

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6002223号
(P6002223)

(45) 発行日 平成28年10月5日 (2016. 10. 5)

(24) 登録日 平成28年9月9日 (2016. 9. 9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 241/42 (2006. 01) C O 7 D 241/42 C S P
C O 7 D 241/44 (2006. 01) C O 7 D 241/44
C O 7 D 403/04 (2006. 01) C O 7 D 403/04
C O 7 D 413/04 (2006. 01) C O 7 D 413/04
C O 7 D 401/04 (2006. 01) C O 7 D 401/04

請求項の数 24 (全 113 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-527345 (P2014-527345)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月24日 (2012. 8. 24)
 (65) 公表番号 特表2014-529612 (P2014-529612A)
 (43) 公表日 平成26年11月13日 (2014. 11. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/052390
 (87) 国際公開番号 W02013/032951
 (87) 国際公開日 平成25年3月7日 (2013. 3. 7)
 審査請求日 平成27年8月24日 (2015. 8. 24)
 (31) 優先権主張番号 61/528, 151
 (32) 優先日 平成23年8月27日 (2011. 8. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/528, 033
 (32) 優先日 平成23年8月26日 (2011. 8. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514048154
 ニューファーマ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, チェス
 ドライブ 1175, スイート 206
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74) 代理人 230113332
 弁護士 山本 健策

最終頁に続く

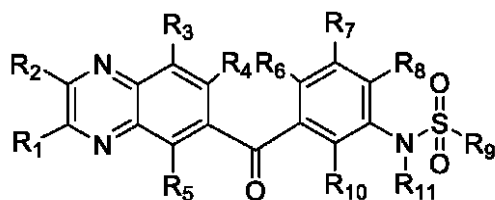
(54) 【発明の名称】 特定の化学的実体、組成物、および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物

【化 87】



式 I

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} は独立して、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、ニトロ、カルボキシ、 $-SO R^a$ 、 $-SONR^b R^c$ 、 $-S-R^b$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-SO_2 NR^b R^c$ 、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルオキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、

必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカルバミイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルであり、

R_9 は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、

R^a および R^b は、独立して、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルであり、ならびに

R^c は、水素または必要に応じて置換された $C_1 - C_4$ アルキルあるか、または R^b および R^c と、これらと結合される窒素とは、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成する)

またはこれらの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} が独立して水素、シアノまたはハロである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

R_1 が、水素、シアノ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

R_1 が、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

R_1 が、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたピリジルである、請求項 4 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 が独立して、水素、ハロ、必要に応じて置換されたアルコキシまたは必要に応じて置換されたアルキルである、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7】

R_6 および R_{10} が独立して、フルオロまたはクロロである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

R_6 がフルオロである、請求項 7 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

R_{10} がクロロである、請求項 7 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 10】

R_9 が、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必

10

20

30

40

50

要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 1】

R₉ が必要に応じて置換された低級アルキルである、請求項 1 0 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 2】

R₁₁ が、水素、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 3】

R₁₁ が水素である、請求項 1 2 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 4】

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

10

20

30

40

50

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドおよび
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 およびこれらの薬学的に許容され得る塩から選択される化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 15】

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン

10

20

30

40

50

- 1 - スルホンアミド、
- N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
- N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 - フルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (3 - (3 - (ジエチルアミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フルオロキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
- N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
- 4 - メチル - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン

10

20

30

40

50

- 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルチオ) - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボ
 ニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボ
 ニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ
 ロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) キノキサ
 リン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホン
 アミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フ
 ェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カル
 ボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジ
 フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カ
 ルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (メチルアミノ) キノキサリン
 - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - アミノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 - クロロ - 4 , 5 - ジ
 フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カ
 ルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニ
 ル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノ
 キサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル
) - 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンア
 ミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンア
 ミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾ
 ール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンア
 ミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキ
 サリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イ
 ル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキ
 サリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 -
 カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノ
 キサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル)

10

20

30

40

50

- [illegible]

-) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル)
) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオ
 ロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニ
 ル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニ
 ル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニ 10
 ル) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリ
 ン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル
) - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール -
 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール -
 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 20
 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン
 - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル)
 - 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル)
 - 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル)
 - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - アミノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ 30
 ロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (メチルアミノ) キノキサリン - 6 -
 カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノキサ
 リン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリ
 ン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - ((2 - メトキシエチル) アミノ) キ
 ノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) 40
 - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ)
 キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キ
 ノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン
 - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベン
 ゼンスルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェ 50

ニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

およびこれらの薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 16】

薬学的に許容され得るキャリアおよび請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 17】

がんの処置における使用のための、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物もし

10

20

30

40

50

くは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 18】

R a f 障害の処置における使用のための、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】

B R A F の変異ががんの処置を必要とする被験体から単離された生体試料中に存在することが決定されている、該被験体におけるがんの処置における使用のための、請求項 1 から 15 のいずれか一項に記載の化合物もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 20】

追加の抗がん剤および／または細胞傷害性剤の使用と組み合わせた請求項 17 から 19 のいずれか一項に記載の使用のための化合物もしくは薬学的に許容され得る塩。

【請求項 21】

がんの処置における使用のための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

R a f 障害の処置における使用のための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

B R A F の変異ががんの処置を必要とする被験体から単離された生体試料中に存在することが決定されている、該被験体におけるがんの処置における使用のための、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

追加の抗がん剤および／または細胞傷害性剤の使用と組み合わせた請求項 21 から 23 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本願は、2011年8月26日に出願された米国仮特許出願第61/528,033号、および2011年8月27日に出願された米国仮特許出願第61/528,151号の利益を主張し、これらの米国仮特許出願の全体の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

プロテインキナーゼとして同定された酵素は、少なくとも400存在する。これらの酵素は、標的タンパク質基質のリン酸化を触媒する。リン酸化は普通、A T P からタンパク質基質へのリン酸基の転移反応である。リン酸が転移される標的基質の特異的構造は、チロシン残基、セリン残基またはスレオニン残基である。これらのアミノ酸残基はホスホリル転移のための標的構造なので、これらのプロテインキナーゼ酵素は、チロシンキナーゼまたはセリン／スレオニンキナーゼと一般的に称される。

【0003】

チロシン、セリンおよびスレオニン各残基におけるリン酸化反応および相殺的ホスファターゼ反応は、多様な細胞内シグナルに対する応答（通常細胞受容体を介して媒介される）、細胞機能の制御、および細胞過程の活性化または非活性化の根底にある無数の細胞過程に関わっている。プロテインキナーゼのカスケードは、多くの場合、細胞内シグナル伝達に関与しており、これらの細胞過程の実現に必要である。これらの過程におけるプロテインキナーゼの偏在性のため、プロテインキナーゼは、細胞膜の一体形の部分（i n t e g r a l p a r t）もしくは細胞質酵素として見出され得、または多くの場合酵素複合体の成分として核内に局在化され得る。多くの場合、これらのプロテインキナーゼは、細胞過程が細胞内のどこで、いつ起こるかを決定する酵素および構造タンパク質複合体の必須要素である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

チロシンキナーゼおよびセリン/スレオニンキナーゼの活性を調節することによってシグナル伝達および細胞増殖を特異的に阻害し、異常または不適切な細胞の増殖、分化または代謝を制御または調節する、有効な低分子化合物の同定が、それ故望ましい。具体的には、がん(cancer)をもたらす過程に必須であるキナーゼの機能を特異的に阻害する化合物の同定が有益である。

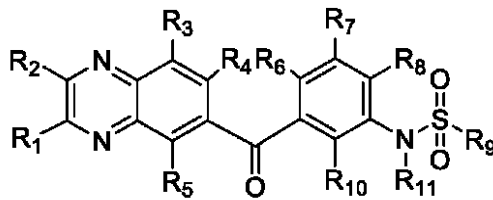
【課題を解決するための手段】

【0005】

発明の要旨

一態様において、式 I の化合物

【化1】



式 I

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} は独立して、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、ニトロ、カルボキシ、スルフィニル、スルファニル、スルホニル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルオキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカルバムイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルであり、

R_9 は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、ならびに

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである)

またはこれらの薬学的に許容され得る塩を提供する。

【0006】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、水素、シアノ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。一実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、 R_1 は必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリル、または必要に応じて置換されたビリジルである。

【0007】

いくつかの実施形態において、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は独立して、水素、ハロ、必要に応じて置換されたアルコキシまたは必要に応じて置換されたアルキルである。一実施形態において、 R_3 、 R_4 および R_5 は水素である。

【0008】

いくつかの実施形態において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} は独立して、水素、シアノまたはハロである。一実施形態において、 R_6 および R_{10} はそれぞれ独立して、ハロである。さらなる実施形態において、 R_7 はハロである。またさらなる実施形態において、 R_8 は水素である。別の実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} はフルオロである。さらなる実施形態において、 R_8 は水素である。

10

【0009】

いくつかの実施形態において、 R_9 は、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。一実施形態において、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。さらなる実施形態において、 R_9 は必要に応じて置換されたプロピルである。

【0010】

いくつかの実施形態において、 R_{11} は、水素または必要に応じて置換された低級アルキルである。一実施形態において、 R_{11} は水素である。

【0011】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたピリジルであり、 R_6 および R_{10} はそれぞれ独立してハロである。一実施形態において、 R_7 はハロである。別の実施形態において、 R_6 、 R_7 、および R_{10} の少なくとも2つの基はフルオロである。さらなる実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} はフルオロである。

20

【0012】

いくつかの実施形態において、 R_6 および R_{10} はそれぞれ独立してハロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。一実施形態において、 R_7 はハロである。さらなる実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} はフルオロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。

30

【0013】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリル、または必要に応じて置換されたピリジルであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。

【0014】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたピリジルであり、 R_6 、 R_7 および R_{10} はそれぞれ独立してハロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。一実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニルまたは必要に応じて置換されたピペラジニルであり、 R_6 、 R_7 および R_{10} はそれぞれフルオロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。さらなる実施形態において、 R_{11} は水素である。またさらなる実施形態において、 R_8 は水素である。

40

【0015】

別の態様において、本開示は、薬学的に許容され得るキャリアおよび化合物または本明細書に記載の化合物のいずれか1つの薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物を提供する。該医薬組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、坐薬またはエアロゾル剤の形態で製剤化可能である。該医薬組成物は、がんを患う被験体を処置する組成物を使用するための指示と一緒に包装されてよい。

50

【 0 0 1 6 】

別の態様において、本開示は、治療有効量の化合物または本明細書に記載の化合物のいずれか1つの薬学的に許容され得る塩を、がんの処置を必要とする被験体に投与するステップを含む、被験体においてがんを処置する方法を提供する。がんは、結腸癌 (c o l o n c a r c i n o m a)、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、甲状腺がん、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨種、血管肉腫、内皮肉腫 (e n d o t h e l i o s a r c o m a)、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫 (l y m p h a n g i o e n d o t h e l i o s a r c o m a)、滑膜種、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーム、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病 (骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病) ; 慢性白血病 (慢性骨髄性 (顆粒球性) 白血病および慢性リンパ性白血病) ; ならびに真性多血症、リンパ腫 (ホジキン病および非ホジキン病)、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または重鎖病であってよい。さらなる実施形態において、がんは、黒色腫、非小細胞肺癌、甲状腺がん、卵巣がんまたは結腸がんである。黒色腫は、切除不能または転移性の黒色腫であってよい。

10

20

【 0 0 1 7 】

別の態様において、本開示は、R a f により媒介される障害の処置を必要とする被験体に、治療有効量の化合物または本明細書に記載の化合物のいずれか1つの薬学的に許容され得る塩を投与するステップを含む、該被験体においてR a f により媒介される障害を処置する方法を提供する。

【 0 0 1 8 】

別の態様において、本開示は、a) 障害の処置を必要とする被験体から単離された生体試料中のB - R a f (B R A F) の変異の有無を決定するステップ、およびb) B R A F の変異が該被験体に存在することが決定された場合、該被験体に治療有効量の化合物または本明細書に記載の化合物のいずれか1つの薬学的に許容され得る塩を投与するステップ、を含む、該被験体において障害を処置する方法を提供する。

30

【 0 0 1 9 】

B R A F の変異は、V 6 0 0 E であっても、またはコドン 6 0 0 に存在してもよい。いくつかの実施形態において、B R A F の変異の有無を決定するステップは、生体試料からB - r a f の核酸を増幅するステップ、および増幅された核酸を配列決定するステップを含む。いくつかの他の実施形態において、B R A F の変異の有無を決定するステップは、生体試料中の変異体B - r a f ポリペプチドを、変異体B - r a f ポリペプチドに対する結合剤を使用して検出するステップを含む。該結合剤は抗体であってよい。生体試料は、被験体の腫瘍から単離可能である。

40

【 0 0 2 0 】

いくつかの実施形態において、障害はがんである。がんは、結腸癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、甲状腺がん、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨種、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜種、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーム、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病 (骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病) ; 慢性白血病 (

50

慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ性白血病）；ならびに真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または重鎖病であってよい。さらなる実施形態において、がんは、黒色腫、非小細胞肺癌、甲状腺がん、卵巣がんまたは結腸がんである。黒色腫は、切除不能または転移性の黒色腫であってよい。

【0021】

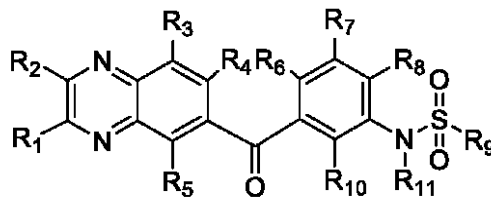
本明細書に記載の処置法は、追加の抗がん剤および/または細胞傷害性剤（cytotoxic agent）を投与するステップをさらに含んでもよい。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

式Iの化合物

【化86】



式 I

（式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} は独立して、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、ニトロ、カルボキシ、スルフィニル、スルファニル、スルホニル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルオキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカルバムイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルであり、

R_9 は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、ならびに

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、

ただし、 R_{10} がフルオロである場合、その時は、 R_7 は水素ではない、または R_8 は水素ではない、または R_6 は、水素、低級アルキルもしくはハロではない）またはこれらの薬学的に許容され得る塩。

（項目2）

R_1 が、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカ

ルバムイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルである、項目 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3)

R₁ が、水素、シアノ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 2 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 4)

R₁ が、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 3 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 5)

R₁ が、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたピリジルである、項目 4 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 6)

R₂、R₃、R₄ および R₅ が独立して、水素、ハロ、必要に応じて置換されたアルコキシまたは必要に応じて置換されたアルキルである、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 7)

R₆、R₇、R₈ および R₁₀ が独立して、水素、シアノ、ハロ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニルまたは必要に応じて置換されたアミノスルホニルである、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 8)

R₆、R₇、R₈ および R₁₀ が独立して、水素、シアノまたはハロである、項目 7 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 9)

R₇ がハロである、項目 8 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 10)

R₇ がフルオロである、項目 9 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 11)

R₉ が、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 12)

R₉ が必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 11 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 13)

R₉ が、必要に応じて置換された低級アルキルである、項目 12 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 14)

R₁₁ が、水素、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 1 から 13 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 15)

R₁₁ が、水素または必要に応じて置換された低級アルキルである、項目 14 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 16)

R₁₁ が水素である、項目 15 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 17)

N - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 4, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3, 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3 - (3 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 4, 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3 - フルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3 - (3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド、

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (3 - (3 - (ジエチルアミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フルオロキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリ

10

20

30

40

50

ノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボ
ニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボ
ニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
4 - メチル - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン
- 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルチオ) - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボ
ニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボ
ニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ
ロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) キノキサ
リン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホン
アミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フ
ェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カル
ボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジ
フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カ
ルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (メチルアミノ) キノキサリン
- 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - アミノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 - クロロ - 4 , 5 - ジ
フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カ
ルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニ
ル) - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノ
キサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル
) - 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾ
ール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンア
ミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾ
ール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンア
ミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾ
ール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンア
ミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキ
サリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イ
ル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキ

10

20

30

40

50

<u>サリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 -</u>	
<u>カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノ</u>	
<u>キサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 - (3 - ((2 - アミノエチル) アミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル)</u>	
<u>- 2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - ((2 - ヒドロキシエチル) ア</u>	
<u>ミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - ((2 - メトキシエチル) アミ</u>	
<u>ノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノ</u>	
<u>キサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キ</u>	
<u>ノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イ</u>	
<u>ル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イ</u>	
<u>ル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イ</u>	
<u>ル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 -</u>	
<u>カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キノキサ</u>	
<u>リン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン - 6 -</u>	
<u>カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル</u>	
<u>) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル</u>	
<u>) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ</u>	
<u>ロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニ</u>	
<u>ル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニ</u>	
<u>ル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4</u>	
<u>, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリ</u>	
<u>ン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル</u>	
<u>) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール -</u>	
<u>1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール -</u>	
<u>1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール -</u>	
<u>1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、</u>	
<u>N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン</u>	

50

ノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン
- 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベン
ゼンスルホンアミド、
N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェ
ニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェ
ニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フ
ェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3
- フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェ
ニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェ
ニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フ
ェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル
) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル
) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ
ロフェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニ
ル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボ
ニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン -
6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ
ロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン
- 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル
) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル
) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオ
ロフェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニ
ル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル
) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル
) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオ
ロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 からなる群から選択される化合物または薬学的に許容され得る塩およびこれらの薬学的に

10

20

30

40

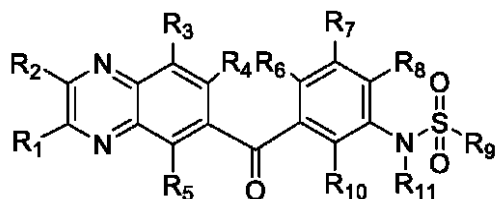
50

許容され得る塩。

(項目 1 8)

式 I の化合物

【 化 8 7 】



式 I

10

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} は独立して、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、ニトロ、カルボキシ、スルフィニル、スルファニル、スルホニル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルオキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカルバムイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルであり、

20

R_9 は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、ならびに

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである)

30

またはこれらの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 9)

R_7 および R_8 が水素である、項目 1 8 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 0)

R_1 が、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアルコシカルボニル、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカルバムイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルである、項目 1 8 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

40

(項目 2 1)

R_1 が、水素、シアノ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 2 0 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

50

(項目 2 2)

R₁ が、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 2 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 3)

R₁ が、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたピリジルである、項目 2 2 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 4)

R₂、R₃、R₄ および R₅ が独立して、水素、ハロ、必要に応じて置換されたアルコキシまたは必要に応じて置換されたアルキルである、項目 1 8 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 5)

R₆ および R₁₀ が独立してハロである、項目 1 8 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 6)

R₆ および R₁₀ が独立して、フルオロまたはクロロである、項目 2 5 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 7)

R₆ がフルオロである、項目 2 6 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 8)

R₁₀ がクロロである、項目 2 6 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 9)

R₉ が、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 1 8 から 2 4 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 0)

R₉ が、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 2 9 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 1)

R₉ が必要に応じて置換された低級アルキルである、項目 3 0 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 2)

R₁₁ が、水素、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである、項目 1 8 から 3 1 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 3)

R₁₁ が、水素または必要に応じて置換された低級アルキルである、項目 3 2 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 4)

R₁₁ が水素である、項目 3 3 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 5)

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

10

20

30

40

50

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

10

20

30

40

50

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドおよび
N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

およびこれらの薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される化合物または薬学的に許容され得る塩。

(項目 3 6)

薬学的に許容され得るキャリアおよび項目 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物。

(項目 3 7)

前記組成物が、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、坐薬またはエアロゾル剤の形態で製剤化される、項目 3 6 に記載の医薬組成物。

(項目 3 8)

項目 3 6 または 3 7 に記載の医薬組成物および該組成物を使用して、がんを患う被験体を処置するための指示を含む、包装された医薬組成物。

(項目 3 9)

治療有効量の、項目 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩を、がんの処置を必要とする被験体に投与するステップを含む、被験体においてがんを処置する方法。

(項目 4 0)

がんが、結腸癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、甲状腺がん、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨種、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜種、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、甲状腺がん、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーム、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀

10

20

30

40

50

膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髓芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ性白血病）；ならびに真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または重鎖病である、項目 39 に記載の方法。

（項目 41）

前記がんが黒色腫である、項目 40 に記載の方法。

（項目 42）

前記黒色腫が切除不能または転移性の黒色腫である、項目 41 に記載の方法。

（項目 43）

前記がんが非小細胞肺癌である、項目 40 に記載の方法。

（項目 44）

前記がんが結腸がんである、項目 40 に記載の方法。

（項目 45）

前記がんが甲状腺がんである、項目 40 に記載の方法。

（項目 46）

前記がんが卵巣がんである、項目 40 に記載の方法。

（項目 47）

治療有効量の、項目 1 から 35 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩を、R a f により媒介される障害の処置を必要とする被験体に投与するステップを含む、該被験体において、R a f により媒介される障害を処置する方法。

（項目 48）

a . 障害の処置を必要とする被験体から単離された生体試料中の B R A F の変異の有無を決定するステップ、および

b . B R A F の変異が該被験体に存在することが決定された場合、治療有効量の、項目 1 から 35 のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩を、該被験体に投与するステップ、

を含む、該被験体において障害を処置する方法。

（項目 49）

前記 B R A F の変異がコドン 600 に存在する、項目 48 に記載の方法。

（項目 50）

前記 B R A F の変異が V 600 E である、項目 48 に記載の方法。

（項目 51）

前記 B R A F の変異の有無を決定するステップが、前記生体試料から B R A F の核酸を増幅するステップ、および該増幅された核酸を配列決定するステップを含む、項目 48 に記載の方法。

（項目 52）

前記 B R A F の変異の有無を決定するステップが、前記生体試料中の変異体 B R A F ポリペプチドを、変異体 B R A F ポリペプチドに対する結合剤を使用して検出するステップを含む、項目 48 に記載の方法。

（項目 53）

前記結合剤が抗体である、項目 52 に記載の方法。

（項目 54）

前記生体試料が、前記被験体の腫瘍から単離される、項目 48 に記載の方法。

（項目 55）

前記障害ががんである、項目 47 から 54 のいずれか一項に記載の方法。

（項目 56）

前記がんが、結腸癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、甲状腺がん、線維肉腫

10

20

30

40

50

、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨種、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜種、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーム、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ性白血病）；ならびに真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症または重鎖病である、項目 5 5 に記載の方法。

10

（項目 5 7）

前記がんが黒色腫である、項目 5 6 に記載の方法。

（項目 5 8）

前記黒色腫が切除不能または転移性の黒色腫である、項目 5 7 に記載の方法。

（項目 5 9）

前記がんが非小細胞肺癌である、項目 5 6 に記載の方法。

（項目 6 0）

前記がんが結腸がんである、項目 5 6 に記載の方法。

20

（項目 6 1）

前記がんが甲状腺がんである、項目 5 6 に記載の方法。

（項目 6 2）

前記がんが卵巣がんである、項目 5 6 に記載の方法。

（項目 6 3）

追加の抗がん剤および/または細胞傷害性剤を投与するステップをさらに含む、項目 3 9 から 6 2 のいずれか一項に記載の方法。

参照による組み込み

【0022】

参照としての援用

30

本明細書に述べるすべての刊行物、特許および特許出願は、個別の刊行物、特許または特許出願それぞれが、参照により援用されることが具体的かつ個別に示された場合と同じ程度に、それらの全体が参照により本明細書に援用される。

【発明を実施するための形態】

【0023】

発明の詳細な説明

本明細書において使用する場合、下記の単語および句は、それらが使用される文脈が他のことを示している場合を除いて、下に記載する意味を有することが概して意図される。

【0024】

下記の略語および用語は、示された意味を全体にわたって有する。

40

A c O H	= 酢酸
B o c	= t e r t - ブトキシカルボニル
c -	= シクロ
D C C	= ジシクロヘキシルカルボジイミド
D I E A	= N , N - ジイソプロピルエチルアミン
D M A P	= 4 - ジメチルアミノピリジン
E D C	= 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
e q	= 当量 (複数可)
E t	= エチル
E t O A c または E A	= 酢酸エチル

50

E t O H	= エタノール	
g	= グラム	
h または h r	= 時間	
H B T U	= O - (ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テト	
ラメチルウロニウム	ヘキサフルオロホスフェート	
H O B t	= ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	= 高圧液体クロマトグラフィー	
i -	= イソ	
k g または K g	= キログラム	
L または l	= リットル	10
L C / M S	= L C M S = 液体クロマトグラフィー - 質量分析法	
L R M S	= 低分解能質量分析	
m / z	= 質量電荷比	
M e	= メチル	
M e O H	= メタノール	
m g	= ミリグラム	
m i n	= 分	
m L	= ミリリットル	
m m o l	= ミリモル	
n -	= ノルマル	20
N a O A c	= 酢酸ナトリウム	
P E	= 石油エーテル	
P h	= フェニル	
P r e p	= 分取用	
q u a n t .	= 定量的	
R P - H P L C	= 逆相 - 高圧液体クロマトグラフィー	
r t または R T	= 室温	
s -	= s e c - = 二級	
t -	= t e r t - = 三級	
T H F	= テトラヒドロフラン	30
T L C	= 薄層クロマトグラフィー	
U V	= 紫外	

【 0 0 2 5 】

本明細書において使用する場合、化学式において任意の可変部が複数回出現する場合、個々の出現に対するその定義は、すべての他の出現におけるその定義から独立している。

【 0 0 2 6 】

本明細書において使用する場合、2つの文字または記号の間ではないダッシュ(「 - 」)は、置換基に関する結合点を示す。例えば、- C O N H ₂ は、炭素原子を介して結合される。

【 0 0 2 7 】

本明細書において使用する場合、「任意選択の (o p t i o n a l) 」または「必要に応じて (o p t i o n a l l y) 」は、続いて記載される事象または状況が起こってもよく、または起こらなくてもよいという意味であり、この記載が、該事象または状況が起こる事例および該事象または状況が起こらない事例を含むという意味である。例えば、「必要に応じて置換されたアルキル」は、以下で定義される「アルキル」および「置換アルキル」の両方を包含する。1つまたは複数の置換基を含有する任意の基に関して、このような基が、立体的に実現可能でない、合成的に実行可能でない、および/または本質的に不安定である、任意の置換または置換パターンを導入することが意図されないことは、当業者に理解される。

【 0 0 2 8 】

10

20

30

40

50

本明細書において使用する場合、「アルキル」は、示された数の炭素原子、普通 1 から 20 個の炭素原子、例えば 1 から 8 個の炭素原子、例えば 1 から 6 個の炭素原子を有する、直鎖および分枝鎖を指す。例えば $C_1 - C_6$ アルキルは、1 から 6 個の炭素原子の、直鎖および分枝鎖両方のアルキルを包含する。特定の数の炭素を有するアルキル残基が指定された場合、その数の炭素を有するすべての分枝鎖バージョンおよび直鎖バージョンが包含されることが意図され、したがって、例えば、「ブチル」は、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチルを含み、「プロピル」は *n*-プロピルおよびイソプロピルを含むという意味である。「低級アルキル」は、1 から 6 の炭素を有するアルキル基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、3-メチルペンチルなどが挙げられる。アルキレンは、アルキルの部分集合であり、アルキルと同じ残基であるが、2 つの結合点を有する残基を指す。アルキレン基は、普通 2 から 20 個の炭素原子、例えば 2 から 8 個の炭素原子、例えば 2 から 6 個の炭素原子を有する。例えば、 C_0 アルキレンは共有結合を示し、 C_1 アルキレンはメチレン基である。

【0029】

本明細書において使用する場合、「アルケニル」は、親アルキルの隣接炭素原子から水素 1 分子を除去することによって得られる、少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合を有する、不飽和分枝鎖アルキル基または不飽和直鎖アルキル基を指す。この基は、二重結合（複数可）に対して *cis* または *trans* いずれの立体配置であってもよい。典型的なアルケニル基としては、限定するものではないが、エテニル；プロペニル、例えば、プロパ-1-エン-1-イル、プロパ-1-エン-2-イル、プロパ-2-エン-1-イル（アリル）、プロパ-2-エン-2-イル；ブテニル、例えばブタ-1-エン-1-イル、ブタ-1-エン-2-イル、2-メチル-プロパ-1-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-1-イル、ブタ-2-エン-2-イル、ブタ-1,3-ジエン-1-イル、ブタ-1,3-ジエン-2-イルなどが挙げられる。ある実施形態において、アルケニル基は、2 から 20 個の炭素原子を有し、他の実施形態において、2 から 6 個の炭素原子を有する。「低級アルケニル」は、2 から 6 個の炭素を有するアルケニル基を指す。

【0030】

本明細書において使用する場合、「アルキニル」は、親アルキルの隣接炭素原子から水素 2 分子を除去することによって得られる、少なくとも 1 つの炭素-炭素三重結合を有する、不飽和分枝鎖アルキル基または不飽和直鎖アルキル基を指す。典型的なアルキニル基としては、限定するものではないが、エチニル；プロピニル、例えばプロパ-1-イン-1-イル、プロパ-2-イン-1-イル；ブチニル、例えばブタ-1-イン-1-イル、ブタ-1-イン-3-イル、ブタ-3-イン-1-イルなどが挙げられる。ある実施形態において、アルキニル基は 2 から 20 個の炭素原子を有し、他の実施形態において 3 から 6 個の炭素原子を有する。「低級アルキニル」は、2 から 6 個の炭素を有するアルキニル基を指す。

【0031】

本明細書において使用する場合、「シクロアルキル」は、普通 3 から 7 の環炭素原子を有する、非芳香族炭素環を指す。この環は、飽和であってもよく、または 1 つまたは複数の炭素-炭素二重結合を有していてもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルならびに橋状環基およびかご型環基（*caged ring group*）、例えばノルボルナンが挙げられる。

【0032】

本明細書において使用する場合、「アルコキシ」は、酸素の橋架けを介して結合された、示された数の炭素原子のアルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、

10

20

30

40

50

2 - ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、2 - ヘキシルオキシ、3 - ヘキシルオキシ、3 - メチルペンチルオキシなどを指す。アルコキシ基は普通、酸素の橋架けを介して結合された1から7個の炭素原子を有する。「低級アルコキシ」は、1から6個の炭素を有するアルコキシ基を指す。

【0033】

本明細書において使用する場合、「アシル」は、基、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ ；(アルキル)- $\text{C}(\text{O})-$ ；(シクロアルキル)- $\text{C}(\text{O})-$ ；(アリール)- $\text{C}(\text{O})-$ ；(ヘテロアリール)- $\text{C}(\text{O})-$ ；および(ヘテロシクロアルキル)- $\text{C}(\text{O})-$ (ここで、この基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合されており、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは本明細書に記載のとおりである)を指す。アシル基は示された数の炭素原子を有し、ケト基の炭素は、番号付された炭素原子に含まれる。例えば、 C_2 アシル基は、式 $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$ を有するアセチル基である。

10

【0034】

本明細書において使用する場合、「ホルミル」は基- $\text{C}(\text{O})\text{H}$ を指す。

【0035】

本明細書において使用する場合、「アルコキシカルボニル」は、カルボニル炭素を介して結合された式(アルコキシ)($\text{C}=\text{O}$)-の基(ここで、アルコキシ基は示された数の炭素原子を有する)を指す。したがって、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基は、その酸素を介してカルボニルリンカーに結合された、1から6個の炭素原子を有するアルコキシ基である。

20

【0036】

本明細書において使用する場合、「アジド」は基- N_3 を指す。

【0037】

本明細書において使用する場合、「アミノ」は基- NH_2 を指す。

【0038】

本明細書において使用する場合、「モノ-およびジ-(アルキル)アミノ」は、二級および三級のアルキルアミノ基(ここで、アルキル基は上で定義した通りであり、示された数の炭素原子を有する)を指す。アルキルアミノ基の結合点は窒素上である。モノ-およびジ-アルキルアミノ基の例としては、エチルアミノ、ジメチルアミノおよびメチル-プロピル-アミノが挙げられる。

30

【0039】

本明細書において使用する場合、「アミノカルボニル」は基- CONR^bR^c (ここで、

R^b は、H、必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたアルコキシから選択され、ならびに

R^c は、水素および必要に応じて置換された C_1-C_4 アルキルから選択されるか、または

40

R^b および R^c はそれらが結合する窒素と一緒に、必要に応じて、ヘテロシクロアルキル環にO、NおよびSから選択される1または2個の追加のヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された4から8員の窒素含有ヘテロシクロアルキルを形成し、

ここで、各置換基は、 C_1-C_4 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- C_1-C_4 アルキル-、ヘテロアリール- C_1-C_4 アルキル-、 C_1-C_4 ハロアルキル、- OC_1-C_4 アルキル、- OC_1-C_4 アルキルフェニル、- C_1-C_4 アルキル-OH、- OC_1-C_4 ハロアルキル、ハロ、-OH、- NH_2 、- C_1-C_4 アルキル- NH_2 、- $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ 、- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})$ 、- $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキル})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキルフェニル})$ 、- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{アルキルフェニル})$ 、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキル、ヘテロシクロアル

50

ルキルまたはヘテロアリールのための置換基として)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1-C_4$ アルキル、 $-CON(C_1-C_4 \text{ アルキル})(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(\text{フェニル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ アルキル})C(O)(\text{フェニル})$ 、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1-C_4$ アルキルフェニル、 $-C(O)C_1-C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1-C_4$ アルキル、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(\text{フェニル})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4 \text{ ハロアルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH(\text{フェニル})$ 、 $-NH SO_2(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH SO_2(\text{フェニル})$ および $-NH SO_2(C_1-C_4 \text{ ハロアルキル})$ から独立して選択される 1 つまたは複数の置換基により独立して置換されている)を指す。

10

【0040】

本明細書において使用する場合、「アリール」は、6 員の炭素環式芳香族環、例えばベンゼン；少なくとも 1 つの環が炭素環式および芳香族である二環式環系例えば、ナフタレン、インダンおよびテトラリン；ならびに少なくとも 1 つの環が炭素環式および芳香族である三環式環系例えば、フルオレンを指す。

【0041】

例えば、アリールは、N、O および S から選択される 1 つまたは複数のヘテロ原子を含む、4 から 8 員のヘテロシクロアルキル環に縮合された 6 員の炭素環式芳香族環を含む。1 つの環のみが炭素環式芳香族環であるような縮合された二環式環系に関して、結合点は炭素環式芳香族環においてであっても、またはヘテロシクロアルキル環においてであってもよい。置換されたベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する二価のラジカルは、置換フェニレンラジカルと名付けられる。自由原子価を有する炭素原子から 1 水素原子を除去することにより、名称が「-イル」で終わる、一価の多環式炭化水素ラジカルに由来する二価のラジカルは、対応する一価のラジカルに「-イデン(idene)」を加えて名付けられ、例えば、2 つの結合点を有するナフチル基はナフチリデンと呼ばれる。しかし、アリールは、下に別に定義する、ヘテロアリールを包含せず、決して重複しない。したがって、1 つまたは複数の炭素環式芳香族環が、ヘテロシクロアルキル芳香族環と縮合された場合、得られた環系は、本明細書において定義したように、ヘテロアリールであり、アリールではない。

20

30

【0042】

本明細書において使用する場合、「アリールオキシ」は基 - O - アリールを指す。

【0043】

本明細書において使用する場合、「アラルキル」は基 - アルキル - アリールを指す。

【0044】

本明細書において使用する場合、「カルバムイミドイル」は基 - $C(=NH) - NH_2$ を指す。

【0045】

本明細書において使用する場合、「置換カルバムイミドイル」は基 - $C(=NR^e) - NR^fR^g$

40

[ここで、

R^e は、水素、シアノ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルから選択され、ならびに

R^f および R^g は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルから独立して選択され、

但し、 R^e 、 R^f 、および R^g の少なくとも 1 つは水素ではなく、ここで、置換されたアルキル、シアノアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、それぞれ、1 つまたは複数(例えば 5 個まで、例えば 3 個まで)の水素原子が、

50

- R^a、- OR^b、必要に応じて置換されたアミノ (- NR^c COR^b、- NR^c CO₂ R^a、- NR^c CONR^b R^c、- NR^b C (NR^c) NR^b R^c、- NR^b C (NCN) NR^b R^c および - NR^c SO₂ R^a を含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ (シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールのための置換基として)、必要に応じて置換されたアシル (例えば - COR^b)、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル (例えば - CO₂ R^b)、アミノカルボニル (例えば - CONR^b R^c)、- OCOR^b、- OCO₂ R^a、- OCONR^b R^c、- OP(O)(OR^b)OR^c、スルファニル (例えば SR^b)、スルフィニル (例えば - SOR^a)、およびスルホニル (例えば、- SO₂ R^a および - SO₂ NR^b R^c)

(ここで、R^a は、必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、

R^b は、H、必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、; ならびに

R^c は、水素および必要に応じて置換された C₁ - C₄ アルキルから選択され、または

R^b および R^c と、それらに結合している窒素とが、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

ここで、個々の必要に応じて置換された基は、非置換であるか、もしくは C₁ - C₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - C₁ - C₄ アルキル - 、ヘテロアリール - C₁ - C₄ アルキル - 、C₁ - C₄ ハロアルキル、- OC₁ - C₄ アルキル、- OC₁ - C₄ アルキルフェニル、- C₁ - C₄ アルキル - OH、- OC₁ - C₄ ハロアルキル、ハロ、- OH、- NH₂、- C₁ - C₄ アルキル - NH₂、- N(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)、- NH(C₁ - C₄ アルキル)、- N(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキルフェニル)、- NH(C₁ - C₄ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ (シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールのための置換基として)、- CO₂ H、- C(O)OC₁ - C₄ アルキル、- CON(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)、- CONH(C₁ - C₄ アルキル)、- CONH₂、- NHC(O)(C₁ - C₄ アルキル)、- NHC(O)(フェニル)、- N(C₁ - C₄ アルキル)C(O)(C₁ - C₄ アルキル)、- N(C₁ - C₄ アルキル)C(O)(フェニル)、- C(O)C₁ - C₄ アルキル、- C(O)C₁ - C₄ フェニル、- C(O)C₁ - C₄ ハロアルキル、- OC(O)C₁ - C₄ アルキル、- SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、- SO₂(フェニル)、- SO₂(C₁ - C₄ ハロアルキル)、- SO₂NH₂、- SO₂NH(C₁ - C₄ アルキル)、- SO₂NH(フェニル)、- NH₂SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、- NH₂SO₂(フェニル) および - NH₂SO₂(C₁ - C₄ ハロアルキル)

から独立して選択される 1 つまたは複数、例えば 1、2 または 3 個の置換基により独立して置換されている) から独立して選択された置換基により置き換えられたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールを指す] を指す。

【0046】

本明細書において使用する場合、「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを指し、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を含む。

【0047】

本明細書において使用する場合、「ハロアルキル」は、1 つまたは複数のハロゲン原子によりハロゲン原子の最大許容可能数まで置換された、指定数の炭素原子を有する、上に定義されたアルキルを指す。ハロアルキルの例としては、限定するものではないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2 - フルオロエチルおよびペンタ - フルオロエチルが挙げられる。

【0048】

本明細書において使用する場合、「ヘテロアリール」は、

1 つまたは複数、例えば 1 から 4、またはある実施形態において、1 から 3 の、N、

10

20

30

40

50

ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素である、５から７員の、芳香族単環式環；

１つまたは複数の、例えば１から４、またはある実施形態において、１から３の、Ｎ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、少なくとも１つのヘテロ原子が芳香族環に存在する、二環式ヘテロシクロアルキル環；ならびに

１つまたは複数の、例えば１から５、またはある実施形態において、１から４の、Ｎ、ＯおよびＳから選択されるヘテロ原子を含有し、残りの環原子が炭素であり、少なくとも１つのヘテロ原子が芳香族環に存在する、三環式ヘテロシクロアルキル環を指す。

【００４９】

例えば、ヘテロアリールは、５から７員のヘテロシクロアルキル、４から８員のシクロアルキルに縮合された芳香族環またはヘテロシクロアルキル環を含む。１つの環のみが１個または複数のヘテロ原子を含有するような縮合された二環式ヘテロアリール環系に関して、結合点はいずれの環においてでもよい。ヘテロアリール基のＳおよびＯ原子の合計数が１を超える場合、それらのヘテロ原子は、互いに隣接しない。ある実施形態において、ヘテロアリール基のＳおよびＯ原子の合計数は２以下である。ある実施形態において、芳香族ヘテロ環のＳおよびＯ原子の合計数は１以下である。ヘテロアリール基の例としては、限定するものではないが、（順位１を割り当てられた連結位置から番号付して）、２ - ピリジル、３ - ピリジル、４ - ピリジル、２，３ - ピラジニル、３，４ - ピラジニル、２，４ - ピリミジニル、３，５ - ピリミジニル、２，３ - ピラゾリニル、２，４ - イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ピロリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ピリダジニル、トリアゾリル、キノリニル、キノキサリニル、ピラゾリルおよび５，６，７，８ - テトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。自由原子価を有する原子から１水素原子を除去することにより、名称が「 - イル」で終わる、一価のヘテロアリールラジカルに由来する二価のラジカルは、対応する一価のラジカルに「 - イデン (i d e n e) 」を加えて名付けられ、例えば、２つの結合点を有するピリジル基はピリジリデンである。ヘテロアリールは、本明細書において定義されるように、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを包含せず、またはこれらと重複しない。

【００５０】

置換ヘテロアリールは、１つまたは複数のオキシド (- O -) 置換基により置換された環系、例えばピリジニル N - オキシドをさらに含む。

【００５１】

本明細書において使用する場合、「ヘテロシクロアルキル」は、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される１から３個のヘテロ原子に加えて少なくとも２個の炭素原子ならびに上記のヘテロ原子の少なくとも１つを含む組み合わせを含有する、普通３から８個の環原子を有する、単一の非芳香族環を指す。この環は、飽和していても、または１つまたは複数の炭素 - 炭素二重結合を有していてもよい。適切なヘテロシクロアルキル基としては、例えば、（順位１を割り当てられた連結位置から番号付して）２ - ピロリジニル、２，４ - イミダゾリジニル、２，３ - ピラゾリジニル、２ - ピペリジル、３ - ピペリジル、４ - ピペリジル、２，５ - ピペラジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピラニル、２，３ - ジヒドロフラニルまたは２，５ - ジヒドロフラニルが挙げられる。モルホリニル基もまた企図され、２ - モルホリニルおよび３ - モルホリニル（酸素が順位１を割り当てられて番号付された）を含む。置換ヘテロシクロアルキルは、１つまたは複数のオキソ (= O) またはオキシド (- O -) 置換基により置換された環系、例えば、ピペリジニル N - オキシド、モルホリニル - N - オキシド、１ - オキソ - １ - チオモルホリニルおよび１，１ - ジオキソ - １ - チオモルホリニルもまた含む。

【００５２】

「ヘテロシクロアルキル」は、普通３から７個の環原子を有する１つの非芳香族環が、

10

20

30

40

50

酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子に加えて少なくとも 2 個の炭素原子ならびに上記のヘテロ原子の少なくとも 1 つを含む組み合わせを含有する二環式環系、ならびに普通 3 から 7 個の環原子を有し、必要に応じて酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を含有する、芳香族でない他の環もまた含む。

【0053】

本明細書において使用する場合、「スルファニル」は、基：-S-（必要に応じて置換された（ $C_1 - C_6$ ）アルキル）、-S-（必要に応じて置換されたシクロアルキル）、-S-（必要に応じて置換されたアリール）、-S-（必要に応じて置換されたヘテロアリール）および -S-（必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル）を指す。したがって、スルファニルは、基 $C_1 - C_6$ アルキルスルファニルを含む。

10

【0054】

本明細書において使用する場合、「スルフィニル」は、基：-S(O)-（必要に応じて置換された（ $C_1 - C_6$ ）アルキル）、-S(O)-（必要に応じて置換されたシクロアルキル）、-S(O)-（必要に応じて置換されたアリール）、-S(O)-必要に応じて置換されたヘテロアリール）、-S(O)-（必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル）；および -S(O)-（必要に応じて置換されたアミノ）を指す。

【0055】

本明細書において使用する場合、「スルホニル」は、基：-S(O₂)-（必要に応じて置換された（ $C_1 - C_6$ ）アルキル）、-S(O₂)-（必要に応じて置換されたシクロアルキル）、-S(O₂)-（必要に応じて置換されたアリール）、-S(O₂)-（必要に応じて置換されたヘテロアリール）、-S(O₂)-（必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル）および -S(O₂)-（必要に応じて置換されたアミノ）を指す。

20

【0056】

本明細書において使用する場合、「置換された」は、指定された原子または基の任意の 1 つまたは複数の水素が、された原子の正常な原子価を超えないという条件で、示された基から選択された基により置き換えられることを指す。置換基がオキソ（すなわち = O）である場合、原子の 2 つの水素が置き換えられる。置換基および / または可変部の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物または有用な合成中間体をもたらす場合に限り許容される。安定な化合物または安定な構造とは、反応混合物からの単離に耐え抜き、続いて、少なくとも実用的な有用性を有する薬剤（agent）として形成されるように十分に強固である化合物を意味することを意味する。特に明記しない限り、置換基は、コア構造内に名付けられる。例えば、（シクロアルキル）アルキルが可能な置換基として記載される場合、この置換基のコア構造への結合点は、アルキル位置にあることは理解される。

30

【0057】

本明細書において使用する場合、「置換（substituted）」アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールという用語は、別段明らかに定義されない限り、それぞれ、1 つまたは複数（例えば 5 個まで、例えば 3 個まで）の水素原子が、

40

- R^a、- OR^b、必要に応じて置換されたアミノ（- NR^c COR^b、- NR^c CO₂ R^a、- NR^c CONR^b R^c、- NR^b C (NR^c) NR^b R^c、- NR^b C (NCN) NR^b R^c、および - NR^c SO₂ R^a を含む）、ハロ、シアノ、アジド、ニトロ、オキソ（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として）、必要に応じて置換されたアシル（例えば - COR^b）、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル（例えば - CO₂ R^b）、アミノカルボニル（例えば - CONR^b R^c）、- OCOR^b、- OCO₂ R^a、- OCONR^b R^c、- OP(O)(OR^b) OR^c、スルファニル（例えば SR^b）、スルフィニル（例えば - SOR^a）およびスルホニル（例えば - SO₂ R^a および - SO₂ NR^b R^c）

（ここで、

50

R^a は、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアルキニル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され； R^b は、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、ならびに、

R^c は、水素および必要に応じて置換された $C_1 - C_4$ アルキルから選択されるか、または

R^b および R^c と、これらと結合される窒素とは、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

ここで、それぞれの必要に応じて置換された基は、非置換であるか、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - $C_1 - C_4$ アルキル - 、ヘテロアリール - $C_1 - C_4$ アルキル - 、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 - $OC_1 - C_4$ アルキル、 - $OC_1 - C_4$ アルキルフェニル、 - $C_1 - C_4$ アルキル - OH、 - $OC_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロ、 - OH、 - NH_2 、 - $C_1 - C_4$ アルキル - NH_2 、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 - $NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、 - $NH(C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ (シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、 - CO_2H 、 - $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 - $CON(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 - $CONH(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $CONH_2$ 、 - $NHC(O)$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 - $NHC(O)$ (フェニル)、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)$ ($C_1 - C_4$ アルキル)、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)$ (フェニル)、 - $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 - $C(O)C_1 - C_4$ アルキルフェニル、 - $C(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 - $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 - $SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 - SO_2 (フェニル)、 - $SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $SO_2NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 - SO_2NH (フェニル)、 - $NHSO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $NHSO_2$ (フェニル) および - $NHSO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル) から独立して選択される、1つまたは複数例えば1、2または3個の置換基により独立して置換されている)

から独立して選択される置換基により置き換えられたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールを指す。

【0058】

本明細書において使用する場合、「置換アシル」は、基、(置換アルキル) - $C(O)$ - ；(置換シクロシクロアルキル) - $C(O)$ - ；(置換アリール) - $C(O)$ - ；(置換ヘテロアリール) - $C(O)$ - ；および(置換ヘテロシクロアルキル) - $C(O)$ - [ここで、この基は親構造にカルボニル官能基を介して結合されており、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは複数(例えば5個まで、例えば3個まで)の水素原子が、

- R^a 、 - OR^b 、必要に応じて置換されたアミノ (- NR^cCOR^b 、 - $NR^cCO_2R^a$ 、 - $NR^cCONR^bR^c$ 、 - $NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 - $NR^bC(NCN)NR^bR^c$ および - $NR^cSO_2R^a$ を含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ (シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、必要に応じて置換されたアシル (例えば - COR^b)、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル (例えば - CO_2R^b)、アミノカルボニル (例えば - $CONR^bR^c$)、 - $OCOR^b$ 、 - OCO_2R^a 、 - $OCONR^bR^c$ 、 - $OP(O)(OR^b)OR^c$ 、スルファニル (例えば SR^b)、スルフィニル (例えば - SOR^a) およびスルホニル (例えば - SO_2R^a および - $SO_2NR^bR^c$)

(ここで、 R^a は、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアルキニル、必要に応じて置換されたアリー

10

20

30

40

50

ルおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、

R^b は、H、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、ならびに

R^c は、水素および必要に応じて置換された $C_1 - C_4$ アルキルから選択されるか、または

R^b および R^c と、これらと結合される窒素とは、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、ならびに

ここで、個々の必要に応じて置換された基は非置換であるか、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - $C_1 - C_4$ アルキル - 、ヘテロアリール - $C_1 - C_4$ アルキル - 、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 - $OC_1 - C_4$ アルキル、 - $OC_1 - C_4$ アルキルフェニル、 - $C_1 - C_4$ アルキル - OH、 - $OC_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロ、 - OH、 - NH_2 、 - $C_1 - C_4$ アルキル - NH_2 、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 - $NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、 - $NH(C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ (シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、 - CO_2H 、 - $C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 - $CON(C_1 - C_4$ アルキル) ($C_1 - C_4$ アルキル)、 - $CONH(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $CONH_2$ 、 - $NHC(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $NHC(O)($ フェニル)、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)($ フェニル)、 - $C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 - $C(O)C_1 - C_4$ アルキルフェニル、 - $C(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 - $OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 - $SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 - SO_2 (フェニル)、 - $SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)、 - SO_2NH_2 、 - $SO_2NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 - SO_2NH (フェニル)、 - $NHSO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 - $NHSO_2$ (フェニル) および - $NHSO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル) から独立して選択される 1 つまたは複数、例えば 1、2 または 3 個の置換基により独立して置換されている) から独立して選択される置換基により置き換えられたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキルを指す] を指す。

【0059】

本明細書において使用する場合、「置換アルコキシ」は、アルキル構成要素が置換されたアルコキシ (すなわち - $O -$ (置換アルキル)) [ここで、「置換アルキル」は、1 つまたは複数 (例えば 5 個まで、例えば 3 個まで) の水素原子が、

- R^a 、 - OR^b 、必要に応じて置換されたアミノ (- NR^cCOR^b 、 - $NR^cCO_2R^a$ 、 - $NR^cCONR^bR^c$ 、 - $NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 - $NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 、および - $NR^cSO_2R^a$ を含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ (シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、必要に応じて置換されたアシル (例えば - COR^b)、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル (例えば - CO_2R^b)、アミノカルボニル (例えば - $CONR^bR^c$)、 - $OCOR^b$ 、 - OCO_2R^a 、 - $OCONR^bR^c$ 、 - $OP(O)(OR^b)OR^c$ 、スルファニル (例えば SR^b)、スルフィニル (例えば - SOR^a) およびスルホニル (例えば - SO_2R^a および - $SO_2NR^bR^c$)、

(ここで、 R^a は、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアルキニル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、

R^b は、H、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、; ならびに

R^c は、水素および必要に応じて置換された $C_1 - C_4$ アルキルから選択されるか、または

R^b および R^c と、これらと結合される窒素とは、必要に応じて置換されたヘテロシ

10

20

30

40

50

クロアルキル基を形成し、ならびに

ここで、個々の必要に応じて置換された基は非置換であるか、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール- $C_1 - C_4$ アルキル、ヘテロアリール- $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキルフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキル-OH、 $-OC_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、 $-C_1 - C_4$ アルキル-NH₂、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $(C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $-CON(C_1 - C_4$ アルキル) $(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NHC(O)($ フェニル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)($ フェニル)、 $-C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - C_4$ アルキルフェニル、 $-C(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2NH$ (フェニル)、 $-NH SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH SO_2$ (フェニル)および $-NH SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)から独立して選択される1つまたは複数例えば1、2または3個の置換基により独立して置換されている)から独立して選択される置換基により置き換えられたアルキルを指す]

【0060】

いくつかの実施形態において、置換アルコキシ基は、「ポリアルコキシ」または $-O-$ (必要に応じて置換されたアルキレン)- $($ 必要に応じて置換されたアルコキシ $)$ であり、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ などの基ならびにグリコールエステルの残基、例えばポリエチレングリコールおよび $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$ (ここで、 x は2~20の整数、例えば2~10および例えば2~5の整数である)を含む。別の置換アルコキシ基は、ヒドロキシアルコキシまたは $-OCH_2(CH_2)_yOH$ (ここで、 y は1~10の整数、例えば1~4である)である。

【0061】

本明細書において使用する場合、「置換アルコシカルボニル」は、基(置換アルキル)- $O-C(O)-$ [ここで、この基は親構造にカルボニル官能基を介して結合されており、置換アルキルは、1つまたは複数(例えば5個まで、例えば3個まで)の水素原子が、

$-R^a$ 、 $-OR^b$ 、必要に応じて置換されたアミノ($-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 、および $-NR^cSO_2R^a$ を含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、必要に応じて置換されたアシル(例えば $-COR^b$)、必要に応じて置換されたアルコシカルボニル(例えば $-CO_2R^b$)、アミノカルボニル(例えば $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、スルファニル(例えば SR^b)、スルフィニル(例えば SOR^a)およびスルホニル(例えば SO_2R^a および $SO_2NR^bR^c$)、

(ここで、 R^a は、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアルキニル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、

R^b は、H、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、;ならびに

R^c は、水素および必要に応じて置換された $C_1 - C_4$ アルキルから選択されるか、

10

20

30

40

50

または

R^b および R^c と、これらと結合される窒素とは、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、ならびに

ここで、個々の必要に応じて置換された基は非置換であるか、もしくは $C_1 - C_4$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - $C_1 - C_4$ アルキル -、ヘテロアリール - $C_1 - C_4$ アルキル -、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキル、 $-OC_1 - C_4$ アルキルフェニル、 $-C_1 - C_4$ アルキル - OH、 $-OC_1 - C_4$ ハロアルキル、ハロ、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_1 - C_4$ アルキル - NH_2 、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $(C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、 $-NH(C_1 - C_4$ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1 - C_4$ アルキル、 $-CON(C_1 - C_4$ アルキル) $(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NHC(O)($ フェニル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-N(C_1 - C_4$ アルキル) $C(O)($ フェニル)、 $-C(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-C(O)C_1 - C_4$ アルキルフェニル、 $-C(O)C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $-OC(O)C_1 - C_4$ アルキル、 $-SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2$ (フェニル)、 $-SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-SO_2NH$ (フェニル)、 $-NH SO_2(C_1 - C_4$ アルキル)、 $-NH SO_2$ (フェニル)および $-NH SO_2(C_1 - C_4$ ハロアルキル) から独立して選択される1つまたは複数例えば1、2または3個の置換基により独立して置換されている) から独立して選択される置換基により置き換えられたアルキルを指す]を指す。

【0062】

本明細書において使用する場合、「置換アミノ」は、基 - NHR^d または - NR^dR^e [式中、 R^d はヒドロキシル、ホルミル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたカルバムイミドイル、アミノカルボニル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、スルフィニルおよびスルホニルから選択され、 R^e は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルから選択され、置換されたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは複数(例えば5個まで、例えば3個まで)の水素原子が、 $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、必要に応じて置換されたアミノ($-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 、および $-NR^cSO_2R^a$ を含む)、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、必要に応じて置換されたアシル(例えば $-COR^b$)、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル(例えば $-CO_2R^b$)、アミノカルボニル(例えば $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、スルファニル(例えば SR^b)、スルフィニル(例えば SOR^a)およびスルホニル(例えば SO_2R^a および $SO_2NR^bR^c$)、(ここで、 R^a は、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたアルケニル、必要に応じて置換されたアルキニル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、

R^b は、H、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールおよび必要に応じて置換されたヘテロアリールから選択され、; ならびに

R^c は、水素および必要に応じて置換された C₁ - C₄ アルキルから選択されるか、または

R^b および R^c と、これらと結合される窒素とは、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、ならびに

ここで、個々の必要に応じて置換された基は非置換であるか、もしくは C₁ - C₄ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール - C₁ - C₄ アルキル - 、ヘテロアリール - C₁ - C₄ アルキル - 、C₁ - C₄ ハロアルキル、-OC₁ - C₄ アルキル、-OC₁ - C₄ アルキルフェニル、-C₁ - C₄ アルキル-OH、-OC₁ - C₄ ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH₂、-C₁ - C₄ アルキル-NH₂、-N(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)、-NH(C₁ - C₄ アルキル)、-N(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキルフェニル)、-NH(C₁ - C₄ アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ(シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルのための置換基として)、-CO₂H、-C(O)OC₁ - C₄ アルキル、-CON(C₁ - C₄ アルキル)(C₁ - C₄ アルキル)、-CONH(C₁ - C₄ アルキル)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁ - C₄ アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C₁ - C₄ アルキル)C(O)(C₁ - C₄ アルキル)、-N(C₁ - C₄ アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C₁ - C₄ アルキル、-C(O)C₁ - C₄ アルキルフェニル、-C(O)C₁ - C₄ ハロアルキル、-OC(O)C₁ - C₄ アルキル、-SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、-SO₂(フェニル)、-SO₂(C₁ - C₄ ハロアルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁ - C₄ アルキル)、-SO₂NH(フェニル)、-NH₂SO₂(C₁ - C₄ アルキル)、-NH₂SO₂(フェニル)および-NH₂SO₂(C₁ - C₄ ハロアルキル)から独立して選択される1つまたは複数例えば1、2または3個の置換基により独立して置換されている)から独立して選択される置換基により置き換えられたアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールを指し、ここで、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、スルフィニルおよびスルホニルは本明細書において定義したとおりである」を指す。

【0063】

「置換アミノ」という用語は、それぞれ上記の基、-NHR^d および NR^dR^d の N - オキシドも指す。N - オキシドは、対応するアミノ基を、例えば過酸化水素または m - クロロペルオキシ安息香酸を用いて処理することにより調製することができる。当業者は、N - オキシド化(N - oxidation)を実施するための反応条件を熟知している。

【0064】

本明細書に記載の化合物は、限定するものではないが、これらの光学異性体、ラセミ化合物およびこれらの他の混合物を含む。これらの状況下で、単一のエナンチオマーまたはジアステレオマー、すなわち光学的に活性な形態は、不斉合成またはラセミ化合物の分割によって得ることができる。ラセミ化合物の分割は、例えば、従来の方法、例えば分割剤の存在下での結晶化または例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)カラムを使用するクロマトグラフィーによって達成することができる。加えて、化合物は、炭素 - 炭素二重結合を有する化合物の Z 型および E 型(または cis 型および trans 型)を含む。本明細書に記載の化合物が、さまざまな互変異性型で存在する場合、「化合物」という用語は、該化合物のすべての互変異性型を含む。

【0065】

式 I の化合物はまた、例えば、多形、擬多形、溶媒和物(水和物を含む)、非溶媒和多形(無水物を含む)、配座多形および化合物の非晶形ならびにこれらの混合物を含むそれら化合物の結晶形および非晶形も含む。「結晶形」「多形」および「新形態(novel form)」は、本明細書において相互に交換可能に使用することができ、特定の結晶形や非晶形について言及しない限り、例えば多形、擬多形、溶媒和物(水和物を含む)、非溶媒和多形(無水物を含む)、配座多形および非晶形ならびにこれらの混合物を含む化合物のすべての結晶形および非晶形を含むことを意味する。同様に、式 I の化合物の「薬学的に許容され得る形態」はまた、例えば、薬学的に許容され得る塩の多形、擬多形、溶

10

20

30

40

50

媒和物（水和物を含む）、非溶媒和多形（無水物を含む）、配座多形および非晶形ならびにこれらの混合物を含む、それらの化合物の結晶形および非晶形を含む。

【0066】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物との相互作用により形成される。「化合物」という用語は、化合物の溶媒和物を含むことが意図される。同様に、「薬学的に許容され得る塩」は、薬学的に許容され得る塩の溶媒和物を含む。適切な溶媒和物は、薬学的に許容され得る溶媒和物、例えば一水和物および半水和物を含む水和物である。

【0067】

式Ⅰの化合物はまた、キレート、非共有結合複合体、プロドラッグおよびこれらの混合物を含む、列挙された化合物の他の薬学的に許容され得る形態も含む。

10

【0068】

「キレート」は、2（もしくはそれより多く）の点における金属イオンへの化合物の配位により形成される。「化合物」という用語は、化合物のキレートを含むことが意図される。同様に、「薬学的に許容され得る塩」は、薬学的に許容され得る塩のキレートを含む。

【0069】

「非共有結合複合体」は、化合物と別の分子との相互作用により形成され、共有結合は該化合物と該分子との間に形成されない。例えば、複合体化は、van der Waals相互作用、水素結合および静電相互作用（イオン結合とも呼ばれる）を介して起こり得る。このような非共有結合複合体は、「化合物」という用語に含まれる。同様に、薬学的に許容され得る塩は、薬学的に許容され得る塩の「非共有結合複合体」を含む。

20

【0070】

「水素結合」という用語は、電気陰性原子（水素結合アクセプターとして公知である）と、第2の相対的に電気陰性原子に結合した水素原子（水素結合ドナーとして公知である）との間の会合の形成を指す。適切な水素結合のドナーおよびアクセプターは、医薬品化学においてよく理解されている。

【0071】

「水素結合アクセプター」は、酸素または窒素を含む基、例えば、 sp^2 -ハイブリッド化である酸素または窒素、エーテル酸素、またはスルホキシドまたはN-オキシドの酸素を指す。

30

【0072】

「水素結合ドナー」という用語は、酸素、窒素または水素を担持するヘテロ芳香族炭素、環窒素を含有する基もしくは環窒素を含有するヘテロアリール基を指す。

【0073】

本明細書に開示の化合物は、さまざまな富化された、例えば、 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C および/または ^{14}C の含有量で富化された同位体形態で 사용할ことができる。特定の一実施形態において、該化合物は、少なくとも1つの位置において重水素化される。このような重水素化形態は、米国特許第5,846,514号および同第6,334,997号に記載の手順により実施することができる。米国特許第5,846,514号および同第6,334,997号に記載のように、重水素化は、薬剤の効力を改善し、その作用期間を長くする。

40

【0074】

重水素置換化合物は、さまざまな方法、例えば：Dean、Dennis C. 編者 Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr. Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110頁; George W.; Varma、Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21)、660

50

1 - 21 ; および Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1 - 2), 9 - 32 に記載の方法を使用して合成することができる。

【0075】

「薬学的に許容され得る塩」としては、限定するものではないが、無機酸との塩、例えば塩酸塩 (hydrochlorate)、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルフィン酸塩、硝酸塩などの塩、ならびに有機酸との塩、例えば、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、2 - ヒドロキシエチルスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩およびアルカン酸塩、例えば酢酸塩、 $\text{HOOC} - (\text{CH}_2)_n - \text{COOH}$ (ここで、n は 0 ~ 4 である) などの塩が挙げられる。同様に、薬学的に許容され得るカチオンは、限定するものではないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウムを含む。

【0076】

加えて、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、遊離塩基が、該酸性塩の溶液を塩基性化することによって得られ得る。逆に、該生成物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容され得る付加塩は、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解し、溶液を、塩基性化合物から酸付加塩を調製する既存の手順にしたがって、酸で処理することによって生成可能である。当業者は、非毒性の、薬学的に許容され得る付加塩の調製に使用可能なさまざまな合成方法論を認識している。

【0077】

本明細書に記載の「プロドラッグ」は、被験体に投与されたとき、例えばプロドラッグの代謝過程において式 I の化合物になる任意の化合物を含む。同様に、「薬学的に許容され得る塩」は、薬学的に許容され得る塩の「プロドラッグ」を含む。プロドラッグの例としては、式 I の化合物における官能基、例えばカルボン酸基の誘導体が挙げられる。カルボン酸基の例示的プロドラッグとしては、限定するものではないが、カルボン酸エステル、例えばアルキルエステル、ヒドロキシアルキルエステル、アリールアルキルエステルおよびアリールオキシアルキルエステルが挙げられる。他の例示的プロドラッグとしては、低級アルキルエステル、例えばエチルエステル、アシルオキシアルキルエステル、例えばピバロイルオキシメチル (POM)、グリコシドおよびアスコルビン酸誘導体が挙げられる。

【0078】

他の例示的プロドラッグとしては、カルボン酸のアミドが挙げられる。例示的アミドプロドラッグとしては、例えば、アミンおよびカルボン酸で形成される代謝的に不安定なアミドが挙げられる。例示的アミンとしては、 NH_2 、第 1 級および第 2 級のアミン、例えば NHR^x および NR^xR^y 、(式中、 R^x は、水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_{18})$ - アルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ - シクロアルキル、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ - シクロアルキル - $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル - 、非置換であるか、もしくは残基 $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ - アルコキシ、フルオロまたはクロロにより置換されている $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ - アリール、ヘテロアリール - 、アリールが非置換であるか、もしくは残基 $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ - アルキル、 $(\text{C}_1 - \text{C}_2)$ - アルコキシ、フルオロもしくはクロロにより置換されている $(\text{C}_6 - \text{C}_{14})$ - アリール - $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキル - 、またはヘテロアリール - $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ - アルキルであり、 R^y は、水素を除いて R^x に関して示した意味を有するか、または R^x および R^y は、それらが結合している窒素と一緒に、必要に応じて窒素、酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個の追加のヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された 4 員から 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成する) が挙げられる。プロドラッグの考察は、T. Higuchi および V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, the A.C.S. Symposium Series, 第 14 巻, Edward B. Roche 編, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharma

10

20

30

40

50

ceutical Association and Pergamon Press、1987およびDesign of Prodrugs、H. Bundgaard編、Elsevier、1985に提供されている。

【0079】

本明細書において使用する場合、「基 (group)」、「ラジカル (radical)」または「断片 (fragment)」という用語は同義語であり、結合または分子の他の断片に結合可能な官能基または分子の断片を示すことが意図される。

【0080】

本明細書において使用する場合、「脱離基」という用語は、有機合成化学反応において慣習的に脱離基に関連する意味を指す、すなわち、求核置換条件下で置き換え可能な原子または基を指す。脱離基の例としては、限定するものではないが、ジメチルヒドロキシルアミノ (例えばワインレブアミド)、ハロゲン、アルカンスルホニルオキシまたはアリールスルホニルオキシ、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、チオメチル、ベンゼンスルホニルオキシ、トシルオキシおよびチエニルオキシ、ジハロホスフィノイルオキシ、必要に応じて置換されたベンジルオキシ、イソプロピルオキシ、アシルオキシなどが挙げられる。

【0081】

本明細書において使用する場合、「保護基 (protective group)」または「保護基 (protecting group)」という用語は多官能化合物中の1つの反応性部位を選択的にブロックする基を指し、その選択的ブロックにより、合成化学反応において慣習的に保護基に関連する意味で、別の未保護の反応性部位に化学反応が選択的に起こり得る。本発明の特定の過程は、反応物質に存在する特定の反応性部位をブロックする保護基に基づいている。保護基の例は、Wutsら、Green's Protective Groups in Organic Synthesis、(J. Wiley、第4版 2006)に見出すことができる。

【0082】

本明細書において使用する場合、「脱保護 (deprotection)」または「脱保護 (deprotecting)」という用語は、選択的反応の完了後に保護基が除去される過程を指す。特定の保護基は、それらの除去の簡便性または相対的容易さにより他のものより好ましい可能性がある。限定するものではないが、保護されたアミノ基または保護されたアニリノ基に対する脱保護剤は、強酸、例えばトリフルオロ酢酸 (TFA)、濃HCl、 H_2SO_4 またはHBrなどを含む。

【0083】

本明細書において使用する場合、「調節 (modulation)」は、本明細書に記載の化学的実体 (chemical entity) の存在に対する直接的または間接的応答としての、該化学的実体の不在下の活性と比較した活性の変化を指す。この変化は、活性の増大であっても、または活性の低下であってもよく、化合物と標的との直接相互作用によるものであっても、または化合物と、交互に標的の活性に影響を与える1つまたは複数の他の因子との相互作用によるものであってもよい。例えば、化学的実体の存在が、例えば、標的と直接結合すること、標的の活性を増大または低下させる別の因子を (直接または間接的に) 生じさせること、または細胞もしくは生体に存在する標的の量を (直接または間接的に) 増加または減少させることにより、標的の活性を増加または減少させてもよい。

【0084】

本明細書において使用する場合、「活性物質 (active agent)」は、生物活性を有する化学的実体を示すために使用される。ある実施形態において「活性物質」は、薬学的有用性を有する化合物である。例えば、活性物質は抗がん治療薬であってよい。

【0085】

本明細書において使用する場合、「有意な」は、統計的有意性の標準的パラメトリック検定、例えばスチューデントT検定において統計的に有意である (ここでは $p < 0.05$

10

20

30

40

50

である)任意の検出可能な変化を指す。

【0086】

本明細書において使用する場合、「薬学的に許容され得る」成分は、合理的なベネフィット/リスク比に見合った、不適当な有害副作用(例えば毒性、刺激およびアレルギー反応)のないヒトおよび/または動物での使用に適切な成分である。

【0087】

本明細書において使用する場合、本明細書に記載の化学的実体の「治療有効量」は、ヒトまたは非ヒト被験体に投与した場合、治療的利益、例えば症状の改善、疾患進行の遅延または疾患の予防を提供するのに有効な量を指す。

【0088】

「処置(Treating)」または「処置(treatment)」は、少なくとも1つの式Iの化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、このような投与を必要とする哺乳動物被験体、特にヒト被験体に投与することを包含し、(i)疾患、例えばがんの臨床症状の発生を停止すること、(ii)疾患、例えばがんの臨床症状における後退をもたらすこと、および/または(iii)疾患、例えばがんの発症を防止するための予防処置を含む。

【0089】

本明細書において使用する場合、「がん」は、哺乳動物において見出される、癌および肉腫を含むすべての型のがんまたは新生物または悪性腫瘍を指す。がんの例としては、脳、乳房、子宮頸部、結腸、頭頸部、腎臓、肺、非小細胞肺、黒色腫、中皮腫、卵巣、肉腫、胃、子宮および髄芽細胞腫のがんである。

【0090】

本明細書において使用する場合、「被験体」は、処置、観察または実験の対象である、または対象となる哺乳動物を指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの療法および獣医学的適用の両方において有用であり得る。いくつかの実施形態において、被験体はヒトである。

【0091】

「哺乳動物」という用語は、その標準的な意味を有し、例えば、ヒト、イヌ、ネコ、ヒツジおよびウシを包含することが意図される。

【0092】

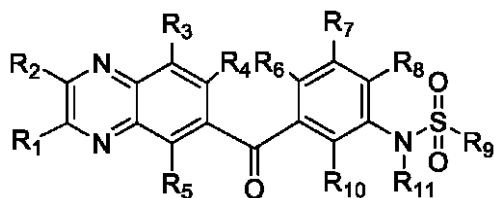
本明細書において使用する場合、用語「BRA F」、「B - r a f」、「B - R a f」などは、相互に交換可能に使用され、遺伝子または遺伝子のタンパク質産物を指す。

A. 化合物

【0093】

一態様において、式Iの化合物:

【化2】



式 I

(式中、

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈およびR₁₀は、独立して、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、アジド、ニトロ、カルボキシ、スルフィニル、スルファニル、スルホニル、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロアリールオキシ、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルオキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアル

ケニル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカルバムイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルであり、

R₉は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり、ならびに

R₁₁は、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである)

またはこれらの薬学的に許容され得る塩を本明細書で提供する。

【0094】

いくつかの実施形態において、R₁₀がフルオロである場合、この場合は、R₇は水素ではなく、またはR₈は水素ではなく、またはR₆は、水素、低級アルキルもしくはハロ

【0095】

いくつかの実施形態において、R₁は、水素、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニル、必要に応じて置換されたアミノスルホニル、必要に応じて置換されたカルバムイミドイルまたは必要に応じて置換されたアルキニルである。さらなる実施形態において、R₁は、水素、シアノ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアリールオキシ、必要に応じて置換されたアミノ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。別のさらなる実施形態において、R₁は、必要に応じて置換されたアリール、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。さらに別の実施形態において、R₁は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたピリジルである。他の実施形態において、R₁は、水素、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、アミノ、必要に応じて低級アルキルで置換された1H-イミダゾール-1-イル、必要に応じて低級アルキルで置換された1H-ピラゾール-4-イル、必要に応じて低級アルキルで置換された1H-ピラゾール-3-イル、必要に応じて低級アルキルで置換されたピリジン-2-イル、必要に応じて低級アルキルで置換されたピリジン-3-イルおよび必要に応じて低級アルキルで置換されたピリジン-4-イルから選択される。いくつかの実施形態において、R₁は、水素、メチル、シアノ、メトキシ、1H-イミダゾール-1-イル、2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル、5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル、4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-3-イル、ピリジン-3-イル、6-メチルピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、モルホリニルおよびピペラジニルから選択される。他の実施形態において、R₁は必要に応じて置換されたヘテロアリールである。例えば、R₁は、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2,3-ピラジニル、3,4-ピラジニル、2,4-ピリミジニル、3,5-ピリミジニル、2,3-ピラゾリニル、2,4-イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、

10

20

30

40

50

フラニル、ピロリル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、ピリダジニル、トリアゾリル、キノリニル、キノキサリニル、ピラゾリルまたは5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリニルである。また他の実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルである。例えば、 R_1 は、ピロリジニル、例えば2 - ピロリジニル、イミダゾリジニル、例えば2, 4 - イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、例えば2, 3 - ピラゾリジニル、ピペリジル、例えば2 - ピペリジル、3 - ピペリジルもしくは4 - ピペリジル、ピペラジニル、例えば2, 5 - ピペラジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、ピラニル、ジヒドロフラニル、例えば2, 3 - ジヒドロフラニルもしくは2, 5 - ジヒドロフラニル、モルホリニル、例えば2 - モルホリニルもしくは3 - モルホリニル、ピペリジニルN - オキシド、モルホリニル - N - オキシド、1 - オキソ - 1 - チオモルホリニルまたは1, 1 - ジオキソ - 1 - チオモルホリニルである。

10

【0096】

いくつかの実施形態において、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、水素、ハロ、必要に応じて置換されたアルコキシまたは必要に応じて置換されたアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_2 は、水素、ハロ、アルコキシおよびアルキルから選択される。いくつかの実施形態において、 R_2 は水素である。

【0097】

いくつかの実施形態において、 R_3 は、水素、ハロ、アルコキシまたはアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_3 は水素である。いくつかの実施形態において、 R_4 は、水素、ハロ、アルコキシまたはアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_4 は水素である。いくつかの実施形態において、 R_5 は、水素、ハロ、アルコキシまたはアルキルである。いくつかの実施形態において、 R_5 は水素である。

20

【0098】

いくつかの実施形態において、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は水素である。

【0099】

いくつかの実施形態において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} はそれぞれ独立して、水素、シアノ、ハロ、必要に応じて置換されたアルコキシ、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアシル、必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル、必要に応じて置換されたアミノカルボニルまたは必要に応じて置換されたアミノスルホニルである。さらなる実施形態において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} はそれぞれ独立して、水素、シアノまたはハロである。別の実施形態において、 R_7 はハロである。また別の実施形態において、 R_7 はフルオロである。さらなる実施形態において、 R_7 および R_8 は水素である。

30

【0100】

いくつかの実施形態において、 R_6 は水素、シアノまたはハロである。いくつかの実施形態において、 R_6 はハロである。いくつかの実施形態において、 R_6 はフルオロである。いくつかの実施形態において、 R_8 は水素、シアノまたはハロである。いくつかの実施形態において、 R_8 は水素である。いくつかの実施形態において、 R_{10} は水素、シアノまたはハロである。いくつかの実施形態において、 R_{10} は、水素、フルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、水素、シアノまたはハロである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、水素またはハロである。いくつかの実施形態において、 R_7 は、水素またはフルオロである。いくつかの実施形態において、 R_7 はハロである。いくつかの実施形態において、 R_7 はフルオロである。

40

【0101】

いくつかの実施形態において、 R_6 および R_7 はフルオロである。例えば、 R_6 および R_7 はフルオロであり、 R_{10} は水素である。他の実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} はフルオロである。いくつかの実施形態において、 R_6 はフルオロであり、 R_{10} はクロロである。例えば、 R_6 はフルオロであり、 R_{10} はクロロであり、 R_7 は水素である。

【0102】

50

いくつかの実施形態において、 R_9 は、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。一実施形態において、 R_9 は、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R_9 は低級アルキルまたはアリールであり、前記低級アルキルまたはアリールは、ハロ、シアノ、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアミノならびに必要に応じて置換された低級アルコキシおよびヘテロアリールから独立して選択される1または2個の基で必要に応じて置換されている。さらなる実施形態において、 R_9 は、必要に応じて置換された低級アルキルである。

【0103】

10

いくつかの実施形態において、 R_{11} は、水素、必要に応じて置換された低級アルキル、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールである。さらなる実施形態において、 R_{11} は、水素または必要に応じて置換された低級アルキルである。別のさらなる実施形態において、 R_{11} は水素である。いくつかの実施形態において、 R_{11} は必要に応じて置換された低級アルキルである。

【0104】

いくつかの実施形態において、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_{10} は独立して、水素、シアノまたはハロである。一実施形態において、 R_6 および R_{10} はそれぞれ独立して、ハロである。さらなる実施形態において、 R_7 はハロである。またさらなる実施形態において、 R_8 は水素である。別の実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} はフルオロである。さらなる実施形態において、 R_8 は水素である。

20

【0105】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたプリジルであり、 R_6 および R_{10} はそれぞれ独立してハロである。一実施形態において、 R_7 はハロである。別の実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} からの少なくとも2つの基は、フルオロである。さらなる実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} はフルオロである。

【0106】

いくつかの実施形態において、 R_6 および R_{10} はそれぞれ独立してハロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。一実施形態において、 R_7 はハロである。さらなる実施形態において、 R_6 、 R_7 および R_{10} はフルオロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。

30

【0107】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたプリジルであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。

【0108】

いくつかの実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピペラジニル、必要に応じて置換されたイミダゾリル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたプリジルであり、 R_6 、 R_7 および R_{10} はそれぞれ独立してハロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。一実施形態において、 R_1 は、必要に応じて置換されたモルホリニル、必要に応じて置換されたピラゾリルまたは必要に応じて置換されたピペラジニルであり、 R_6 、 R_7 および R_{10} はそれぞれフルオロであり、 R_9 は必要に応じて置換された低級アルキルである。さらなる実施形態において、 R_{11} は水素である。またさらなる実施形態において、 R_8 は水素である。

40

【0109】

別の態様において、本開示は、

50

10

20

30

40

50

N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾー

50

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キ

50

- ノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン
 - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベン
 ゼンスルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェ
 ニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェ
 ニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フ
 ェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) - 3
 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェ
 ニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 , 5 - ジフルオロフェ
 ニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フ
 ェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル
) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル
) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ
 ロフェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニ
 ル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボ
 ニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン -
 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオ
 ロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 3 - フルオロ - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン
 - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル
) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル
) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオ
 ロフェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニ
 ル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル
) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル
) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオ
 ロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニ

- ル) フェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - フルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - (ジエチルアミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フルオロキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 4 - メチル - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド、
 N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルチオ) - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (3 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、
 N - (2 - クロロ - 3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 4 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

10

20

30

40

50

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - フルオロベンゼンスルホンアミド、

50

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、

50

からなる群から選択される化合物または薬学的に許容され得る塩を提供する。

【 0 1 1 0 】

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド、また別の実施形態において、本開示は、下記の表 1 に記載の化合物から選択される化合物およびこれらの薬学的に許容され得る塩を提供する。

表 1 . 本発明の例示的化合物

【表 1 - 1】

化合物番号	化学名
C01	N-(2,4-ジフルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C02	N-(3-(3-(4-クロロフェニル)キノキサリン-6-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C03	N-(2,4-ジフルオロ-3-(3-メトキシキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C04	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C05	N-(3-(3-シアノキノキサリン-6-カルボニル)-2,4-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C06	N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C07	N-(3,4-ジフルオロ-5-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C08	N-(2,5-ジフルオロ-4-(メチルチオ)-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C09	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C10	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-メトキシキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C11	N-(3-(3-クロロキノキサリン-6-カルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C12	N-(3-(3-(4-クロロフェニル)キノキサリン-6-カルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C13	N-(3-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)キノキサリン-6-カルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C14	N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C15	N-(4-フルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

【表 1 - 2】

C16	N-(3-フルオロ-5-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C17	N-(4-フルオロ-3-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C18	N-(3-フルオロ-5-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C19	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-メチルキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C20	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C21	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C22	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(2-メトキシエトキシ)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C23	N-(3-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)キノキサリン-6-カルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C24	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(ピペラジン-1-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C25	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(2-オキソピペラジン-1-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C26	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-フェニルキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C27	N-(3-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)キノキサリン-6-カルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C28	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(4-フルオロフェニル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C29	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド
C30	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(ピリジン-3-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C31	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(3-オキソピペラジン-1-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

【表 1 - 3】

C32	N-(3-(3-(ジエチルアミノ)キノキサリン-6-カルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C33	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(ピリジン-4-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C34	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C35	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-フルオロキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C36	N-(3-(3-シアノキノキサリン-6-カルボニル)-2,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C37	N-(3,4-ジフルオロ-5-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C38	N-(2,4-ジフルオロ-3-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C39	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C40	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C41	N-(2-クロロ-4-フルオロ-3-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
C42	N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド
C43	4-メチル-N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(3-モルホリノキノキサリン-6-カルボニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

【0111】

いくつかの実施形態において、式 I の化合物は、限定するものではないが、Ab1、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3アルファ、Gsk3ベータ、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKベータ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKCアルファ、PKCベータ、PKCシータ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、YesおよびZap70ならびにこれらの任意の変異型を含むキナーゼと結合する。例えば、式 I の化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E 変異体、B-Raf V600E/T5291 変異体、c-Raf-1、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn

、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、Kdr、SrcおよびRetならびにこれらの任意の変異型からなる群から選択されるキナーゼと結合する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体またはc-Raf-1からなる群から選択されるキナーゼと結合する。例えば、式Iの化合物は、B-RafまたはB-Raf

V600E変異体であるキナーゼと結合する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、限定するものではないが、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3アルファ、Gsk3ベータ、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKベータ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKCアルファ、PKCベータ、PKCシータ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、YesおよびZap70ならびにこれらの任意の変異型を含むキナーゼと、in vitroアッセイで測定して、50 μM未満、25 μM未満、10 μM未満、5 μM未満または1 μM未満のKdで結合する。例えば、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体、c-Raf-1、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、Kdr、SrcおよびRetならびに、これらの任意の変異型からなる群から選択されるキナーゼと、in vitroアッセイで測定して、50 μM未満、25 μM未満、10 μM未満、5 μM未満または1 μM未満のKdで結合する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体またはc-Raf-1からなる群から選択されるキナーゼと、in vitroアッセイで測定して、50 μM未満、25 μM未満、10 μM未満、5 μM未満または1 μM未満のKdで結合する。例えば、式Iの化合物は、B-RafまたはB-Raf V600E変異体であるキナーゼと、in vitroアッセイで測定して、50 μM未満、25 μM未満、10 μM未満、5 μM未満または1 μM未満のKdで結合する。

【0112】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、限定するものではないが、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3アルファ、Gsk3ベータ、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKベータ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKCアルファ、PKCベータ、PKCシータ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、YesおよびZap70、ならびにこれらの任意の変異型を含むキナーゼを阻害する。例えば、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体、c-Raf-1、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Ly

10

20

30

40

50

n、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、Kdr、SrcおよびRetならびにこれらの任意の変異型からなる群から選択されるキナーゼを阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体またはc-Raf-1からなる群から選択されるキナーゼを阻害する。例えば、式Iの化合物は、B-RafまたはB-Raf V600E変異体であるキナーゼを阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、限定するものではないが、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3アルファ、Gsk3ベータ、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKベータ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKCアルファ、PKCベータ、PKCシータ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、YesおよびZap70、ならびにこれらの任意の変異型を含むキナーゼを、in vitroキナーゼアッセイで確定して、10 μM、5 μM、2 μM、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM、10 nM、5 nMまたはそれ未満のin vitroアッセイにおけるIC₅₀で阻害する。例えば、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体、c-Raf-1、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、Kdr、SrcおよびRet、ならびにこれらの任意の変異型からなる群から選択されるキナーゼを、in vitroキナーゼアッセイで確定して、10 μM、5 μM、2 μM、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM、10 nM、5 nMまたはそれ未満のin vitroアッセイにおけるIC₅₀で阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体またはc-Raf-1からなる群から選択されるキナーゼを、in vitroキナーゼアッセイで確定して、10 μM、5 μM、2 μM、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM、10 nM、5 nMまたはそれ未満のin vitroアッセイにおけるIC₅₀で阻害する。例えば、式Iの化合物は、B-RafまたはB-Raf V600E変異体であるキナーゼを、in vitroキナーゼアッセイで確定して、10 μM、5 μM、2 μM、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM、10 nM、5 nMまたはそれ未満のin vitroアッセイにおけるIC₅₀で阻害する。

【0113】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体およびc-Raf-1からなる群から選択される1つまたは複数のキナーゼの活性を、in vitroキナーゼアッセイで確定して、1 μM、500 nM、200 nM、100 nM、50 nM、25 nM、10 nM、5 nMまたはそれ未満のin vitroアッセイにおけるIC₅₀で阻害する。

【0114】

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FG

10

20

30

40

50

FR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3アルファ、Gsk3ベータ、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKKベータ、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Kdr、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKCアルファ、PKCベータ、PKCシータ、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、YesおよびZap70、ならびにこれらの任意の変異型からなる群から選択される1つまたは複数のキナーゼの活性を選択的に阻害する。

10

【0115】

例えば、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体、c-Raf-1、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、Kdr、SrcおよびRetからなる群から選択される1つまたは複数のキナーゼの活性を選択的に阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体およびc-Raf-1からなる群から選択される1つまたは複数のキナーゼの活性を選択的に阻害する。

【0116】

20

いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、B-RafまたはB-Raf V600変異体の活性を、ABL1、AKT1(PKBアルファ)、AURKB(Aurora B)、BLK、BTK、CDK1/サイクリンB、CHEK1(CHK1)、CSF1R(FMS)、CSNK1G2(CK1ガンマ2)、EGFR(ErbB1)、FGFR1、FGR、FLT3、FRAP1(mTOR)、FYN、IGF1R、IKBKB(IKKベータ)、INSR、KDR(VEGFR2)、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1(MEK1)、MAP4K5(KHS1)、MAPK1(ERK2)、MAPK14(p38アルファ)、MAPKAPK2、MET(cMet)、PDGFRB(PDGFRベータ)、PIK3CA/PIK3R1(p110アルファ/p85アルファ)PRKCB2(PKCベータII)、PTK2B(FAK2)、PTK6(Brk)、RAF1(cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1(p70S6K)、SRC、SRMS(Srm)およびYES1からなる群から選択される1つまたは複数のキナーゼと比較して、選択的に阻害する。いくつかの実施形態において、式Iの化合物は、IC₅₀が、ABL1、AKT1(PKBアルファ)、AURKB(Aurora B)、BLK、BTK、CDK1/サイクリンB、CHEK1(CHK1)、CSF1R(FMS)、CSNK1G2(CK1ガンマ2)、EGFR(ErbB1)、FGFR1、FGR、FLT3、FRAP1(mTOR)、FYN、IGF1R、IKBKB(IKKベータ)、INSR、KDR(VEGFR2)、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1(MEK1)、MAP4K5(KHS1)、MAPK1(ERK2)、MAPK14(p38アルファ)、MAPKAPK2、MET(cMet)、PDGFRB(PDGFRベータ)、PIK3CA/PIK3R1(p110アルファ/p85アルファ)PRKCB2(PKCベータII)、PTK2B(FAK2)、PTK6(Brk)、RAF1(cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1(p70S6K)、SRC、SRMS(Srm)およびYES1からなる群から選択されるキナーゼに関するIC₅₀の1/2、1/3、1/4、1/5、1/7、1/10、1/15、1/20、1/25、1/30、1/40、1/50、1/100、1/150、1/200、1/300、1/400、1/500、1/1000、1/2000またはそれより小さいIC₅₀で、A-Raf、B-Raf、B-Raf V600E変異体、B-Raf V600E/T5291変異体およびc-Raf-1からなる群から選択される1つまたは複数のキナーゼの活性を選択的に阻害する。

30

40

50

【0117】

いくつかの実施形態において、1つまたは複数の式Iの化合物は、細胞増殖を阻害することができる。例えば、一部の例では、1つまたは複数の式Iの化合物は、腫瘍細胞または腫瘍細胞系の増殖を阻害する。例えば、このような細胞系は、B - r a fまたはB - r a f V 6 0 0 E変異体であるキナーゼを発現する。一部の例では、式Iの化合物は、i n v i t r oまたはi n v i v oモデル、例えば異種移植片マウスモデルにおいてA 3 7 5またはS K - M E L - 2 8の細胞増殖を阻害する。一部の例では、i n v i t r oで培養されたA 3 7 5またはS K - M E L - 2 8の細胞増殖は、1 0 0 n M未満、7 5 n M未満、5 0 n M未満、2 5 n M未満、1 5 n M未満、1 0 n M未満、5 n M未満、3 n M未満、2 n M未満、1 n M未満、0 . 5 n M未満、0 . 1 n M未満またはそれより小さいI C ₅₀で、1つまたは複数の式Iの化合物、例えば表1に記載の化合物により阻害可能である。

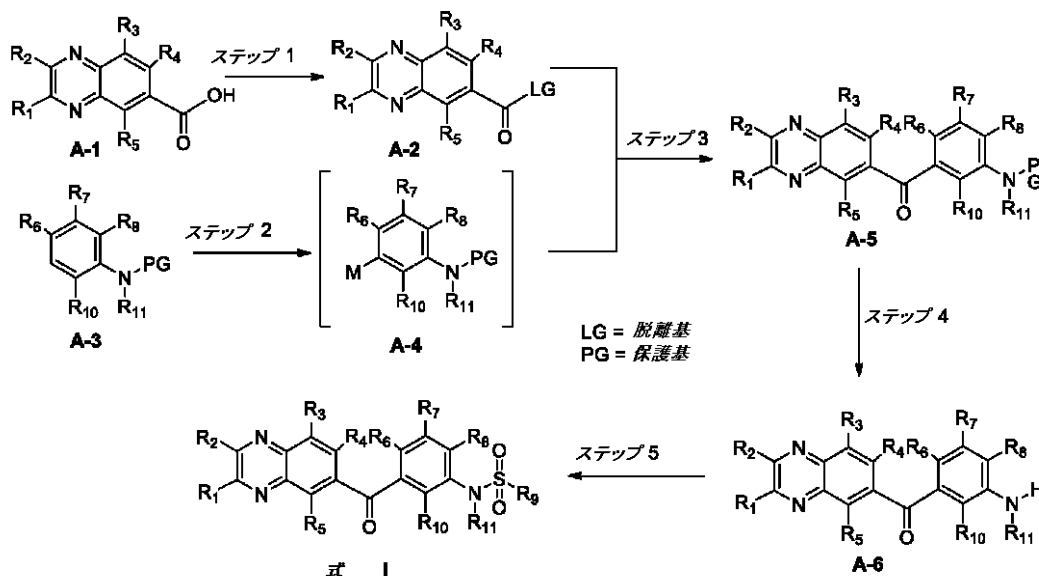
B . 作製方法

【0118】

本明細書に開示の化合物は、下記の経路により調製可能である。本明細書において使用する材料は、市販品として入手可能であるか、または当分野において一般に公知の合成方法により調製されるかのいずれかである。これらのスキームは、記載の化合物に限定されるかまたは任意の特定の置換基によって限定されるものではなく、それは例示目的で採用される。スキームA - Cにさまざまなステップを記載し、表すが、一部の例において、これらのステップは、スキームA - Cに示した順番とは異なる順番で実施されてもよい。これらの合成反応スキームに対するさまざまな改変が実施可能であり、本出願に含有される開示を参照して当業者に示唆される。番号付けは、特許請求の範囲または他の表のそれに必ずしも対応しない。

スキームA

【化3】



【0119】

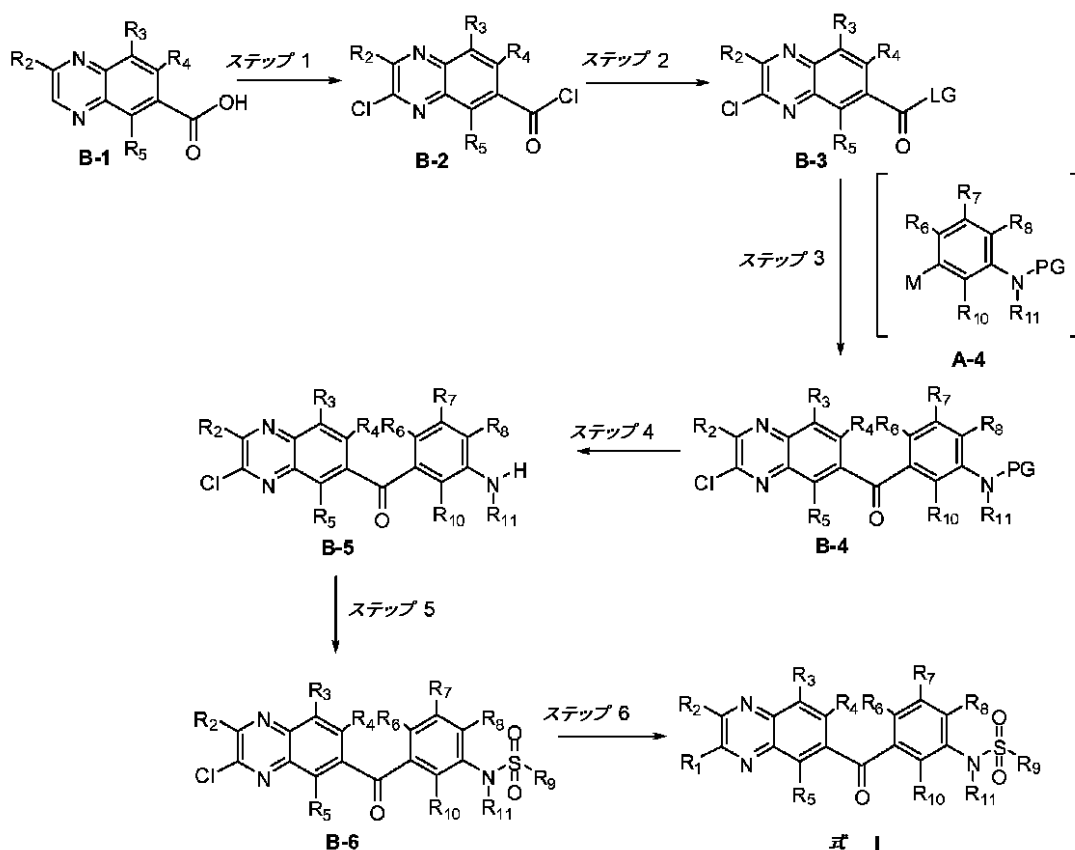
スキームAにおいて、式Iの化合物は、A - 1のカルボキシル基を活性化し、カルボニルに脱離基を結合させてA - 2を提供することによって合成される。脱離基の例としては、限定するものではないが、ジメチルヒドロキシルアミノ（例えばワインレブアミド）、ハロゲン、アルカンスルホニルオキシもしくはアリアルスルホニルオキシまたはアシルオキシなどが挙げられる。さらなる実施形態において、A - 2はワインレブアミドである。個別の反応器において、アリアルA - 3を金属化反応に供し、金属化アリアルA - 4を形成する。金属化反応を実施するための適切な試薬としては、限定するものではないが、n - B u L i、s e c - B u L i、t - B u L i、t - B u O Kまたはi - P r M g C l塩

化リチウム複合体などが挙げられる。適切な溶媒としては、限定するものではないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ペンタン (p e t a n e)、1, 4 - ジオキサン、メチル t - ブチルエーテルおよびこれらの混合物が挙げられる。通常単離せずに、金属化アリール A - 4 を化合物 A - 2 と反応させ、ジアリールケトン A - 5 を得る。該反応は一般に、低温、例えば - 20 から - 100 において実施する。A - 5 中の保護基を除去後、アニリノナイトロジェン (a n i l i n o n i t r o g e n) をスルホン化し、標的化合物式 I を得る。保護基の例としては、限定するものではないが、- C (= O) O t - B u および - C (= O) t - B u が挙げられる。脱保護は、強酸、例えば H C l、H B r、トリフルオロ酢酸および H₂ S O₄ または強塩基、例えば N a O H、K O H または C s O H を用いて実施可能である。

10

スキーム B

【化 4】



20

30

【0120】

スキーム B において、カルボン酸 B - 1 を出発材料として使用する。B - 1 の塩素化により、酸塩化物 B - 2 を得る。キノキサリン環の置換基に依存して、ヘテロアリールを選択的に塩素化することができる。スキーム A に記載のものと同様の手順に従って、活性化カルボニル化合物 B - 3 を、ジアリールケトン B - 6 に変換する。R₁ 基をその後、求核置換または遷移金属が触媒するクロスカップリング条件下で導入し、標的の式 I を得る。求核置換条件下の求核試薬の例としては、アルコール、アミン、アミド、アルキルチオール、シアン化物、ハロゲンおよびヘテロアリールが挙げられる。求核置換条件下で強塩基を加え、変換を容易にすることができる。適切な強塩基としては、C s₂ C O₃、N a H、K H、t - B u O K、L i H および C a H₂ が挙げられる。適切な溶媒としては、限定するものではないが、D M F、D M S O、D M A および N - メチルピペリドンが挙げられる。該反応は一般に 25 ~ 240 の範囲の温度において実施する。例示的な、遷移金属が触媒するクロスカップリング反応としては、根岸 (N e g i s h i)、鈴木 (S u z u k i)、S t i l l e および H e c k のカップリング反応 (C r o s s - C o u p l i n g R e a c t i o n s : A P r a c t i c a l G u i d e、N o r i o M i y a

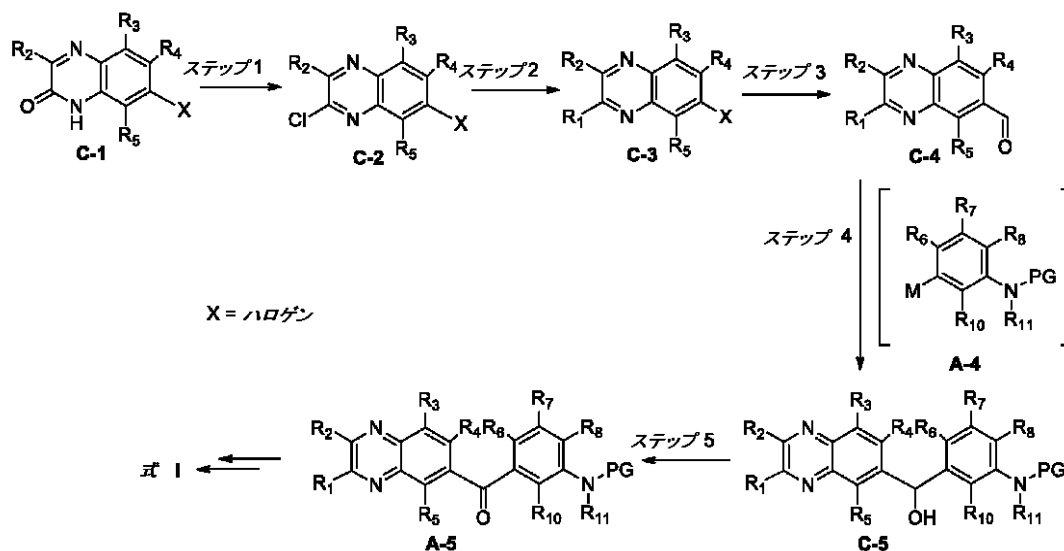
40

50

uraら、Springer；第1版、2002を参照されたく、これは参照により本明細書に組み込まれる）が挙げられる。さらなる実施形態において、アリール、ヘテロアリールまたはアルキルボロン酸またはエステルを求核試薬として用いる鈴木クロスカップリング反応を、塩基、例えば Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 およびPd触媒の存在下で使用し、 R_1 基を導入する。該反応は一般に、35から180の範囲の温度において、適切な溶媒、例えば1,4-ジオキサン、水、テトラヒドロフランまたはこれらの混合物中で実施される。

スキームC

【化5】



【0121】

スキームCにおいて、合成を、ジヒドロキノキサリノンC-1を用いて開始する。C-1の塩素化により塩化物C-2を得る。 R_1 基を、この段階で、スキームBに記載の置換またはクロスカップリング反応によって導入する。C-3中の残りのアリールハロゲン化物を、遷移金属が触媒するホルミル化反応によってホルミル基に変換する。適切なホルミル化条件としては、COガス、還元剤、例えばトリアルキルシラン、アミン塩基、Pd触媒およびリガンドの存在下で、40から160の範囲の温度において基質を反応させることが挙げられる。ホルミルC-4とA-4との反応により、アルコールC-5を得、これは、酸化によりジアリールケトンA-5をもたらす。スキームAに記載のように、A-5を、式Iの化合物に変換する。

C. 医薬組成物および製剤化

【0122】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物に製剤化される。特定の実施形態において、医薬組成物は、薬学的に使用可能な調製物へと活性化化合物を加工することを容易にする、賦形剤および補助剤を含む1つまたは複数の生理的に許容され得るキャリアを使用する、従来の方式で製剤化される調製物。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。任意の薬学的に許容され得る技術、キャリアおよび賦形剤を適切に使用して、本明細書に記載の医薬組成物を製剤化する：Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第19版(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. および Lachman, L. 編、Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; ならびに Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems

ms、第7版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

【0123】

式Iの化合物および薬学的に許容され得る希釈剤(複数可)、賦形剤(複数可)またはキャリア(複数可)を含む医薬組成物を、本明細書において提供する。ある実施形態において、記載の化合物は、式Iの化合物が他の活性成分と混合された医薬組成物として、併用療法において投与される。下記の項および本開示の中の併用療法において示される活性成分(active)のすべての組み合わせは、本明細書に包含される。特定の実施形態において、医薬組成物は、1つまたは複数の式Iの化合物を含む。

【0124】

医薬組成物は、本明細書において使用する場合、式Iの化合物と他の化学成分、例えばキャリア、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および/または賦形剤との混合物を指す。ある実施形態において、医薬組成物は、化合物の生体への投与を容易にする。いくつかの実施形態において、本明細書に提供される処置方法または使用方法を実践して、本明細書に提供される式Iの化合物の治療有効量は、医薬組成物で、処置されるべき疾患または状態を有する哺乳動物に投与される。特定の実施形態において、哺乳動物はヒトである。ある実施形態において、治療有効量は、疾患の重症度、被験体の年齢および相対的健康度、使用する化合物の効力および他の因子に依存して変動する。本明細書に記載の化合物は、単独、または混合物の成分として1つまたは複数の治療薬と組み合わせて使用される。

【0125】

一実施形態において、1つまたは複数の式Iの化合物は、水溶液で製剤化される。特定の実施形態において、水溶液は、単なる例として、生理的に適合性の緩衝液、例えばハンクス液、リンゲル液または生理緩衝食塩水から選択される。他の実施形態において、1つまたは複数の式Iの化合物は、経粘膜投与のために製剤化される。特定の実施形態において、経粘膜製剤は、浸透されるべきバリアに適切な浸透剤を含む。本明細書に記載の化合物が他の非経口注射剤のために製剤化されるさらに他の実施形態において、適切な製剤は、水溶液または非水溶液を含む。特定の実施形態において、このような溶液は、生理的に適合性の緩衝液および/または賦形剤を含む。

【0126】

別の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、経口投与のために製剤化される。式Iの化合物を含む本明細書に記載の化合物は、活性化化合物と、例えば薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤とを組み合わせることにより製剤化される。さまざまな実施形態において、本明細書に記載の化合物は、経口剤形として製剤化され、それには、単なる例として、錠剤、散剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁剤などが挙げられる。

【0127】

ある実施形態において、経口使用のための医薬調製物は、1つまたは複数の固体賦形剤と、1つまたは複数の本明細書に記載の化合物を混合し、必要に応じて得られた混合物を粉砕し、所望の場合適切な補助剤を加えた後で顆粒の混合物を加工し、錠剤または糖衣錠のコアを得ることによって得られる。適切な賦形剤は、特に、充填剤、例えばラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖；セルロース調製物など：例えば、トロウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム；または他の充填剤、例えばポリビニルピロリドン(PVPまたはポビドン)またはリン酸カルシウムである。特定の実施形態において、崩壊剤が必要に応じて加えられる。崩壊剤は、単なる例として、橋状クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天もしくはアルギン酸またはこれらの塩、例えばアルギン酸ナトリウムを含む。

【0128】

一実施形態において、糖衣錠のコアおよび錠剤などの剤形は、1以上の適切なコーティングを有して提供される。特定の実施形態において、濃縮糖溶液が、剤形のコーティングに使用される。糖溶液は必要に応じて追加の成分、例えば単なる例として、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有する。染料および/または色素もまた、識別目的で必要に応じてコーティングに加えられる。さらに、染料および/または色素は必要に応じて、活性化化合物の用量の異なる組み合わせを特徴付けるために利用される。

【0129】

ある実施形態において、本明細書に記載の化合物の少なくとも1種の治療有効量は、他の経口剤形へと製剤化される。経口剤形としては、ゼラチンで作られたプッシュフィットカプセル (push-fit capsule) ならびにゼラチンおよびグリセロールもしくはソルビトールなどの可塑剤で作られたソフト・シールドカプセル (soft, sealed capsule) が挙げられる。特定の実施形態において、プッシュフィットカプセルは、活性成分を、1つまたは複数の充填剤と混合して含有する。充填剤としては、単なる例として、ラクトース、デンプンなどの結合剤および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤ならびに必要に応じて安定剤が挙げられる。他の実施形態において、ソフトカプセルは、適切な液体に溶解または懸濁される1つまたは複数の活性化化合物を含有する。適切な液体としては、単なる例として、1つまたは複数の脂肪油、液体パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールが挙げられる。加えて、必要に応じて安定剤が加えられる。

【0130】

他の実施形態において、本明細書に記載の化合物の少なくとも1種の治療有効量は、口腔または舌下投与のために製剤化される。口腔または舌下投与に適切な製剤としては、単なる例として、錠剤、トローチ剤またはゲル剤が挙げられる。さらに他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は非経口 (parental) 注射のために製剤化され、これにはボーラス注射または連続注入に適切な製剤が挙げられる。特定の実施形態において、注射用製剤は単位剤形 (例えばアンプルにおいて) または複数回投与容器 (multi-dose container) で提示される。必要に応じて、防腐剤が注射用製剤に加えられる。さらに他の実施形態において、式Iの化合物の医薬組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中の無菌の懸濁剤、液剤またはエマルジョンとして、非経口注射に適切な形態に製剤化される。非経口注射製剤は、必要に応じて、調合剤 (formulatory agent)、例えば懸濁化剤、安定剤および/または分散剤を含有する。特定の実施形態において、非経口投与のための医薬製剤としては、水溶性形態の活性化化合物の水性液剤が挙げられる。追加の実施形態において、活性化化合物の懸濁剤は、適切な油性注射用懸濁剤として調製される。本明細書に記載の医薬組成物における使用に適切な親油性溶媒またはビヒクルとしては、単なる例として、脂肪油、例えばゴマ油または合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドまたはリポソームが挙げられる。ある特定の実施形態において、水性注射用懸濁剤は、懸濁液の粘度を増加させる物質、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランを含有する。必要に応じて、該懸濁剤は、適切な安定剤または化合物の溶解度を上げ、高濃度溶液の調製を可能にする剤を含有する。あるいは、他の実施形態において、活性成分は、使用前に適切なビヒクル、例えば無菌のピロジェンフリー水で構成するための粉末形態で存在する。

【0131】

さらに他の実施形態において、式Iの化合物は局所投与される。本明細書に記載の化合物は、さまざまな局所投与可能な組成物、例えば、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香膏 (balm)、クリームまたは軟膏へと製剤化される。このような医薬組成物は、必要に応じて、可溶化剤、安定剤、張度増強剤 (tonicity enhancing agent)、緩衝剤および防腐剤を含有する。

【 0 1 3 2 】

また他の実施形態において、式 I の化合物は、経皮投与のために製剤化される。特定の
実施形態において、経皮用製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチを用い、ポリ
マーまたは粘着剤に溶解および/または分散された親油性エマルジョンまたは緩衝化水性
液剤であってよい。さまざまな実施形態において、このようなパッチは医薬品の連続、拍
動性またはオンデマンドの送達のために構築される。追加の実施形態において、式 I の化
合物の経皮送達は、イオントフォレーシスパッチなどにより達成される。ある実施形態に
おいて、経皮パッチは、式 I の化合物の制御送達を提供する。特定の実施形態において、
吸収速度は、速度制御膜を使用することによって、またはポリマーマトリックスもしくは
ゲル内に化合物を捕捉することによって遅延される。代替の実施形態において、吸収促進
剤が、吸収を増大させるために使用される。吸収促進剤またはキャリアとしては、皮膚通
過を助ける、吸収可能な、薬学的に許容され得る溶媒が挙げられる。例えば、一実施形態
において、経皮デバイスは、裏当部材、化合物を必要に応じてキャリアとともに含有する
リザーバー、必要に応じて化合物を宿主の皮膚に、制御されかつ所定の速度で長期にわた
って送達するための速度制御バリアならびにデバイスを皮膚にしっかり止める手段を含む
絆創膏の形態である。

10

【 0 1 3 3 】

他の実施形態において、式 I の化合物は、吸入による投与のために製剤化される。吸入
による投与に適切なさまざまな形態としては、限定するものではないが、エアロゾル、ミ
ストまたは粉剤が挙げられる。式 I の医薬組成物は、加圧パックまたはネブライザーから
、適切な噴霧剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジク
ロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガス）を使用して出されるエア
ロゾルスプレーの形態で、簡便に送達される。特定の実施形態において、加圧エアロゾル
の投薬単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定される
。ある実施形態において、化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との
粉末混合物を含有する、吸入器（*i n h a l e r*）または吸入器（*i n s u f f l a t o r*）
において使用するための、単なる例としてゼラチンなどのカプセルおよびカートリッ
ジが製剤化される。

20

【 0 1 3 4 】

さらに他の実施形態において、式 I の化合物は、従来の坐薬基剤、例えば、カカオバタ
ーもしくは他のグリセリドならびに合成ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、PEG
などを含有する直腸用組成物、例えば、浣腸剤、直腸用ゲル、直腸用泡状物、直腸用エア
ロゾル、坐薬、ゼリー坐薬または保持浣腸に製剤化される。該組成物の坐薬形態において
、低融点ワックス、例えば、限定するものではないが、必要に応じてカカオバターと組み
合わせた脂肪酸グリセリドの混合物が第 1 に融解する。

30

【 0 1 3 5 】

ある実施形態において、医薬組成物は、薬学的に使用可能な調製物へと活性化合物の加
工を容易にする、賦形剤および補助剤を含む 1 つまたは複数の生理的に許容され得るキャ
リアを使用する、任意の従来の方式で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路
に依存する。任意の薬学的に許容され得る技術、キャリアおよび賦形剤が、必要に応じて
適切に使用される。式 I の化合物を含む医薬組成物は、従来の方式、例えば、単なる例と
して、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣調製（*d r a g e e - m a k i n g*）、湿式粉碎
、乳化、カプセル化、封入または圧縮プロセスにより製造される。

40

【 0 1 3 6 】

医薬組成物は、少なくとも 1 種の薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤または賦形剤
ならびに、少なくとも 1 種の本明細書に記載の式 I の化合物を活性成分として含む。活性
成分は、遊離酸形態または遊離塩基形態または薬学的に許容され得る塩の形態である。加
えて、本明細書に記載の方法および医薬組成物は、N - オキシド、結晶形（多形としても
公知である）ならびに同じタイプの活性を有する、これらの化合物の活性代謝産物の使用
を含む。本明細書に記載の化合物のすべての互変異性体は、本明細書に提示の化合物の範

50

圈内に含まれる。さらに、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態および薬学的に許容され得る溶媒、例えば水、エタノールなどで溶媒和された形態を包含する。本明細書に提示の化合物の溶媒和形態もまた、本明細書に開示されたものとみなされる。加えて、医薬組成物は、必要に応じて、他の薬剤または医薬品、キャリア、アジュバント、例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤 (solution promoter)、浸透圧調整のための塩、緩衝剤および/または他の治療的に価値のある物質を含む。

【0137】

本明細書に記載の化合物を含む組成物の調製方法は、該化合物を1つまたは複数の不活性な薬学的に許容され得る賦形剤またはキャリアとともに製剤化し、固体、半固体または液体を形成するステップを包含する。固体組成物としては、限定するものではないが、散10
剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐薬が挙げられる。液体組成物としては、化合物が溶解された液剤、化合物を含むエマルジョンまたは本明細書に開示の化合物を含む溶液を含むリポソーム、ミセルまたはナノ粒子が挙げられる。半固体組成物としては、限定するものではないが、ゲル剤、懸濁剤およびクリーム剤が挙げられる。本明細書に記載の医薬組成物の形態は、液体の溶液または懸濁液、使用前に液体状態である溶液または懸濁液に適した固体形態またはエマルジョンを含む。これらの組成物はまた、必要に応じて、微量の非毒性補助物質、例えば湿潤剤もしくは乳化剤、pH緩衝剤などを含有する。

【0138】

いくつかの実施形態において、少なくとも1種の式Iの化合物を含む医薬組成物は、該20
薬剤が溶液に、懸濁液にもしくは両方に存在する液体の形態を例示的にとる。通常、組成物が溶液または懸濁液として投与される場合、薬剤の第1部分は、溶液中に存在し、薬剤の第2部分は液体マトリックス中の懸濁液中の微粒子形態で存在する。いくつかの実施形態において、液体組成物は、ゲル製剤を含む。他の実施形態において、液体組成物は水性である。

【0139】

ある実施形態において、有用な水性懸濁剤は、1つまたは複数のポリマーを懸濁化剤として含有する。有用なポリマーとしては、水溶性ポリマー、例えば、セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび水不溶性ポリマー、例えば橋状30
カルボキシル含有ポリマーが挙げられる。本明細書に記載のある医薬組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸/ブチルアクリレートコポリマー、アルギン酸ナトリウムおよびデキストランから選択される、粘膜付着性ポリマーを含む。

【0140】

有用な医薬組成物はまた、必要に応じて、式Iの化合物の溶解度を促進するための可溶40
化剤を含む。「可溶化剤」という用語は、一般に、ミセル溶液の製剤または薬剤の真の溶液の形成をもたらす薬剤を含む。ある許容され得る非イオン性界面活性剤、例えば、ポリソルベート80は可溶化剤として有用であり、眼に許容され得るグリコール、ポリグリコール、例えばポリエチレングリコール400ならびにグリコールエーテルもまた有用であり得る。

【0141】

さらに、有用な医薬組成物は、必要に応じて、1つまたは複数のpH調製剤または緩衝50
化剤を含み、これらとしては、酸、例えば酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸；塩基、例えば水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトリス・ヒドロキシメチルアミノメタン；ならびに緩衝剤、例えばシトレート/デキストロース、重炭酸ナトリウムおよび塩化アンモニウムが挙げられる。このような酸、塩基および緩衝剤は、組成物のpHを許容されうる範囲に維持するために必要な量で含まれる。

【0142】

10

20

30

40

50

さらに、有用な組成物はさらに、必要に応じて、1つまたは複数の塩を、組成物の浸透圧を許容され得る範囲にするために必要な量で含む。このような塩は、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウムのカチオンおよび塩化物、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、リン酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、チオ硫酸塩または重亜硫酸塩のアニオン有する塩を含み、適切な塩としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウムおよび硫酸アンモニウムが挙げられる。

【0143】

他の有用な医薬組成物は必要に応じて、微生物の活性を阻害するために、1つまたは複数の防腐剤を含む。適切な防腐剤としては、水銀含有物質、例えば、メルフェン (merfen) およびチオメルサル；安定化二酸化塩素；ならびに第4級アンモニウム化合物、例えば、塩化ベンザルコニウム、セチルトリメチルアンモニウムブロミドおよびセチルピリジニウムクロリドが挙げられる。

10

【0144】

さらに他の有用な組成物は、物理的安定性の強化または他の目的のために、1つまたは複数の界面活性剤を含む。適切な非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン (60) 硬化ヒマシ油ならびにポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えばオクトキシノール 10、オクトキシノール 40 が挙げられる。

【0145】

さらに他の有用な組成物は所望の場合、化学的安定性を強化するために、1つまたは複数の酸化防止剤を含む。適切な酸化防止剤としては、単なる例として、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

20

【0146】

ある実施形態において、水性懸濁液組成物は、単回投与用の、再密封不可容器に包装される。代替的には、複数回投与用の、再密封可能容器が使用され、この場合、組成物に酸化防止剤を含むことが一般的である。

【0147】

代替の実施形態において、疎水性医薬化合物のための他の送達系が用いられる。リポソームおよびエマルジョンが、本明細書において有用な送達ビヒクルまたはキャリアの例である。ある実施形態において、有機溶媒、例えばN-メチルピロリドンもまた用いられる。追加の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、持続放出系、例えば治療薬を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを用いて送達される、様々な持続放出材料が明細書において有用である。いくつかの実施形態において、持続放出カプセルは、数週間から100日を超えて化合物を放出する。治療薬の化学的特性および生物学的安定性に依存して、タンパク質安定化の追加の戦略が用いられる。

30

【0148】

ある実施形態において、本明細書に記載の製剤は、1つまたは複数の酸化防止剤、金属キレート化剤、チオール含有化合物および/または他の一般的安定剤を含む。このような安定化剤の例としては、限定するものではないが、(a) 約0.5%から約2% w/vのグリセロール、(b) 約0.1%から約1% w/vのメチオニン、(c) 約0.1%から約2% w/vのモノチオグリセロール、(d) 約1 mMから約10 mMのEDTA、(e) 約0.01%から約2% w/vのアスコルビン酸、(f) 0.003%から約0.02% w/vのポリソルベート80、(g) 0.001%から約0.05% w/vのポリソルベート20、(h) アルギニン、(i) ヘパリン、(j) 硫酸デキストラン、(k) シクロデキストリン、(l) ペントサンポリサルフェートおよび他のヘパリノイド、(m) 二価カチオン、例えばマグネシウムおよび亜鉛、または(n) これらの組み合わせが挙げられる。

40

D. 投与経路

【0149】

適切な投与経路としては、限定するものではないが、経口投与、静脈内投与、直腸投与

50

、エアロゾル投与、非経口投与、眼投与、肺投与、経粘膜投与、経皮投与、膣投与、耳投与、鼻投与および局所投与が挙げられる。加えて単なる例として、非経口送達は、筋肉内注射、皮下注射、静脈内注射、髄内注射ならびに髄腔内注射、直接心室内注射、腹腔内注射、リンパ内注射および鼻腔内注射を含む。

【0150】

ある実施形態において、本明細書に記載の化合物は、全身様式ではなく局所、例えば、直接器官への化合物の注射によって、多くの場合デポー調製物または持続性放出製剤で投与される。特定の実施形態において、長時間作用製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態において、は、標的化薬物送達系、例えば、器官特異的抗体によりコーティングされたりリポソームで送達される。このような実施形態において、リポソームは、器官を標的化し、器官により選択的に取り込まれる。また他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は、即時放出製剤の形態で、徐放性製剤の形態で、または中間体放出製剤の形態で提供される。また他の実施形態において、本明細書に記載の化合物は局所的に投与される。

E．キット／製造品

【0151】

本明細書に記載の治療適用における使用のために、キットおよび製造品もまた提供される。いくつかの実施形態において、このようなキットは、搬送容器（carrier）、包装または1つまたは複数の容器、例えばバイアル、チューブなどを受け入れ、容器（複数可）の各々が本明細書に記載の方法に使用される個別の要素の1つを含む、区分された容器を含む。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、注射器および試験管が挙げられる。該容器は、さまざまな材料、例えば、ガラスまたはプラスチックから形成される。

【0152】

本明細書に提供される製造品は、包装材料を含有する。医薬品の包装に使用される包装材料は、例えば、米国特許第5,323,907、5号、同第052,558号および同第5,033,252号に見出される材料を含む。医薬品包装材料の例としては、限定するものではないが、プリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、袋、バイアル、容器、注射器、ボトルおよび選択された製剤ならびに投与および処置の意図される方式に適した任意の包装材料が挙げられる。例えば、容器（複数可）は、1つまたは複数の本明細書に記載の化合物を、必要に応じて組成物で、または本明細書に開示の別の薬剤との組み合わせとして含む。容器（複数可）は、必要に応じて無菌のアクセスポートを有する（例えば、容器は、皮下注射針により突き刺すことのできるストッパーを有する、静脈内溶液の袋またはバイアルである）。このようなキットは、必要に応じて化合物と一緒に、識別用の記載（identifying description）もしくはラベルまたは本明細書に記載の方法におけるその使用に関する指示を含む。

【0153】

例えば、キットは、通常、1つまたは複数の追加の容器を含み、個々の容器は、本明細書に記載の化合物の使用に関して商業上およびユーザーの立場から望ましい、1つまたは複数のさまざまな材料（例えば、必要に応じて濃縮された形態の試薬および／またはデバイス）を有する。このような材料の限定されない例としては、限定するものではないが、バッファ、希釈剤、フィルター、針、注射器、搬送容器、包装、容器、バイアルおよび／または内容物を記載するチューブラベルおよび／または使用のための指示ならびに使用のための指示を含む添付文書が挙げられる。指示一式もまた、通常含まれる。ラベルは必要に応じて、容器上または容器に付随する。例えば、文字、数字またはラベルを形成する他の文字が、容器それ自体に張り付けてある、型打ちしてあるまたは刻印してある場合、ラベルは容器の上であり、ラベルが、容器も保持する入れ物（receptacle）または搬送容器内に、例えば添付文書として存在する場合、ラベルは容器に付随する。加えて、ラベルは、内容物が特定の治療用途に使用されることを示すために使用される。加えて、ラベルは、例えば本明細書に記載の方法における内容物の使用に関するさしず書を示

す。ある実施形態において、医薬組成物は、本明細書において提供される化合物を含有する1つまたは複数の単位剤形を含有す、パックまたはディスペンサーデバイスで提示される。例えば該パックは、金属またはプラスチックの箔、例えばプリスターパックを含有する。または、該パックまたはディスペンサーデバイスは、投与に関する指示を添える。または、該パックまたはディスペンサーは、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関により定められた形態で、容器に関連する通知を伴い、この通知は、ヒトへの投与または獣医学的投与に関する薬物の形態についての政府機関の承認を反映している。このような通知は、例えば、処方薬に関して米国食品医薬品局 (U . S . F o o d a n d D r u g A d m i n i s t r a t i o n) により承認された表示または承認された製造品挿入物である。いくつかの実施形態において、適合性医薬キャリアにおいて製剤化された、本明細書に提供された化合物を含有する組成物 (c c o m p o s i t i o n) は調製され、適切な容器に配置され、示された状態の処置に関して表示される。

10

F . 使用方法

【 0 1 5 4 】

本明細書に記載の化学的実体は、さまざまな障害の処置に、またはさまざまな障害の処置のための医薬の調製に有用である。例えば、式 I の化合物は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化学的実体は1つまたは複数のキナーゼの阻害剤である。例えば、式 I の化合物は、A - R a f 、 B - R a f 、 C - R a f の阻害剤であり、B - R a f V 6 0 0 E 変異体を含むこのようなキナーゼの変異体の阻害剤である。したがって、いかなる特定の理論にも縛られることを望むものではないが、式 I の化合物は、1つまたは複数のキナーゼ、例えば R a f キナーゼの活性化が疾患、状態または障害に関係する、該疾患、状態または障害の処置に、または該疾患、状態または障害の重症度の低減に特に有用である。R a f キナーゼの活性化が特定の疾患、状態または障害に関係する場合、この疾患、状態または障害は、「R a f 媒介性疾患」または疾患症状とも称することができる。したがって、別の態様において、本発明は、1つまたは複数の R a f キナーゼの活性化が疾患状態に関係する疾患、状態または障害の処置又は該疾患、状態または障害の重症度の軽減のための方法を提供する。

20

【 0 1 5 5 】

R a f キナーゼの阻害は、i n v i t r o 、 i n v i v o または細胞系においてアッセイすることができる。i n v i t r o アッセイは、活性化 R a f キナーゼのリン酸化活性または A T P a s e 活性のいずれかの阻害を決定するアッセイを含む。別の i n v i t r o アッセイは、R a f キナーゼと結合する阻害剤の能力を定量する。阻害剤の結合は、結合前に阻害剤を放射標識すること、阻害剤、複合体を単離すること、放射標識結合の量を決定することによって、測定することができる。代替的には、阻害剤の結合は、新たな阻害剤を、公知の放射性リガンドに結合させた R a f キナーゼと共にインキュベートする、競合実験を実施することによって決定することができる。

30

【 0 1 5 6 】

本明細書に記載の化学的実体は、通常標準的なクロマトグラフィー方法により、薬学的に許容され得る形態で製剤化する前に、実質的に純粋な形態で調製可能である。

【 0 1 5 7 】

40

本明細書に記載の化学的実体は、さまざまながんの処置に使用できる。本明細書に記載の化学的実体、組成物および方法により予防および/または処置可能ながんとしては、限定するものではないが、ヒト肉腫および癌が挙げられ、例えば癌、例えば、結腸癌、脾臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、甲状腺がん、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、軟骨種、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜種、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、ヘパトーム、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒

50

色腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、白血病、例えば急性リンパ性白血病および急性骨髄性白血病（骨髄芽球性、前骨髄球性、骨髄単球性、単球性および赤白血病）；慢性白血病（慢性骨髄性（顆粒球性）白血病および慢性リンパ性白血病）；ならびに真性多血症、リンパ腫（ホジキン病および非ホジキン病）、多発性骨髄腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症ならびに重鎖病が挙げられる。

【0158】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化学的実体は、

i . 限定するものではないが、食道、胃、小腸、結腸（結腸直腸を含む）、肝臓および管内胆管、胆のうおよび他の胆管、膵臓ならびに他の消化器官を含む、消化器系；

ii . 限定するものではないが、喉頭、肺および気管支ならびに他の呼吸器官を含む、呼吸器系；

iii . 皮膚；

iv . 甲状腺；

v . 乳房；

vi . 限定するものではないが、子宮頸部、卵巣および前立腺を含む、生殖系；

vii . 限定するものではないが、膀胱および腎臓および腎盂を含む、泌尿器系；ならびに

viii . 限定するものではないが、舌、口、咽頭および他の口腔を含む、口腔および咽頭；

のがんの処置に使用される。

【0159】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化学的実体は、結腸がん、肝臓がん、肺がん、黒色腫、甲状腺がん、乳がん、卵巣がんおよび口腔がんの処置に使用される。

【0160】

本明細書に記載の化学的実体は、処置される状態に対するそれらの特定の有用性により選択される他の周知の治療薬と併せて使用することも可能である。例えば、本明細書に記載の化学的実体は、好くなくとも1種の追加の抗がん剤および/または細胞傷害性剤との組み合わせにおいて有用であり得る。さらに、本明細書に記載の化学的実体は、細胞表面成長因子受容体を、細胞増殖を開始する核シグナルに連結させるシグナル伝達経路の一部の他の阻害剤 との組み合わせにおいても有用であり得る。

【0161】

本明細書に記載の化学的実体と組み合わせて使用できる、このような公知の抗がん剤および/または細胞傷害性剤としては、

(i) 医科腫瘍学において使用される他の抗増殖薬/抗悪性腫瘍薬およびこれらの組み合わせ、例えばアルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾラミド（temozolamide）およびニトロソウレア）；代謝拮抗剤（例えば、ゲムシタビンおよび抗葉酸剤、例えば、5-フルオロウラシルおよびテガフルなどのフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシウレア）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルノビシン、イダルビシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなどのアントラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンなどのピンカルカノイドならびにタキソールおよびタキソテルなどのタキソイドならびにボロキナーゼ（polokinasase）阻害剤）；ならびにトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン）；

(ii) 細胞増殖抑制性薬剤、例えば抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラキシロフェン、ドロロキシフェンおよびイドキシフェン（iodoxyfene））、抗アンドロゲン剤（例えば、ビカルタミド、フルタミド

、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン)、LHRHアンタゴニストまたはLHRHアゴニスト(例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステゲン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼ阻害剤(例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール(vorazole)およびエキセメスタン)ならびに5 α -レダクターゼの阻害剤、例えばフィナステリド;

(iii)抗浸潤剤[例えば、4-(6-クロロ-2,3-メチレンジオキシアニリノ)-7-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エトキシ]-5-テトラヒドロピラン-4-イルオキシキナゾリン(AZD0530;国際特許出願WO01/94341)、N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-{6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]}-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ}チアゾール-5-カルボキサミド(ダサチニブ、BMS-354825;J. Med. Chem., 2004、47、66586661)およびボスチニブ(SKI-606)などのc-Srcキナーゼファミリー阻害剤ならびにマリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体機能の阻害剤またはヘパラナーゼに対する抗体];

(iv)成長因子機能の阻害剤:例えば、このような阻害剤としては、成長因子抗体及び成長因子受容体抗体(例えば、抗-erbB2抗体のトラスツズマブ[ハーセプチン(Herceptin)(商標)]、抗EGFR抗体のパニツムバブ、抗erbB1抗体のセツキシマブ[アービタックス(Erbix)、C225]ならびにStemら、Critical reviews in oncology/haematology、2005、54巻、11-29頁により開示された任意の成長因子または成長因子受容体抗体)が挙げられる;このような阻害剤としてはまた、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、表皮成長因子ファミリーの阻害剤(例えば、EGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロボキシ)キナゾリン-4-アミン(ゲフィチニブ、ZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-bis(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(エルロチニブ、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルホリノプロボキシ)-キナゾリン-4-アミン(CI1033)、erbB2チロシンキナーゼ阻害剤、例えばラパチニブ);肝細胞成長因子ファミリーの阻害剤;インスリン成長因子ファミリーの阻害剤;血小板由来成長因子ファミリーの阻害剤、例えばイマチニブおよび/またはニロチニブ(AMN107);セリン/スレオニンキナーゼの阻害剤(例えば、Ras/Rafシグナル伝達阻害剤、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ(BAY43-9006)、チピファルニブ(RI15777)およびロナファルニブ(SCH66336))、MEKおよび/またはAKTキナーゼを介した細胞シグナル伝達の阻害剤、c-kit阻害剤、ablキナーゼ阻害剤、P13キナーゼ阻害剤、Plt3キナーゼ阻害剤、CSF-IRキナーゼ阻害剤、IGF受容体(インスリン様成長因子)キナーゼ阻害剤;オーロラキナーゼ阻害剤(例えば、AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528およびAX39459)ならびにサイクリン依存性キナーゼ阻害剤、例えばCDK2および/またはCDK4阻害剤が挙げられる;

(v)抗新脈管形成薬、例えば、血管内皮成長因子の効果を阻害する抗新脈管形成薬[例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体のババシズマブ(アバスタチン(Avastin)(商標))および例えば、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤、例えばバンデタニブ(ZD6474)、パタラニブ(PTK787)、スニチニブ(SU11248)、アキシチニブ(AG-013736)、パゾパニブ(GW786034)および4-{4-フルオロ-2-メチルインドール-5-イルオキシ}-6-メトキシ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロボキシ)キナゾリン(AZD2171;WO00/47212内の実施例240)、国際特許出願WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856およびWO98/13354に開示の化合物などの化合物および他の機序により作用

10

20

30

40

50

する化合物（例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v-3$ の機能の阻害剤およびアンギオスタチン））；

（v i）血管損傷剤（vascular damaging agent）、例えばコンブレタスタチン（Combretastatin）A4および国際特許出願WO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434およびWO02/08213に開示の化合物；

（v i i）エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えば、ジボテンタン（ZD4054）またはアトラセンタン；

（v i i i）アンチセンス療法薬、例えば、上記の標的を対象とするアンチセンス療法薬、例えばISIS2503、抗-rasアンチセンス；

（i x）遺伝子療法のアプローチ（例えば、異常遺伝子、例えば異常p53または異常なBRCA1もしくはBRCA2を置き換えるアプローチ、GDEPT（遺伝子指向性酵素プロドラッグ療法）のアプローチ、例えば、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌性ニトロレダクターゼ酵素を使用するアプローチ、ならびに化学療法または放射線療法に対する被験体の耐性を増大させるアプローチ、例えば多剤耐性遺伝子療法を含む）；ならびに

（x）免疫療法のアプローチ（例えば、被験体の腫瘍細胞の免疫原性を増大させるex-vivoおよびin-vivoのアプローチ、例えばサイトカイン、例えばインターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子でのトランスフェクション、T細胞のエネルギーを減少させるアプローチ、トランスフェクト免疫細胞、例えばサイトカインでトランスフェクトさせた樹状細胞を使用するアプローチ、サイトカインでトランスフェクトさせた腫瘍細胞系を使用するアプローチ、および抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチを含む）

が挙げられる。

【0162】

ある実施形態において、少なくとも1種の化学的実体は、パクリタキセル（paclitaxel）、ボルテゾミブ、ダルカルバジン、ゲムシタビン、トラスツズマブ、ペバシズマブ、カペシタビン、ドセタキセル、エルロチニブ、アロマターゼ阻害剤、例えばAROMASIN（商標）（エキセメスタン）およびエストロゲン受容体阻害剤、例えばFASLODEX（商標）（フルベストラント）から選択される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて投与される。

【0163】

本明細書に記載の化学的実体をヒト被験体に投与する場合、毎日の投薬量は、普通、処方する医師により決定され、投薬量は一般に、個別の被験体の年齢、体重および応答ならびに被験体の症状の重症度に従って変動する。

【0164】

一つの例示的適用において、少なくとも1種の化学的実体の適切な量は、がん、例えば乳がんの処置を受けた哺乳動物に投与される。投与は通常、1日当たり約0.01mg/kg体重から約100mg/kg体重（単回または分割された用量で投与される）の間の量、例えば1日当たり少なくとも約0.1mg/kg体重で行う。特定の治療投薬量は、例えば、約0.01mgから約1000mgの化学的実体を含むことができ、例えば、例えば、約1mgから約1000mgを含む。調製物の単位用量中の少なくとも1種の化学的実体の量は、個々の適用に従って、約0.1mgから1000mg、例えば約1mgから300mg、例えば10mgから200mgで変動し得るかまたは調整され得る。投与される量は、使用する少なくとも1種の化学的実体の個々のIC₅₀値および健康、体重および年齢などの要因を考慮に入れた主治医の判断に依存して変動する。本明細書に記載の少なくとも1種の化学的実体が唯一の活性成分ではない併用適用において、少なくとも1種の化学的実体をより少ない量で投与し、それでもなお治療効果または予防効果を有することが可能であり得る。

【0165】

いくつかの実施形態において、医薬調製物は単位剤形である。このような形態において、調製物は適切な量の活性成分、例えば、所望の目的を達成するための有効量を含有する単位用量に細分される。

【0166】

用いられる実際の投薬量は、被験体の要求および処置される状態の重症度に依存して変動し得る。特定の状況に関する適切な投薬量の決定は、当技術分野の範囲内である。概して、処置は少なくとも1種の化学的実体の最適用量未満の、より少ない投薬量で開始される。その後、投薬量は、状況下での最適効果に到達するまで、少量ずつ増加される。便宜上、毎日の合計投薬量は、所望の場合、1日の間で、数回分に分けて投与され得る。

【0167】

本明細書に記載の少なくとも1種の化学的実体ならびに該当する場合、他の化学療法薬および/または放射線療法の投与の量および頻度は、被験体の年齢、状態およびサイズならびに処置される疾患の重症度などの要因を考慮した、担当の臨床医（医師）の判断に従って調節される。

【0168】

化学療法薬および/または放射線療法は、当分野において周知の処置プロトコルに従って投与され得る。化学療法薬および/または放射線療法の投与は、処置される疾患および化学療法薬および/または放射線療法のその疾患に対する公知の効果に依存して変動し得ることは、当業者には明らかである。さらに、熟練した臨床医の知見に従って、処置プロトコル（例えば、投薬量および投与の時間）は、投与された治療薬（すなわち、抗新生物剤または放射線）の被験体に対する観察された効果を考慮して、および投与された治療薬に対する疾患の観察された応答を考慮して、変動し得る。

【0169】

さらに、概して、本明細書に記載の少なくとも1種の化学的実体は、化学療法薬と同じ医薬組成物で投与する必要はなく、異なる物理的および化学的特長のため、異なる経路で投与可能である。例えば、化学的実体/組成物は、これらの良好な血液レベルを生じ、維持するために経口投与されてよく、一方、化学療法薬は、静脈内投与されてよい。可能であれば、同じ医薬組成物での投与の方式および投与の妥当性の決定は、熟練した臨床医の知見の十分範囲内である。初回投与は、当分野において公知の確立されたプロトコルに従って実施可能であり、その後、観察された効果に基づき、投薬量、投与の方式および投与の時間は、熟練した臨床医により改変することができる。

【0170】

化学的実体（および妥当であれば化学療法薬および/または放射線）の特定の選択は、主治医の診断および被験体の状態の主治医の判断および適切な処置プロトコルに依存する。

【0171】

本明細書に記載の化学的実体（および妥当であれば、化学療法薬および/または放射線）は、増殖性疾患の特性、被験体の状態および化学的実体/組成物と併せて（すなわち単回処置プロトコルの中で）投与される化学療法薬および/または放射線の実際の選択に依存して、併せて（例えば、同時、基本的に同時または同じ処置プロトコル内）または逐次的に、投与することができる。

【0172】

併用適用および使用において、化学的実体/組成物ならびに化学療法薬および/または放射線は、同時または基本的に同時に投与される必要はなく、化学的実体/組成物ならびに化学療法薬および/または放射線の投与の初回の順番は重要ではないと思われる。したがって、本明細書に記載の少なくとも1種の化学的実体をまず投与し、その後化学療法薬および/または放射線を投与してもよく、または化学療法薬および/または放射線をまず投与し、その後本明細書に記載の少なくとも1種の化学的実体を投与してもよい。この交互の投与は、単一の処置プロトコルの間に反復することができる。投与の順番、処置プロトコルの間の各治療薬の投与の反復回数の決定は、処置される疾患および被験体の状態の

10

20

30

40

50

評価後、熟練した医師の知識の十分範囲内である。例えば、化学療法薬および／または放射線をまず投与し、その後本明細書に記載の少なくとも1種の化学的実体を投与して処置を続け、そしてそこで有利性を決定し、化学療法薬および／または放射線の投与などを、処置プロトコルが完了するまで続けてもよい。

【0173】

したがって、経験および知見に従って、開業医は、処置続行に際して、個別の被験体の要求に従った処置のために、化学的実体／組成物の投与に関する個々のプロトコルを改変してよい。

【0174】

投与される投薬量で処置が有効かどうかを判断する担当の臨床医は、被験体の一般的な健康状態ならびにより明確な兆候、例えば、疾患関連症状の軽減、腫瘍成長の阻害、腫瘍の実際の縮小または転移の阻害を考慮する。腫瘍のサイズは、標準的方法、例えば、放射線検査、例えば、CATまたはMRIスキャンにより測定可能であり、継続的な測定値を使用して、腫瘍の成長が遅延されているか、またはさらに逆転しているか否かを判断することができる。疾患関連症状、例えば痛みの軽減、および全体的な状態の改善もまた、処置の有効性の判断を助けるために使用可能である。

【実施例】

【0175】

以下の実施例は、本発明の使用方式をより完全に記載する役目を果たす。これらの実施例は、例示目的で提示するものであり、本発明の真の範囲を限定する役目を果たすものではない。

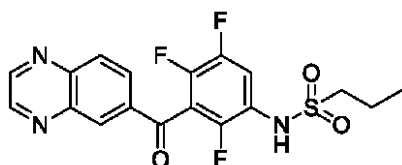
【0176】

本明細書に記載の方法の手順の実施において、特定の緩衝液、培地、試薬、細胞、培養条件などに対する言及は、限定する意図のものではないことは、当然のことながら理解され、当業者が対象として認識するであろう、またはその考察が提示される特定の文脈において評価するすべての関連する材料を含むと読み取られるべきである。例えば、1種の緩衝液系または培養培地を他のものに代えて使い、それでもなお、同一ではなくとも同様の結果を達成することは、多くの場合可能である。当業者は、本明細書に開示の方法および手順の使用において、それらの目的を最適に果たすように、過度の実験を行うことなく、このような置き換えを実施できるように、このような系および方法論の十分な知見を有しているものと思われる。

(実施例1)

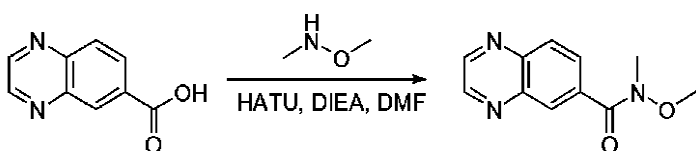
N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミドの調製

【化6】



N-(2,4,5-トリフルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化7】

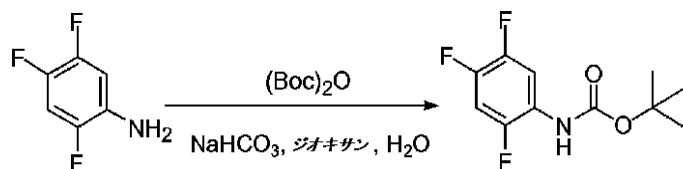


【0177】

DMF(100mL)中キノキサリン-6-カルボン酸(5.1g、29.3mmol)

、1.0 eq)の溶液に、HATU (13.3 g、35 mmol、1.2 eq)、DIEA (20 mL、117.2 mmol、4.0 eq)およびO,N-ジメチル-ヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.38 g、35 mmol、1.2 eq)を加えた。該混合物を、rtにおいて一晩攪拌し、その後、溶媒を蒸発させた。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1、v/v)により精製し、N-メトキシ-N-メチルキノキサリン-6-カルボキサミドを、黄色の固体として得た (5.1 g、80%)。

【化8】



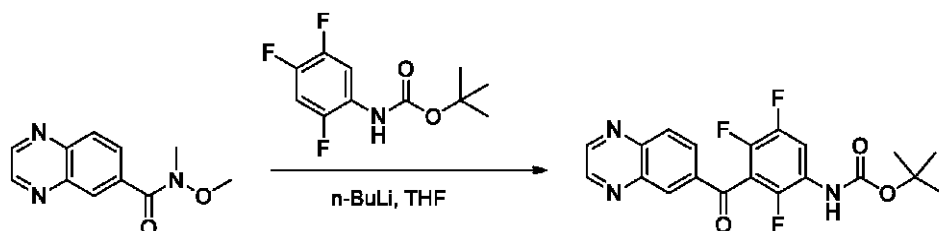
10

【0178】

ジオキサン (150 mL) および H₂O (150 mL) 中 2,4,5-トリフルオロアニリン (25 g、0.17 mol、1 eq.) の溶液に、NaHCO₃ (57 g、0.68 mmol、4 eq.) および (Boc)₂O (74 g、0.34 mol、2 eq.) を加えた。得られた混合物を、rtにおいて一晩攪拌し、その後、溶媒を蒸発させた。水相を、EA (100 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE) により精製し、tert-ブチル (2,4,5-トリフルオロフェニル) カルバメートを、白色固体として得た (15 g、35.7%)。

20

【化9】



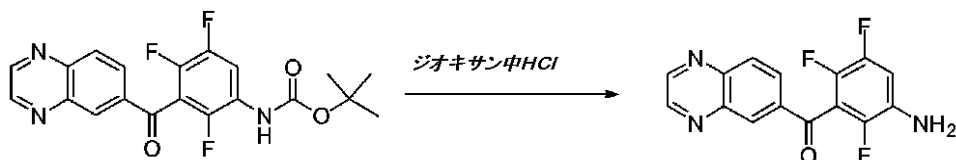
30

【0179】

-78 の冷却した THF (150 mL) 中 tert-ブチル (2,4,5-トリフルオロフェニル) カルバメート (2.72 g、11 mmol、1.1 eq.) の溶液に、n-BuLi (9.17 mL、22 mmol、2.2 eq.) を滴下して加えた。得られた混合物を、-78 において30分間攪拌し、その後、THF (50 mL) 中 N-メトキシ-N-メチルキノキサリン-6-カルボキサミド (2.17 g、10 mmol、1.0 eq.) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を、-78 において1時間攪拌し、その後、NH₄Cl 溶液を加えることによって反応停止させた。該混合物を、EA (100 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 4/1、v/v) により精製し、tert-ブチル (2,4,5-トリフルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル) カルバメートを、黄色の泡状物 (foam) として得た (600 mg、14.9%)。

40

【化10】

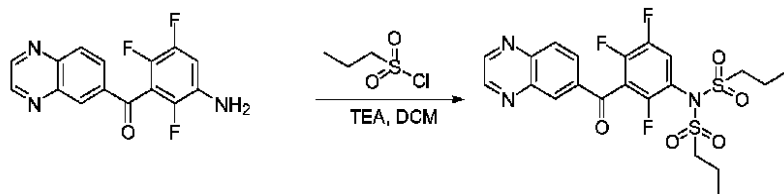


50

【0180】

6 N HCl / ジオキサン (50 mL) 中 tert - ブチル (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) カルバメート (400 mg、1 mmol、1 eq.) の溶液を、rt において3時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残留物を、さらなる精製をすることなく次のステップに使用した。

【化11】



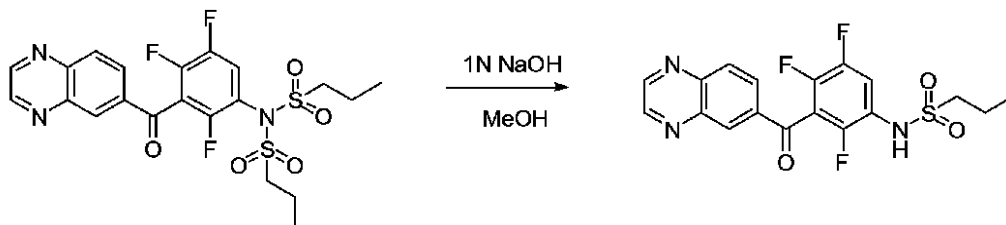
10

【0181】

DCM (30 mL) 中 (3 - アミノ - 2, 5, 6 - トリフルオロフェニル) (キノキサリン - 6 - イル) メタノン (300 mg、1 mmol、1 eq.) の溶液に、TEA (1.0 g mg、10 mmol、10 eq.) を加え、次いでプロパン - 1 - スルホニルクロリド (713 mg、5 mmol、5 eq.) を加えた。得られた混合物を rt において1時間撹拌後、該混合物を水で洗浄し、DCM (20 mL x 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 2 / 1、v / v) により精製し、N - (プロピル

20

【化12】



【0182】

MeOH (5 mL) 中 N - (プロピルスルホニル) - N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (60 mg、0.12 mmol、1 eq.) の溶液に、NaOH (1 N、0.24 mL、0.24 mmol、2 eq.) を加えた。得られた混合物を、rt において1時間撹拌し、その後濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1、v / v) により精製し、N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (31.2 mg、63.7%) を得た。LRMS (M - H⁺) m / z 計算値 408.4、実測値 408.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.95 - 8.99 (dd、2 H)、8.45 (s、1 H)、8.38 - 8.41 (dd、1 H)、8.27 - 8.29 (d、1 H)、7.70 - 7.77 (m、1 H)、6.74 (s、1 H)、3.13 - 3.17 (m、2 H)、1.87 - 1.93 (m、2 H)、1.06 - 1.10 (s、3 H)。

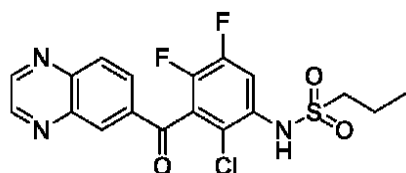
30

40

(実施例2)

N - (2 - クロロ - 4, 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 1 3】



N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 0 1 8 3 】

10

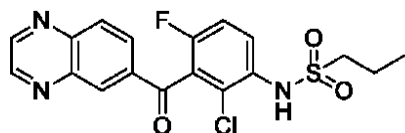
N - (2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M + H^+$) m/z 計算値 (*calculated*) 426 . 0、実測値 426 . 0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8 . 95 - 8 . 99 (*dd* , 2 H)、8 . 39 - 8 . 43 (*m* , 2 H)、8 . 29 - 8 . 31 (*m* , 1 H)、7 . 79 - 7 . 84 (*m* , 1 H)、6 . 87 (*m* , 1 H)、3 . 14 - 3 . 18 (*m* , 2 H)、1 . 89 - 1 . 95 (*m* , 2 H)、1 . 08 - 1 . 12 (*t* , 3 H)。

(実施例 3)

20

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 1 4】



N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

30

【 0 1 8 4 】

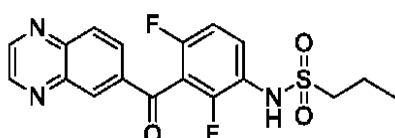
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M + H^+$) m/z 計算値 408 . 1、実測値 408 . 0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8 . 93 - 8 . 98 (*dd* , 2 H)、8 . 38 - 8 . 43 (*m* , 2 H)、8 . 27 - 8 . 29 (*d* , 1 H)、7 . 86 - 7 . 90 (*m* , 1 H)、7 . 20 - 7 . 27 (*m* , 1 H)、6 . 78 (*s* , 1 H)、3 . 110 - 3 . 14 (*m* , 2 H)、1 . 87 - 1 . 93 (*m* , 2 H)、1 . 02 - 1 . 10 (*s* , 3 H)。

40

(実施例 4)

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 1 5】



50

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

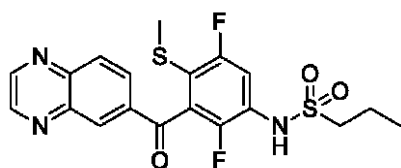
【 0 1 8 5 】

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M - H^+$) m/z 計算値 390.1、実測値 389.8。 1H NMR ($CDCl_3$ 、400 MHz) 8.93 - 8.98 (dd、2 H)、8.45 (s、1 H)、8.38 - 8.41 (m、1 H)、8.25 - 8.28 (m、1 H)、7.79 - 7.82 (m、1 H)、7.07 - 7.11 (t、1 H)、6.71 (s、1 H)、3.10 - 3.14 (m、2 H)、1.87 - 1.92 (m、2 H)、1.04 - 1.08 (t、3 H)。

(実施例 5)

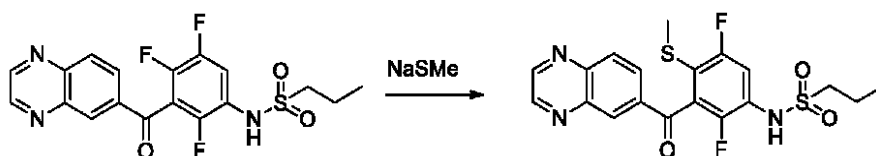
N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルチオ) - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【 化 1 6 】



N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルチオ) - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 化 1 7 】



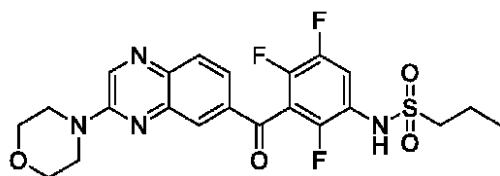
【 0 1 8 6 】

THF (10 mL) 中 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (40 mg、0.1 mmol、1.0 eq.) の溶液に、 $NaSCH_3$ (28.4 mg、0.4 mmol、4.0 eq.) を加えた。得られた混合物を、rtにおいて一晩攪拌し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1、v / v) により精製し、N - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - (メチルチオ) - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (12.1 mg、27.7%) を得た。LRMS ($M - H^+$) m/z 計算値 436.1、実測値 436.1。 1H NMR ($CDCl_3$ 、400 MHz) 8.92 - 8.97 (dd、2 H)、8.26 - 8.42 (m、3 H)、8.17 - 8.26 (m、2 H)、7.57 - 7.61 (m、1 H)、7.03 (s、1 H)、3.18 - 3.22 (m、2 H)、2.29 (s、3 H)、1.87 - 1.96 (m、2 H)、1.07 - 1.11 (t、3 H)。

(実施例 6)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

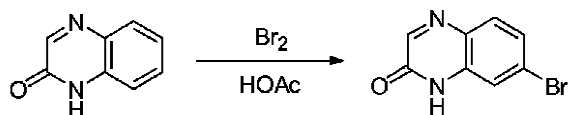
【化 18】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 19】

10

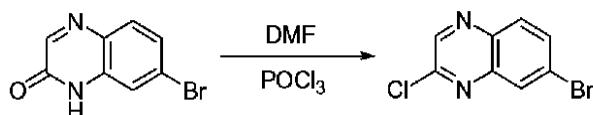


【 0 1 8 7 】

HOAc (1 0 0 0 m L) 中キノキサリン - 2 (1 H) - オン (5 4 . 6 4 g 、 3 7 4 m m o l 、 1 . 0 e q .) の溶液に、HOAc (2 0 0 m L) 中Br₂ (1 9 . 1 8 m L 、 3 7 4 m m o l 、 1 . 0 e q .) の溶液を、滴下して加えた。得られた混合物を、rt において12時間攪拌し、その後氷水に注いだ。沈殿物をろ過により回収し、乾燥させ、7 - ブロモキノキサリン - 2 (1 H) - オンを、オフホワイトの固体として得た (7 4 g 、 8 8 %) 。

20

【化 20】

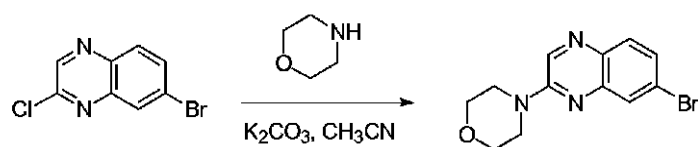


【 0 1 8 8 】

POCl₃ (1 0 0 0 m L) 中7 - ブロモキノキサリン - 2 (1 H) - オン (2 2 4 g 、 1 m o l 、 1 . 0 e q .) の懸濁液に、DMF (3 . 6 5 g 、 0 . 0 5 m o l 、 0 . 0 5 e q .) を加えた。得られた混合物を120℃において2時間攪拌し、その後rtに冷却し、激しく攪拌しながら、氷水にゆっくりと注いだ。沈殿物をろ過により回収し、乾燥させ、7 - ブロモ - 2 - クロロキノキサリンを、茶色の固体として得た (1 8 0 g 、 7 5 %) 。

30

【化 21】

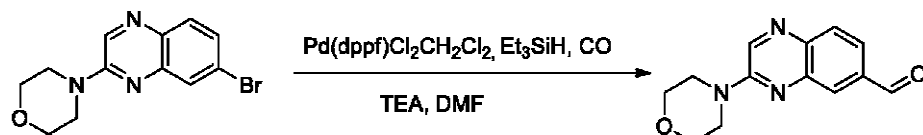


40

【 0 1 8 9 】

CH₃CN (2 0 0 m L) 中7 - ブロモ - 2 - クロロキノキサリン (5 0 g 、 0 . 2 m o l 、 1 . 0 e q .) の溶液に、モルホリン (8 9 g 、 1 . 0 2 m o l 、 5 . 0 e q .) およびK₂CO₃ (8 5 g 、 0 . 6 1 m o l 、 3 . 0 e q) を加えた。得られた混合物を、90℃において2時間攪拌し、その後冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残留物をEAから再結晶化させ、4 - (7 - ブロモキノキサリン - 2 - イル) モルホリン (5 9 g 、 9 8 . 3 %) を得た。

【化22】

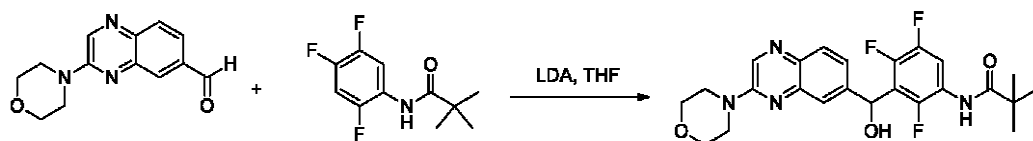


【0190】

DMF (500 mL) 中 4 - (7 - ブロモキノキサリン - 2 - イル) モルホリン (59 g、0.2 mol、1.0 eq.) の溶液に、TEA (139 mL、1.0 mol、5.0 eq.)、 Et_3SiH (127 mL、0.8 mol、4.0 eq) および $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8.16 g、0.01 mol、0.05 eq.) を加えた。得られた混合物を、90 において12時間、オートクレーブ中 CO (1 MPa) 下で攪拌し、その後冷却し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (EA/PE = 1/1) により精製し、3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボアルデヒドを、黄色の固体として得た (40 g、82.3%)。

10

【化23】



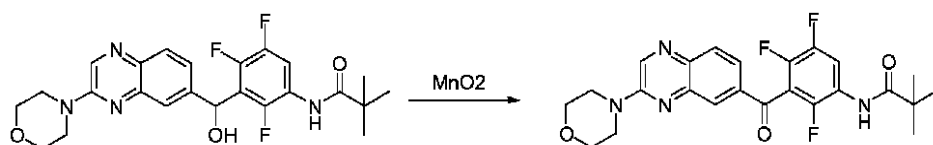
20

【0191】

- 78 に冷却した THF (30 mL) 中 N - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピバリアルミド (550 mg、2.4 mmol、1.2 eq.) の溶液に、LDA (4.1 mL、4.8 mmol、2.4 eq.) を、滴下して加えた。得られた混合物を - 78 において1時間攪拌し、その後 THF (20 mL) 中 3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボアルデヒド (486 mg、2.0 mol、1.0 eq.) の溶液を、滴下して加えた。得られた混合物を - 78 において1時間攪拌し、その後、 NH_4Cl 溶液を加えることによって反応停止させた。該混合物を、EA (20 mL × 3) を用いて抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 1/50 v/v) により精製し、N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (ヒドロキシ (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - イル) メチル) フェニル) ピバリアルミド (620 mg、65.2%) を得た。

30

【化24】

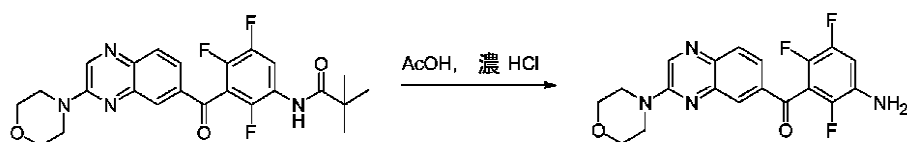


【0192】

DCM (10 mL) 中 N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (ヒドロキシ (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - イル) メチル) フェニル) ピバリアルミド (620 mg、1.3 mmol、1.0 eq.) の溶液に、 MnO_2 (358 mg、6.5 mmol、5.0 eq.) を加えた。得られた混合物を 50 において一晩攪拌し、その後冷却し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 1/2, v/v) により精製し、N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ピバリアルミド (560 mg、90%) を得た。

40

【化25】

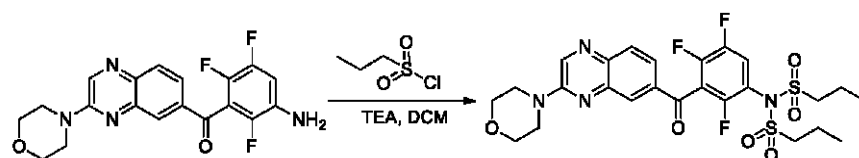


【0193】

HOAc (10 mL) 中 N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパンアミド (560 mg、1.2 mmol、1.0 eq.) の溶液に、濃 HCl (50 mL) を加えた。該混合物を、110 °C において 4 時間攪拌し、その後、氷上に注いだ。該混合物を、1 N NaOH 溶液を加えることによって pH 10 に調整し、その後、DCM (100 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 1/4, v/v) により精製し、(3 - アミノ - 2, 5, 6 - トリフルオロフェニル) (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - イル)メタノンを、茶色の固体として得た (410 mg、収率 88%)。

10

【化26】



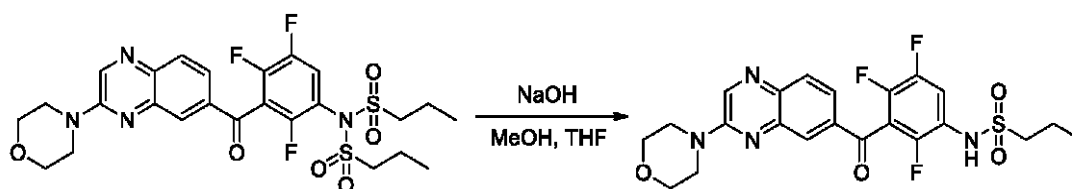
20

【0194】

DCM (10 mL) 中 (3 - アミノ - 2, 5, 6 - トリフルオロフェニル) (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - イル)メタノン (40 mg、0.1 mmol、1.0 eq.) の溶液に、TEA (101 mg、1 mmol、10 eq.) およびプロパン - 1 - スルホニルクロリド (0.5 mL、0.5 mmol、5.0 eq.) を加えた。得られた混合物を rt において 1 時間攪拌し、その後水で洗浄し、DCM (10 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1, v/v) により精製し、N - (プロピルスルホニル) - N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド (41 mg、62.2%) を得た。

30

【化27】



40

【0195】

MeOH/THF (10 mL/10 mL) 中 N - (プロピルスルホニル) - N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド (41 mg、0.0688 mmol、1.0 eq.) の溶液に、1 N NaOH (0.15 mmol、2.2 eq.) を加えた。得られた混合物を rt において 1 時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 1/1, v/v) により精製し、N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド (23 mg、68.9%) を得た。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 495.1、実測値 495.1。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

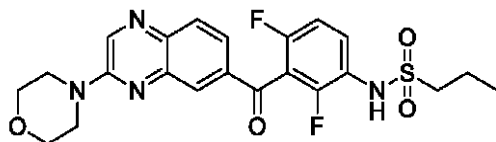
50

8.67 (s, 1 H)、7.98 - 8.03 (m, 3 H)、7.66 - 7.73 (m, 1 H)、6.72 (s, 1 H)、3.78 - 3.88 (m, 8 H)、3.12 - 3.16 (t, 2 H)、1.87 - 1.92 (q, 2 H)、1.05 - 1.09 (t, 3 H)。

(実施例 7)

N - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 28】



10

N - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド

【0196】

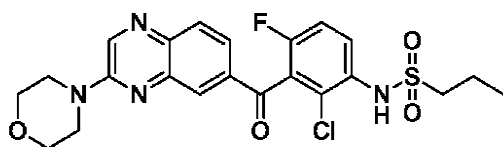
N - (2, 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 477.1、実測値 477.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 9.85 (s, 1 H)、8.97 (s, 1 H)、8.03 - 8.01 (d, 1 H)、7.71 - 7.65 (d, 1 H)、7.67 (s, 1 H)、7.71 - 7.65 (m, 1 H)、7.38 - 7.33 (m, 1 H)、3.77 - 3.76 (m, 4 H)、3.73 - 3.72 (m, 4 H)、3.16 - 3.12 (m, 2 H)、1.76 - 1.70 (m, 2 H)、0.97 - 0.93 (t, 3 H)。

20

(実施例 8)

N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 29】



N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド

【0197】

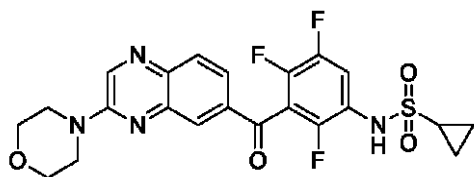
N - (2 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル)フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 493.1、実測値 493.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.02 (s, 1 H)、8.94 (s, 1 H)、7.99 - 7.97 (d, 1 H)、7.86 - 7.84 (d, 1 H)、7.77 (s, 1 H)、7.45 - 7.41 (m, 1 H)、6.91 - 6.87 (m, 1 H)、3.74 - 3.73 (m, 8 H)、3.10 - 3.06 (m, 2 H)、1.76 - 1.70 (m, 2 H)、0.96 - 0.92 (t, 3 H)。

40

(実施例 9)

50

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミドの調製
【化 3 0】

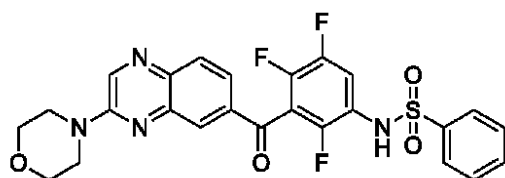


N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド
【 0 1 9 8 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 491.1、実測値 490.8。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.08 (brs, 1 H)、8.99 (s, 1 H)、8.04 (d, 1 H)、7.97 (s, 1 H)、7.89 (d, 1 H)、7.75 (m, 1 H)、3.87 (brs, 4 H)、3.74 (brs, 4 H)、2.80 (m, 1 H)、1.00 (m, 2 H)、0.98 (m, 2 H)。

(実施例 1 0)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 3 1】



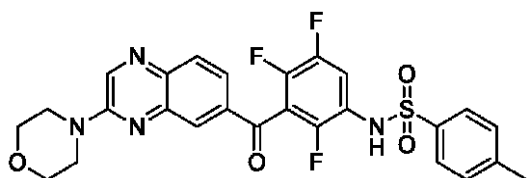
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド
【 0 1 9 9 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 529.1、実測値 529.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.61 (s, 1 H)、8.98 (s, 1 H)、7.99 - 7.97 (d, 1 H)、7.82 (s, 1 H)、7.77 - 7.72 (m, 3 H)、7.68 - 7.64 (m, 1 H)、7.60 - 7.58 (m, 3 H)、3.81 - 3.80 (m, 4 H)、3.76 - 3.75 (m, 4 H)。

(実施例 1 1)

4 - メチル - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 3 2】



4 - メチル - N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド

【 0 2 0 0 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ベンゼンスルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 543.1、実測値 543.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.51 (s, 1 H)、8.99 (s, 1 H)、7.99 - 7.97 (d, 1 H)、7.85 (s, 1 H)、7.75 - 7.73 (m, 1 H)、7.65 - 7.63 (m, 3 H)、7.37 - 7.35 (d, 1 H)、4.05 - 4.00 (m, 4 H)、3.85 - 3.75 (m, 4 H)、2.50 (s, 1 H)。

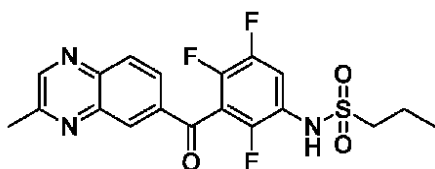
10

(実施例 1 2)

20

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 3 3】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

30

【 0 2 0 1 】

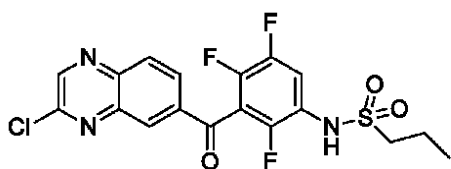
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メチルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 424.1、実測値 423.9。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.13 (s, 1 H)、9.02 (s, 1 H)、8.54 (s, 1 H)、8.33 (d, 1 H)、8.20 (d, 1 H), 7.77 (m, 1 H)、2.78 (s, 3 H)、3.23 (m, 2 H)、1.75 (m, 2 H)、0.97 (s, 3 H)。

40

(実施例 1 3)

N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 3 4】

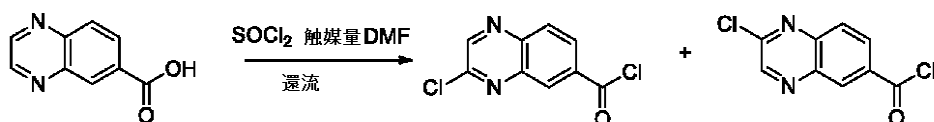


N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロ

50

フェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 3 5】

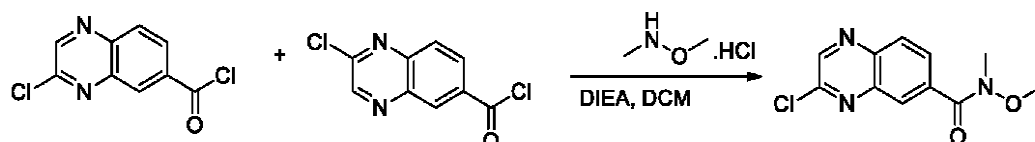


【 0 2 0 2 】

SOCl_2 (300 mL) 中キノキサリン - 6 - カルボン酸 (60 g、0.34 mol) の溶液に、DMF (5 mL) を加えた。得られた混合物を、還流下で一晩加熱し、その後冷却し、濃縮し、3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニルクロリドおよび2 - クロロ - キノキサリン - 6 - カルボニルクロリドの粗混合物を得た (62 g、94%)。

10

【化 3 6】

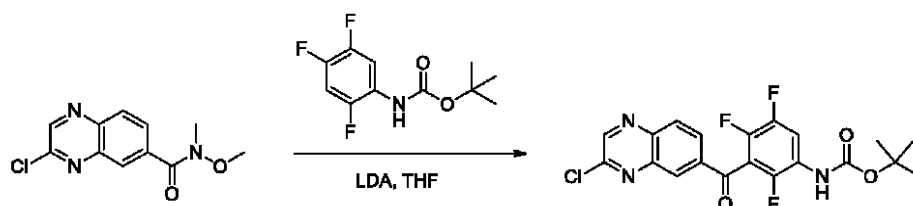


【 0 2 0 3 】

DCM (300 mL) 中 O、N - ジメチル - ヒドロキシルアミン塩酸塩 (29 g、0.30 mol、1.1 eq) および DIEA (182 mL、1.08 mol、4.0 eq) の溶液に、3 - クロロ - キノキサリン - 6 - カルボニルクロリドおよび2 - クロロ - キノキサリン - 6 - カルボニルクロリド (52 g、0.27 mol、1.0 eq) の混合物を、0 において加えた。該混合物を、rt において一晩攪拌し、その後濃縮した。得られた残留物を、水 (300 mL x 2) で洗浄し、EA (300 mL x 2) を用いて抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた固体を、EA / PE = 1 / 1 (300 mL) と共に粉砕し、3 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルキノキサリン - 6 - カルボキサミド (16.5 g、24.3%) を得た。

20

【化 3 7】



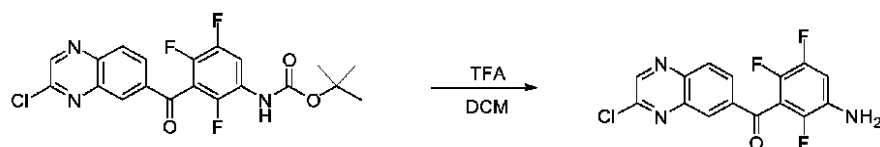
30

【 0 2 0 4 】

- 78 において冷却した THF (250 mL) 中 N - (2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) ピバリアミド (9 g、36.4 mmol、1.2 eq) の溶液に、LDA (36.4 mL、72.8 mmol、2.4 eq) を滴下して加えた。得られた混合物を、- 78 において30分間攪拌し、その後、THF (100 mL) 中3 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルキノキサリン - 6 - カルボキサミド (7.51 g、29.9 mmol、1.0 eq) の溶液を、滴下して加えた。得られた混合物を、- 78 において1時間攪拌し、その後、 NH_4Cl 溶液を加えることによって反応停止させた。該混合物を、EA (100 mL x 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 4 / 1、v / v) により精製し、tert - ブチル (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) カルバメート (755 mg、5.8%) を得た。

40

【化38】

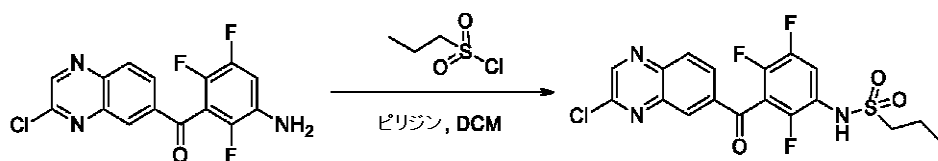


【0205】

DCM (5 mL) 中 tert - ブチル (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) カルバメート (128 mg、0.29 mmol、1.0 eq.) の溶液に、TFA (5 mL) を加えた。得られた混合物を、rt において 0.5 時間攪拌後、溶媒を蒸発させた。得られた残留物を、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、EA (20 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 2 / 1、v / v) により精製し、(3 - アミノ - 2, 5, 6 - トリフルオロフェニル) (3 - クロロキノキサリン - 6 - イル) メタノン (40 mg、40.9%) を得た。

10

【化39】



20

【0206】

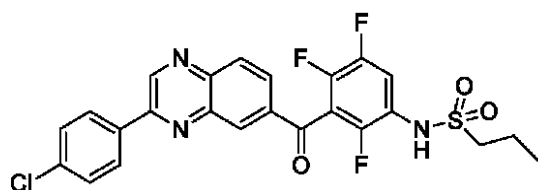
DCM (5 mL) 中 (3 - アミノ - 2, 5, 6 - トリフルオロフェニル) (3 - クロロキノキサリン - 6 - イル) メタノン (40 mg、0.119 mmol、1.0 eq.) の溶液に、プロパン - 1 - スルホニルクロリド (84.6 mg、0.593 mmol、5.0 eq.) およびピリジン (94 mg、1.19 mmol、10.0 eq.) を加えた。該混合物を還流下で一晩加熱し、その後濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 4 / 1、v / v) および Prep - TLC により精製し、N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (8 mg、15.2%) を得た。LRMS (M - H⁺) m / z 計算値 442.0、実測値 442.0。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) 8.91 (s、1 H)、8.27 - 8.41 (m、3 H)、7.71 - 7.77 (m、1 H)、6.63 (s、1 H)、3.13 - 3.17 (t、2 H)、1.86 - 1.94 (q、2 H)、1.07 - 1.11 (t、3 H)。

30

(実施例 14)

N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

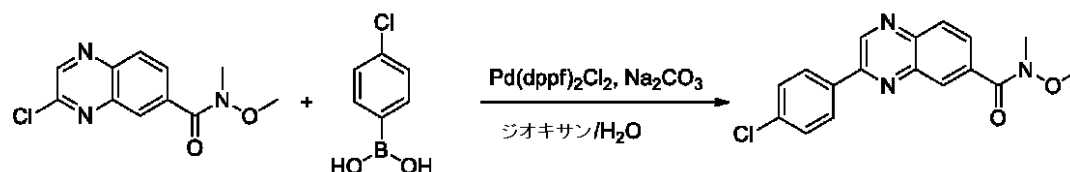
【化40】



40

N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

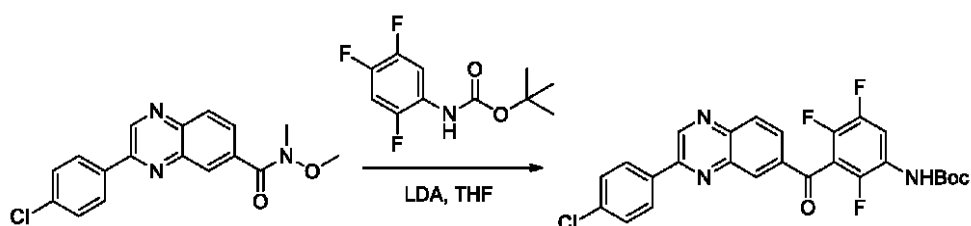
【化 4 1】



【 0 2 0 7 】

ジオキサンおよび水 (9 0 m L / 1 0 m L) 中 3 - クロロ - N - メトキシ - N - メチルキノキサリン - 6 - カルボキサミド (5 g 、 0 . 0 2 m o l 、 1 . 0 e q .) 、 (4 - クロロフェニル) ボロン酸 (3 . 4 3 g 、 0 . 0 2 2 m o l 、 1 . 1 e q .) P d (d p p f) 2 C l 2 (8 1 6 m g 、 0 . 0 0 1 m o l 、 0 . 0 5 e q .) および N a 2 C O 3 (4 . 2 4 g 、 0 . 0 4 m o l 、 2 . 0 e q .) の混合物を、 8 0 °C において 4 時間、 N 2 保護下で加熱し、その後冷却し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 4 / 1 、 v / v) により精製し、 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルキノキサリン - 6 - カルボキサミド (4 g 、 6 1 . 0 %) を得た。

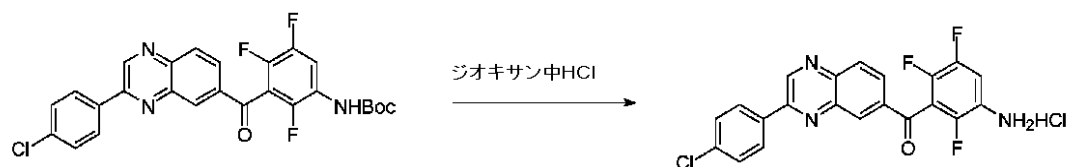
【化 4 2】



【 0 2 0 8 】

- 7 8 °C に冷却した T H F (1 0 0 m L) 中 N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) ピバリアミド (2 . 9 6 g 、 1 2 m m o l 、 1 . 2 e q .) の溶液に、 L D A (1 2 m L 、 2 4 m m o l 、 2 . 4 e q .) を滴下して加えた。得られた混合物を、 - 7 8 °C において 3 0 分間攪拌し、その後 T H F (5 0 m L) 中 3 - (4 - クロロフェニル) - N - メトキシ - N - メチルキノキサリン - 6 - カルボキサミド (3 . 2 8 g 、 1 0 m m o l 、 1 . 0 e q .) の溶液を、滴下して加えた。得られた混合物を、 - 7 8 °C において 1 時間攪拌し、その後、 N H 4 C l 溶液を加えることによって反応停止させた。該混合物を、 E A (1 0 0 m L × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を N a 2 S O 4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 4 / 1 、 v / v) により精製し、 tert - ブチル (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) カルバメート (4 4 0 m g 、 8 . 6 %) を得た。

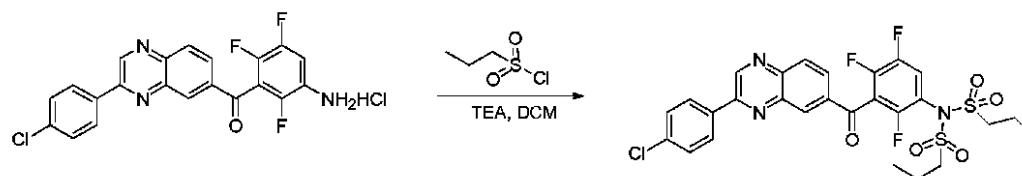
【化 4 3】



【 0 2 0 9 】

6 N H C l / ジオキサン (1 0 m L) 中 tert - ブチル (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) カルバメート (4 4 0 m g 、 0 . 8 6 m m o l 、 1 . 0 e q .) の溶液を、 r t において 3 時間攪拌し、その後濃縮し、得られた固体を、さらなる精製をすることなく次のステップに使用した。

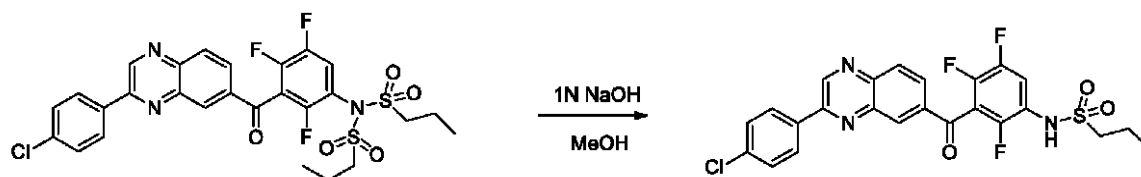
【化 4 4】



【 0 2 1 0 】

DCM (10 mL) 中 (3 - アミノ - 2, 5, 6 - トリフルオロフェニル) (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - イル) メタノン塩酸塩 (100 mg、0.24 mmol、1.0 eq.) の溶液に、TEA (242 mg、2.4 mmol、10.0 eq.) およびプロパン - 1 - スルホニルクロリド (172 mg、1.2 mmol、5.0 eq.) を加えた。得られた混合物を rt において 1 時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残留物を EA (10 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 4/1、v/v) により精製し、N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (50 mg、40.3%) を得た。

【化 4 5】



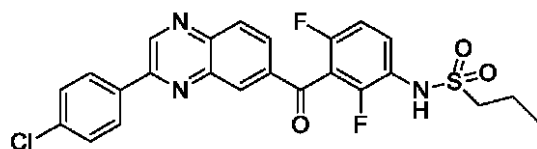
【 0 2 1 1 】

MeOH (5 mL) 中 N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (50 mg、0.08 mmol、1.0 eq.) に、NaOH 水溶液 (1N、0.16 mL、0.16 mmol、2.0 eq.) を加えた。得られた混合物を rt において 1 時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 2/1、v/v) により精製し、N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (25 mg、60.2%) を得た。LRMS (M - H⁺) m/z 計算値 518.1、実測値 518.0。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) 9.42 (s、1 H)、8.44 (s、1 H)、8.27 - 8.38 (m、2 H)、8.14 - 8.16 (dd、2 H)、7.73 - 7.76 (m、1 H)、7.55 - 7.57 (dd、2 H)、6.55 (s、1 H)、3.14 - 3.18 (m、2 H)、1.88 - 1.94 (q、2 H)、1.06 - 1.10 (t、3 H)。

(実施例 15)

N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 4 6】



N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4 -

ジフルオロフェニル)プロパン - 1 - スルホンアミド

【0212】

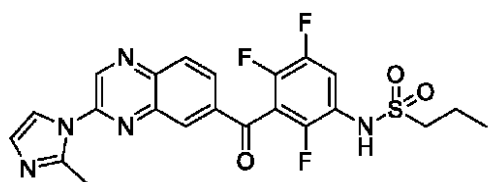
N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (3 - (3 - (4 - クロロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M + H^+$) m/z 計算値 (calculated) 501.9、実測値 501.8。 1H NMR ($CDCl_3$ 、400 MHz) 9.41 (s、1 H)、8.44 (m、1 H)、8.35 - 8.38 (m、1 H)、8.25 - 8.27 (m、1 H)、8.13 - 8.16 (m、2 H)、7.80 - 7.83 (m、1 H)、7.54 - 7.57 (m、2 H)、7.09 - 7.13 (m、1 H)、6.58 (m、1 H)、3.11 - 3.15 (m、2 H)、1.87 - 1.93 (m、2 H)、1.04 - 1.28 (t、3 H)。

10

(実施例 16)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

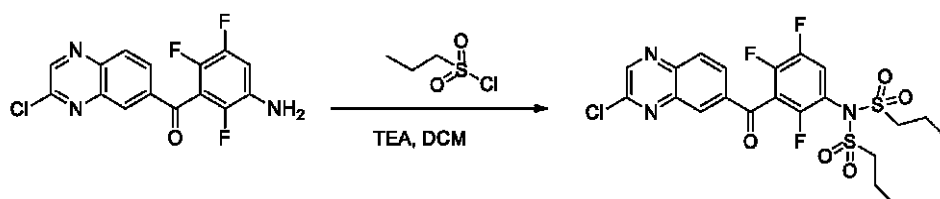
【化 47】



20

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 48】



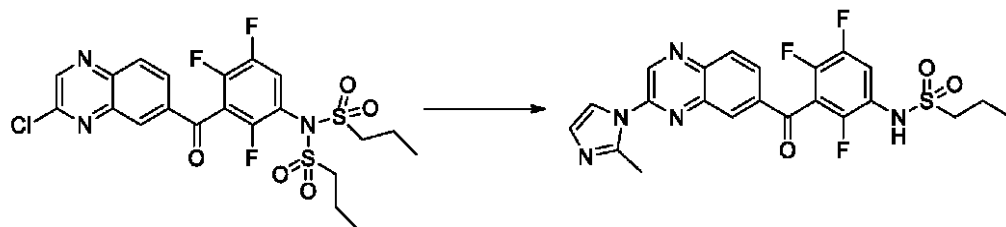
30

【0213】

DCM (35 mL) 中 (3 - アミノ - 2 , 5 , 6 - トリフルオロフェニル) (3 - クロロキノキサリン - 6 - イル) メタノン (700 mg、2.0 mmol、1 eq.) の溶液に、TEA (5.6 mL、40.0 mmol、22 eq.) およびプロパン - 1 - スルホニルクロリド (2.1 mL、20 mmol、10 eq.) を加えた。得られた混合物を rt において 1 時間攪拌し、水で洗浄し、 DCM (20 mL \times 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ($PE/EA = 2/1$ 、 v/v) により精製し、N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (980 mg、90%) を得た。

40

【化 4 9】



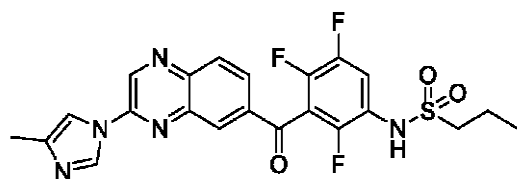
【 0 2 1 4】

DMF (2 mL) 中 N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (50 mg , 9 . 6 mmol , 1 . 0 eq .) の溶液に、2 - メチル - 1 H - イミダゾール (18 mg , 24 mmol , 2 . 5 eq .) および Cs₂CO₃ (59 mg , 19 . 2 mmol , 2 . 0 eq .) を加えた。得られた混合物を 90 において 4 時間攪拌し、その後水で洗浄し、EA (20 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 30 / 1 , v / v) により精製し、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (34 mg , 73 %) を得た。LRMS (M + H⁺) m / z 計算値 490 . 1、実測値 489 . 9。¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) 10 . 13 (br s , 1 H) , 9 . 46 (s , 1 H) , 8 . 56 (s , 1 H) , 7 . 95 (s , 1 H) , 8 . 36 (br s , 2 H) , 7 . 77 (m , 1 H) , 7 . 94 (s , 1 H) , 2 . 69 (s , 3 H) , 3 . 21 (m , 2 H) , 1 . 75 (m , 2 H) , 0 . 97 (s , 3 H) 。

(実施例 17)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 5 0】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

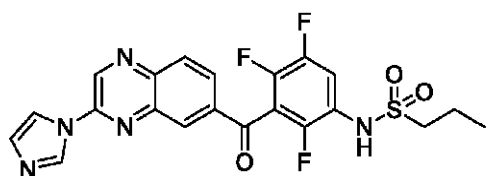
【 0 2 1 5】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m / z 計算値 490 . 1、実測値 490 . 0。¹H NMR (DMSO - d₆ , 400 MHz) 10 . 15 (s , 1 H) , 9 . 64 (s , 1 H) , 8 . 75 (s , 1 H) , 8 . 46 (s , 1 H) , 8 . 36 (br s , 2 H) , 7 . 79 (m , 1 H) , 7 . 94 (s , 1 H) , 2 . 22 (s , 3 H) , 3 . 21 (m , 2 H) , 1 . 75 (m , 2 H) , 0 . 97 (s , 3 H) 。

(実施例 18)

N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル)

- 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製
【化 5 1】



N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル)
- 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

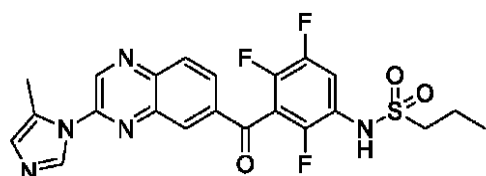
【 0 2 1 6 】

N - (3 - (3 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル)
- 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2, 4,
5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサ
リン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したよ
うに調製した。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 476.1、実測値 475.9。 ¹H
NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.16 (brs, 1 H)
)、9.71 (s, 1 H)、8.87 (s, 1 H)、8.52 (s, 1 H)
)、8.35 (brs, 2 H)、8.21 (s, 1 H)、7.77 (m, 1 H)
)、7.26 (s, 1 H)、2.69 (s, 3 H)、3.24 (m, 2 H)
)、1.72 (m, 2 H)、0.97 (s, 3 H)。

(実施例 19)

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1
- イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調
製

【化 5 2】



N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1
- イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

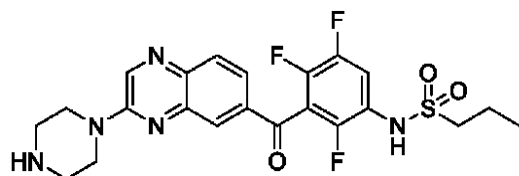
【 0 2 1 7 】

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1
- イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、
N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 -
イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関し
て記載したように調製した。LRMS (M+H⁺) m/z 計算値 490.1、実測値 4
90.0。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.99 (s,
1 H)、8.75 (d, 1 H)、7.92 (brs, 2 H)、7.57 (m
)、1 H)、3.87 (brs, 4 H)、3.03 (brs, 4 H)、2.9
5 (t, 2 H)、1.68 (m, 2 H)、0.93 (t, 3 H)。

(実施例 20)

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン
- 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 5 3】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

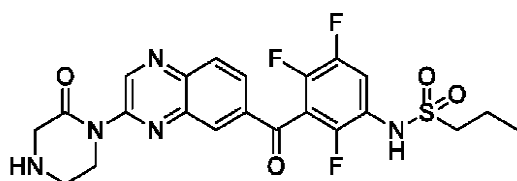
【 0 2 1 8 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 494.1、実測値 494.0。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 8.99 (s, 1 H)、8.75 (d, 1 H)、7.92 (brs, 2 H)、7.57 (m, 1 H)、3.87 (brs, 4 H)、3.03 (brs, 4 H)、2.95 (t, 2 H)、1.68 (m, 2 H)、0.93 (t, 3 H)。

(実施例 2 1)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 5 4】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

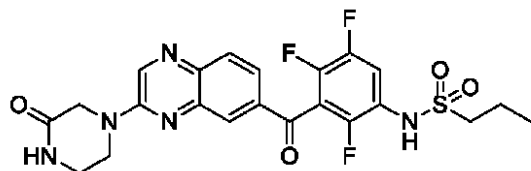
【 0 2 1 9 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 508.1、実測値 508.0。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 9.51 (s, 1 H)、8.39 (s, 1 H)、8.26 (brs, 2 H)、7.74 (m, 1 H)、5.75 (brs, 1 H)、3.99 (brs, 2 H)、3.61 (s, 2 H)、3.12 (brs, 2 H)、3.21 (t, 2 H)、1.72 (m, 2 H)、0.96 (t, 3 H)。

(実施例 2 2)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 5 5】



10

20

30

40

50

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

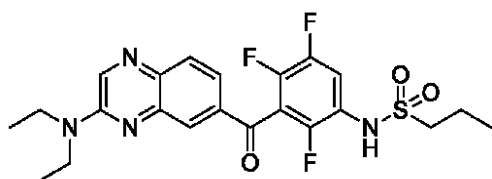
【 0 2 2 0 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - オキソピペラジン - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H ⁺) m / z 計算値 5 0 8 . 1、実測値 5 0 8 . 0。¹ H NMR (DMSO - d 6、4 0 0 MHz) 1 0 . 1 0 (b r s、1 H)、8 . 9 6 (s、1 H)、8 . 2 2 (s、1 H)、8 . 0 2 (b r s、2 H)、7 . 9 1 (d、1 H)、7 . 7 4 (m、1 H)、4 . 3 1 (s、2 H)、3 . 9 9 (b r s、2 H)、3 . 6 0 (b r s、2 H)、3 . 1 9 (t、2 H)、1 . 7 5 (m、2 H)、0 . 9 6 (t、3 H)。

(実施例 2 3)

N - (3 - (3 - (ジエチルアミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【 化 5 6 】



N - (3 - (3 - (ジエチルアミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

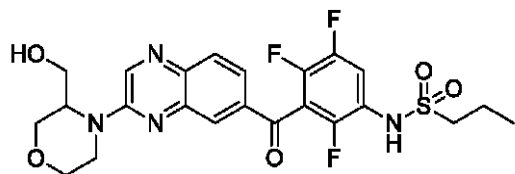
【 0 2 2 1 】

N - (3 - (3 - (ジエチルアミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H ⁺) m / z 計算値 4 8 1 . 1、実測値 4 8 0 . 0。¹ H NMR (DMSO - d 6、4 0 0 MHz) 8 . 5 3 (s、1 H)、7 . 9 8 (s、1 H)、7 . 9 4 (d、1 H)、7 . 8 8 (d、1 H)、7 . 6 8 (m、1 H)、6 . 5 7 (b r s、1 H)、3 . 7 0 (m、4 H)、1 . 2 8 (m、6 H)、3 . 1 4 (t、2 H)、1 . 8 9 (m、2 H)、1 . 0 7 (t、3 H)。

(実施例 2 4)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【 化 5 7 】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 0 2 2 2 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (

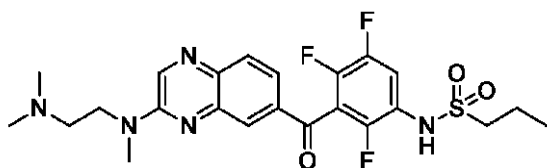
2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 525.1、実測値 525.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.06 (s, 1 H)、8.93 (s, 1 H)、8.00 - 7.97 (d, 1 H)、7.93 (m, 1 H)、7.88 - 7.86 (d, 1 H)、7.74 - 7.72 (m, 1 H)、4.87 - 4.90 (m, 1 H)、4.52 (m, 1 H)、4.33 - 4.30 (d, 1 H)、3.98 - 3.96 (m, 2 H)、3.72 - 3.70 (m, 2 H)、3.60 (d, 1 H)、3.60 (t, 1 H)、3.20 - 3.16 (m, 6 H)、1.98 (m, 1 H)、1.75 - 1.70 (m, 3 H)、0.98 - 0.94 (t, 3 H)。

10

(実施例 25)

N - (3 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 58】



20

N - (3 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【0223】

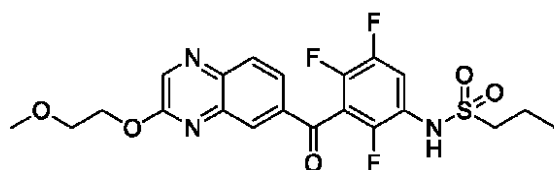
N - (3 - (3 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) (メチル) アミノ) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2, 4, 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 510.5、実測値 510.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.62 (s, 1 H)、7.88 - 7.99 (m, 3 H)、7.62 - 7.64 (m, 1 H)、3.94 - 3.97 (t, 2 H)、3.32 (s, 3 H)、3.11 - 3.14 (m, 2 H)、2.84 - 2.87 (t, 2 H)、2.51 (s, 6 H)、1.85 - 1.91 (m, 2 H)、1.03 - 1.07 (t, 3 H)。

30

(実施例 26)

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

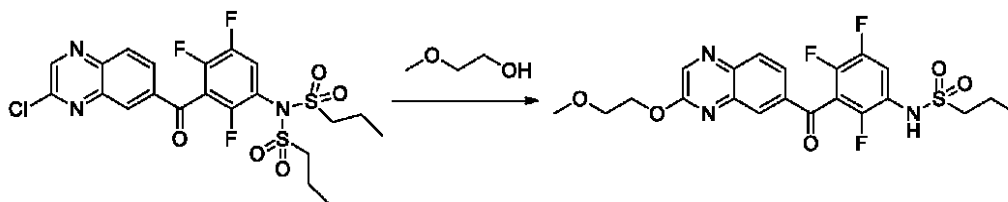
【化 59】



40

N - (2, 4, 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 6 0】



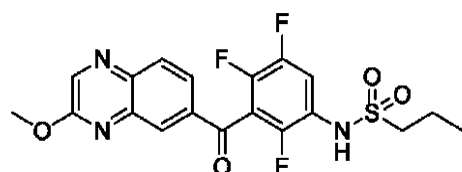
【 0 2 2 4】

DMF (2 mL) 中 N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (50 mg , 9 . 6 mmol , 1 . 0 eq .) の溶液に、2 - メトキシエタノール (17 . 5 mg , 24 mmol , 2 . 5 eq .) および Cs₂CO₃ (87 mg , 24 mmol , 2 . 0 eq .) を加えた。得られた混合物を 90 °C において 7 . 5 時間攪拌し、その後冷却し、水で洗浄し、EA (20 mL x 3) を用いて抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 4 / 1、v / v) により精製し、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (28 mg , 61 %) を得た。LRMS (M + H⁺) m / z 計算値 484 . 1、実測値 483 . 9。 ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 10 . 12 (s、1 H)、8 . 81 (s、1 H)、8 . 26 (s、1 H)、8 . 22 (d、1 H)、8 . 15 (d、1 H)、7 . 79 (m、1 H)、4 . 58 (br s、2 H)、3 . 75 (br s、2 H)、3 . 33 (s、3 H)、3 . 23 (m、2 H)、1 . 75 (m、2 H)、0 . 97 (s、3 H)。

(実施例 27)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 6 1】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

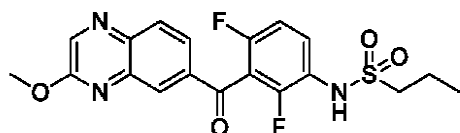
【 0 2 2 5】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (58 mg , 65 %) を、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M - H⁺) m / z 計算値 (calculated) 438 . 1、実測値 437 . 8。 ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 10 . 15 (s、1 H)、8 . 78 (s、1 H)、8 . 28 (s、1 H)、8 . 21 (d、1 H)、8 . 15 (d、1 H)、7 . 77 (m、1 H)、4 . 06 (s、3 H)、3 . 24 (m、2 H)、1 . 73 (m、2 H)、0 . 97 (s、3 H)。

(実施例 28)

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 6 2】



N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

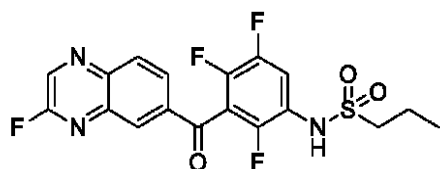
【 0 2 2 6 】

N - (2 , 4 - ジフルオロ - 3 - (3 - メトキシキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メトキシエトキシ) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M - H^+$) m/z 計算値 (*calculated*) 420.4、実測値 420.0。 1H NMR ($CDCl_3$ 、400 MHz) 8.58 (s、1 H)、8.15 - 8.18 (m、3 H)、7.76 - 7.82 (m、1 H)、7.07 - 7.11 (m、1 H)、6.49 (s、1 H)、4.11 (s、3 H)、3.10 - 3.14 (m、2 H)、1.85 - 1.94 (m、2 H)、0.86 - 0.90 (t、3 H)。

(実施例 2 9)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フルオロキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 6 3】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フルオロキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

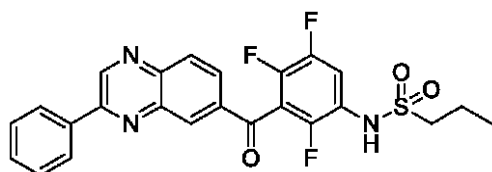
【 0 2 2 7 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フルオロキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M - H^+$) m/z 計算値 426.1、実測値 425.9。 1H NMR ($DMSO-d_6$ 、400 MHz) 10.11 (br s、1 H)、9.16 (d、1 H)、8.50 (s、1 H)、8.37 (m、2 H)、7.79 (m、1 H)、3.22 (t、2 H)、1.72 (m、2 H)、0.95 (t、3 H)。

(実施例 3 0)

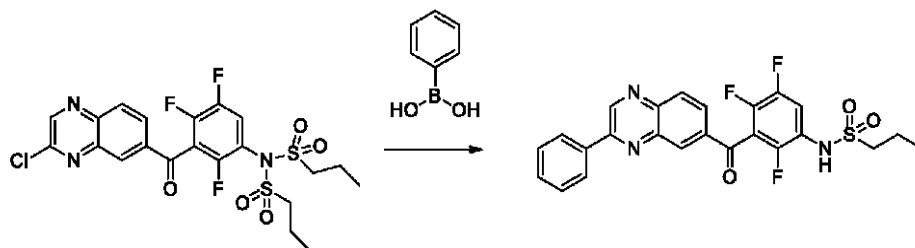
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 6 4】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 6 5】



【 0 2 2 8 】

10

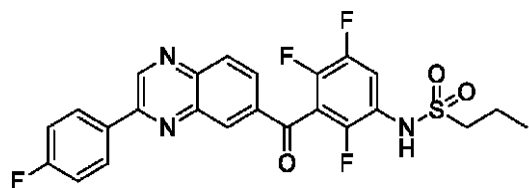
ジオキサノおよび水 (9 mL / 1 mL) 中 N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (50 mg、0.1 mmol、1.0 eq.)、フェニルボロン酸 (13.5 mg、0.011 mol、1.1 eq.)、Pd (dppf) 2 Cl 2 (4.1 mg、0.005 mmol、0.05 eq.) および Na₂CO₃ (0.21 g、0.2 mmol、2.0 eq.) の混合物を、80 °C において 4 時間、N₂ 保護下で加熱し、その後冷却し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 4 / 1 , v / v) により精製し、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを得た。¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 10.15 (b r s、1 H)、9.78 (s、1 H)、8.62 (s、1 H)、8.38 (m、2 H)、8.32 (b r s、2 H)、7.79 (m、1 H)、7.62 (b r s、3 H)、3.22 (t、2 H)、1.74 (m、2 H)、0.97 (t、3 H)。

20

(実施例 3 1)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 6 6】



30

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 0 2 2 9 】

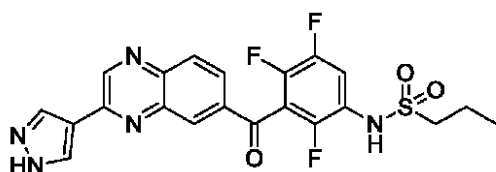
N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (4 - フルオロフェニル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 10.15 (b r s、1 H)、9.78 (s、1 H)、8.62 (s、1 H)、8.45 (m、2 H)、8.35 (b r s、2 H)、7.79 (m、1 H)、7.47 (t、2 H)、3.22 (t、2 H)、1.72 (m、2 H)、0.87 (t、3 H)。

40

(実施例 3 2)

N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 6 7】



N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

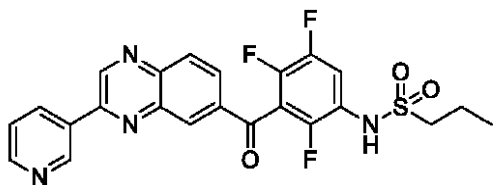
【 0 2 3 0 】

N - (3 - (3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M - H⁺) m/z 計算値 (calculated) 474.1、実測値 473.9。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 13.46 (brs, 1 H)、10.16 (brs, 1 H)、9.52 (s, 1 H)、8.76 (s, 1 H)、8.42 (s, 1 H)、8.34 (s, 1 H)、7.78 (brs, 2 H)、7.77 (m, 1 H)、3.22 (t, 3 H)、1.72 (m, 2 H)、0.95 (t, 3 H)。

(実施例 3 3)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 6 8】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

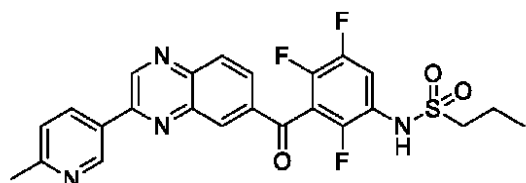
【 0 2 3 1 】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 487.1、実測値 486.9。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 10.15 (brs, 1 H)、9.83 (s, 1 H)、8.84 (d, 2 H)、8.69 (s, 1 H)、8.42 (m, 2 H)、8.31 (d, 2 H)、7.80 (m, 1 H)、3.22 (t, 2 H)、1.72 (m, 2 H)、0.95 (t, 3 H)。

(実施例 3 4)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 6 9】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キノ

キサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

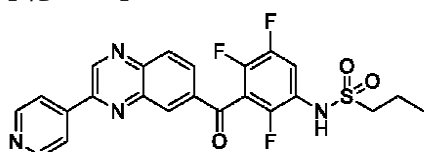
【0232】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 501.1、実測値 500.9。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 10.15 (brs, 1 H)、9.80 (s, 1 H)、9.41 (s, 1 H)、8.61 (brs, 2 H)、8.33 (brs, 2 H)、7.79 (m, 1 H)、7.50 (d, 1 H)、2.59 (s, 3 H)、3.22 (t, 2 H)、1.72 (m, 2 H)、0.95 (t, 3 H)。

(実施例 35)

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 70】



N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

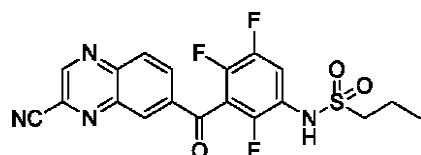
【0233】

N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (2 , 4 , 5 - トリフルオロ - 3 - (3 - フェニルキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 487.1、実測値 486.9。¹H NMR (DMSO - d₆, 400 MHz) 10.15 (brs, 1 H)、9.83 (s, 1 H)、8.84 (d, 2 H)、8.69 (s, 1 H)、8.42 (m, 2 H)、8.31 (d, 2 H)、7.80 (m, 1 H)、3.22 (t, 2 H)、1.72 (m, 2 H)、0.95 (t, 3 H)。

(実施例 36)

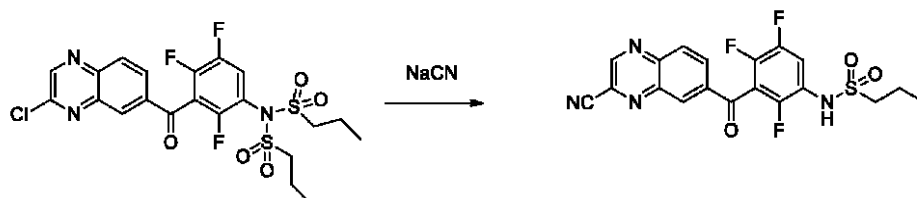
N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 71】



N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 7 2】



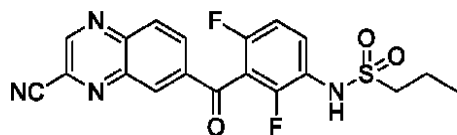
【 0 2 3 4 】

D M F (1 0 m L) 中 N - (3 - (3 - クロロキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン - 1 - スルホンアミド (5 0 m g 、 0 . 1 m m o l 、 1 . 0 e q .) および N a C N (9 . 8 m g 、 0 . 0 0 2 m o l 、 2 . 0 e q .) の混合物を、 1 0 0 において 1 0 時間、 N₂ 保護下で加熱した。該混合物を冷却し、水で希釈し、 E A (2 0 m L × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を、水、食塩水で洗浄し、 N a₂ S O₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 4 / 1 、 v / v) により精製し、 N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを得た。 L R M S (M + H⁺) m / z 計算値 4 3 5 . 1 、実測値 4 3 5 . 0 。 ¹ H N M R (D M S O - d₆ 、 4 0 0 M H z) 1 0 . 1 1 (b r s 、 1 H) 、 9 . 5 2 (s 、 1 H) 、 8 . 7 5 (s 、 1 H) 、 8 . 5 2 (d 、 1 H) 、 8 . 4 1 (d 、 1 H) 、 7 . 7 9 (m 、 1 H) 、 3 . 2 2 (t 、 2 H) 、 1 . 7 2 (m 、 2 H) 、 0 . 9 5 (t 、 3 H) 。

(実施例 3 7)

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 7 3】



N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

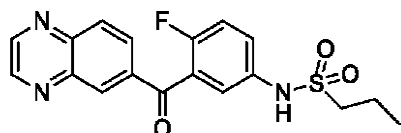
【 0 2 3 5 】

N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、 N - (3 - (3 - シアノキノキサリン - 6 - カルボニル) - 2 , 4 , 5 - トリフルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。 L R M S (M + H⁺) m / z 計算値 4 1 7 . 1 、実測値 4 1 7 . 0 。 ¹ H N M R (C D C l₃ 、 4 0 0 M H z) 9 . 1 9 (s 、 1 H) 、 8 . 4 8 - 8 . 5 6 (m 、 2 H) 、 8 . 3 4 - 8 . 3 7 (d 、 1 H) 、 7 . 8 0 - 7 . 8 6 (m 、 1 H) 、 7 . 0 9 - 7 . 1 4 (m 、 1 H) 、 6 . 5 4 (s 、 1 H) 、 3 . 1 1 - 3 . 1 5 (m 、 2 H) 、 1 . 8 8 - 1 . 9 4 (m 、 2 H) 、 1 . 0 6 - 1 . 1 0 (t 、 3 H) 。

(実施例 3 8)

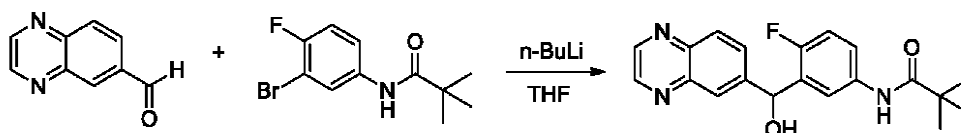
N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 7 4】



N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 7 5】



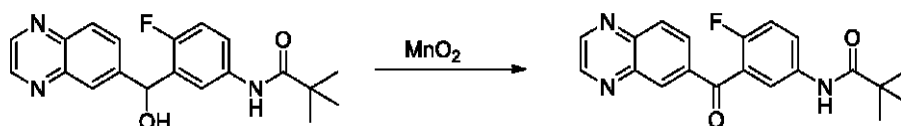
10

【 0 2 3 6】

- 78 に冷却した、THF (100 mL) 中 N - (3 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) ピバリアミド (9.48 g、34.6 mmol、1.2 eq.) の溶液に、n - BuLi (27.6 mL、69 mmol、2.4 eq.) を滴下して加えた。得られた混合物を、- 78 において 1 時間攪拌し、その後 THF (200 mL) 中キノキサリン - 6 - カルボアルデヒド (4.5 g、28.8 mmol、1.0 eq.) の溶液を滴下して加えた。該混合物を - 78 において 1 時間攪拌し、その後 NH₄Cl 溶液を加えることによって反応停止させた。該混合物を、EA (100 mL × 3) を用いて抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 1 / 1、v / v) により精製し、N - (4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシ (キノキサリン - 6 - イル) メチル) フェニル) ピバリアミドを、黄色の泡状物として得た (5.16 g、50.7%)。

20

【化 7 6】



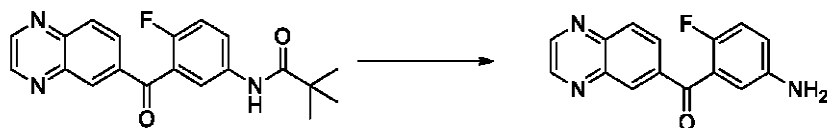
30

【 0 2 3 7】

DCM (50 mL) 中 N - (4 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシ (キノキサリン - 6 - イル) メチル) フェニル) ピバリアミド (5.16 g、14.6 mmol、1.0 eq.) の溶液に、MnO₂ (6.4 g、73 mmol、5.0 eq.) を加えた。得られた混合物を、50 において一晩攪拌した。固体をろ過によって除去し、ろ液を濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE / EA = 2 / 1、v / v) により精製し、N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ピバリアミドを、黄色の泡状物として得た (4.7 g、92%)。

40

【化 7 7】



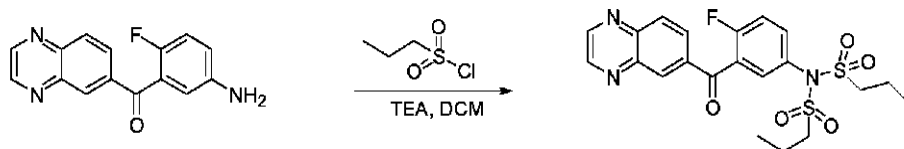
【 0 2 3 8】

HOAc (60 mL) 中 N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) ピバリアミド (4.7 g、13.5 mmol、1.0 eq.) の溶液に、濃 HCl (30 mL) を加えた。該混合物を、110 において 4 時間攪拌し、その後氷上に

50

注いだ。該混合物を、1 N NaOH水溶液を加えることによって、pH = 10に塩基性化し、DCM (100 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 1/2、v/v) により精製し、(5-アミノ-2-フルオロフェニル) (キノキサリン-6-イル) メタノン (3.5 g、99%) を得、これを、さらなる精製をすることなく次のステップに使用した。

【化78】



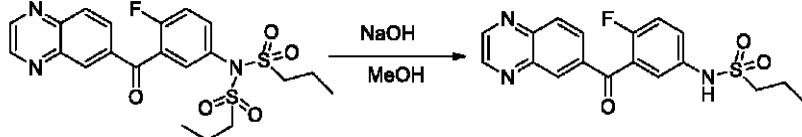
10

【0239】

DCM (10 mL) 中 (5-アミノ-2-フルオロフェニル) (キノキサリン-6-イル) メタノン (50 mg、0.187 mmol、1.0 eq.) の溶液に、TEA (0.26 mL、1.87 mmol、10.0 eq.) およびプロパン-1-スルホニルクロリド (133 mg、0.935 mmol、5.0 eq.) を加えた。得られた混合物を、rtにおいて1時間攪拌し、その後水で洗浄し、DCM (20 mL × 3) を用いて抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 2/1、v/v) により精製し、N - (4-フルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル) - N - (プロピル

20

【化79】



【0240】

MeOH (10 mL) 中 N - (4-フルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル) - N - (プロピルスルホニル) プロパン-1-スルホンアミド (50 mg、0.10 mmol、1.0 eq.) の溶液に、NaOH水溶液 (1 N、0.22 mL、0.22 mmol、2.2 eq.) を加えた。得られた混合物を、rtにおいて1時間攪拌し、その後濃縮した。得られた残留物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/E A = 1/1、v/v) により精製し、N - (4-フルオロ-3-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル) プロパン-1-スルホンアミド (33.4 mg、89.5%) を得た。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 374.1、実測値 374.1。 ¹H NMR (CDCl₃、400 MHz) 8.94 - 8.97 (dd、2 H)、8.46 - 8.47 (m、1 H)、8.31 - 8.34 (m、1 H)、8.23 - 8.25 (m、1 H)、7.50 - 7.54 (m、1 H)、7.46 - 7.48 (m、1 H)、7.19 - 7.23 (t、1 H)、6.80 (s、1 H)、3.10 - 3.14 (m、2 H)、1.86 - 1.92 (m、2 H)、1.04 - 1.08 (t、3 H)。

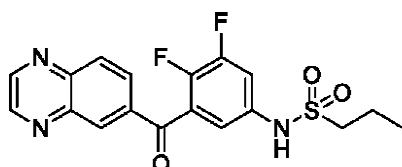
30

40

(実施例39)

N - (3,4-ジフルオロ-5-(キノキサリン-6-カルボニル)フェニル) プロパン-1-スルホンアミドの調製

【化 8 0】



N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

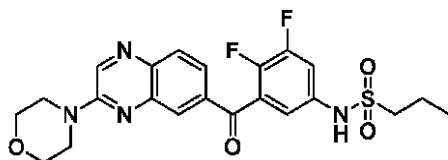
【 0 2 4 1】

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M - H⁻) m/z 計算値 (calculated) 390.4、実測値 390.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.88 - 8.91 (m, 2 H)、8.39 (s, 1 H)、8.17 - 8.26 (m, 2 H)、7.38 - 7.42 (m, 1 H)、7.11 - 7.14 (m, 1 H)、3.05 - 3.09 (m, 2 H)、1.79 - 1.85 (m, 2 H)、0.98 - 1.02 (t, 3 H)。

(実施例 40)

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 8 1】



N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

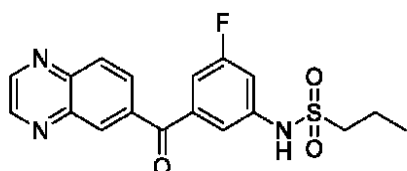
【 0 2 4 2】

N - (3 , 4 - ジフルオロ - 5 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS (M + H⁺) m/z 計算値 (calculated) 477.1、実測値 477.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.66 (s, 1 H)、7.99 - 8.01 (m, 1 H)、7.91 - 7.94 (m, 2 H)、7.43 - 7.44 (m, 1 H)、7.08 (m, 1 H)、6.57 (s, 1 H)、3.78 - 3.89 (m, 8 H)、3.11 - 3.15 (m, 2 H)、1.86 - 1.92 (m, 2 H), 1.06 - 1.09 (t, 3 H)。

(実施例 41)

N - (3 - フルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【化 8 2】



N - (3 - フルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

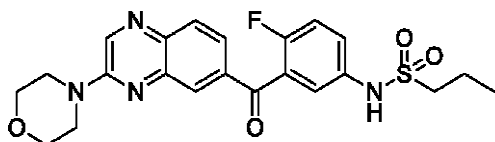
【 0 2 4 3 】

N - (3 - フルオロ - 5 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M + H^+$) m/z 計算値 (*calculated*) 374.1、実測値 374.0。 1H NMR ($CDCl_3$ 、300 MHz) 8.98 - 8.99 (d、2 H)、8.49 (s、1 H)、8.27 (s、1 H)、7.32 - 7.43 (m、3 H)、6.93 (s、1 H)、3.15 - 3.20 (m、2 H)、1.86 - 1.94 (m、2 H)、1.05 - 1.10 (t、3 H)。

(実施例 4 2)

N - (4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【 化 8 3 】



N - (4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

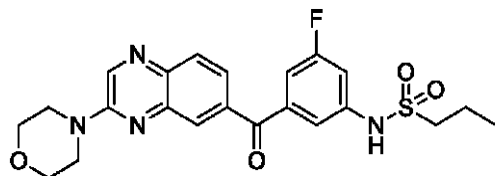
【 0 2 4 4 】

N - (4 - フルオロ - 3 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M + H^+$) m/z 計算値 459.1、実測値 459.2。 1H NMR ($CDCl_3$ 、300 MHz) = 8.65 (s、1 H)、8.03 (m、3 H)、7.49 - 7.52 (m、1 H)、7.38 - 7.40 (m、1 H)、7.18 - 7.22 (t、1 H)、6.60 (s、1 H)、3.78 - 3.88 (m、8 H)、3.09 - 3.13 (m、2 H)、1.86 - 1.92 (m、2 H)、1.04 - 1.08 (t、3 H)。

(実施例 4 3)

N - (3 - フルオロ - 5 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドの調製

【 化 8 4 】



N - (3 - フルオロ - 5 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

【 0 2 4 5 】

N - (3 - フルオロ - 5 - (3 - モルホリノキノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドを、N - (4 - フルオロ - 3 - (キノキサリン - 6 - カルボニル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミドに関して記載したように調製した。LRMS ($M + H^+$) m/z 計算値 459.1、実測値 459.2。 1H NMR ($CDCl_3$ 、300 MHz) 8.68 (s、1 H)、8.00 - 8.03 (m、2 H)、7.83 - 7.88 (m、1 H)、7.28 - 7.39 (m、3 H)、6.89 - 6.92 (m、1 H)、3.80 - 3.91 (m、8 H)、3.14 - 3.19 (m、2 H)、1.86 - 1.93 (m、2 H)、1.05

10

20

30

40

50

- 1 . 0 9 (t , 3 H) 。

(実施例 4 4)

キナーゼ B R A F およびキナーゼ B R A F V 6 0 0 E に対する阻害活性

【 0 2 4 6 】

B R A F または B R A F V 6 0 0 E に対する化合物の阻害活性を、 I n v i t r o g e n により、 Z - L Y T E (登録商標) M e t h o d を使用して、下記に簡単に記載するように測定した。

【 0 2 4 7 】

4 × 試験化合物を、 1 % D M S O に溶解する。キナーゼ反応混合物は、 5 0 m M H E P E S p H 7 . 5 、 0 . 0 1 % B R I J - 3 5 、 1 0 m M M g C l 2 、 1 m M E G T A 中 0 . 0 9 ~ 0 . 3 4 n g の B - R a f (または 0 . 0 0 2 ~ 0 . 0 0 6 n g の B R A F V 6 0 0 E) 、 1 × の不活性 M A P 2 K 1 (M E K 1) / 不活性 M A P K 1 (E R K 2) および 2 μ M の S e r / T h r 0 3 からなる。 A T P 溶液を、 K i n a s e B u f f e r (5 0 m M H E P E S p H 7 . 5 、 0 . 0 1 % B R I J - 3 5 、 1 0 m M M g C l 2 、 1 m M E G T A) で 4 × の A T P 作用濃度まで希釈する。

【 0 2 4 8 】

2 . 5 μ L の 4 × 試験化合物、 2 . 5 μ L の 2 × キナーゼ反応混合物および 2 . 5 μ L の 4 × A T P 溶液からなる混合物を B a r - c o d e d C o r n i n g 、 低容積 N B S 、 黒色 3 8 4 - ウェルプレート (C o r n i n g カタログ番号 3 6 7 6) において 3 0 秒間、振とうすることによって、反応を開始する。その後、混合物を 6 0 分間室温においてキナーゼ反応のためにインキュベートし、その後 5 μ L の発色試薬 A の 1 : 1 0 2 4 希釈液を加え、 3 0 秒間プレート振とうする。その後該混合物を、さらに 6 0 分間、室温において発色反応のためにインキュベートする。最終的に、プレートリーダーにより蛍光を読み取る。表 2 は、 1 μ M の本発明のいくつかの化合物による、 Z - L Y T E (登録商標) 法を使用した阻害 % を示す。表 2 に利用した基準は下記のとおりである： + + + 8 9 % を超える阻害； + + 7 0 % から 8 9 % の間の阻害；および + 7 0 % 未満の阻害。

表 2 . B R A F および B R A F V 6 0 0 E に対する、いくつかの例示的化合物の生物活性

10

20

【表 2】

化合物	BRAFの阻害%	BRAF V600Eの阻害%
C01	++	+++
C02	++	+++
C03	++	+++
C04	+++	+++
C05	++	+++
C06	++	+++
C07	+	++
C08	+	+
C09	+++	+++
C10	+++	++
C11	++	+++
C12	++	+++
C13	+++	+++
C14	+++	++
C15	-	+
C16	-	+
C17	-	+
C18	-	+
C37	-	++

10

20

(実施例 45)

30

LanthaScreen (商標) キナーゼアッセイを使用する、BRAF および BRAF V600E に対する阻害活性

【0249】

BRAF タンパク質または BRAF V600E タンパク質に対する化合物の阻害活性を、Invitrogen の LanthaScreen (商標) キナーゼアッセイを使用して測定した。このアッセイは、基質としてフルオレセイン標識 MAP2K1 に基づく。このアッセイの手順を、下記に記載する。

試薬：全試薬は Invitrogen から購入した。

【化 8 5】

試薬	使用濃度
BRAF	0.2 ng/ μ L
BRAF V600E	0.002 ng/ μ L
ATP	BRAF: 1 μ M BRAF V600E:10 μ M
Fl-基質	200 nM
EDTA	そのまま使用
Tb-抗-pMAP2K1[pS ^{217/221}] Ab	そのまま使用
反応緩衝液	5×
緩衝液	そのまま使用

10

i . 化合物の溶液を、DMSOに溶解することによって作製した。各阻害剤の3倍段階希釈液を、ストック溶液から調製した。使用濃度は、アッセイにおいて10 μ Mであった。化合物は、1% DMSO（最終）でウェルに分けられた。

20

ii . 4 μ LのBRAFまたはBRAF V600Eを、384ウェルアッセイプレート（Greiner #784076）の個々のウェルに加えた。

iii . 2 μ Lの化合物を各ウェルに加えた。

iv . 4 μ Lの反応緩衝液を加えた。

v . 該混合物を、室温において5分間インキュベートした。

vi . 2 μ LのATP + Fl - 基質溶液を加え、反応を開始した。

vii . プレートおよびインキュベーターを、室温において60分間、プレートシェーカー上で短時間振とうした。

viii . 4 μ LのEDTAおよび4 μ LのTb - 抗 - pMAP2K1 [pS^{217/221}] Abを、各ウェルにそれぞれ加え、短時間混合した。

30

ix . アッセイプレートおよびインキュベーターを、1時間室温において覆い、その後PHERAstar FSにおいて読み取った。

x . 得られたTR FRET放射比を、阻害剤の濃度に対してプロットし、その後、データをシグモイド型用量反応曲線に変数プロットで適合させた。IC₅₀濃度を曲線から計算した。

【0250】

表3は、LanthaScreen（商標）キナーゼアッセイを使用した、本発明のいくつかの化合物のIC₅₀値を示す。表3において利用した基準は下記のとおりである：
++++ 50 nM未満；+++ 50 nMから100 nMの間；++ 100 nMから1 μ Mの間；ならびに+ 1 μ Mを超える。

40

表3 . LanthaScreen（商標）キナーゼアッセイを使用した、BRAFおよびBRAF V600Eに対する、いくつかの例示的化合物の生物活性

【表 3】

化合物	IC ₅₀	
	BRAF	BRAF V600E
C04	+++	++++
C06	++	++++
C18	+++	++++
C19	++	++
C37	++	+++
C09	+++	++++
C26	++	++++
C28	++	+++
C30	++++	++++
C33	++++	++++
C34	++++	++++
C35	+++	++++
C36	+++	++++
C24	++++	++++
C27	++++	++++
C29	++	++
C41	+	+
C38	++	++
C23	++++	++++
C20	+++	++++
C21	++++	++++
C40	+++	++++
C22	+++	+++

10

20

30

(実施例 46)

MTTアッセイを使用した、化合物によるがん細胞成長の阻害。

【0251】

化合物によるがん細胞成長の阻害を、MTTアッセイ(Mosmann、T.、Journal of Immunological Methods、1983、65、55-63)を使用して測定した。腫瘍細胞系を、ATCC(American Type Culture Collection、Manassas、VA)から購入した。すべての細胞系は、10%ウシ胎仔血清(FBS、Hyclone)、グルタミン(2mM、Hyclone)および抗生物質(ペニシリン100U/mLおよびストレプトマイシン50μg/mL)を補充したRPMI 1640(Hyclone)で、37℃において空气中5%CO₂の加湿雰囲気下で維持した。タキソール(陽性対照として、Sigma)および化合物をDMSO(Sigma)に溶解し、培地中のDMSOの最終濃度は1%であった。腫瘍細胞を、96ウェルプレートに約4000細胞/96ウェルプレートのウェルの密度でまいて24時間付着/成長させた。その後、これらをさまざまな濃度の薬物

40

50

で72時間処理した。3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT、Sigma)を使用して、化合物添加時点の生存細胞の数および化合物曝露72時間後の生き残った細胞の数を決定した。72時間後の生き残った細胞の数と、化合物添加時点の生存細胞の数とを、570nmにおける吸光度を測定することによって比較し、成長阻害の計算をした。

【0252】

化合物の全濃度を3連に試験し、対照は4ウェルを平均した。IC₅₀を、化合物の濃度対処理されたウェルにおける阻害の百分率を、GraphPad Prism5を使用してプロットすることにより計算した。代表的化合物のデータを下記に示す。

【0253】

表4は、A549細胞およびA375細胞における本発明のいくつかの化合物のIC₅₀値を示す。表4において利用した基準は下記のとおりである：+++500nM未満；++500nMから1μMの間；ならびに+1μMを超える。

表4．A549細胞およびA375細胞におけるいくつかの例示的化合物の*in vitro*活性

【表4】

化合物	IC ₅₀	
	A549	A375
C01	+++	+++
C02	++	++
C03	+	+
C05	+++	++
C07	+	++
C08	+	+
C10	+	+++
C11	+	+
C13	+	+
C14	+	+++
C15	+	+
C16	+	+
C17	+	+
C18	+	+
C37	+	+

(実施例47)

MTTアッセイまたはMTSアッセイを使用した、化合物によるがん細胞成長の阻害

【0254】

A375(ヒト黒色腫細胞、BRAF V600E変異体)、CHL-1(ヒト黒色腫細胞、BRAF野生型)、SK-MEL-28(ヒト黒色腫細胞、BRAF V600E変異体)およびSK-MEL-31(ヒト黒色腫細胞、Braf WT変異体)を、ATCC(American Type Culture Collection、Manassas、VA)から購入した。すべての細胞系は、10%ウシ胎仔血清(FBS、Hyclone)、グルタミン(2mM、Hyclone)および抗生物質(ペニシリン10

0 U / m L およびストレプトマイシン 5 0 μ g / m L) を補充した R P M I 1 6 4 0 (H y c l o n e) または D M E M (H y c l o n e) で、3 7 °C において空气中 5 % C O ₂ の加湿雰囲気下で維持した。

【 0 2 5 5 】

各細胞系に対する個々の化合物の阻害の I C ₅₀ を試験するために、まず、A 3 7 5 細胞、S K - M E L - 2 8 細胞および S K - M E L - 3 1 細胞を 3 0 0 0 細胞 / ウェルの密度および C H L - 1 を 2 5 0 0 細胞 / ウェルの密度で 9 6 ウェルプレートにまいた。その後細胞をインキュベートし、細胞を 2 4 時間付着および成長させた。その後細胞を、一連の濃度の化合物で 7 2 時間処理した。化合物の最も高い濃度は、A 3 7 5 細胞および S K - M E L - 2 8 細胞に対して 1 0 μ M であり、C H L - 1 細胞および S K - M E L - 3 1 細胞に対して 1 0 0 μ M であった。その後細胞をインキュベーターから取り出し、プレートを逆さにして軽くたたいて培地を取り除いた。1 0 0 μ L の M T T (0 . 5 m g / m l) または 1 0 μ L の (o r) M T S を各ウェルに加え、続いて 3 7 °C において 4 時間インキュベートした。続いて、M T T を除去し、2 0 0 μ L の D M S O を各ウェルに加え、5 秒の振とうサイクル後に 5 7 0 n m の O D を 9 6 ウェル分光光度計において読み取った。M T S 法に関しては、M T S は除去せず、インキュベートした溶液を直接 9 6 ウェル分光光度計に入れ、4 9 2 n m における O D を読み取った。

10

【 0 2 5 6 】

I C ₅₀ を、化合物の濃度対処理されたウェルにおける阻害の百分率を、G r a p h P a d P r i s m 5 を使用してプロットすることにより計算した。表 5 は、M T T アッセイまたは M T S アッセイによる、本発明のいくつかの化合物の I C ₅₀ 値を示す。表 5 において利用した基準は下記のとおりである： + + + 5 0 0 n M 未満； + + 5 0 0 n M から 1 μ M の間；ならびに + 1 μ M を超える。

20

表 5 . 細胞におけるいくつかの例示的化合物の i n v i t r o 活性

【表 5】

化合物	IC ₅₀			
	A375	SK-MEL-28	CHL-1	SK-MEL-31
C04	+++	+++	阻害無し	阻害無し
C06	+++	—	阻害無し	—
C09	+++	+++	阻害無し	阻害無し
C12	+++	++	阻害無し	阻害無し
C19	+	—	—	—
C24	+++	—	—	—
C27	+++	—	—	—
C26	++	—	—	—
C28	++	—	—	—
C29	+++	—	—	—
C30	+++	—	—	—
C33	+++	—	—	—
C34	+++	—	—	—
C35	+	—	—	—
C36	++	—	—	—
C38	+++	—	—	—
C23	+++	—	—	—
C20	+++	—	—	—
C21	+++	—	—	—
C40	+++	—	—	—
C22	+++	—	—	—

(実施例 48)

異種移植片モデルにおける腫瘍成長の阻害

【0257】

細胞を、BALB/c 雌のヌードマウスに移植し、腫瘍異種移植片として成長させた。腫瘍が 120 ~ 200 mm³ に達したとき、マウスを、それらの腫瘍体積に基づき、乱塊法を使用して処置群と対照群とに割り当てた。各群は、6 匹の腫瘍担持マウスを含んだ。腫瘍について週に 2 回、キャリパーを使用して 2 つの寸法を測定し、腫瘍体積を、方程式 $V = 0.5 \times a \times b^2$ (式中、a および b は、それぞれ腫瘍の長径および短径である) を使用して、2 つの寸法の測定値から計算した。相対腫瘍体積 (RTV) を TV_t / TV_i 、所定の日の体積 (TV_t) と処置開始のときの体積 (TV_i) の比として定義する。相対的腫瘍成長比 (T/C) は、 RTV_T / RTV_C 、所定の日の、処置群の相対的腫瘍体積 (RTV_T) と対照群の相対的腫瘍体積 (RTV_C) との比として定義した。A375 腫瘍異種移植片モデルにおける腫瘍成長の阻害を、表 1 の化合物に関して、下の表 6 に示す。

表 6 . A375 腫瘍モデルにおける例示的化合物の in vivo 活性

【表 6】

	用量 (mg/kg)	スケジュール	経路	処置前の腫瘍体積 (mm ³)	処置後の腫瘍体積 (mm ³)	T/C
ビヒクル	—	b.i.d. × 20	i.g.	139	1512	—
化合物	12.5	b.i.d. × 20	i.g.	146	109	6.8%**
シスプラチン	6	q7d × 3	i.p.	136	647	44.4%*

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$

10

【0258】

いくつかの実施形態を示し、記載してきたが、これらの実施形態に対してさまざまな改変および置き換えが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく実施可能である。例えば、請求項構築の意味では、本明細書のこれ以降に示す特許請求の範囲を、決してこれらの言葉通りの意味より狭く解釈することは意図されず、したがって、本明細書からの例示的实施形態を、本特許請求の範囲の意味に読み取られることは意図されない。したがって、本発明は、例証によって記載されているのであって、本特許請求の範囲に制限を加えているものではないと理解されるべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	

(72)発明者 チュー , ヨン - リアン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 3 9 , フリーモント , ペメンテル コート 4 1 0
 7 7

(72)発明者 チャン , シャンピン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4 , フォスター シティ , マイラ ストリート
 1 1 4

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2010-533729(JP,A)
 特表2012-526127(JP,A)
 特表2007-509059(JP,A)
 特表2008-516939(JP,A)
 特表2013-503187(JP,A)
 国際公開第2013/043935(WO,A1)
 国際公開第95/019169(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 4 1 / 4 2 ~ 4 4
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 4
 C 0 7 D 4 0 3 / 0 4
 C 0 7 D 4 1 3 / 0 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 ~ 5 3 7 7
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 P 7 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 0 ~ 0 4
 A 6 1 P 3 7 / 0 2
 A 6 1 P 4 3 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)