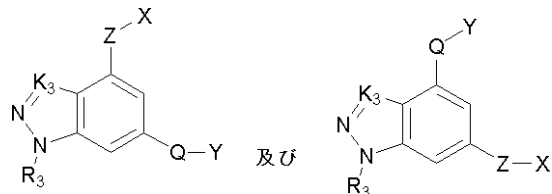
R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0130】

なお別の実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は下記式：

【0131】

【化11】



10

【0132】

のうちの一つから構成され、式中、

l は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

K_3 は、S、 CR_3 及び N からなる群から選択され；

Q は S、SO、 SO_2 、O、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

20

X は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール、及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Z は NR_1 、S、SO、 SO_2 及び O からなる群から選択され；

30

R_1 は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C_{1-4}) アルキルからなる群から選択され；

それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は 2 つの R_3 が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

40

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、

50

10) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-5}) アルキルアミノ、(C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

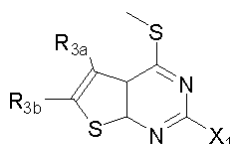
【0133】

この局面の別のものにおいて、本発明は、キナーゼ阻害剤として有用な化合物の製造方法に関する。1つの実施態様において、該方法は：

下記式

【0134】

【化12】

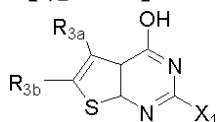


【0135】

を有する化合物を、下記式

【0136】

【化13】



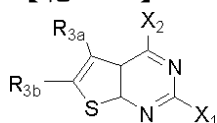
【0137】

を有する第一反応生成物を形成する条件にて処理し；

該第一反応生成物を、下記式

【0138】

【化14】



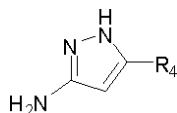
【0139】

から構成される第二反応生成物を形成する条件にて処理し；

該第二反応生成物を、下記式

【0140】

【化15】

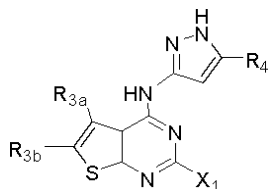


【0141】

から構成される化合物と、下記式

【0142】

【化16】



10

20

30

40

50

【0143】

を有する第三反応生成物を形成する条件にて反応させるステップを含み、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、パーハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール(C_{1-5}) アルキル、パーハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、ハロである。

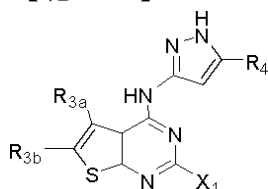
【0144】

別の実施態様では、該方法は：

下記式

【0145】

【化17】



【0146】

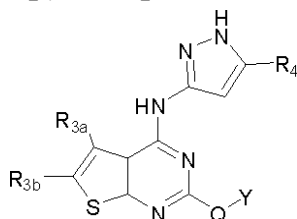
を有する化合物を、下記式

$YQ-B(OH)_2$

から構成される化合物と、下記式

【0147】

【化18】



【0148】

を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させるステップを含み、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

X_1 はハロであり；

Y は、それぞれ置換又は非置換の、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

Q は S 、 SO 、 SO_2 、 O 、 NR_6 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1$ 、 $NR_6 - (CR_{21}R_{22})_1 - O$ 及び置換又は非置換の (C_{2-5}) アルキレンからなる群から選択されるか、又は Q は存在せず；

l は 1、2、3、4 及び 5 からなる群から選択され；

R_6 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

R_{21} 及び R_{22} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-5}) アルキルアミノ、 (C_{1-5}) アルキル、ハロ (C_{1-5}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル及びアミノ (C_{1-5}) アルキルからなる群から選択される。

【0149】

なお別の実施態様において、該方法は：

下記式

【0150】

10

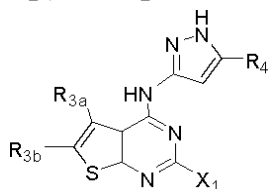
20

30

40

50

【化 19】

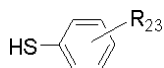


【0151】

を有する化合物を、下記式

【0152】

【化 20】

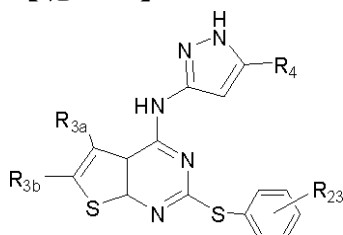


【0153】

から構成される化合物と、下記式

【0154】

【化 21】



【0155】

を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させるステップを含み、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R₂₃ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルア

10

20

30

40

50

ミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、ハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル (C₁ - 5) アルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₉ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、ヘテロ (C₈ - 12) ビシクロアリール (C₁ - 5) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

10

X₁ はハロである。

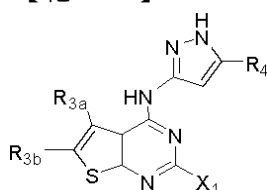
【0156】

また別の実施態様において、該方法は；

下記式

【0157】

【化22】



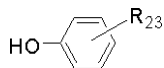
20

【0158】

を有する化合物を、下記式

【0159】

【化23】



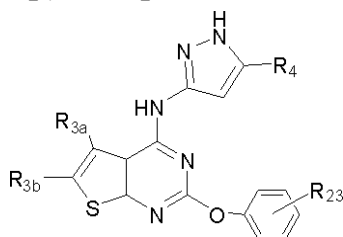
【0160】

から構成される化合物と、下記式

30

【0161】

【化24】



【0162】

を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させるステップを含み、式中、

40

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、パーハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシク

50

ロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；

R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

X_1 はハロである。

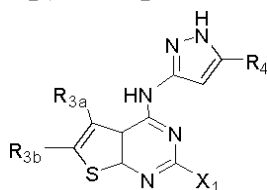
【0163】

更なる実施態様において、該方法は：

下記式

【0164】

【化25】

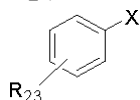


【0165】

を有する化合物を、下記式

【0166】

【化26】

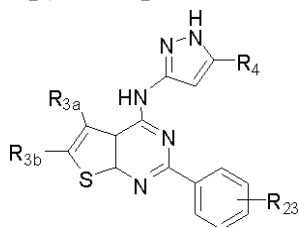


【0167】

から構成される化合物と、下記式

【0168】

【化 27】



【0169】

を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させるステップを含み、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール(C_{1-5}) アルキル、パーハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール(C_{1-5}) アルキル、パーハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、オキシ、ヒドロキシ、カルボニルオキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、オキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ(C_{1-10}) アルキル、カルボニル(C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル(C_{1-3}) アルキル、スルホニル(C_{1-3}) アルキル、スルフィニル(C_{1-3}) アルキル、アミノ(C_{1-10}) アルキル、イミノ(C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル(C_{1-5}) アルキル、アリーール(C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール(C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリーール(C_{1-5}) アルキル、ヘテロ(C_{8-12}) ビシクロアリーール(C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ(C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ(C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択され；かつ

X_1 はハロである。

【0170】

なお更なる実施態様において、該方法は：

下記式

10

20

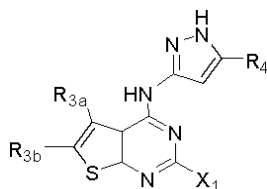
30

40

50

【 0 1 7 1 】

【 化 2 8 】



【 0 1 7 2 】

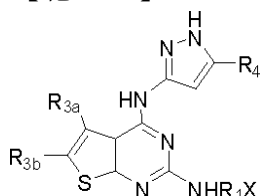
を有する化合物を、下記式

NHR₁X

から構成される化合物と、下記式

【 0 1 7 3 】

【 化 2 9 】



【 0 1 7 4 】

を有する反応生成物を形成する条件にて、反応させるステップを含み、式中、

R₁ は、水素、インビボで水素に変換可能な置換基、及び置換又は非置換の (C₁ - 4) アルキルからなる群から選択され；

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、パーハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール (C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール (C₁ - 5) アルキル、パーハロ (C₁ - 10) アルキル、カルボニル (C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル (C₁ - 3) アルキル、スルホニル (C₁ - 3) アルキル、スルフィニル (C₁ - 3) アルキル、アミノ (C₁ - 10) アルキル、イミノ (C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；

X は、それぞれ置換又は非置換の、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ (C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール、及びヘテロ (C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

X₁ はハロである。

10

20

30

40

50

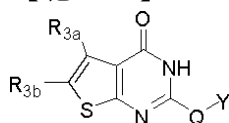
【0175】

また更なる実施態様においては、該方法は：

下記式

【0176】

【化30】



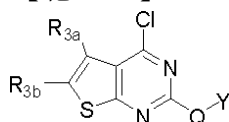
【0177】

から構成される化合物を、下記式

10

【0178】

【化31】



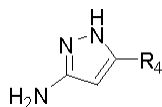
【0179】

から構成される第一反応生成物を形成する条件にて処理し；かつ

該第一反応生成物を、下記式

【0180】

【化32】



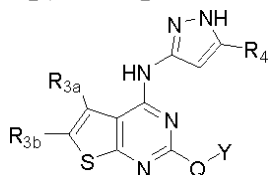
20

【0181】

から構成される化合物と、下記式

【0182】

【化33】



30

【0183】

を有する第二反応生成物を形成する条件で反応させるステップを含み、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - C₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、(C₉ - C₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - C₁₀) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - C₅) アルキル、パーハロ(C₁ - C₁₀) アルキル、カルボニル(C₁ - C₃) アルキル、チオカルボニル(C₁ - C₃) アルキル、スルホニル(C₁ - C₃) アルキル、スルフィニル(C₁ - C₃) アルキル、アミノ(C₁ - C₁₀) アルキル、イミノ(C₁ - C₃) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - C₁₂) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - C₁₂) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

40

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - C₁₀) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - C₁₀) アルキル、(C₃ - C₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - C₁₂) シクロアルキル

50

、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリーール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーール(C₁₋₅) アルキル、パーハロ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃) アルキル、スルホニル(C₁₋₃) アルキル、スルフィニル(C₁₋₃) アルキル、アミノ(C₁₋₁₀) アルキル、イミノ(C₁₋₃) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

Yは、それぞれ置換又は非置換の、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーール、及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリーールからなる群から選択され；

QはS、SO、SO₂、O、NR₆、NR₆-(CR₂₁R₂₂)₁、NR₆-(CR₂₁R₂₂)₁-O及び置換又は非置換の(C₂₋₅) アルキレンからなる群から選択されるか、又はQは存在せず；

lは1, 2, 3, 4, 及び5からなる群から選択され；

R₆は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁₋₁₀) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) シクロアルキル、(C₉₋₁₂) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃₋₁₂) ビシクロアルキル、アリーール(C₁₋₁₀) アルキル、ヘテロアリーール(C₁₋₅) アルキル、(C₃₋₁₂) シクロアルキル(C₁₋₁₀) アルキル、ハロ(C₁₋₁₀) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル、チオカルボニル(C₁₋₃) アルキル、スルホニル(C₁₋₃) アルキル、スルフィニル(C₁₋₃) アルキル、イミノ(C₁₋₃) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C₉₋₁₂) ビシクロアリーール及びヘテロ(C₄₋₁₂) ビシクロアリーールからなる群から選択され；かつ

R₂₁及びR₂₂は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボニル、アミノ、(C₁₋₅) アルキルアミノ、(C₁₋₅) アルキル、ハロ(C₁₋₅) アルキル、カルボニル(C₁₋₃) アルキル及びアミノ(C₁₋₅) アルキルからなる群から選択される。

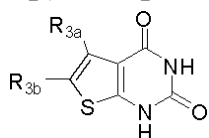
【0184】

別の実施態様において、該方法は：

下記式

【0185】

【化34】

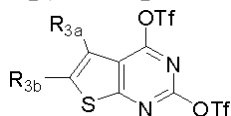


【0186】

から構成される化合物を、下記式

【0187】

【化35】



【0188】

から構成される第一反応生成物を形成する条件にて処理し；かつ

該第一反応生成物を、下記式

【0189】

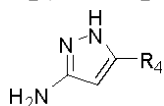
10

20

30

40

【化 3 6】

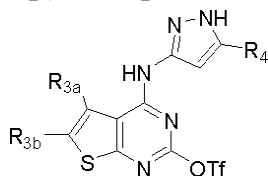


【0190】

から構成される化合物と、下記式

【0191】

【化 3 7】



10

【0192】

を有する第二反応生成物が形成される条件にて反応させるステップを含み、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；かつ

20

R₄ は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C₁ - 10) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C₁ - 10) アルキル、(C₃ - 12) シクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) シクロアルキル、(C₉ - 12) ビシクロアルキル、ヘテロ(C₃ - 12) ビシクロアルキル、アリール(C₁ - 10) アルキル、ヘテロアリール(C₁ - 5) アルキル、パーハロ(C₁ - 10) アルキル、カルボニル(C₁ - 3) アルキル、チオカルボニル(C₁ - 3) アルキル、スルホニル(C₁ - 3) アルキル、スルフィニル(C₁ - 3) アルキル、アミノ(C₁ - 10) アルキル、イミノ(C₁ - 3) アルキル、アリール、ヘテロアリール、(C₉ - 12) ビシクロアリール及びヘテロ(C₄ - 12) ビシクロアリールからなる群から選択される。

30

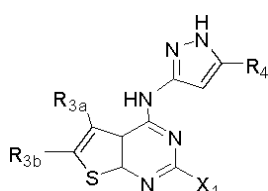
【0193】

この局面のなお別のものにおいて、本発明は、キナーゼ阻害剤の製造において有用な中間体に関する。1つの実施態様において、該中間体は、下記式

40

【0194】

【化 3 8】



【0195】

から構成され、式中、

50

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

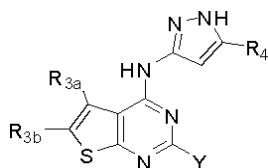
X_1 はハロである。

【0196】

別の実施態様において、該中間体は、下記式

【0197】

【化39】



【0198】

から構成され、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、 (C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；

10) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) ビシクロアルキル、アリール ($C_1 - 10$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、パーハロ ($C_1 - 10$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ ($C_1 - 10$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_9 - 12$) ビシクロアリール及びヘテロ ($C_4 - 12$) ビシクロアリールからなる群から選択され；かつ

Yは、それぞれ置換又は非置換の、($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_9 - 12$) ビシクロアリール、及びヘテロ ($C_4 - 12$) ビシクロアリールからなる群から選択される。

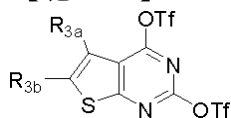
10

【0199】

更に別の実施態様において、該中間体は、下記式

【0200】

【化40】



【0201】

から構成され、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、($C_1 - 10$) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、($C_1 - 10$) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) ビシクロアルキル、アリール ($C_1 - 10$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$) アルキル、パーハロ ($C_1 - 10$) アルキル、カルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、チオカルボニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルホニル ($C_1 - 3$) アルキル、スルフィニル ($C_1 - 3$) アルキル、アミノ ($C_1 - 10$) アルキル、イミノ ($C_1 - 3$) アルキル、アリール、ヘテロアリール、($C_9 - 12$) ビシクロアリール及びヘテロ ($C_4 - 12$) ビシクロアリールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成する。

20

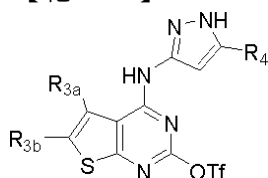
30

【0202】

また別の実施態様において、該中間体は、下記式

【0203】

【化41】



【0204】

から構成され、式中、

R_{3a} 及び R_{3b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、($C_1 - 10$) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、($C_1 - 10$) アルキル、($C_3 - 12$) シクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) シクロアルキル、($C_9 - 12$) ビシクロアルキル、ヘテロ ($C_3 - 12$) ビシクロアルキル、アリール ($C_1 - 10$) アルキル、ヘテロアリール ($C_1 - 5$)

40

50

アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{3a} と R_{3b} が一緒になって置換又は非置換の環を形成し；かつ

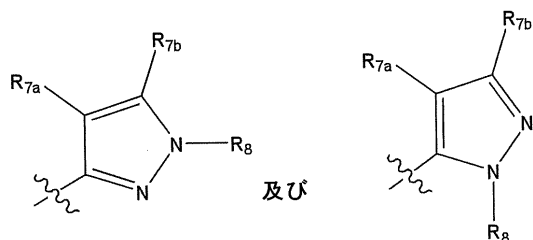
R_4 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択される。

【0205】

上記の各実施態様及び変形の1つの変形において、Xは下記式：

【0206】

【化42】



【0207】

からなる群から選択され、式中、

R_{7a} 及び R_{7b} は、それぞれ独立して、それぞれ非置換又は置換の、水素、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、及びアリーールからなる群から選択されるか、又は R_{7a} と R_{7b} が一緒になって非置換又は置換の環を形成し；かつ

R_8 は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、パーハロ (C_{1-10}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択される。

【0208】

上記の実施態様及び変形の1つの特定の変形において、 R_{7a} 及び R_{7b} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OCH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHBoc$ 、

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びフェニルからなる群から選択される。

【0209】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの別の変形において、Xは、それぞれ置換又は非置換の、ピラゾリル及びインダゾリルからなる群から選択される。

【0210】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、Yは、それぞれ非置換又は置換の、フェニル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピペリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノリニル及びテトラヒドロイソキノリニルからなる群から選択される。

10

【0211】

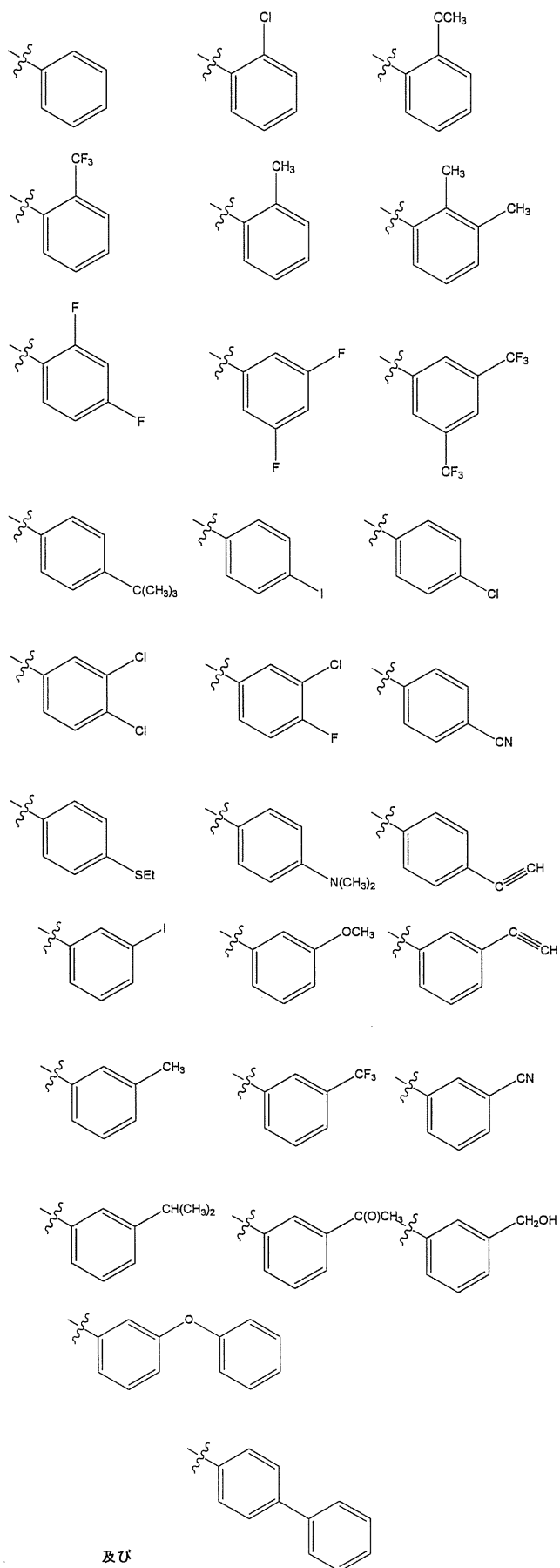
上記の実施態様及び変形のそれぞれのなお更なる変形において、Yは、非置換のフェニル、又は、それぞれ非置換又は置換の、ハロ、シアノ、アミノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルカルボキシ、アルキルスルフィニル、アリール及びアリールオキシからなる群から選択される1個以上の置換基により置換されたフェニルである。

【0212】

上記の実施態様及び変形のそれぞれのまた更なる変形において、Yは下記式：

【0213】

【化 4 3】



10

20

30

40

50

【0 2 1 4】

からなる群から選択される。

上記の実施態様及び変形のそれぞれの別の變形において、Yは下記式：

【化 4 4】



からなる群から選択される。

30

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更に別の変形において、Yは、それぞれ非置換又は置換の、カルボキシアミノアリール、カルボキシアミノヘテロアリール、アミノカルボキシアリール、アミノカルボキシヘテロアリール、スルフィニルアミノアリール(sulfinylaminoaryl)、スルフィニルアミノヘテロアリール、アミノスルフィニルアリール及びアミノスルフィニルヘテロアリールからなる群から選択される。

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更に別の変形において、Yは、それぞれ非置換又は置換の、アミノ、アルキルアミノ、アルキル、アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、シクロアルキルオキシ及びヘテロシクロアルキルオキシからなる群から選択された置換基により置換されている。

40

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、Yは、それぞれ置換又は非置換の、アセトアミドフェニル及びシクロプロピルカルボキシアミノフェニルからなる群から選択される。

上記の実施態様及び変形のそれぞれのなお更なる変形において、QはS、SO、SO₂、O及びNR₆からなる群から選択されるか、又はQは存在しない。別の変形において、QはSである。上記の実施態様及び変形のそれぞれの更に別の変形において、QはNである。上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、Oは存在しない。

50

【0222】

上記の実施態様及び変形のそれぞれのまた更なる変形において、 R_1 はH及び置換又は非置換の C_{1-4} アルキルからなる群から選択される。

【0223】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの別の変形において、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 及び L_5 の少なくとも1つは NR_6 である。上記の実施態様及び変形のそれぞれの更に別の変形において、 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 及び L_5 の少なくとも2つは NR_6 である。上記の実施態様及び変形のそれぞれの更に別の変形において、 L_3 及び L_4 は NR_6 である。

【0224】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、それぞれの R_3 は、独立して、それぞれ非置換又は置換の、水素、ハロ、アミノ、アミノカルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキルアルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルからなる群から選択される。同様に、上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、それぞれの R_{3a} 、 R_{3b} 及び R_{3c} は、独立して、それぞれ非置換又は置換の、水素、ハロ、アミノ、アミノカルボキシ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、シクロアルキルアルキル及びヘテロシクロアルキルアルキルからなる群から選択される。

10

【0225】

上記の実施態様及び変形のそれぞれのなお更なる変形において、2つの R_5 は一緒になって、置換又は非置換の環の部分形成する (from)。

20

【0226】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの別の変形において、 R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、シアノ、アルコキシ、アミノ、イミノ、スルホニル、カルボニル、(C_{1-6}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル及びヘテロアリールからなる群から選択される。上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、 R_2 は $-CO-NR_{12}R_{13}$ であり、ここで R_{12} 及び R_{13} は、それぞれ独立して、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

30

【0227】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更に別の変形において、 R_{23} は $-NH-CO-R_{14}$ であり、ここで R_{14} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル

40

50

、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0228】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、 R_{23} は $-NH-SO_2-R_{20}$ であり、ここで R_{20} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0229】

上記の実施態様及び変形のそれぞれのな別の変形において、 R_{23} は $-SO-R_{15}$ であり、ここで R_{15} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0230】

上記の実施態様及び変形のそれぞれのまた別の変形において、 R_{23} は $-SO_2-R_{16}$ であり、ここで R_{16} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、カルボニル、アミノ、(C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、(C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{9-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリール (C_{1-5}) アルキル、(C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、(C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、(C_{9-12}) ビシクロアリール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリールからなる群から選択される。

【0231】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、 R_{23} は $-SO_2-NHR_{18}$ であり、ここで R_{18} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択される。

10

【0232】

上記の実施態様及び変形のそれぞれのな別の変形において、 R_{23} は $-CH_2-NHR_{19}$ であり、ここで R_{19} は、それぞれ置換又は非置換の、水素、ニトロ、チオ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、カルボニル、アミノ、 (C_{1-10}) アルキルアミノ、スルホンアミド、イミノ、スルホニル、スルフィニル、 (C_{1-10}) アルキル、ハロ (C_{1-10}) アルキル、カルボニル (C_{1-3}) アルキル、チオカルボニル (C_{1-3}) アルキル、スルホニル (C_{1-3}) アルキル、スルフィニル (C_{1-3}) アルキル、アミノ (C_{1-10}) アルキル、イミノ (C_{1-3}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル (C_{1-5}) アルキル、アリーール (C_{1-10}) アルキル、ヘテロアリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、ヘテロ (C_{8-12}) ビシクロアリーール (C_{1-5}) アルキル、 (C_{3-12}) シクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) シクロアルキル、 (C_{9-12}) ビシクロアルキル、ヘテロ (C_{3-12}) ビシクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 (C_{9-12}) ビシクロアリーール及びヘテロ (C_{4-12}) ビシクロアリーールからなる群から選択される。

20

【0233】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの更なる変形において、 R_{23} は、それぞれ置換又は非置換の、 $-NH-C(O)H$ 、 $-NH-CO-$ シクロプロピル、 $-NH-SO_2-CH_3$ 、 $-NH-SO_2-CH_2CH_3$ 、 $-CO-NH-CH_2CH_3$ 、 $-SO_2-NH-CH_3$ 、 $-SO_2-NH-CH_2CH_3$ 、 $-SO_2-NH-$ シクロプロピル、 $-SO_2-CH_3$ 及び $-SO_2-CH_2CH_3$ からなる群から選択される。

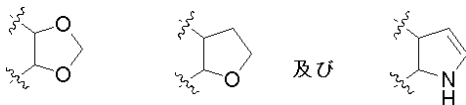
30

【0234】

上記の実施態様及び変形のそれぞれの別の変形において、2つの R_{23} が一緒になって、下記式：

【0235】

【化45】



40

【0236】

からなる群から選択される環を形成する。

【0237】

本発明のキナーゼ阻害剤の特定例としては、

2-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン；

N-(4-(6-メチル-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)チ

50

エノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキシアミド;

2-(1-(エチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン;

2-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(エチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン;

〔2-(3-エタンスルホニル-フェニル)-チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル〕-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン;

〔2-(1-エタンスルホニル-1H-インドール-6-イル)-チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル〕-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン;

2-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-アミン;及び

N-(4-(6-メチル-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキシアミドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0238】

本発明の化合物は、医薬上許容されるその塩、生物学的に加水分解可能なそのエステル、生物学的に加水分解可能なそのアミド、生物学的に加水分解可能なそのカルバマート、その溶媒和物、その水和物又はそのプロドラッグの形態であってもよいことに留意する。例えば、該化合物は、場合により、インビボで水素などの異なる置換基に変換可能な置換基を含んでいてもよい。

【0239】

本発明の化合物は、場合によって、その活性状態において、全て又は大部分がエノール互変異性体であってもよいことを更に留意する。当該化合物は、立体異性体の混合物で存在するか、又は単一の立体異性体から構成され得ることに、更に留意する。

【0240】

本発明は、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物を有効成分として含む医薬組成物もまた提供する。更に、該組成物は経口投与に適する固体又は液体の製剤であり得る。更なる変形において、該医薬組成物は錠剤であり得る。更に別の変形において、該医薬組成物は非経口投与に適する液体製剤であり得る。

【0241】

1つの実施態様において、上記のいずれか1つの実施態様及び変形に記載の化合物を含む医薬組成物が提供され、該組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リボソーム、吸入、腔内、眼内、局所送達(例えば、カテーテル又はステントによる)、皮下、脂肪内、関節内及びくも膜下腔内からなる群から選択される経路による投与に適する。

【0242】

本発明はまた、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物、並びに、該化合物を投与すべき疾患状態の表示、該化合物の保存情報、投薬情報、及び該化合物を投与する方法に関する指示からなる群から選択される1個以上の形態の情報を含む説明書を含む、キットを提供する。1つの変形において、キットは複数回投与形態で化合物又は組成物を含む。

【0243】

他の実施態様において、本発明は、上記実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物、及び包装材料を含む製品を提供する。1つの変形において、包装材料は、化合物又は組成物を収容するための容器を含む。該容器は、化合物又は組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報、及び/又は化合物又は組成物を投与する方法に関する指示を表示するラベルを含んでもよい。上記実施態様及び変形に関して、製品は、複数回投与形

態で化合物又は組成物を含んでいてもよい。

【0244】

別の実施態様において、本発明は、上記の実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物を対象に投与する治療法を提供する。

【0245】

更に別の実施態様において、本発明は、上記の実施態様及び変形のいずれか1つの化合物又は組成物をキナーゼに接触させることを含む、キナーゼの阻害方法を提供する。

【0246】

更に他の実施態様において、上記実施態様及び変形のいずれか1つに記載の化合物又は組成物を、インビボでキナーゼを阻害するために、対象内に存在させることを含む、キナーゼの阻害方法が提供される。

10

【0247】

本発明はまた、インビボで第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与することを含み、ここで第二の化合物がインビボでキナーゼを阻害し、第二の化合物が上記実施態様及び変形のいずれか1つに記載の化合物である、キナーゼの阻害方法が提供される。

【0248】

更に別の実施態様において、上記実施態様及び変形のいずれか1つに記載の化合物又は組成物を、疾患状態に対して治療有効量で対象内に存在させることを含む、疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する、疾患状態の予防又は治療の方法が提供される。

20

【0249】

本発明はまた、疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態の予防又は治療の方法であって、インビボで上記実施態様及び変形のいずれか1つに記載の第二の化合物に変換される第一の化合物を対象に投与することを含み、ここで第二の化合物が、疾患状態に対して治療有効量で対象内に存在する、方法を提供する。

【0250】

更に、疾患状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する疾患状態の予防又は治療の方法であって、上記実施態様及び変形のいずれか1つに記載された化合物又は組成物を投与することを含み、ここで該化合物又は組成物は、疾患状態に対して治療有効量で対象内に存在する、方法が提供される。

30

【0251】

上記の実施態様及び変形のそれぞれにおいて、キナーゼはAuroraキナーゼであってもよい。上記の実施態様及び変形のそれぞれの特定の変形において、キナーゼはAurora-Bキナーゼである。

【0252】

別の実施態様において、治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の本発明の化合物又は組成物の投与を含む、癌の治療方法が提供される。1つの実施態様において、癌は、扁平上皮癌、星状細胞腫、カボジ肉腫、グリア芽腫、非小細胞肺癌、膀胱癌、頭頸部癌、メラノーマ、卵巣癌、前立腺癌、乳癌、小細胞肺癌、グリオーマ、結腸直腸癌、泌尿生殖器癌、消化管癌、甲状腺癌及び皮膚癌からなる群から選択される。

40

【0253】

別の実施態様において、治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の本発明の化合物又は組成物の投与を含む、炎症、炎症性腸疾患、乾癬又は移植片拒絶反応の治療方法が提供される。

【0254】

別の実施態様において、予防又は治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つに記載の化合物又は組成物の投与を含む、筋萎縮性側索硬化症、大脳皮質基底核変性症、ダウン症候群、ハンチントン病、パーキンソン病、脳炎後パーキンソニズム (postencephalic parkinsonism)、進行性核上麻痺、ピック病、ニーマンピック病、発作、頭部外傷及び他の慢性神経変性疾患、

50

双極性疾患、情動障害、うつ病、統合失調症、認知障害、脱毛及び避妊薬の投与に対する予防又は治療の方法が提供される。

【0255】

更に別の実施態様において、予防及び／又は治療を必要とするヒトを含む哺乳動物に、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つに記載の化合物又は組成物を投与することを含む、軽度認知障害、加齢に伴う記憶障害、加齢に関連する認知低下、非認知症性認知障害、軽度認知低下、軽度神経認知低下、高齢期の健忘症、記憶障害及び認知障害並びに男性型脱毛症の予防又は治療の方法が提供される。

【0256】

更なる実施態様において、予防又は治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つに記載の化合物又は組成物を投与を含む、認知症関連疾患、アルツハイマー病及びキナーゼ関連の状態に対する予防又は治療の方法が提供される。1つの特定の変形において、認知症関連疾患は、パーキンソン型前頭側頭型認知症、グアム島のパーキンソン認知症複合、H I V 認知症、神経原線維変化病理に関連する疾患 (d i s e a s e s w i t h a s s o c i a t e d n e u r o f i b r i l l a r t a n g l e p a t h o l o g i e s)、前認知症状態、血管性認知症、レヴィー小体型認知症、前頭側頭型認知症及び拳闘家認知症 (d e m e n t i a p u g i l i s t i c a) からなる群から選択される。

【0257】

別の実施態様において、治療を必要とする哺乳動物種への、治療有効量の上記実施態様のいずれか1つに記載の化合物又は組成物の投与を含む、関節炎の治療方法が提供される。

【0258】

キナーゼ阻害剤の塩、水和物及びプロドラッグ

本発明の化合物は、塩、水和物及びインビボで本発明の化合物に変換されるプロドラッグの形で存在し、また場合によってこれらの形で投与されてもよいことを認識すべきである。例えば本発明の化合物を、当該分野で周知の手順に従い、種々の有機及び無機の酸及び塩基から誘導されるそれらの医薬上許容される塩の形態に変換し、またその形態で使用することは、本発明の範囲内にある。

【0259】

本発明の化合物が遊離塩基型を有する場合、遊離塩基型の該化合物を、医薬上許容される無機酸又は有機酸、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩といったハロゲン化水素酸塩；他の無機酸及びその対応する塩、例えば硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等；並びにアルキルスルホナート及びモノアリアルスルホナート、例えばエタンスルホナート、トルエンスルホナート及びベンゼンスルホナート；並びに他の有機酸及びその対応する塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、琥珀酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩及びアスコルビン酸塩と反応させることにより、該化合物は、医薬上許容される酸付加塩として製造できる。本発明の更なる酸付加塩としては、アジパート、アルギナート (a l g i n a t e)、アルジナート (a r g i n a t e)、アスパルタート、ビスルファート、ビスルフィット、プロミド、ブチラート、カンホラート、カンファースルホナート、カプリラート、クロリド、クロロベンゾアート、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコナート、リン酸二水素塩、ジニトロベンゾアート、ドデシル硫酸塩、フマラート、ガラクトアル酸塩 (g a l a c t e r a t e) (粘液酸由来)、ガラクトツロン酸塩、グルコヘプタノアート (g l u c o h e p t a o a t e)、グルコナート、グルタマート、グリセロリン酸塩、ヘミスクシナート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ヨウ化物、イセチオン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マロナート、マンデラート、メタリン酸塩、メタンスルホナート、メチルベンゾアート、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホナート、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレアート、パモアート (p a m o a t e)、ペクチナート、パースルファート、フェニルアセ

タート、3-フェニルプロピオナート、リン酸塩、ホスホン酸塩及びフタル酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。典型的には、これらの遊離塩基型は、それらの各塩型とは極性溶媒中の溶解度等の物性において幾分異なるが、この点を除けば、該塩は、本発明の目的についてそれらの各遊離塩基型と同等であることを認識すべきである。

【0260】

本発明の化合物が遊離酸型を有する場合、この遊離酸型の化合物を、医薬上許容される無機塩基又は有機塩基と反応させることにより、医薬上許容される塩基付加塩を製造できる。このような塩基の例は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム及び水酸化リチウムといったアルカリ金属水酸化物；水酸化バリウム及び水酸化カルシウムといったアルカリ土類金属水酸化物；アルカリ金属アルコキシド、例えばカリウムエタノレート及びナトリウムプロパノレート；並びに水酸化アンモニウム、ピペリジン、ジエタノールアミン及びN-メチルグルタミンといった様々な有機塩基である。また、本発明の化合物のアルミニウム塩も含まれる。本発明の更なる塩基塩としては：銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン（III）、マンガン（II）、カリウム、ナトリウム及び亜鉛の塩が挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基塩としては、一級、二級及び三級アミンの塩、天然産の置換アミンを含む置換アミンの塩、環状アミンの塩及び塩基性イオン交換樹脂の塩、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N、N'-ジベンジルエチレンジアミン（ベンザチン）、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン（hydrabamine）、イソプロピルアミン、リドカイン、リジン、メグルミン（meglumine）、N-メチル-D-グルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトリス-（ヒドロキシメチル）-メチルアミン（トロメタミン）の塩が挙げられるが、これらに限定されない。典型的には、これらの遊離酸型は、それらの各塩型とは極性溶媒中の溶解度等の物性において幾分異なるが、この点を除けば、該塩は、本発明の目的のために、それらの各遊離酸型と同等であることを認識すべきである。

【0261】

塩基性窒素含有基を含む本発明の化合物は、(C₁₋₄)アルキルハロゲン化物、例えばメチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；ジ(C₁₋₄)アルキル硫酸塩、例えばジメチル硫酸塩、ジエチル硫酸塩及びジアミル硫酸塩；(C₁₀₋₁₈)アルキルハロゲン化物、例えばデシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリの塩化物、臭化物及びヨウ化物；並びにアリール(C₁₋₄)アルキルハロゲン化物、例えば塩化ベンジル及び臭化フェネチルといった薬剤で四級化され得る。このような塩により、本発明の水溶性化合物及び油溶性化合物双方の製造が可能となる。

【0262】

本発明の化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法で製造できる。例えばN-オキシドは、適切な不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素）中、約0℃で、酸化剤（例えば、トリフルオロ過酢酸、パーマレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタクロロパーオキシ安息香酸等）で、非酸化型の該化合物を処理することにより、製造できる。或いは、該化合物のN-オキシドは、適切な出発物質のN-オキシドから製造できる。

【0263】

本発明の化合物のプロドラッグ誘導体は、本発明の化合物の置換基を変更することによって製造でき、これらは後にインビボで異なる置換基に変換される。多くの例においては、該プロドラッグ自体もまた本発明の一連の化合物の範囲内に入ることに注意すべきである。例えば、プロドラッグは、化合物を、カルバミル化剤（例えば、1,1-アシルオキシアルキルカルボノクロリダート、パラ-ニトロフェニルカルボナート等）又はアシル化

剤と反応させることにより製造できる。プロドラッグ製造方法の更なる例は、Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985に記載されている。

【0264】

本発明の化合物の保護された誘導体もまた製造できる。保護基の生成及びそれらの除去に適用できる技術の例は、T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見出すことができる。

【0265】

本発明の化合物はまた、溶媒和物（例えば、水和物）として、本発明のプロセスの間に簡便に製造又は形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン（dioxin）、テトラヒドロフラン又はメタノールといった有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶化することにより簡便に製造できる。

【0266】

本明細書中で使用する「医薬上許容される塩」とは、特に該塩が、該化合物の遊離型又は該化合物の異なる塩型と比較して改善された薬物動態学的諸特性を該化合物に付与する場合、その塩の形態で使用される本発明の任意の化合物を包含することを意図する。この医薬上許容される塩型はまた、以前は有していなかった望ましい薬物動態学的特性を、該化合物に初めに付与することも可能であり、そして身体内における治療活性に対して該化合物の薬力学に正の影響を与える可能性さえもある。好ましく影響され得る薬物動態学的特性の例は、該化合物が細胞膜を横切って輸送される様式であり、これは結果的に該化合物の吸収、分布、生体内変換及び排出に、直接的かつ正の影響を与える可能性がある。医薬組成物の投与経路は重要であり、また様々な解剖学的、生理学的及び病理学的因子が、バイオアベイラビリティに決定的な影響を与える可能性があるものの、該化合物の溶解度は通常、使用された化合物の特定の塩型の特性に依存する。当業者は、この化合物の水溶液が、治療される対象の身体内への該化合物の最も迅速な吸収をもたらし、一方で脂質溶液及び懸濁液、並びに固体投与形態が、該化合物のあまり迅速でない吸収をもたらすことを理解するであろう。

【0267】

キナーゼ阻害剤の製造

本発明の化合物を合成するために、種々の方法が開発され得る。これらの化合物を合成するための代表的な方法を実施例において提供する。しかしながら、本発明の化合物は、他の者が考案し得る他の合成経路によって合成することもまた可能であることに留意する。

【0268】

一定の本発明の化合物が、特定の立体化学を該化合物に付与する他の原子と結合した原子（例えば、キラル中心）を有することは容易に認識されよう。本発明の化合物の合成は、異なる立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー）の混合物の生成をもたらし得ることを認識すべきである。特定の立体化学が指定されていない限り、化合物の列挙は、異なる可能な全ての立体異性体を包含することを意図している。

【0269】

異なる立体異性体の混合物を分離する様々な方法が、当分野において公知である。例えば、ある化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤（resolving agent）と反応させて、一対のジアステレオマー化合物を製造することができる。次いで、光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために該ジアステレオマーを分離することができる。解離可能な錯体を利用して、エナンチオマーの分割を行うことも可能である（例えば、結晶性のジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは、十分に異なる物性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性等）を典型的に有しており、従ってこれらの非類似性を利用して、容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、クロマトグラフィー

によって、又は溶解度の違いに基づく分離／分割技術により典型的に分離できる。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに利用できる技術のより詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見られる。

【0270】

キナーゼ阻害剤を含む組成物

本発明のキナーゼ阻害剤と組み合わせて、多種多様な組成物及び投与方法が利用できる。このような組成物は、本発明のキナーゼ阻害剤に加えて、従来の医薬上の賦形剤及び他の従来の医薬的に不活性な薬剤を含むことができる。更に、該組成物は、本発明のキナーゼ阻害剤に加えて、活性な薬剤を含み得る。これら追加の活性薬剤は、本発明の更なる化合物及び／又は1種以上の他の医薬的に活性な薬剤を含み得る。

10

【0271】

該組成物は、気体、液体、半液体又は固体状であり得、使用するその投与経路に適した方法で処方され得る。経口投与には典型的に、カプセル剤及び錠剤が用いられる。非経口投与には、本明細書中に記載されるように調製した凍結乾燥粉末の再構成が、典型的に用いられる。

【0272】

本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内、リボソーム、吸入、膣内、眼内、局所送達（例えば、カテーテル若しくはステントによる）、皮下、脂肪内、関節内又はくも膜下腔内で、投与又は同時投与することができる。本発明の化合物及び／又は組成物は、徐放性の投与形態で投与又は同時投与することも可能である。

20

【0273】

該キナーゼ阻害剤及びこれらを含む組成物は、任意の従来の投与形態で、投与又は同時投与することが可能である。本発明の文脈における同時投与とは、改善された臨床的結果を達成するための協調治療の過程において、そのうちの1つとしてキナーゼ阻害剤を含む1より多い治療薬を投与することを意味することを意図する。このような同時投与はまた、同一の広がりを持ち得る、即ち重複する時間中に行われてもよい。

【0274】

非経口、皮内、皮下又は局所適用のために使用する溶液又は懸濁液は、必要に応じて1種以上の以下の成分を含んでもよい：注射用の水、生理食塩溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒のような無菌希釈剤；ベンジルアルコール及びメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸及び亜硫酸水素ナトリウムのような抗酸化物質；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）のようなキレート剤；酢酸、クエン酸及びリン酸のような緩衝液；塩化ナトリウム又はデキストロースのような張度調節用の薬剤、並びにアルカリ若しくは酸性化剤又は炭酸塩、重炭酸塩、リン酸塩、塩酸、並びに酢酸及びクエン酸などの有機酸のような緩衝液といった、組成物の酸性度又はアルカリ性を調整するための薬剤。非経口製剤は、場合によって、ガラス、プラスチック又は他の適切な材料製の、アンプル、使い捨て用シリンジ又は単回若しくは複数回投与バイアルに封入してもよい。

30

40

【0275】

本発明のキナーゼ阻害剤が不十分な溶解度を示す場合には、該化合物を可溶化させる方法が用いられ得る。このような方法は、当業者にとっては公知であり、ジメチルスルホキシド（DMSO）のような共溶媒の使用、TWEENのような界面活性剤の使用又は重炭酸ナトリウム水溶液への溶解が挙げられるが、これらに限定されない。該化合物の誘導体、例えば該化合物のプロドラッグを、有効な医薬組成物の処方の際して使用することも可能である。

【0276】

本発明のキナーゼ阻害剤を、ある組成物に混合するか添加すると、溶液、懸濁液、エマ

50

ルション等が形成され得る。得られた組成物の形態は、意図した投与様式及び選択した担体又はビヒクルにおける該化合物の溶解度を含む、多数の要素に依存するであろう。治療される疾患を改善するために必要な有効濃度は、経験的に決定され得る。

【0277】

本発明の組成物は、ヒト及び動物に投与するために、適量の該化合物、特にその医薬上許容される塩、好ましくはナトリウム塩、を含む単位投与形態、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤、顆粒剤、無菌非経口溶液若しくは懸濁液及び経口溶液若しくは懸濁液、並びに油-水エマルションとして与えられてもよい。医薬上治療上活性な化合物及びその誘導体は、典型的に単位投与形態又は複数回投与形態で処方され、そして投与される。本明細書中で使用されるとき、単位投与形態は、ヒト及び動物対象に適しかつ当分野において公知であるように別々に包装された、物理的に別個の単位をいう。各単位用量は、必要な医薬上の担体、ビヒクル又は希釈剤に関連して、望ましい治療効果を得るのに十分な、所定量の治療上活性な化合物を含む。単位投与形態の例としては、アンプル及びシリンジ、個別に包装された錠剤又はカプセル剤が挙げられる。単位投与形態は、分割して又はその複数として投与され得る。複数回投与形態は、分離された単位投与形態で投与する単一の容器内に収容された複数の同一の単位投与形態である。複数回投与形態の例としては、バイアル、錠剤若しくはカプセル剤のボトル又はパイントボトル又はガロンボトルが挙げられる。従って、複数回投与形態は、包装によって分離されていない、複数の単位用量である。

【0278】

1個以上の本発明のキナーゼ阻害剤に加えて、該組成物は、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム又はカルボキシメチルセルロース等の希釈剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルク等の滑沢剤；並びにスターチ、ゴムアカシアゼラチン（*gum acacia gelatin*）等の天然ゴム、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリジン（*polyvinyl pyrrolidone*）、セルロース及びその誘導体、ポビドン、クロスポビドン及び当業者に公知の他のこのような結合剤等の結合剤、を含み得る。液体の医薬的に投与可能な組成物は、例えば上記した活性化合物及び任意の医薬的アジュバントを、担体、例えば水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなどの中に、溶解、分散又は他の方法で混合して溶液又は懸濁液を形成することにより製造できる。必要ならば、投与すべき医薬組成物は、少量の補助的な物質、例えば湿潤剤、乳化剤又は可溶化剤、pH緩衝剤等、例えばアセタート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンナトリウムアセタート、トリエタノールアミンオレアート及び他のこのような薬剤をも含み得る。このような投与形態を製造する実際の方法は、当該分野で公知であるか又は当業者に明らかとなる；例えば *Remington's Pharmaceutical Sciences*, *Mack Publishing Company*, *Easton, Pa.*, 15th Edition, 1975を参照。投与すべき組成物又は製剤は、何れにしても、インビボでキナーゼ活性を低下させるのに十分な量の本発明のキナーゼ阻害剤を含み、それにより対象の疾患状態を治療するであろう。

【0279】

投与形態又は組成物は、場合により0.005%~100%（重量/重量）の範囲で、1種以上の本発明のキナーゼ阻害剤を含むことができ、残りの部分は、本明細書において記述したような、追加の物質を含み得る。経口投与のために、医薬上許容される組成物は、任意の1種以上の一般に使用される賦形剤、例えば医薬グレードのマニトール、ラクトース、スターチ、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム等を場合により含むことができる。このような組成物としては、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル剤、粉末剤、吸入器用の乾燥粉末剤及び徐放性製剤（例えばインプラント及びマイクロカプセル化送達系が挙げられるが、これらに限定されない）並びにコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、

ポリ乳酸等といった生分解性の生体適合性ポリマーが挙げられる。これら製剤の製法は、当業者には公知である。該組成物は、場合により 0.01%~100% (重量/重量) の、場合により 0.1%~95% の、及び場合により 1%~95% の 1 種以上のキナーゼ阻害剤を含むことができる。

【0280】

キナーゼ阻害剤の塩、好ましくはナトリウム塩は、タイムリリース製剤又はコーティングのように、該化合物が身体から迅速に放出されないように保護する担体を用いて調製され得る。該製剤は、諸特性の所望の組合せを得るために、他の活性化合物を更に含み得る。

【0281】

経口投与用の製剤

経口医薬的投与形態は、固体、ゲル又は液体としてであり得る。固体投与形態の例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒、及びバルク粉末剤が挙げられるが、これらに限定されない。経口錠剤のより具体的な例としては、圧縮成型したチュワブルロゼンジ及び錠剤が挙げられ、これらは腸溶性コーティング、糖衣コーティング又はフィルムコーティングされ得る。カプセル剤の例としては、硬質又は軟質ゼラチンカプセル剤が挙げられる。顆粒及び粉末剤は、非発泡型又は発泡型で提供され得る。各々は、当業者に公知の他の成分と併用され得る。

【0282】

所定の実施態様において、本発明のキナーゼ阻害剤は、固体投与形態、好ましくはカプセル剤又は錠剤として提供される。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチなどは、1 個以上の以下の成分：結合剤；希釈剤；崩壊剤；滑沢剤；流動促進剤 (glidant)；甘味剤；及び香料添加剤、又は同様の特性を持つ化合物を任意で含み得る。

【0283】

使用可能な結合剤の例としては、微結晶性セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アラビアゴム粘液、ゼラチン溶液、スクロース及びスターチペーストが挙げられるが、これらに限定されない。

【0284】

使用可能な滑沢剤の例としては、タルク、スターチ、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム、石松子及びステアリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0285】

使用可能な希釈剤の例としては、ラクトース、スクロース、スターチ、カオリン、塩、マンニトール及びリン酸二カルシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0286】

使用可能な流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素が挙げられるが、これに限定されない。

【0287】

使用可能な崩壊剤の例としては、クロスカルメロースナトリウム、スターチグリコール酸ナトリウム (sodium starch glycolate)、アルギン酸、コーンスターチ、ポテトスターチ、ベントナイト、メチルセルロース、アガー及びカルボキシメチルセルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0288】

使用可能な着色剤の例としては、任意の承認され認証された、水溶性 FD 及び C 色素、それらの混合物；並びにアルミナ水和物に懸濁した不水溶性 FD 及び C 色素が挙げられるが、これらに限定されない。

【0289】

使用可能な甘味剤の例としては、スクロース、ラクトース、マンニトール及びシクラミン酸ナトリウム及びサッカリンなどの人工甘味剤、並びに任意の数の噴霧乾燥 (spray-dried) 香料が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0290】

使用可能な香料添加剤の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料及び快い感覚を生じさせる化合物の合成ブレンド（例えば、限定されないがペパーミント及びサリチル酸メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0291】

使用可能な湿潤剤の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0292】

使用可能な制吐（*anti-emetic*）コーティングの例としては、脂肪酸、脂肪、ワックス、セラック、アンモニア処理セラック及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0293】

使用可能なフィルムコーティングの例としては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0294】

経口投与が所望される場合、化合物の塩は、胃の酸性の環境からそれを保護する組成物で任意に提供され得る。例えば、組成物は、胃においてその完全性を維持し腸において活性化合物を放出する腸溶性コーティングで処方することができる。組成物はまた、制酸剤又は他のそのような成分と組み合わせて処方され得る。

20

【0295】

投与単位形態がカプセル剤の場合、脂肪油などの液体担体を任意で更に含み得る。加えて、投与単位形態は、投与単位形態の物理的形態を改変する多様な他の材料、例えば、糖及び他の腸溶性薬剤のコーティングを任意で更に含み得る。

【0296】

本発明の化合物はまた、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハ、スプリンクル（*sprinkle*）、チューインガムなどの成分として投与され得る。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース及び特定の防腐剤、色素及び着色剤並びに香料を任意で含み得る。

30

【0297】

本発明のキナーゼ阻害剤はまた、所望の作用に悪影響を与えない他の活性物質、又は制酸剤、H₂ブロッカー、及び利尿剤などの所望の作用を補足する物質と混合され得る。例えば、化合物が喘息又は高血圧の治療に用いられる場合、それぞれ他の気管支拡張剤及び降圧剤とともに用いられ得る。

【0298】

本発明のキナーゼ阻害剤を含む錠剤に含まれ得る、医薬上許容される担体の例としては、結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香料添加剤及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。腸溶性コーティング錠剤は、腸溶性コーティングがあるので、胃酸の作用に侵されず、中性又はアルカリ性の腸内で溶解又は崩壊する。糖衣コーティング錠剤は、様々な層の医薬上許容される物質が適用された、圧縮成型された錠剤であり得る。フィルムコーティング錠剤は、ポリマー又は他の適切なコーティングで覆われた、圧縮成型された錠剤であり得る。多重圧縮成型錠剤は、上述した医薬上許容される物質を用いて、1回より多い圧縮サイクルにより製造した、圧縮成型された錠剤であり得る。着色剤もまた、錠剤に使用され得る。香料及び甘味剤は、錠剤に用いられ得、そしてチュワブル錠剤及びロゼンジの形成において特に有用である。

40

【0299】

使用可能な液体の経口投与形態の例としては、水溶液、エマルション、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成した溶液及び／又は懸濁液並びに発泡性顆粒から再構成した発泡性の製

50

剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0300】

使用可能な水溶液の例としては、エリキシル及びシロップが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書において、エリキシルは、透明で、甘味のある、水性アルコール製剤を意味する。エリキシルにおいて使用可能な医薬上許容される担体の例としては、溶媒が挙げられるが、これに限定されない。使用可能な溶媒の特定の例としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール及びシロップが挙げられる。本明細書において、シロップは、糖、例えば、スクロースの濃縮水溶液を意味する。シロップは、防腐剤を任意で更に含み得る。

【0301】

エマルションとは、一方の液体が、他方の液体全体に、小さな球の状態で分散されている2相系を意味する。エマルションは任意で、水中油型又は油中水型エマルションであり得る。エマルションにおいて使用可能な医薬上許容される担体の例としては、非水性の液体、乳化剤及び防腐剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0302】

液体の経口投与形態へと再構成される非発泡性顆粒において使用可能な医薬上許容される物質の例としては、希釈剤、甘味料及び湿潤剤が挙げられる。

【0303】

液体の経口投与形態へと再構成される発泡性顆粒において使用可能な医薬上許容される物質の例としては、有機酸及び二酸化炭素の供給源が挙げられる。

【0304】

着色剤及び香料添加剤は、上記投与形態の全てにおいて任意で使用され得る。

【0305】

使用可能な防腐剤の特定の例としては、グリセリン、メチルパラベン及びプロピルパラベン、安息香酸 (benzoic acid)、安息香酸ナトリウム並びにアルコールが挙げられる。

【0306】

エマルションにおいて使用可能な非水性液体の特定の例としては、鉱物油及び綿実油が挙げられる。

【0307】

使用可能な乳化剤の特定の例としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなどの界面活性剤が挙げられる。

【0308】

使用可能な懸濁化剤の特定の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム及びアカシアが挙げられる。希釈剤としては、ラクトース及びスクロースが挙げられる。甘味剤としては、スクロース、シロップ、グリセリン並びにシクラミン酸ナトリウム及びサッカリンなどの人工甘味剤が挙げられる。

【0309】

使用可能な湿潤剤の特定の例としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。

【0310】

使用可能な有機酸の特定の例としては、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。

【0311】

発泡性組成物において使用可能な二酸化炭素の供給源としては、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、任意の承認され認証された、水溶性FD及びC色素、並びにそれらの混合物が挙げられる。

【0312】

使用可能な香料添加剤の特定の例としては、果実などの植物から抽出した天然香料、及

10

20

30

40

50

び快い味覚を生じさせる化合物の合成ブレンドが挙げられる。

【0313】

固体投与形態に関連して、例えばプロピレンカルボナート、植物油又はトリグリセリドでの溶液又は懸濁液は、好ましくはゼラチンカプセル中に封入される。そのような溶液、及びその製造及び封入は、米国特許第4,328,245号；同第4,409,239号；及び同第4,410,545号に開示されている。液体投与形態について、例えば、例えばポリエチレングリコールでの溶液は、投与のために容易に秤量できるよう、十分量の医薬上許容される液体担体、例えば水で希釈され得る。

【0314】

或いは、液体又は半固体の経口製剤は、活性化合物又は塩を、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、プロピレンカーボナート）及び他のそのような担体中に溶解又は分散させ、これらの溶液又は懸濁液を、硬質又は軟質ゼラチンカプセルシェル内に封入することにより製造され得る。他の有用な製剤としては、米国再発行特許第28,819号及び米国特許第4,358,603号に示されたものが挙げられる。

【0315】

注射剤、溶液、及びエマルジョン

本発明はまた、一般に皮下、筋肉内又は静脈内のいずれかへの注射により特徴付けられる非経口投与によって、本発明のキナーゼ阻害剤を投与するように設計された組成物も対象とする。注射剤は、任意の従来の形状、例えば液体の溶液若しくは懸濁液、注射前に液体中に溶解若しくは懸濁するのに適した固体形状、又はエマルジョンとして製造され得る。

【0316】

本発明の注射剤と組合せて使用可能な賦形剤の例としては、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールが挙げられるが、これらに限定されない。注射可能な組成物はまた、少量の無毒性の補助物質、例えば湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定剤、溶解度増進剤、並びに例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート及びシクロデキストリンといった他のそのような薬剤を任意で含み得る。一定レベルの用量を維持するような、遅延放出性又は徐放性の系を移植すること（例えば、米国特許第3,710,795号参照）もまた、本発明において意図するものである。このような非経口組成物に含まれる活性化合物の割合は、その特定の性質並びに化合物の活性及び対象の必要性に大きく依存する。

【0317】

製剤の非経口投与としては、静脈内、皮下及び筋肉内投与が挙げられる。非経口投与用製剤としては、そのまま注射できる無菌溶液、皮下錠剤を含む、本明細書中に記載された凍結乾燥された粉末のような、使用直前に溶媒とそのまま組み合わされる無菌の乾燥した可溶性製品、そのまま注射できる無菌懸濁液、使用直前にビヒクルとそのまま組み合わされる無菌の乾燥した不溶性製品及び無菌エマルジョンが挙げられる。溶液は、水性か又は非水性であり得る。

【0318】

静脈内投与の場合、適切な担体の例としては、生理食塩水又はリン酸緩衝化生理食塩水（PBS）、並びにグルコース、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並びにそれらの混合物などの増粘剤及び可溶化剤を含む溶液が挙げられるが、それらに限定されない。

【0319】

非経口製剤において任意で使用可能な医薬上許容される担体の例としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝液、抗酸化物質、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、乳化剤、捕捉剤又はキレート剤並びに他の医薬上許容される物質が挙げられるが、これらに限定されない。

【0320】

任意で使用可能な水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンゲル（Ringers）注射液、等張デキストロース注射液、無菌水注射液、デキストロース及び乳酸リンゲル注射液が挙げられる。

【0321】

任意で使用可能な非水性の非経口ビヒクルの例としては、植物性の不揮発性油、綿実油、コーン油、ゴマ油及びピーナッツ油が挙げられる。

【0322】

特に、製剤が複数回投与用容器に包装され、結果的に保存され、また多数回のアリコートが取り出されるように設計されている場合には、静菌性又は静真菌性濃度の抗菌剤を、非経口製剤に添加し得る。使用可能な抗菌剤の例としては、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル及びp-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムが挙げられる。

【0323】

使用可能な等張剤の例としては、塩化ナトリウム及びデキストロースが挙げられる。使用可能な緩衝液の例としては、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。使用可能な抗酸化物質の例としては、重硫酸ナトリウムが挙げられる。使用可能な局所麻酔薬の例としては、塩酸プロカインが挙げられる。使用可能な懸濁化剤及び分散剤の例としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリドンが挙げられる。使用可能な乳化剤の例としては、ポリソルベート80（TWEEN 80）が挙げられる。金属イオンの捕捉剤又はキレート剤としては、EDTAが挙げられる。

【0324】

医薬担体はまた、水混和性ビヒクルのためにエチルアルコール、ポリエチレングリコール及びプロピレングリコールを、そしてpH調整のために水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸又は乳酸を任意で含み得る。

【0325】

非経口製剤中のキナーゼ阻害剤の濃度は、注射により、所望の薬理学的効果を生じるのに十分な、医薬的に有効な量が投与されるように調節され得る。キナーゼ阻害剤の正確な濃度及び／又は使用すべき用量は、結局のところ、当業者に公知のように患者又は動物の年齢、体重及び状態に依存するであろう。

【0326】

単位用量の非経口製剤は、アンプル、バイアル又は注射針を備えたシリンジに包装され得る。当該分野で公知でありかつ実践されているように、全ての非経口投与用製剤は無菌であるべきである。

【0327】

注射剤は、局所投与及び全身投与できるように設計され得る。典型的に、治療有効用量は、少なくとも約0.1% w/wから約90% w/w以上、好ましくは1% w/wを超える濃度のキナーゼ阻害剤が、治療された組織に含まれるように処方される。キナーゼ阻害剤は、一回で投与され得、又は多数のより少ない用量に分割して、時間間隔で投与され得る。正確な用量及び治療期間は、組成物が非経口投与される部位、担体、及び公知のテストプロトコルを用いて経験的に決定できるかインビボ若しくはインビトロにおけるテストデータから外挿することで経験的に決定できる他の変数の関数であろうことが理解される。濃度及び用量の値もまた、治療される個体の年齢により変動し得ることに注意すべきである。任意の特定の対象に対しては、具体的な用量レジメンは、各個体の必要性及び製剤を投与し又はその投与を監督する人間の専門的な判断に従って、時間の経過に伴って調節する必要があることもあり得ることも更に認識すべきである。従って、本明細書中に示された濃度範囲は例示的なものであり、特許請求された製剤の範囲又はその実施を限定することを意図してはいない。

【0328】

該キナーゼ阻害剤は、微細化された状態又は他の適切な形状で任意で懸濁され得、又はより可溶性の活性生成物を製造するかプロドラッグを製造するために誘導体化され得る。得られた混合物の型は、意図した投与様式及び選択された担体又はビヒクルにおける化合物の溶解度を含む、数多くの要素に依存する。有効な濃度は、疾患状態の症候を改善するのに十分なものであり、経験的に決定され得る。

【0329】

凍結乾燥粉末

本発明のキナーゼ阻害剤はまた、凍結乾燥粉末として製造することもでき、これは、溶液、エマルジョン及び他の混合物として投与するために再構成することができる。凍結乾燥粉末はまた、固体又はゲルとして処方され得る。

10

【0330】

無菌の凍結乾燥粉末は、化合物を、デキストロース又は他の適切な賦形剤を含むリン酸ナトリウム緩衝液に溶解することで製造され得る。次いで溶液の滅菌濾過及びこれに続く当業者に公知の標準的条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。簡潔には、凍結乾燥粉末は、典型的にはほぼ中性pHの適切な緩衝液、例えばクエン酸塩、リン酸ナトリウム又はリン酸カリウム又は当業者に公知の他のこのような緩衝液中に、約1～20%、好ましくは約5～15%で、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース又は他の適切な薬剤を溶解することにより任意で製造され得る。次いで、キナーゼ阻害剤を、好ましくは室温より上、より好ましくは約30～35℃にて、得られた混合物に添加し、それが溶解するまで攪拌する。得られた混合物は、更に緩衝液を添加して所望の濃度まで希釈する。得られた混合物を滅菌濾過又は処理し、粒状物質を除去して無菌性を保証し、凍結乾燥のためにバイアルに分配する。各バイアルは、キナーゼ阻害剤の単回用量又は複数回用量を含み得る。

20

【0331】

局所投与

本発明のキナーゼ阻害剤は、局所混合物としても投与され得る。局所混合物は、局所並びに全身投与のために利用され得る。得られた混合物は、溶液、懸濁液、エマルジョンなどであり得、またクリーム、ゲル、軟膏、エマルジョン、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、フォーム、エアロゾル、灌注剤（*irrigation*）、スプレー、坐剤、絆創膏、皮膚パッチ又は局所投与に適したあらゆる他の製剤として処方される。

30

【0332】

キナーゼ阻害剤は、吸入などによる局所適用のために、エアロゾルとして処方され得る（米国特許第4,044,126号、同第4,414,209号、及び同第4,364,923号参照、これらは、炎症性疾患、特に喘息の治療に有用なステロイドを送達するためのエアロゾルを記載する）。気道に投与するためのこれらの製剤は、単独又はラクトースなどの不活性担体と組合せた、噴霧器（*nebulizer*）用のエアロゾル若しくは溶液の形状、又は吸入用の微細な粉末としてであり得る。このような場合、製剤の粒子は、典型的に50µm未満、好ましくは10µm未満の粒径を有するであろう。

40

【0333】

キナーゼ阻害剤はまた、局部又は局所適用、例えば皮膚及び粘膜など（目の中など）への局所適用のためなどに、ゲル、クリーム及びローションの形状で、並びに目に適用するために、又は囊内又は脊髄内適用のために、処方し得る。局所投与は、経皮的送達及びまた目若しくは粘膜への投与、又は吸入療法を意図している。キナーゼ阻害剤単独又は他の医薬上許容される賦形剤と組合せての経鼻溶液もまた、投与することができる。

【0334】

他の投与経路用の製剤

治療される疾患状態に依存して、局所適用、経皮パッチ及び直腸投与などの他の投与経路もまた、利用され得る。例えば、直腸投与用の医薬投与形態は、全身的效果を得るため

50

の直腸坐剤、カプセル剤及び錠剤である。本明細書において使用する直腸坐剤とは、体温で溶融又は軟化して、1個以上の薬理学的又は治療的に活性な成分を放出する、直腸に挿入するための固体本体を意味する。直腸坐剤において使用される医薬上許容される物質は、基剤又はビヒクル及び融点を上げる薬剤である。基剤の例としては、カカオバター（カカオ脂）、グリセリン－ゼラチン、カーボワックス、（ポリオキシエチレングリコール）、及び脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリドの適切な混合物が挙げられる。多様な基剤の組合せが使用され得る。坐剤の融点を上げる薬剤としては、鯨蠟及びワックスが挙げられる。直腸坐剤は、圧縮法又は成型法のどちらによっても調製され得る。直腸坐剤の典型的な重量は約2～3 g mである。直腸投与用の錠剤及びカプセル剤は、経口投与用の製剤と同じ医薬上許容される物質を用いて、同じ方法により製造され得る。

10

【0335】

製剤の例

以下は、本発明の化合物とともに任意で使用可能な経口、静脈内及び錠剤製剤の特定の例である。これらの製剤は、使用する特定の化合物及び製剤を使用しようとする適応症により変化し得ることに注意すべきである。

経口製剤

本発明の化合物	10～100 mg
クエン酸一水和物	105 mg
水酸化ナトリウム	18 mg
香料	
水	全体が100 mLとなるよう適量

20

静脈内製剤

本発明の化合物	0.1～10 mg
デキストロース一水和物	等張となるよう適量
クエン酸一水和物	1.05 mg
水酸化ナトリウム	0.18 mg
注射用水	全体が1.0 mLとなるよう適量

30

錠剤製剤

本発明の化合物	1 %
微結晶性セルロース	73 %
ステアリン酸	25 %
コロイド状シリカ	1 %

【0336】

キナーゼ阻害剤を含むキット

本発明はまた、キナーゼに関連する疾患を治療するための、キット及び他の製品も対象とする。疾患とは、その状態の病理及び／又は症候に寄与する活性をキナーゼが有する全ての状態を包含することを意図していることに注意すべきである。

【0337】

40

1つの実施態様において、少なくとも1種の本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物を、説明書と共に含むキットが提供される。説明書は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報及び／又は組成物を投与する方法に関する指示を示すものであり得る。キットはまた、包装材料を含み得る。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。キットはまた、組成物の投与のためのシリンジなどの追加の要素を任意で含み得る。キットは、組成物を単回投与又は複数回投与形態で含み得る。

【0338】

別の実施態様において、製品が提供され、これは少なくとも1種の本発明のキナーゼ阻害剤を含む組成物を、包装材料との組合せで含むものである。包装材料は、組成物を収容するための容器を含み得る。容器は、組成物を投与すべき疾患状態、保存情報、投薬情報

50

及び／又は組成物を投与する方法に関する指示を示すラベルを任意で含み得る。キットはまた、組成物の投与のためのシリンジなどの追加の要素を任意で含み得る。キットは、組成物を単回投与又は複数回投与形態で含み得る。

【0339】

本発明のキット及び製品において使用する包装材料は、分割されたボトル又は分割されたホイルパケットのような複数の分割された容器を形成し得ることに注意すべきである。容器は、当業者において公知であるような、あらゆる従来の型又は形状であり得、これは医薬上許容される材料で作られており、例えば、紙若しくはボール箱、ガラス又はプラスチックのボトル又はジャー、再封入可能なバッグ（例えば、別の容器に移すために、錠剤の「詰替え」を保持する）、又は治療のスケジュールに従ってパックから押し出すための、個々の服用量を含むブリスターパックであり得る。使用される容器は、収容される正確な投与形態に依存し、例えば従来のボール箱は、一般に液体懸濁剤を保持するためには使用されない。1より多い容器を単一の包装内で一緒に使用して、単回投与形態を販売することも可能である。例えば、錠剤をボトルに収容し、このボトルを次いで箱に収納することができる。典型的には、キットは別々の成分を投与するための指示を含む。このキット型は、別々の成分が、好ましくは異なる投与形態（例えば、経口、局所、経皮及び非経口）で投与される場合、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せの個々の成分の力価が処方する医師に望まれる場合に、特に有利である。

【0340】

本発明のキットの一具体例は、いわゆるブリスターパックである。ブリスターパックは、包装産業において周知であり、医薬的な単位投与形態（錠剤、カプセル剤など）の包装のために広く利用されている。ブリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで被覆された、比較的堅い物質のシートからなる。包装工程中に、プラスチックホイルに窪みが形成される。窪みは、包装される個々の錠剤又はカプセル剤のサイズ及び形状を有するか、又は包装される複数の錠剤及び／又はカプセル剤を収容するサイズ及び形状を有し得る。次に、錠剤又はカプセル剤を窪みに然るべく配置し、比較的堅い材料のシートを、プラスチックホイルの、窪みが形成された方向と逆の面に対して封入する。結果として、錠剤又はカプセル剤は、プラスチックホイルとシートとの間の窪み中に、所望により個々に封入されるか、集合的に封入される。シートの強度は、好ましくは、窪みに手で圧をかけることによりその窪み部分におけるシートに開口が形成されて、ブリスターパックから錠剤又はカプセル剤が取り出せるような強度である。錠剤又はカプセル剤は次いで、該開口を介して取り出すことができる。

【0341】

キットの別の具体的な実施態様は、意図した使用の順に1回に1つずつ毎日の服用量を分注するように設計された、ディスペンサーである。好ましくは、このディスペンサーは、このレジメンへの従順を更に得やすくするために、メモリー補助具（memory aid）を備えている。このようなメモリー補助具の例は、分注された毎日の服用量の数を示す、機械的な計数器である。このようなメモリー補助具の別の例は、例えば最後に毎日の用量を取り出した日付を読み出しかつ／又は次の用量を摂取すべき時期を思い起こさせる、液晶読み出し装置と組み合わされた電池駆動式のマイクロチップメモリー又は音声合図信号である。

【0342】

投与量、宿主及び安全性

本発明の化合物は、安定であり、かつ安全に使用することができる。特に、本発明の化合物は、種々の被験者（例えば、ヒト、非ヒト哺乳動物及び非哺乳動物）に対し、キナーゼ阻害剤として有用である。最適投与量は、例えば被験者の種類、被験者の体重、投与経路、及び、使用される具体的な化合物の特性などの条件によって異なり得る。一般的には、成人（体重約60kg）に対する一日あたりの経口投与量は、約1から1000mg、約3から300mg、約10から200mg、約100から500mg、約150から450mg、約200から400mg、又は、約200から300mgである。当然のこと

ながら、この一日投与量は、一日あたり単回投与又は複数回（例えば2回又は3回）投与で与えられてもよい。

【0343】

コンビネーションセラピー

本発明のキナーゼ阻害剤に対し、多種多様な治療薬が、治療上の相加効果又は相乗効果を持ちうる。例えば：1）1つ以上の本発明の化合物及び／又は1つ以上の他の治療薬の治療効果を増強させ；2）1つ以上の本発明の化合物及び／又は1つ以上の他の治療薬によって現れる副作用を減少させ；並びに／又は3）1つ以上の本発明の化合物及び／又は1つ以上の他の治療薬の有効投与量を減少させるために、1つ以上の本発明の化合物と、1つ以上の他の治療薬を含む、コンビネーションセラピーを行うことができる。例えば、このような治療薬を、キナーゼ阻害剤と相加的又は相乗的に組み合わせることにより、不適切な細胞増殖による望ましくない良性状態又は腫瘍の増殖などの、望ましくない細胞増殖を、阻害することができる。

10

【0344】

1つの実施態様において、本発明の化合物を抗増殖薬と組み合わせて細胞を処理することを含む、細胞増殖性疾患状態を治療するための方法であって、該細胞を抗増殖薬で処理する前、同時、及び／又は後に、該細胞を本発明の化合物により処理する、本明細書中でコンビネーションセラピーと呼ぶ方法を提供する。一つの薬による治療の後別の薬で治療を行うのは、もし仮にこれらの薬も同時に投与したとしても、本明細書中では逐次的治療と呼ぶことに注意すべきである。コンビネーションセラピーは、薬（複数）を互いに前または後に投与する場合（逐次的治療）のみならず、薬（複数）を同時に投与する場合をも包含することに注意すべきである。

20

【0345】

キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用可能な治療薬の例としては、抗癌剤、アルキル化剤、抗生剤、抗代謝剤、ホルモン剤、植物由来剤及び生物剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0346】

アルキル化剤とは、アルキル基を水素イオンに置換することができる多官能性の化合物である。アルキル化剤の例としては、ビスクロロエチルアミン（ナイトロジェンマスタード、例えばクロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラシルマスタード）、アジリジン（例えばチオテパ）、アルキルアルコンスルホン酸塩（alkyl alkone sulfonates）、（例えばブスルファン）、ニトロソウレア（例えばカルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン）、非古典的アルキル化剤（アルトレタミン、ダカルバジン、及びプロカルバジン）、白金化合物（カルボプラチン（carboplatin）及びシスプラチン）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの化合物は、リン酸基、アミノ基、ヒドロキシル基、スルフヒドリル（sulfhydryl）基、カルボキシル基及びイミダゾール基と反応する。生理的条件下では、これらの薬剤はイオン化して正に荷電したイオンを産生し、それらのイオンが感受性の核酸及びタンパク質に付着して、細胞サイクルの抑止及び／又は細胞死を導く。キナーゼ阻害剤及びアルキル化剤を含むコンビネーションセラピーは、癌治療に対する相乗効果を有し得、これらの化学療法剤に関連する副作用を減らし得る。

30

40

【0347】

抗生剤とは、天然物の改変物として、抗生物質と類似の方法で製造された薬剤の群である。抗生剤の例としては、アントラサイクリン（例えばドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、及びアントラセンジオン）、マイトマイシンC、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、プリカトマイシン（plicatomycin）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの抗生剤は、種々の細胞成分を標的にすることにより、細胞増殖を妨害する。例えばアントラサイクリンは、転写活性化されたDNA部位にて、DNAトポイソメラーゼIIの作用を妨害することにより、DNAを切断すると一般に考えられている。ブレオマイシンは、鉄をキレート化して活性型複合体を形成し、次

50

いでDNAの塩基に結合してDNA鎖切断及び細胞死を引き起こすと一般に考えられている。キナーゼ阻害剤及び抗生剤を含むコンビネーションセラピーは、癌治療に対する相乗効果を有し得、これらの化学療法剤に関連する副作用を減らし得る。

【0348】

抗代謝剤とは、癌細胞の生理機能及び増殖にとって重要な代謝プロセスを妨害する薬剤の群である。活発に増殖している癌細胞は、核酸、タンパク質、脂質及び他の重要な細胞成分を、大量に継続して合成する必要がある。抗代謝剤の多くは、プリン又はピリミジンヌクレオチドの合成を阻害するか、又は、DNA複製酵素を阻害する。抗代謝剤のいくつかは、リボヌクレオチド及びRNAの合成、並びに／又は、アミノ酸代謝及びタンパク質合成もまた同様に妨害する。重要な細胞成分の合成を妨害することにより、抗代謝剤は癌細胞の増殖を遅らせたり、抑止したりすることができる。抗代謝剤の例としては、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（5-FUdR）、メトトレキサート、ロイコボリン、ヒドロキシウレア、チオグアニン（6-TG）、メルカプトプリン（6-MP）、シタラビン、ペントスタチン、リン酸フルダラビン、クラドリビン（2-CD A）、アスパラギナーゼ、及びゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。キナーゼ阻害剤及び抗代謝剤を含むコンビネーションセラピーは、癌治療に対する相乗効果を有し得、これらの化学療法剤に関連する副作用を減らし得る。

10

【0349】

ホルモン剤は、それらの標的器官の生育及び発達を制御する薬剤の群である。ホルモン剤の多くは、エストロゲン、アンドロゲン、及びプロゲステロンなどの、性ステロイド及びそれらの派生体、並びにそれらのアナログである。これらのホルモン剤は、該性ステロイドの受容体のアンタゴニストとして働き、受容体の発現や重要な遺伝子の転写をダウンレギュレートし得る。このようなホルモン剤の例としては、合成エストロゲン（例えばジェチルスチルベストロール）、抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、フルオキシメステロール（fluoxymesterol）及びラロキシフェン）、抗アンドロゲン剤（ビカルタミド、ニルタミド、フルタミド）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾール、及びテトラゾール）、ケトコナゾール、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロール、及びミフェプリストンがある。キナーゼ阻害剤及びホルモン剤を含むコンビネーションセラピーは、癌治療に対する相乗効果を有し得、これらの化学療法剤に関連する副作用を減らし得る。

20

30

【0350】

植物由来剤とは、植物から得られた薬剤、又は該薬剤の分子構造を基に改変された薬剤の群である。植物由来剤の例としては、ビンカアルカロイド（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビンゾリジン及びビノレルビン）、ポドフィロトキシン（例えば、エトポシド（VP-16）及びテニポシド（VM-26））、タキサン（例えば、パクリタキセル及びドセタキセル）が挙げられるが、これに限定されない。これらの植物由来剤は、一般に、チューブリンに結合し有糸分裂を阻害する抗有糸分裂剤として働く。エトポシドのようなポドフィロトキシンは、トポイソメラーゼIIと相互作用し、DNA鎖を切断することにより、DNA合成を阻害すると考えられている。キナーゼ阻害剤及び植物由来剤を含むコンビネーションセラピーは、癌治療に対する相乗効果を有し得、これらの化学療法剤に関連する副作用を減らし得る。

40

【0351】

生物剤とは、単独で使用したとき、又は化学療法及び／又は放射線療法と併用したときに、癌／腫瘍の後退を誘発する生体分子の群である。生物剤の例としては、サイトカイン、腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体、癌抑制遺伝子及び癌ワクチンなどの、免疫調節タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。キナーゼ阻害剤及び生物剤を含むコンビネーションセラピーは、癌治療に対する相乗効果を有し得、患者の腫瘍原性シグナルへの免疫応答を強化し、この化学療法剤に関連する潜在的な副作用を減らし得る。

【0352】

サイトカインは、深在性の免疫調節活性を持っている。インターロイキン-2（IL-2）

50

2、アルデスロイキン）及びインターフェロンのようなサイトカインのいくつかは、抗腫瘍活性が示されており、転移性腎細胞癌患者及び転移性悪性メラノーマ患者への治療用に認可されている。IL-2は、T細胞性免疫応答の中心となるT細胞増殖因子である。ある患者らへのIL-2の選択的な抗腫瘍効果は、自己と非自己を識別する細胞性免疫応答の結果であると信じられている。キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用してよいインターロイキンの例としては、インターロイキン2（IL-2）、及びインターロイキン4（IL-4）、インターロイキン12（IL-12）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0353】

インターフェロンには、重複する活性を持つ23を超える関連サブタイプが挙げられ、該IFNの全サブタイプが、本発明の範囲内にある。IFNは多くの固形及び血液系悪性腫瘍に対する活性が示されており、とりわけ後方で感受性が高いようである。

10

【0354】

キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用できる他のサイトカインとしては、造血及び免疫機能に深在性効果を発揮するようなサイトカインが挙げられる。このようなサイトカインの例としては、エリトロポエチン、顆粒球-CSF（フィルグラスチム（filgrastin））、並びに顆粒球、マクロファージ-CSF（サルグラモスチム）が挙げられるが、これらに限定されない。これらのサイトカインは、化学療法によって引き起こされる骨髄毒性を減少させるために、キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用してよい。

【0355】

サイトカイン以外の他の免疫調節剤も、非正常な細胞増殖を阻害するために、キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用してもよい。このような免疫調節剤の例としては、カルメット・ゲラン桿菌、レバミソール、及び、天然ホルモンであるソマトスタチンの効果を模倣する長時間作用型のオクタペプチドであるオクトレオチドが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0356】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体とは、腫瘍が発現している抗原、好ましくは腫瘍特異的抗原に対して誘発される抗体である。例えば、モノクローナル抗体ハーセプチン（商標）（トラスツズマブ）は、転移性乳癌を含むある種の乳癌で過剰発現されるヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）に対して、産生されるものである。HER2タンパク質の過剰発現は、より高悪性度の疾患や、クリニックでのより悪い予後に伴う。ハーセプチン（商標）は、腫瘍がHER2を過剰発現している転移性乳癌の患者の治療に対して、単独投与できる薬剤として使用されている。キナーゼ阻害剤及びハーセプチン（商標）を含むコンビネーションセラピーは、腫瘍、とりわけ転移性癌の治療に対して、相乗効果を有し得る。

30

【0357】

腫瘍抗原に対するモノクローナル抗体の別の例としては、リンパ腫細胞上のCD20に対して産生され、正常及び悪性CD20⁺プレB及び成熟B細胞を選択的に枯渇させる、リツキサン（商標）（リツキシマブ）がある。リツキサン（商標）は、再発性又は難治性で低悪性度又は濾胞性の、CD20⁺の、B細胞非ホジキンリンパ腫の患者の治療に対して、単独投与できる薬剤として使用されている。キナーゼ阻害剤及びリツキサン（商標）を含むコンビネーションセラピーは、リンパ腫のみならず、他の形態又は型の悪性腫瘍に対しても、相乗効果を有し得る。

40

【0358】

癌抑制遺伝子とは、細胞の増殖及び分裂サイクルを阻害するように機能し、それゆえ新生物の発育を防いでいる遺伝子である。癌抑制遺伝子に突然変異が生じると、細胞は阻害シグナルのネットワークの1個以上の成分を無視するようになり、細胞周期のチェックポイントを乗り越えて、より高い速度での制御された細胞増殖—癌が引き起こされる。癌抑制遺伝子の例としては、DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1及びBRCA2が挙げられるが、これらに限定されない。

【0359】

50

D P C - 4 は、膀胱癌に關与し、細胞分裂を阻害する細胞質の経路に關与している。N F - 1 は R a s を阻害するタンパク質である、細胞質阻害タンパク質をコードしている。N F - 1 は、神経系の神経線維腫及び褐色細胞腫、並びに骨髓性白血病に關与する。N F - 2 は、神経系の髄膜腫、シュワン腫 (s c h w a n o m a) 及び上衣腫に關与する核タンパク質をエンコードしている。R B は、細胞周期の主要な阻害剤核タンパク質である、p R B タンパク質をコードしている。R B は、網膜芽細胞腫のみならず、骨癌、膀胱癌、小細胞肺癌及び乳癌にも關与している。p 5 3 は、細胞分裂を調節しアポトーシスを誘導することができる p 5 3 タンパク質を、コードしている。p 5 3 の突然変異及び／又は不活性化は、広範囲の癌で見つかっている。W T 1 は、腎臓のウィルムス腫瘍に關与している。B R C A 1 は、乳癌及び卵巣癌に關与し、B R C A 2 は、乳癌に關与している。癌抑制遺伝子を、腫瘍細胞に移入すると、腫瘍細胞内で癌抑制機能を發揮する。キナーゼ阻害剤及び癌抑制剤を含むコンビネーションセラピーは、種々の癌形態で苦しむ患者の治療に対する相乗効果を有し得る。

10

【0360】

癌ワクチンは、腫瘍に対する、体の特異的な免疫応答を誘起する薬剤の群である。研究及び発展並びに臨床治験下にある癌ワクチンの大部分は、腫瘍関連抗原 (T A A) である。T A A とは、腫瘍細胞に存在し、それに比較して正常細胞では存在しないか又は減少している構造物 (即ちタンパク質、酵素又は炭水化物) である。腫瘍細胞にかなり独特であることにより、T A A は免疫系が認識し、それらを破壊する際の標的を提供する。T A A の例としては、ガングリオシド (G M 2) 、前立腺特異抗原 (P S A) 、 α フェトプロテイン (A F P) 、癌胎児性抗原 (C E A) (大腸癌及び他の腺癌、例えば乳腺癌、肺腺癌、胃腺癌並びに膵臓癌で産生される) 、メラノーマ関連抗原 (M A R T - 1 、 g p 1 0 0 、 M A G E 1 、 3 チロシナーゼ) 、パピローマウイルス E 6 及び E 7 フラグメント、自己 (a n t o l o g o u s) 腫瘍細胞及び同種間 (a l l o g e n e i c) 腫瘍細胞のホールセル又は部分／ライセートが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0361】

T A A への免疫応答を増強するため、アジュバントを使用してもよい。アジュバントの例としては、カルメット・ゲラン桿菌 (B C G) 、内毒素性リボ多糖、鍵穴カサガイ (k e y h o l e l i m p e t) ヘモシアニン (G K L H) 、インターロイキン - 2 (I L - 2) 、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F) 、及び化学療法剤で、低容量で腫瘍誘発抑圧を減少させると考えられているシトキサンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【実施例】

【0362】

1. キナーゼ阻害剤の製造

本発明の化合物を合成するために、種々の方法が開発され得る。これらの化合物を合成するための代表的な方法を、本実施例において提供する。しかしながら、本発明の化合物は、他の者が考案し得る他の合成経路によっても合成され得ることに注意すべきである。

【0363】

本発明のある化合物が、特定の立体化学を化合物に付与する他の原子と結合した原子 (例えば、キラル中心) を有することは容易に認識されよう。本発明の化合物の合成は、異なる立体異性体 (エナンチオマー、ジアステレオマー) の混合物の製造をもたらし得ることが認識される。特定の立体化学が指定されていない限り、化合物の列挙は、異なる可能な立体異性体の全てを包含することを意図している。

40

【0364】

異なる立体異性体の混合物を分離するための多様な方法が、当技術分野で公知である。例えば、化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤 (r e s o l v i n g a g e n t) と反応させて、一対のジアステレオマー化合物を製造し得る。ジアステレオマーを、次いで光学的に純粋なエナンチオマーを回収するために分離し得る。解離可能な錯体もまた、エナンチオマー (例えば、結晶性ジアステレオマー塩) の分割を行うのに用いられ

50

得る。ジアステレオマーは、典型的に、十分に異なる物性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有しており、これらの非類似性を利用して、容易に分離することができる。例えば、ジアステレオマーは、典型的に、クロマトグラフィー又は溶解度の違いに基づく分離／分割技術によって分離できる。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに利用できる技術の、より詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられうる。

【0365】

本発明の化合物はまた、遊離塩基型の化合物を医薬上許容される無機酸又は有機酸と反応させることにより、医薬上許容される酸付加塩として製造することが可能である。或いは、化合物の医薬上許容される塩基付加塩は、遊離酸型の化合物を医薬上許容される無機塩基又は有機塩基と反応させることにより、製造することが可能である。化合物の医薬上許容される塩の製造に適した無機及び有機の酸及び塩基は、本願の定義の部分で説明されている。或いは、化合物の塩型は、出発物質又は中間体の塩を用いて製造できる。

【0366】

化合物の遊離酸型又は遊離塩基型は、対応する塩基付加塩型又は酸付加塩型から製造できる。例えば、酸付加塩型にある化合物は、適切な塩基（例えば、水酸化アンモニウム溶液、水酸化ナトリウムなど）で処理することにより、対応する遊離塩基に変換することができる。塩基付加塩型にある化合物は、適切な酸（例えば、塩酸など）で処理することにより、対応する遊離酸に変換することができる。

【0367】

本発明の化合物のN-オキシドは、当業者に公知の方法によって製造できる。例えば、N-オキシドは、非酸化型の化合物を、適切な不活性有機溶媒（例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素）中、約0℃で、酸化剤（例えば、トリフルオロ過酢酸、パーマレイン酸、過安息香酸、過酢酸、メタクロロパーオキシ安息香酸等）で処理することによって製造できる。或いは、化合物のN-オキシドは、適切な出発物質のN-オキシドから製造できる。

【0368】

非酸化型の化合物は、適切な不活性有機溶媒（例えば、アセトニトリル、エタノール、水性ジオキサンなど）中、0～80℃で、還元剤（例えば、硫黄、二酸化硫黄、トリフェニルホスフィン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、三塩化リン、三臭化リンなど）で処理することによって、化合物のN-オキシドから製造できる。

【0369】

化合物のプロドラッグ誘導体は、当業者に公知の方法によって製造できる（例えば、更なる詳細は、Saulnier et al. (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985参照）。例えば、適切なプロドラッグは、誘導体化されていない化合物を、適切なカルバミル化剤（例えば、1, 1-アシルオキシアルキルカルボノクロリダート、パラニトロフェニルカルボナートなど）と反応させることで製造できる。

【0370】

化合物の保護された誘導体は、当業者に公知の方法により製造できる。保護基の生成及びその除去のために適用できる技術の詳細な説明は、T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999に見受けられうる。

【0371】

本発明の化合物は、本発明のプロセスの間に、溶媒和物（例えば、水和物）として簡便に製造又は形成され得る。本発明の化合物の水和物は、ジオキシン、テトラヒドロフラン又はメタノールのような有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶することに

より、簡便に製造され得る。

【0372】

本発明の化合物はまた、化合物のラセミ混合物を、光学的に活性な分割剤と反応させて一対のジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、そして光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、それら個々の立体異性体として製造できる。エナンチオマーの分割は、化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を用いて行うことが可能であるものの、解離可能な錯体が好ましい（例えば、結晶性のジアステレオマー塩）。ジアステレオマーは、異なる物性（例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など）を有しており、これらの非類似性を利用することで容易に分離することができる。ジアステレオマーは、クロマトグラフィーによって、又は、好ましくは、溶解度の違いに基づく分離／分割技術により分離できる。次に、光学的に純粋なエナンチオマーを、ラセミ化を生じない任意の有用な手段で、分割剤と共に回収する。ラセミ混合物から化合物の立体異性体を分割するのに適用できる技術のより詳細な説明は、Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981)に見受けられる。

10

【0373】

本明細書において、これらのプロセス、スキーム及び実施例で用いられる記号及び慣行は、現代の科学的文献、例えば、the Journal of the American Chemical Society又はthe Journal of Biological Chemistryにおいて使用されているものと一致する。標準的な一文字又は三文字略記法を一般に使用してアミノ酸残基を示すが、特に断りのない限り、アミノ酸残基は、L配置にあると推定される。特に断りのない限り、全ての出発物質は市販品を入手し、更なる精製をすることなしに用いた。具体的には、以下の略号を、実施例及び本明細書全体において使用し得る：

20

g (グラム) ; mg (ミリグラム) ;

L (リットル) ; mL (ミリリットル) ;

μL (マイクロリットル) ; psi (ポンド／平方インチ) ;

M (モル濃度) ; mM (ミリモル濃度) ;

i. v. (静脈内) ; Hz (ヘルツ) ;

30

MHz (メガヘルツ) ; mol (モル) ;

mmol (ミリモル) ; RT (周囲温度) ;

min (分) ; h (時間) ;

mp (融点) ; TLC (薄層クロマトグラフィー) ;

Tr (保持時間) ; RP (逆相) ;

MeOH (メタノール) ; i-PrOH (イソプロパノール) ;

TEA (トリエチルアミン) ; TFA (トリフルオロ酢酸) ;

TFAA (無水トリフルオロ酢酸) ; THF (テトラヒドロフラン) ;

DMSO (ジメチルスルホキシド) ; EtOAc (酢酸エチル) ;

DME (1, 2-ジメトキシエタン) ; DCM (ジクロロメタン) ;

40

DCE (ジクロロエタン) ; DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) ;

DMPU (N, N'-ジメチルプロピレンウレア) ; CDI (1, 1-カルボニルジイミダゾール) ;

IBCF (イソブチルクロロホルマート) ; HOAc (酢酸) ;

HOSu (N-ヒドロキシスクシンイミド) ; HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ;

Et₂O (ジエチルエーテル) ; EDCI (エチルカルボジイミド塩酸塩) ;

BOC (tert-ブチルオキシカルボニル) ; Fmoc (9-フルオレニルメトキシカルボニル) ;

DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ; CBZ (ベンジルオキシカルボニル

50

);

Ac (アセチル); atm (気圧);
 TMS E (2-(トリメチルシリル)エチル); TMS (トリメチルシリル);
 TIPS (トリイソプロピルシリル); TBS (t-ブチルジメチルシリル);
 DMAP (4-ジメチルアミノピリジン); Me (メチル);
 OMe (メトキシ); Et (エチル);
 Et (エチル); tBu (tert-ブチル);
 HPLC (高圧液体クロマトグラフィー);
 BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド);
 TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド);
 mCPBA (メタクロロ過安息香酸)。

10

【0374】

エーテル又はEt₂Oに対する全ての言及は、ジエチルエーテルに対する言及であり；
 ブラインは、NaClの飽和水溶液を意味する。特に示されない限り、全ての温度は℃（
 セ氏温度）で表す。特に断りのない限り、全ての反応は、RTで、不活性雰囲気下で行っ
 た。

【0375】

¹H NMRスペクトルは、Bruker Avance 400で記録した。化学シフ
 トをパーツ・パー・ミリオン(ppm)で表示する。結合定数はヘルツ(Hz)単位であ
 る。スプリットパターンは、見かけ上の多重度を表し、s(シングレット)、d(ダブル
 レット)、t(トリプレット)、q(カルテット)、m(マルチプレット)、br(ブロー
 ド)として表す。

20

【0376】

低分解能マスマスペクトル(MS)及び化合物純度のデータは、エレクトロスプレーイ
 オン化法(ESI)源、UV検出器(220及び254nm)及び蒸発光散乱検出器(ELS
 D)を備えたWaters ZQ LC/MSシングル四重極システムで得た。薄層ク
 ロマトグラフィーは、0.25mmのE. Merckシリカゲルプレート(60F-25
 4)上で行い、UV光、5%エタノール性リンモリブデン酸、ニンヒドリン又はp-アニ
 スアルデヒド溶液で可視化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、シリカゲル
 (230~400メッシュ、Merck)上で行った。

30

【0377】

これらの化合物の製造において用いられる出発物質及び試薬は、Aldrich Ch
 emical Company (Milwaukee, WI)、Bachem (Tor
 rance, CA)、Sigma (St. Louis, MO)のような民間の供給業者から
 入手可能であるか、又は、Fieser and Fieser's Reagents f
 or Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wile
 y and Sons, New York, NY, 1991; Rodd's Chemi
 stry of Carbon Compounds, vols. 1-5 and sup
 ps., Elsevier Science Publishers, 1989; Org
 anic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and
 Sons, New York, NY, 1991; March J.: Advance
 d Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley an
 d Sons, New York, NY; 及び Larock: Comprehe
 nsive Organic Transformations, VCH Publish
 ers, New York, 1989のような標準的な参考文献に記載されている手順に従っ
 て、当業者に周知の方法により製造され得る。

40

【0378】

本願を通して挙げられている全ての文献の全開示は、参照することにより本明細書に組
 み込まれる。

【0379】

50

2. 本発明のキナーゼ阻害剤のための合成スキーム

本発明のキナーゼ阻害剤は、以下に示す反応スキームにより合成され得る。他の反応スキームは、当業者により容易に考案できる。様々な異なる溶媒、温度及び他の反応条件を、反応物の収率を最適化するために変化できることも、同様に理解すべきである。

【0380】

後述の反応において、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基といった反応性官能基が最終生成物において所望される場合、反応におけるそれらの不要な関与を避けるために、これらを保護することが必要であり得る。慣用の保護基が、標準のプラクティスに従って用いられ得る。例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照。

10

【0381】

本発明のキナーゼ阻害剤は、以下に示す反応スキームにより合成され得る。他の反応スキームは、当業者により容易に考案できる。様々な異なる溶媒、温度及び他の反応条件を、反応物の収率を最適化するために変化できることも、同様に理解すべきである。

【0382】

後述の反応において、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基といった反応性官能基が最終生成物において所望される場合、反応におけるそれらの不要な関与を避けるために、これらを保護することが必要であり得る。慣用の保護基が、標準のプラクティスに従って用いられ得る。例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照。

20

【0383】

実験方法

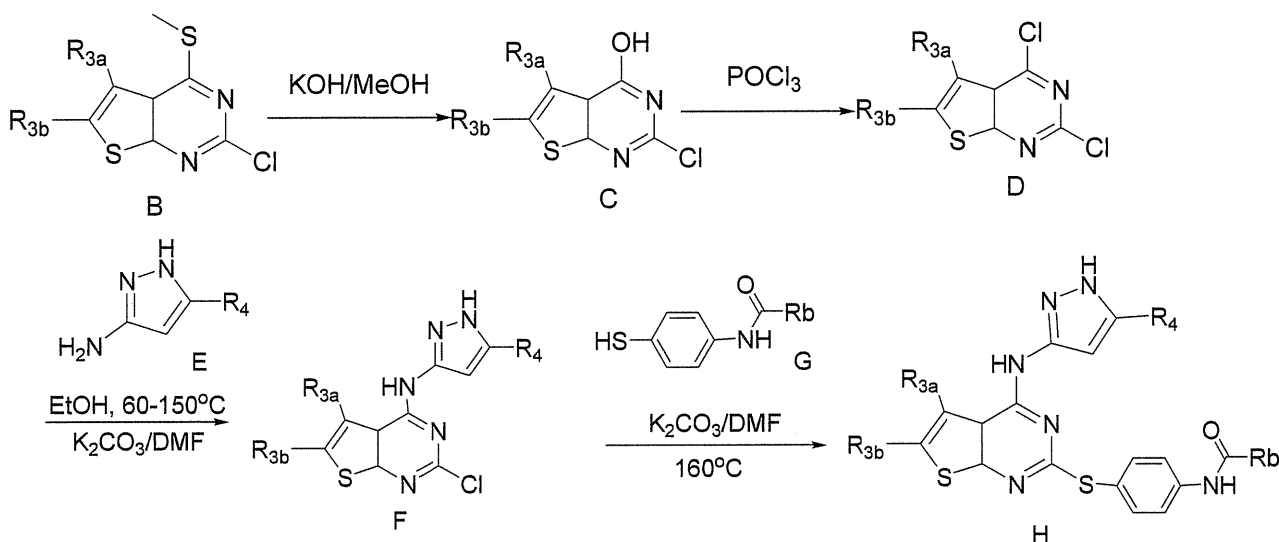
本発明の化合物を生産する一般的合成経路をスキーム1に示した。化合物Bの加水分解により化合物Cが得られる。ハロゲン化により化合物Dが得られる。次いで化合物Dを化合物Eと反応させることにより、化合物Fが得られる。マイクロ波によって促進される化合物Gの付加により化合物Hが得られる。

【0384】

【化46】

30

スキーム1



40

【0385】

本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム2に示した。化合物Kの加水分解により化合物Lが得られ、それをPOCl₃で処理することにより化合物Mが得られる。ピ

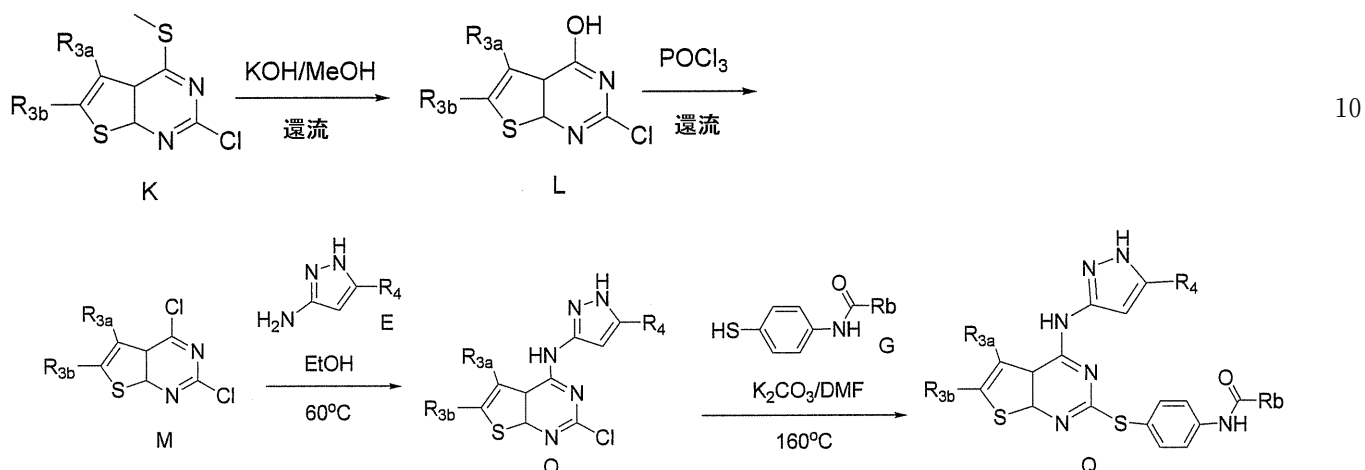
50

ラゾール置換により化合物 O が得られ、マイクロ波によって促進される化合物 G の付加により、化合物 Q が得られる。

【 0 3 8 6 】

【 化 4 7 】

スキーム 2



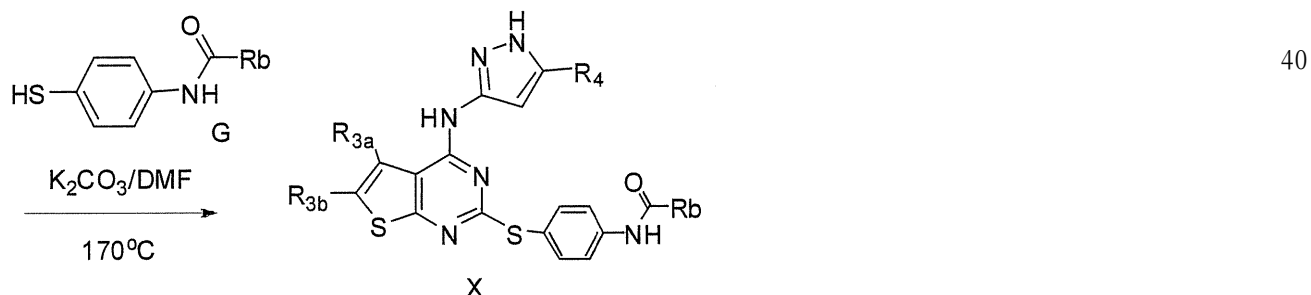
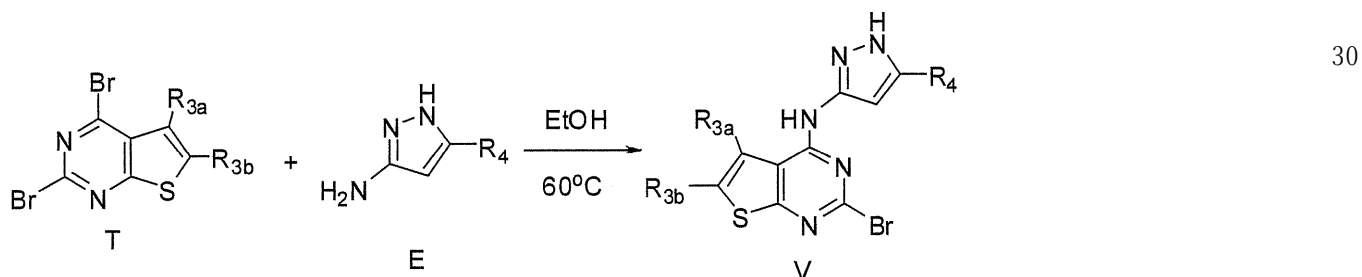
【 0 3 8 7 】

本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム 3 に示した。化合物 T をピラゾール (化合物 E) と反応させることにより、化合物 V が得られる。化合物 G との反応により、本発明の化合物 X が得られる。

【 0 3 8 8 】

【 化 4 8 】

スキーム 3



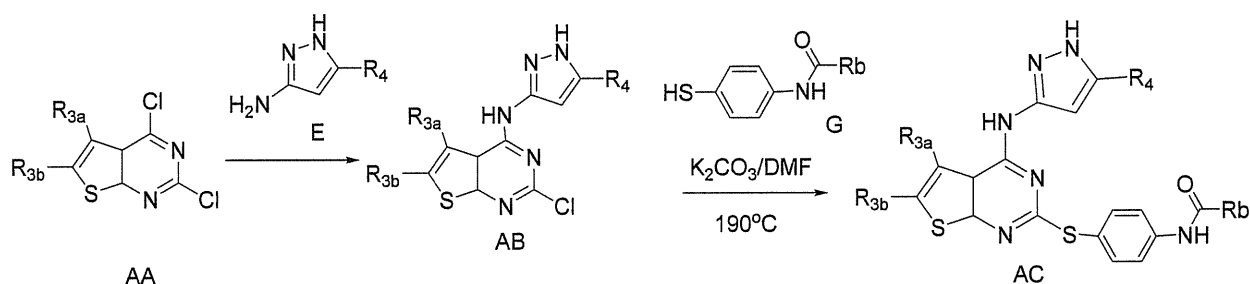
【 0 3 8 9 】

本発明の化合物を生産する合成経路をスキーム 4 に示した。化合物 A A (Ann. N. Y. Acad. Sci., 1975, 255, 166-175) を化合物 E と反応させることにより、化合物 A B が得られ、次いでそれを化合物 G と反応させることにより、本発明の化合物 A C が得られる。

【0390】

【化49】

スキーム4



10

【0391】

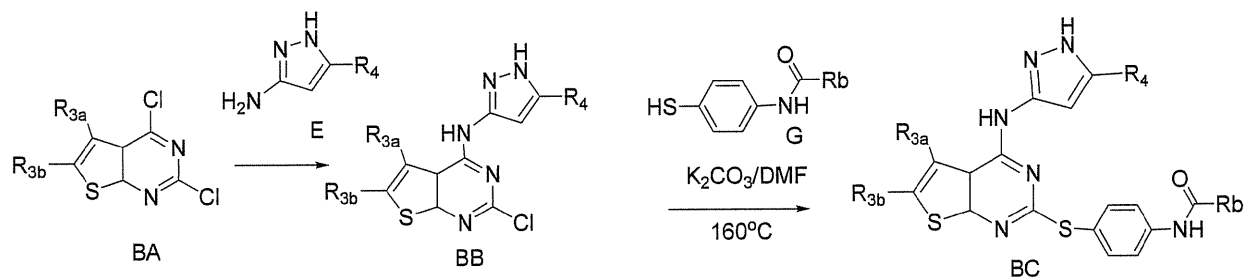
本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム5に示した。化合物BA (J. Heterocyclic Chemistry, 1986, 23, 981-987) を化合物Eと反応させることにより、化合物BBが得られ、次いでそれを化合物Gと反応させることにより、本発明の化合物BCが得られる。

【0392】

【化50】

20

スキーム5



30

【0393】

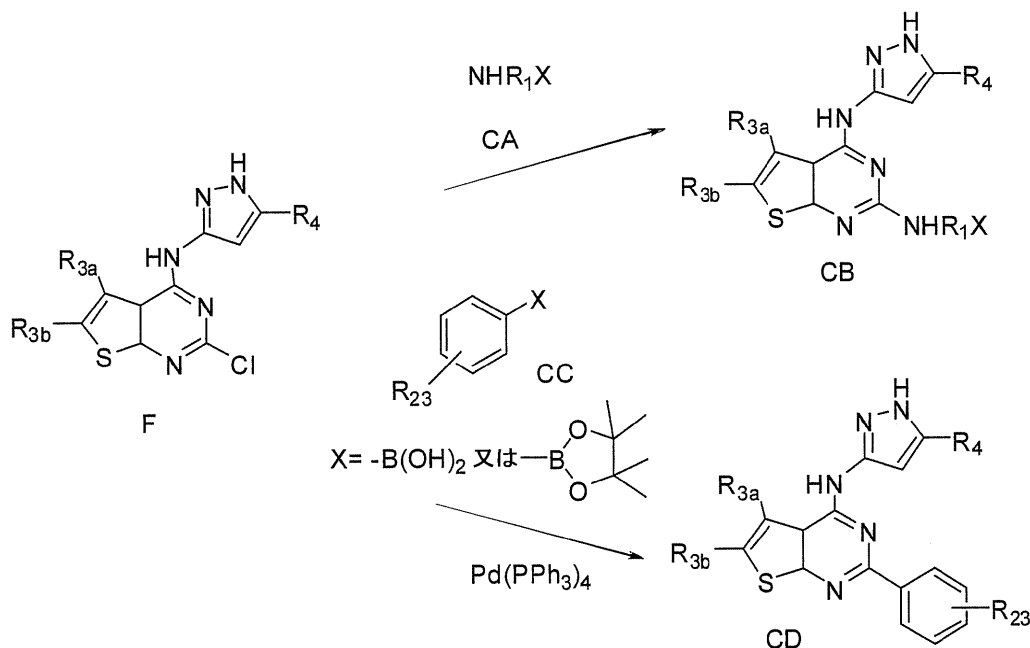
本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム6に示した。化合物Fを化合物CAと反応させることにより、化合物CBが得られる。例えば、化合物F (0.12 mol) 及びアミン (1.2 mol) をDMF (0.3 mL) に溶解してもよい。次いでこの溶液をマイクロ波反応器 (microwave reactor) を使って150~200℃で1~25分間加熱してもよい。分取HPLCによる精製によって、固体状態の生成物が得られ得る。或いは、化合物CCとの化合物Fのスズキカップリング反応により本発明の化合物CDが得られる。

【0394】

40

【化 5 1】

スキーム 6



10

20

【0395】

本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム7に示した。化合物DA (9.5 mol) 及びピラゾール (10.5 mol) をエタノール (20 mL) に溶解してもよい。この溶液を次いで30～75℃で1～90分間加熱してもよい。反応混合物を室温に冷まし、生成した固体生成物を濾過し、少量のアルコールで洗浄し、次いで真空下で乾燥させてもよく、それによって化合物DBが得られる。

【0396】

無水THF (3 mL) 中の化合物DB (1.66 mol) を N_2 下で-20℃に冷却してもよい。THF (2.65 mol) 中の LiAlH_4 溶液を滴下で添加してもよい。この混合物を次いで約0℃で1～2時間保冷してもよい。反応混合物を水 (0.75 mL) 及び1N NaOH (0.25 mL) でクエンチし、酢酸エチルのような有機溶媒で希釈してもよい。生成した塩は濾過してもよい。次いで濾液を分液 (separatory) 漏斗に移し水とブラインで洗浄し、次いで乾燥 (MgSO_4) して真空下で濃縮することにより化合物DCが得られる。

30

【0397】

化合物DC (0.64 mol)、ボロン酸 (0.96 mol) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.32 mol) をジオキサン (3 mL) 中に溶解し、飽和した K_2CO_3 (1.5 mL) を添加してもよい。この溶液を次いで120～180℃で1～30分間マイクロ波反応器を用いて加熱してもよい。冷却して固体が観察されたらそれを濾過してもよい。次いで濾液を更に分取HPLCで精製してもよく、それにより化合物DDが得られる。

40

【0398】

化合物DD (0.25 mol) を塩化チオニル (0.6 mL) で処理してもよい。反応混合物を室温で0～60分間攪拌し、次いで真空下で濃縮してもよく、それにより化合物DEが得られる。

【0399】

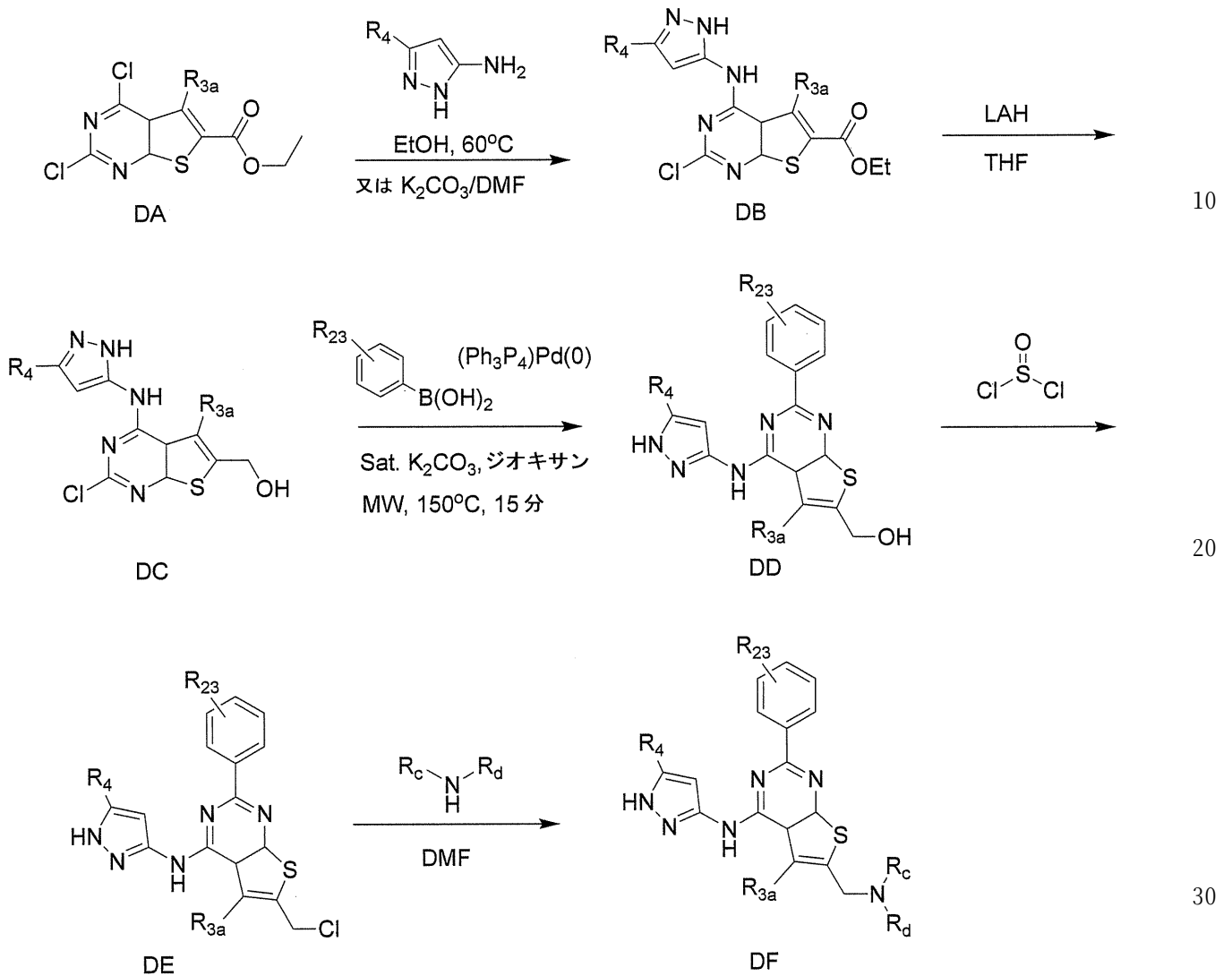
ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の化合物DE (0.25 mol) を過剰量のアミンで処理してもよい。この溶液を室温で0～60分間攪拌してもよい。分取HPLCによる精製によって、生成物、化合物DFが、固体の状態で得られ得る。

【0400】

50

【化 5 2】

スキーム 7



【0401】

本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム 8 に示した。塩基性条件下でカップリング剤ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリドの存在のもと、様々なアミンで化合物 EA のカルボン酸を置換することにより化合物 EB が得られる。

【0402】

【化 5 3】

スキーム 8



【0403】

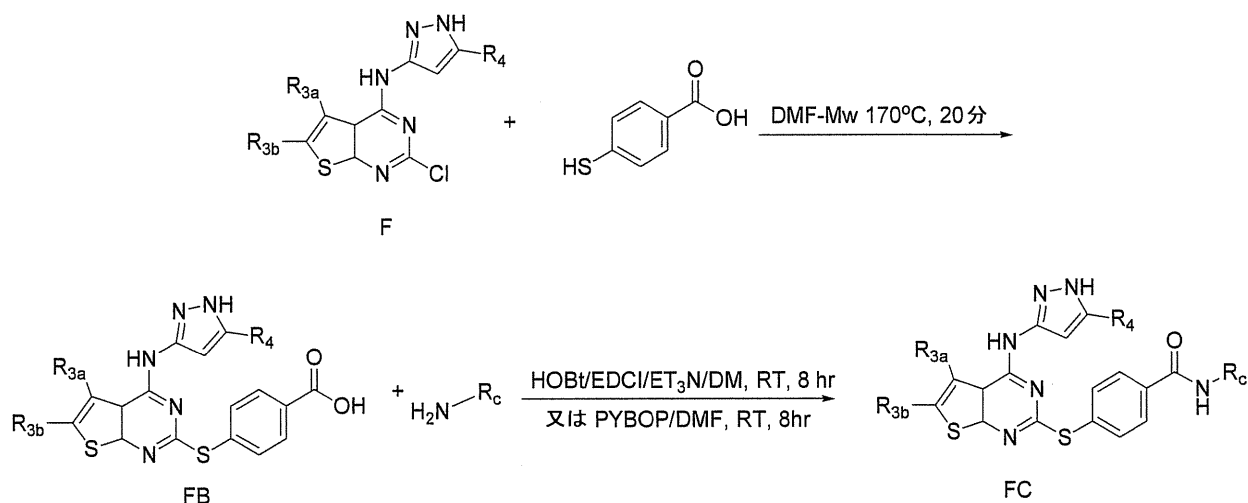
本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム 9 に示した。4-メルカプト安息香酸で化合物 F の塩素原子をマイクロ波置換することにより化合物 F B が得られる。次いでこれを、ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリドを使って、塩基性条件下室温で様々なアミンと反応させることにより化合物 F C が得られる。この反応で生成物が殆ど得られないときは、ヒドロキシベンゾトリアゾール及び 1-エチル-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドヒドロクロリドの代わりに 2 当量の P Y B O P を使ってもよい。

【0404】

【化54】

スキーム 9

10



20

【0405】

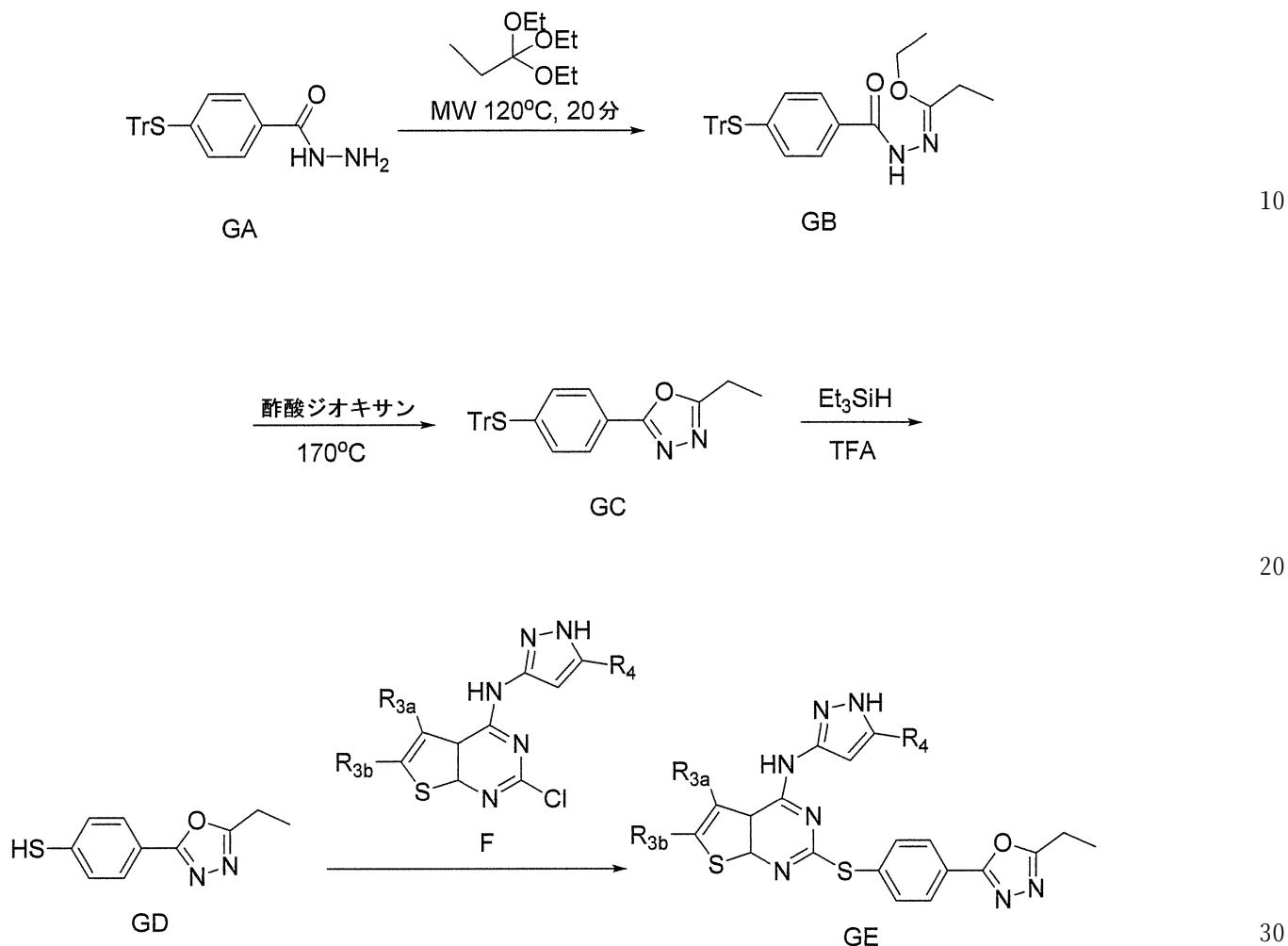
本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム 10 に示した。化合物 G A をオルトプロピオン酸トリエチルとマイクロ波縮合させることにより G B が得られ、次いでそれをマイクロ波反応器の中でジオキサン中、蟻酸と環化させることにより化合物 G C が得られる。トリエチルシラン及びトリフルオロ酢酸でトリチル基を除去することにより化合物 G D が得られる。それを化合物 F とカップリング反応させることにより表題化合物 G E を得る。

30

【0406】

【化 5 5】

スキーム 10



【0407】

本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム11に示した。窒素下、0℃で、化合物DBを無水THFに溶解する。THF（15.5ml，15.5mmol，1.5eq）中1.0Mの水素化リチウムアルミニウムを滴下で添加する。添加が完了したら、溶液を2時間攪拌する。反応の完了はLCMSによって確認できる。硫酸ナトリウム十水和物を発泡が止まるまでゆっくり加え、反応混合物を濾過する。塩化メチレン中20%のメタノール中で固体を粉砕し、それを濾過する。これを更に2回繰り返してもよい。溶媒を真空下で除去し、生成物をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製して、化合物DCを得る。

【0408】

化合物DC、N-(4-メルカプトフェニル)アセトアミド（1.02g，6.1mmol，2eq）及び炭酸カリウム（421mg，30.5mmol，1eq）をDMFに溶解する。この混合物を160℃で15分間マイクロ波反応器中に置く。LCMSを利用して生成物の確認をすることができる。溶媒を蒸発させ、残渣をフラッシュ・クロマトグラフィーで精製して、化合物HAを得る。

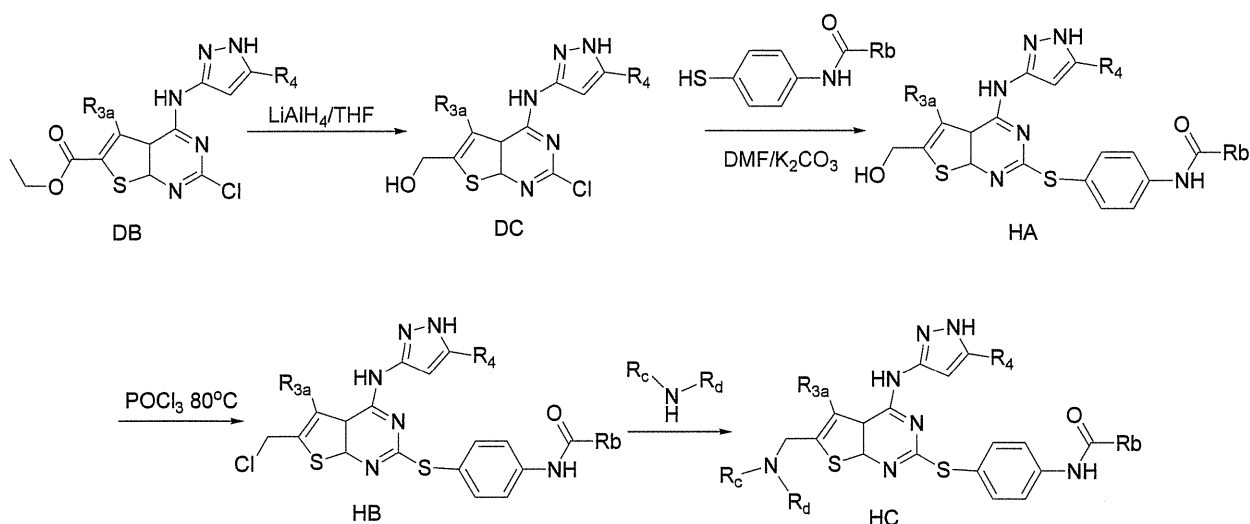
【0409】

化合物HAのハロゲン化により化合物HBが得られる。化合物HB及びTHF（180eq）中2.0MのアミンをDMF中で混合し、室温で攪拌する。反応はLCMSで追跡することができる。反応が完了したら、反応混合物を蒸発させて残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製して、化合物HCを得る。

【0410】

【化56】

スキーム11



10

【0411】

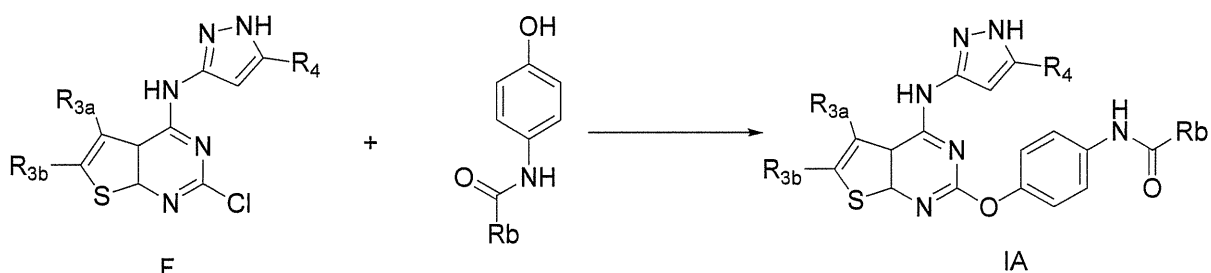
20

本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム12に示した。化合物F (0.46 mmol)、N-(4-ヒドロキシフェニル)-アセトアミド (4.56 mmol) 及び K_2CO_3 (630 mg) の混合物をDMF (1 ml) 中で混合し、マイクロ波で15分間200℃で加熱する。それから反応混合物をHPLCで精製することができる。

【0412】

【化57】

スキーム12



30

【0413】

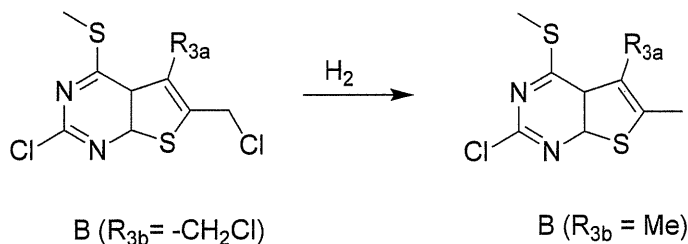
本発明の化合物B ($R_{3b} = Me$) を生成する代替の方法をスキーム13に示した。化合物B ($R_{3b} = -CH_2Cl$) の水素化により化合物B ($R_{3b} = Me$) が得られる。

【0414】

40

【化 5 8】

スキーム 1 3



10

【0 4 1 5】

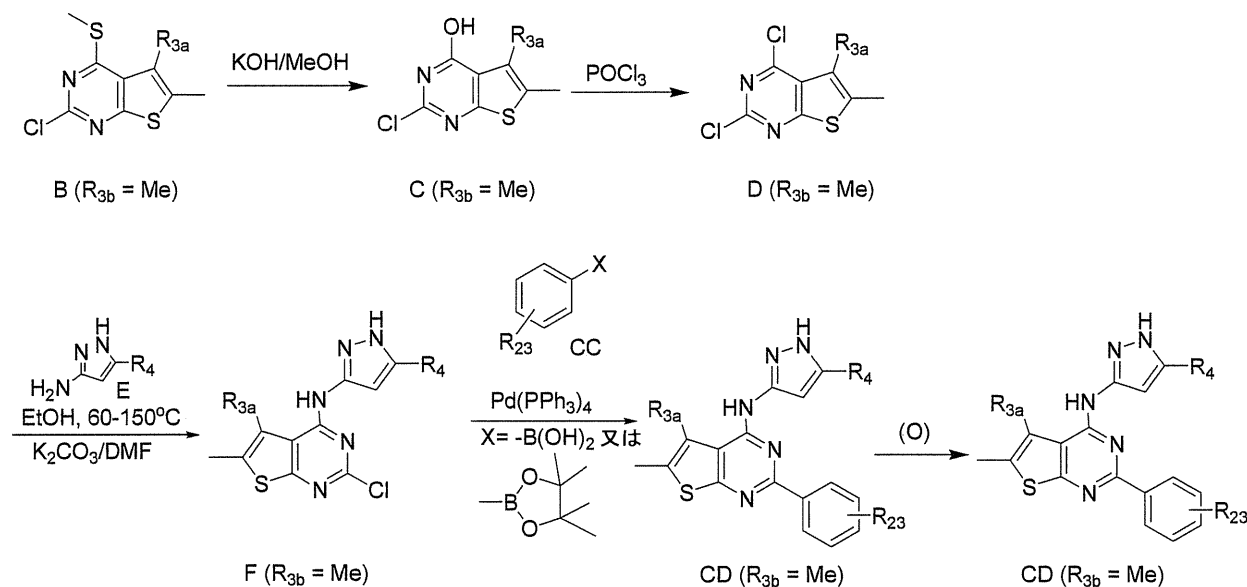
本発明の化合物 C D ($R_{3b} = Me$) を生成する代替の方法をスキーム 1 4 に示した。化合物 B ($R_{3b} = Me$) の加水分解により化合物 C ($R_{3b} = Me$) が得られる。ハロゲン化により化合物 D ($R_{3b} = Me$) が得られる。化合物 D ($R_{3b} = Me$) を次に化合物 E と反応させることにより、化合物 F ($R_{3b} = Me$) が得られる。化合物 F ($R_{3b} = Me$) を化合物 C C とスズキカップリング反応させることにより化合物 C D ($R_{3b} = Me$) が得られ、それを酸化することにより化合物 C D ($R_{3b} = Me$) が得られる。

【0 4 1 6】

【化 5 9】

20

スキーム 1 4



30

【0 4 1 7】

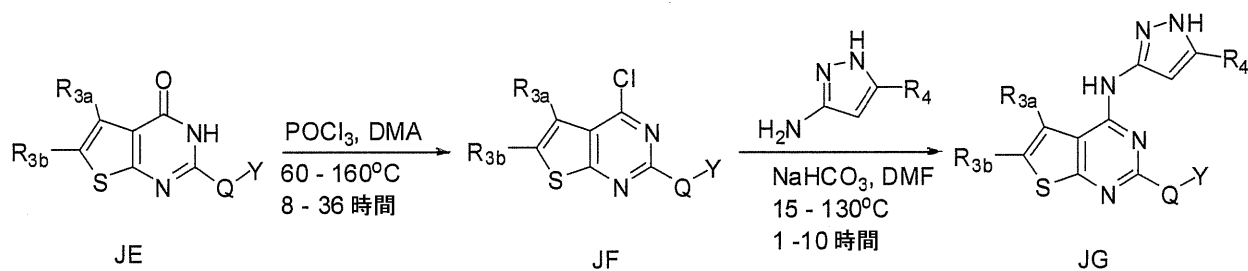
本発明の他の化合物を生産する合成経路をスキーム 1 5 に示した。化合物 J E を $POCl_3$ で処理することにより化合物 J F が得られ、それをピラゾール置換することにより化合物 J G が得られる。

【0 4 1 8】

40

【化 6 0】

スキーム 1 5



10

【0 4 1 9】

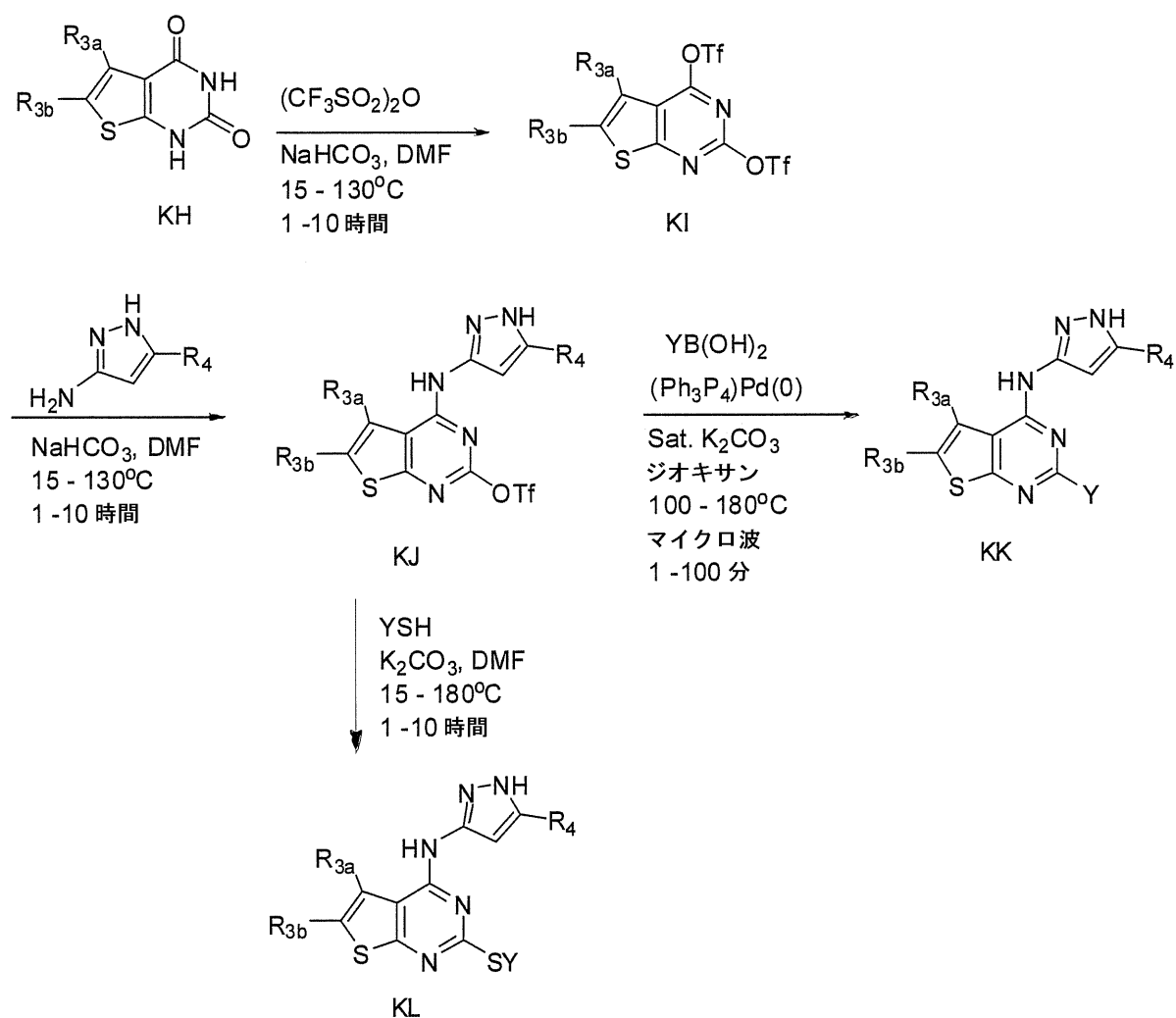
本発明の更に他の化合物を生産する合成経路をスキーム 1 6 に示した。化合物 K H を (CF_3SO_2)₂O で処理することにより化合物 K I を得る。それをピラゾール置換することにより化合物 K J を得る。化合物 K J と適切なボロン酸とのスズキカップリング反応により化合物 K K を得る。或いは、適切なチオールで化合物 K J の O T f 基を置換することにより化合物 K L が得られる。

【0 4 2 0】

【化 6 1】

スキーム 1 6

20



30

40

50

【0421】

上述の反応手順又はスキームのそれぞれにおいて、多様な置換基が、本明細書で別に教示した多様な置換基の中から選択され得る。

【0422】

上述の反応スキームに基づく本発明の特定の化合物の合成の説明を、本明細書に示している。

【0423】

3. キナーゼ阻害剤の例

本発明は、本発明の特定の化合物の合成を記載している下記の実施例により更に例示されるが、これらに限定されるものではない。

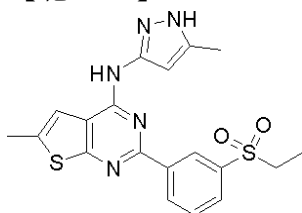
10

【0424】

実施例1：2-（3-（エチルスルホニル）フェニル）-6-メチル-N-（5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【0425】

【化62】



20

【0426】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 9.00 (s, 1H) 8.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H) 7.30 (s, 1H) 6.75 (br. s., 1H) 3.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H) 2.62 (s, 3H) 2.39 (s, 3H) 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。[M+H] $^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ に対する計算値は414；実測値は414。

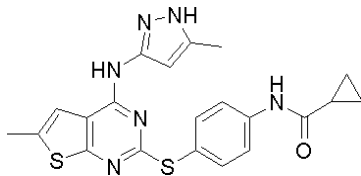
【0427】

実施例2：N-（4-（6-メチル-4-（5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ）チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イルチオ）フェニル）シクロプロパンカルボキシアミド

30

【0428】

【化63】



40

【0429】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.19 (s, 1H) 5.52 (br. s., 1H) 5.49 (s, 1H) 2.55 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.76-1.84 (m, 1H) 0.94-0.98 (m, 2H) 0.86-0.91 (m, 2H)。[M+H] $^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ に対する計算値は437；実測値は437。

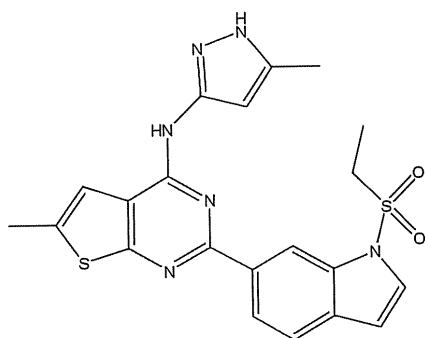
【0430】

実施例3：2-（1-（エチルスルホニル）-1H-インドール-6-イル）-6-メチル-N-（5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

50

【0431】

【化64】



10

【0432】

^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 9.08 (s, 1H) 8.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H) 7.80 (m, 2H) 7.60 (s, 1H) 6.88 (s, 1H) 3.30 (q, $J=7.3$ Hz, 2H) 2.62 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.27 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。[M+H] $^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}_2$ に対する計算値は453；実測値は453。

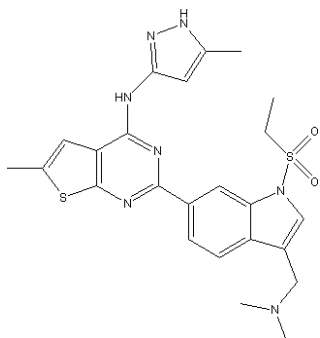
【0433】

実施例4：2-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-1-(エチルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン；

20

【0434】

【化65】



30

【0435】

^1H NMR (400 MHz, アセトン- d_6) δ 9.16 (s, 1H) 8.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 8.04 (m, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.14 (s, 1H) 4.69 (s, 2H) 3.68 (q, $J=7.3$ Hz, 2H) 3.02 (s, 6H) 2.62 (s, 3H) 2.48 (s, 3H) 1.24 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。[M+H] $^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}_2$ に対する計算値は510；実測値は510。

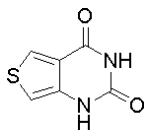
【0436】

実施例5A：1H-チエノ[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

40

【0437】

【化66】



【0438】

ウレア (1.15 g, 19 mmol) を 160℃ に加熱した。エチル 3-アミノチオフエン-4-カルボキシレート (1.0 g, 6.4 mmol) を加え、反応溶液を 180℃ で 1 時間加熱した。反応を冷却し、水でクエンチした。固体生成物を濾過により収集し、

50

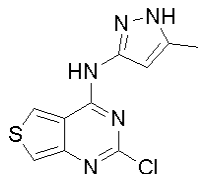
冷たいMeOHで洗浄した。真空下で乾燥させて、表題化合物800mg(75%)が、黄褐色の固体として得られた。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.92(s, 2H), 8.33(s, 1H), 6.80(s, 1H)。MS: (ES)M+H $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ に対する計算値は169; 実測値は169。

【0439】

実施例5B: (2-クロロチエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

【0440】

【化67】



10

【0441】

実施例5a(800mg, 4.76mmol)を、 POCl_3 (4mL)中にて、ジメチルアニリン(0.5mL)とともに、105℃で16時間攪拌した。溶液を冷却し、氷上に注いだ。濾過により赤色固体を収集し、真空下で乾燥させて、790mgの粗2,4-ジクロロチエノ[3,4-d]ピリミジンを得た。該粗ジクロリドを、乾燥THF(20mL)中にて室温で攪拌した。3-アミノ-5-メチルピラミゾール(760mg, 7.8mmol)を加え、溶液を65℃で1時間攪拌した。反応を冷却し、真空下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(10%から20%MeOH/ CH_2Cl_2)による精製により、412mg(33%)の表題化合物が、ピンク色の固体として得られた。MS: (ES)M+H $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{S}$ に対する計算値は266、268; 実測値は266、268。

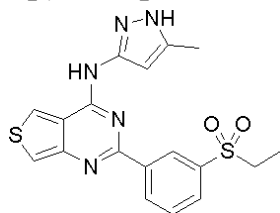
20

【0442】

実施例5: [2-(3-エタンスルホニルフェニル)-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

【0443】

【化68】



30

【0444】

実施例5B(50mg, 0.19mmol)、3-エタンスルホニルボロン酸(81mg, 0.38mmol)、炭酸カリウム(78mg, 0.56mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(108mg, 0.094mmol)を、密閉したチューブにて、 N_2 下でジオキサン(1.5mL)/ H_2O (0.25mL)中で混ぜ合わせた。該反応は、マイクロ波にて152℃で20分加熱して行った。溶液を真空下で濃縮し、分取HPLCにて精製して、34mg(45%)の表題化合物を淡黄色固体として得た。 ^1H NMR(400MHz, MeOD- d_4): δ 9.00(s, 1H), 8.70(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 8.51(s, 1H), 7.99(d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 7.72-7.82(m, 2H), 6.81(s, 1H), 3.26(q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 2.39(s, 3H), 1.27(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$)。MS: (ES)M+H $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ に対する計算値は400; 実測値は400。

40

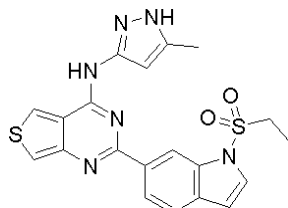
【0445】

50

実施例 6：[2-(1-エタンスルホニル-1H-インドール-6-イル)-チエノ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

【0446】

【化69】



10

【0447】

表題化合物を、実施例 5 で概説した手順を利用し、1-エタンスルホニル-1H-インドール-6-ボロン酸から製造した。¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 9.10 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, J=3.6 Hz), 7.00 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J=3.6 Hz), 3.52 (q, 2H, J=7.2 Hz), 2.43 (s, 3H), 1.17 (t, 3H, J=7.2 Hz)。MS: (ES) M+H C₂₀H₁₈N₆O₂S₂ に対する計算値は 439; 実測値は 439。

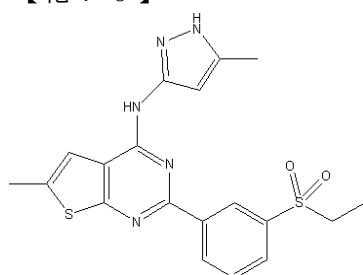
【0448】

20

実施例 7：2-(3-(エチルスルホニル)フェニル)-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【0449】

【化70】



30

【0450】

¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 9.08 (s, 1H) 8.82 (d, J=8.1 Hz, 1H) 8.01 (d, J=7.0 Hz, 1H) 7.80 (m, 1H) 7.60 (s, 1H) 6.88 (s, 1H) 3.30 (q, J=7.3 Hz, 2H) 2.62 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.27 (d, J=7.3 Hz, 3H)。[M+H] C₁₉H₂₀N₅O₂S₂ に対する計算値は 414; 実測値は 414。

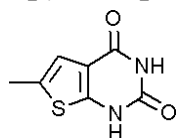
【0451】

実施例 8a：6-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

40

【0452】

【化71】



【0453】

2-アミノ-5-メチルチオフェン-3-カルボン酸メチルエステル (1 g, 5.85 mmol, 1 eq) を、ウレア (1.76 g, 29.2 mmol, 5 eq) と、マイクロ波反応器中にて、200℃で20分間反応させた。生成物はLCMSにより確認を行っ

50

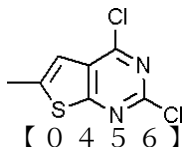
た。得られた混合物をフラッシュ・クロマトグラフィーにて、20%エチルアセテート／ヘキサンで溶出し、続いて15%メタノール／塩化メチレンで溶出して精製し、610mgの所望の化合物(57%)を得た。[M+H]⁺ C₇H₆N₂O₂Sに対する計算値は183；実測値は183。

【0454】

実施例8b：2,4-ジクロロ-6-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

【0455】

【化72】



【0456】

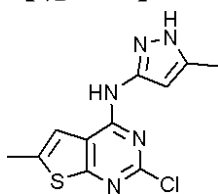
実施例8a(500mg, 2.75mmol, 1eq)を、高圧反応容器中で、1%v/vジメチルアニリンを含むオキシ塩化リン(200ml)に溶解した。溶液は140℃で12時間加熱した。生成物はLCMSにより確認を行った。真空下でオキシ塩化リンを除去し、残渣をトルエンで共蒸発させて(3x100ml)、約60%の純度の生成物1.03gを得た。得られた生成物はそれ以上精製せずに使用した。[M+H]⁺ C₇H₄Cl₂N₂Sに対する計算値は219；実測値は219。

【0457】

実施例8c：2-クロロ-6-メチル-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

【0458】

【化73】



【0459】

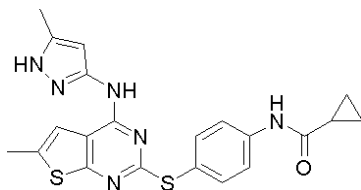
実施例8b(純度約60%, 1g, 2.74mmol, 1eq)を、5-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(797mg, 8.22mmol, 3eq)と、DMF(200ml)中で攪拌しながら、50℃で4時間反応させた。反応はLCMSにより完了を確認した。水(200ml)の添加により、表題生成物が黄褐色の固体として生じ、それを濾過により収集した(498mg, 64%)。[M+H]⁺ C₁₆H₁₅N₇Sに対する計算値は338；実測値は338。

【0460】

実施例8：N-(4-(6-メチル-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イルチオ)フェニル)シクロプロパンカルボキシアミド

【0461】

【化74】



【0462】

表題化合物を、実施例8cから製造した。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) 7.75(m, 2H) 7.58(m, 2H) 7.19(m, 1H) 5.52(br. s., 1H) 2.55(s, 3H) 2.07(s, 3H) 1.76-1.84(m, 1H) 0

10

20

30

40

50

． 86－0．98（m，4H）。[M+H]⁺ C₂₁H₂₁N₆O₂S₂ に対する計算値は437；実測値は437。

【0463】

生物学的試験

プロテインキナーゼ阻害剤としての化合物の活性を、インビトロ、インビボ又は細胞系で分析してもよい。インビトロアッセイとしては、活性化したプロテインキナーゼのリン酸化活性又はATPアーゼ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、プロテインキナーゼに結合する阻害剤の能力を定量する。阻害剤結合は、結合の前に阻害剤を放射標識し、阻害剤／プロテインキナーゼ複合体を単離し、放射標識結合の量を決定することにより測定し得る。或いは、阻害剤結合は、新規阻害剤が既知の放射性リガンドと結合したプロテインキナーゼと共にインキュベートされる競合実験を行うことにより決定され得る。

10

【0464】

A． AIKの阻害の決定

AIKに対する化合物の阻害特性を、Greiner小容量ブラック384ウェルプレートフォーマットを用いた直接蛍光偏光検出法（FP）により、以下の反応条件下で決定してもよい：50mM HEPES pH7.3、10mM MgCl₂、10mM NaCl、1mM DTT、0.01% Brij 35、100nMフルオレセイン-LRRASLGペプチド（SYNPEPより提供された）、5% DMSO、2.5μM ATP。反応生成物の検出は、IMAP結合試薬（Molecular Devices）の添加により行う。反応生成物を、485nmの励起波長及び530nmの蛍光でAnalyst HTプレートリーダー（Molecular Devices）を用い、Fluorescein 505ダイクロイックミラーを用いるFPにより、定量的に決定してもよい。

20

【0465】

アッセイ反応を、以下の通りにして開始させてもよい：2μlの（3x）300nM F1ペプチド／7.5μM ATPをプレートの各ウェルに添加し、次いで15% DMSOを含む2μlの（3x）阻害剤（各阻害剤につき11データポイントにわたり2.5倍段階希釈）を添加した。2μlの（3x）7.5nM AIK溶液を、反応を開始するために添加してもよい（最終酵素濃度は、AIKについて2.5nMであった）。反応混合物を次いで、室温で45分インキュベートし、そして20μlの、1xの専用IMAP結合緩衝液中に1～400希釈したIMAP結合試薬の添加により、消光及び検出してもよい。得られた反応混合物の蛍光偏光の記録を、室温で60分インキュベートした後に測定してもよい。

30

【0466】

IC50値は、化合物濃度及び蛍光偏光値の非線形曲線を標準IC50式にあてはめることにより計算され得る。このアッセイのための基準点として、スタウロスポリンは<10nMのIC50を示した。

【0467】

B． c-KITの阻害の決定

c-Kitに対する化合物の阻害特性を、小容量ブラック384ウェルプレート（Greiner）フォーマットを用いた時間分解蛍光共鳴エネルギー転移（TR-FRET）法により、以下の反応条件下で決定してもよい：50mM HEPES pH7.3、10mM MgCl₂、10mM NaCl、1mM DTT、0.01% Brij 35、250nM ビオチン-EGPWLEEEEA YGWDFペプチド（SYNPEPより提供された）、5% DMSO、100μM ATP。反応生成物の検出を、ストレプトアビジン-APC（Prozyme）及びEu-抗リン酸化チロシン抗体（PerkinElmer）の添加により行ってもよい。反応生成物を、330nm励起（ユーロピウム）及び蛍光665nm（APC）と比較して、330nmの励起波長及び615nmの蛍光（ユーロピウム）でAnalyst HTプレートリーダー（Molecular Devices）を用い、Europium 400ダイクロイックミラーを用いるTR-FRET

40

50

Tの読みにより定量的に決定してもよい。

【0468】

アッセイ反応は以下の通りにして開始させてもよい：4 u l の (2 . 5 x) 6 2 5 n M ビオチン-ペプチド / 2 5 0 u M A T P をプレートの各ウェルに添加し、次いで 2 5 % D M S O を含む 2 u l の (5 x) 阻害剤 (各阻害剤につき 1 1 データポイントにわたり 2 . 5 倍段階希釈) を添加した。4 u l の (2 . 5 x) c - K i t 溶液を、反応を開始するために添加してもよい (最終酵素濃度は、c - K i t について 0 . 1 3 n M であった) 。反応混合物を次いで、室温で 3 0 分インキュベートし、1 0 u l の、5 0 m M H e p e s p H 7 . 3 、3 0 m M E D T A 、0 . 1 % T r i t o n X - 1 0 0 緩衝液中の (2 x) 3 . 2 n M E u - 抗体及び 2 5 n M ストレプトアビジン-APC の添加により、消光及び検出してもよい。得られた反応混合物の T R - F R E T の記録を、室温で 6 0 分インキュベートした後 A n a l y s t H T で測定してもよい。

10

【0469】

I C 5 0 値は、化合物濃度及び計量 E u : A P C 値比の非線形曲線を標準 I C 5 0 式にあてはめることにより計算され得る。このアッセイのための基準点として、スタウロスポリンは、< 5 n M の I C 5 0 を示した。本発明の化合物より選択した化合物の I C 5 0 値を、表 1 に示す。

【0470】

【表 1】

表 1 : A u r o r a A キナーゼに対する実施例の化合物の I C 5 0 値

20

実施例	IC ₅₀
1	≤ 5 0 n M
2	≤ 5 0 n M
3	≤ 5 0 n M
4	≤ 5 0 n M
5	≤ 5 0 n M
6	≤ 5 0 n M
7	≤ 5 0 n M
8	≤ 5 0 n M

30

【0471】

以下の略号を用いている：

A T P アデノシン三リン酸

B S A ウシ血清アルブミン

E D T A エチレンジアミン四酢酸

G S K 3 グリコーゲンシンターゼキナーゼ 3

M O P S モルホリンプロパンスルホン酸

S P A シンチレーション近接アッセイ

40

【0472】

本発明の趣旨又は範囲から逸脱することなく、本発明の化合物、組成物、キット及び方法において、様々な修正及び変更がなされ得ることは当業者にとって明らかであろう。従って、本発明はこの発明の修正及び変更を包含し、それらは添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲内にいることが意図される。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/065272

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D495/04 A61K31/519 A61P35/00 A61P29/00 A61P25/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/059913 A (BAYER AG [US]; NAGARATHNAM DHANAPALAN [US]; KHIRE UDAY [US]; ASGARI DA) 24 July 2003 (2003-07-24) the whole document	1-9, 11-13, 17, 18, 23-33, 36-84
A	WO 2004/065391 A (ALMIRALL PRODESFARMA SA [ES]; TERRICABRAS BELART EMMA [ES]; SEGARRA MA) 5 August 2004 (2004-08-05) example 128	1-9, 11-13, 17, 18, 23-33, 36-84
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search 9 August 2007		Date of mailing of the International search report 21/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Megido, Benigno

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/065272

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: see annex
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 68-84 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
see annex

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2007/065272

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 12(part), 13, 17(part), 18(part), 23(part)-33(part), 36(part)-52(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the second position of the pyrimidine ring and is selected from S, SO, or SO₂, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

2. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 12(part), 14, 17(part), 18(part), 23(part)-32(part), 36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the second position of the pyrimidine ring and is O, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

3. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 12(part), 16, 17(part), 18(part), 23(part)-32(part), 34, 36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the second position of the pyrimidine ring and is NR₆, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

4. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 12(part), 17(part), 18(part), 23(part)-31(part), 36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the second position of the pyrimidine ring and is selected from NR₆-(CR₂1R₂2)1 or NR₆-(CR₂1R₂2)1-O, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

5. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 12(part), 17(part), 18(part),

International Application No. PCT/US2007/065272

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

23(part)-31(part), 36(part)-51(part),
53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the second position of the pyrimidine ring and is an (un)substituted (C2-5)alkylene, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

6. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 12(part), 15, 17(part),
18(part), 20, 23(part)-32(part), 35,
36(part)-52(part),
53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the second position of the pyrimidine ring and is a bond, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

7. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 18(part), 23(part)-32(part),
33, 36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the fourth position of the pyrimidine ring and is selected from S, SO, or SO₂, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

8. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 18(part), 23(part)-32(part),
36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the fourth position of the pyrimidine ring and is O, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

9. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 16, 18(part),
23(part)-32(part), 34,
36(part)-52(part), 53(part)-84(part)

International Application No. PCT/US2007/065272

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the fourth position of the pyrimidine ring and is NR6, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

10. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 13, 14, 18(part), 23(part)-31(part), 36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the fourth position of the pyrimidine ring and is selected from NR6-(CR21R22)1 or NR6-(CR21R22)1-0, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

11. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 18(part), 23(part)-31(part), 36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the fourth position of the pyrimidine ring and is an (un)substituted (C2-5)alkylene, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

12. claims: 1(part)-9(part), 11(part), 18(part), 23(part)-32(part), 35, 36(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formula of independent claim 1 of the present application, where the substituent Q is connected in the fourth position of the pyrimidine ring and is a bond, together with processes for their synthesis, and pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

13. claims: 10, 23(part)-51(part), 53(part)-84(part)

Compounds according to general formulas of independent claim 10 of the present application, together with pharmaceutical compositions, kits and methods of treatment based in such compounds.

14. claims: 19, 21, 22

International Application No. PCT/US2007/065272

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

2,4-disubstituted thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/065272

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03059913 A	24-07-2003	AU 2003202263 A1 CA 2472619 A1 EP 1465900 A1 JP 2005523251 T	30-07-2003 24-07-2003 13-10-2004 04-08-2005
WO 2004065391 A	05-08-2004	AT 365742 T CN 1761671 A EP 1590352 A1 ES 2217956 A1 JP 2006515604 T US 2006229306 A1	15-07-2007 19-04-2006 02-11-2005 01-11-2004 01-06-2006 12-10-2006

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 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(72)発明者 ウォレス、マイケル ビー.

アメリカ合衆国、カリフォルニア州 9 2 1 1 7、サン ディエゴ、トマホーク レーン 3 7 6
6

Fターム(参考) 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG01 GG04 HH08 HH17
JJ01 JJ07
4C086 AA01 AA02 AA03 CB29 MA01 MA04 MA16 MA35 MA52 MA55
ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA86 ZA92 ZA96
ZB26 ZC20