

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年1月31日(2013.1.31)

【公表番号】特表2011-507881(P2011-507881A)

【公表日】平成23年3月10日(2011.3.10)

【年通号数】公開・登録公報2011-010

【出願番号】特願2010-539781(P2010-539781)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04 (2006.01)

A 61 K 31/519 (2006.01)

A 61 K 31/5355 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 7/00 (2006.01)

A 61 K 45/00 (2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04 1 4 2

C 07 D 487/04 C S P

A 61 K 31/519

A 61 K 31/5355

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 P 35/02

A 61 P 7/00

A 61 P 43/00 1 2 1

A 61 K 45/00

【手続補正書】

【提出日】平成23年12月15日(2011.12.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

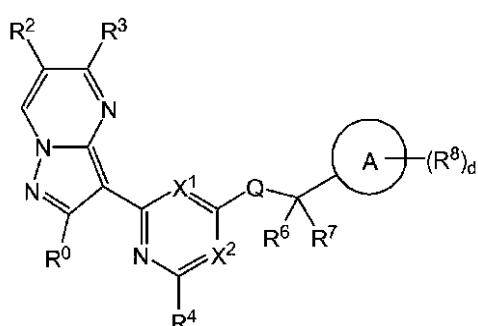
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化61】



I

の化合物またはその医薬的に許容され得る塩であって、式中、

R^0 は、 NH_2 または H のいずれかであり；

R^2 は、 H または F であり；

R^3 は、 H 、ハロゲン、 CN 、 R^1 、 OR^1 、 SR^1 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)N(R^1)_2$ 、 $NR^1C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $OC(O)R^1$ 、 $C(O)COR^1$ 、 $NC(=N-CN)NR^1$ 、 $NR^1C(O)OR^1$ 、 SO_2NR^1 、 $NR^1SO_2R^1$ 、 $NR^1C(O)N(R^1)_2$ 、 $OC(O)N(R^1)_2$ 、 $NR^1SO_2N(R^1)_2$ 、 SOR^1 または SO_2R^1 であり；

R^1 は、それぞれ独立して、 H 、 $C_{1~6}$ 脂肪族または 3 ~ 6 員の脂環式環から選択され、 R^1 は、場合により、1 ~ 6 個の J^{R^1} で置換されており；

J^{R^1} は、それぞれ独立して、ハロゲン、 OCH_2CH_3 、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_2CH_3 、 SCH_3 、 $NHCCH_2CH_3$ 、 $NHCCH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 CN 、非置換の $C_{1~4}$ 脂肪族から選択されるか、または 2 個の J^{R^1} と、これらが結合している炭素とで、シクロプロピル環または $C=O$ 基を形成し；

R^4 は、 $-(U)_m-Y$ であり；

U は、 $C_{1~6}$ 脂肪族であり、2 個までのメチレン単位が、場合により、独立して G^U と置き換わっており、 U は、場合により、1 ~ 4 個の J^U で置換されており；

G^U は、 $-NH-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^9-$ 、 $-NC(=N-CN)N-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NR^9CO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NR^9C(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR^9-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^9SO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NR^9C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)NR^9$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR^9-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NR^9SO_2NH-$ 、 $-NR^9SO_2-$ 、 $-CO(NR^9)CO-$ 、 $-C=NOR^9$ であり；

R^9 は、 $C_{1~6}$ 脂肪族または $C_{3~10}$ の脂環式環であるか；または 2 個の R^9 基と、これらが結合する原子とで、場合により、3 ~ 7 員の脂環式環またはヘテロシクリルを形成し、前記脂肪族、脂環式環またはヘテロシクリルは、場合により、 R'' 、 $-OR''$ 、 $-SR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 CN 、 CO_2R'' 、 COR'' 、 $OCOR''$ 、 $CONHR''$ 、 $NHCOR''$ または $NHCOR''$ で置換されており；

R'' は、 H であるか、または非置換の $C_{1~6}$ 脂肪族であり；

m は、0 または 1 であり；

Y は、 H 、ハロゲン、 CN 、 NO_2 であるか、または $C_{1~6}$ 脂肪族、 $C_{3~10}$ の脂環式環、 $C_{5~10}$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、または 3 ~ 10 員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1 ~ 8 個の J^Y で場合により置換されており；

J^U は、それぞれ独立して、ハロゲン、 L 、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3~10}$ の脂環式環 $)$ 、 $-(L_n)-(C_{6~10}$ アリール $)$ 、 $-(L_n)-(5~10$ 員のヘテロアリール $)$ 、 $-(L_n)-(5~10$ 員のヘテロシクリル $)$ 、オキソ、 $C_{1~4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1~4}$ ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-CF_3$ 、 $-(CO_2R')$ 、 $-(CO_2H)$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $-NHC(O)R'$ または $NR'CO$ から選択されるか；または、同じ置換基上にある 2 個の J^U 基または異なる置換基上にある 2 個の J^U 基と、それぞれの J^U 基が結合する原子とで、5 ~ 7 員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

J^Y は、それぞれ独立して、ハロゲン、 L 、 $-(L_n)-R'$ 、 $-(L_n)-N(R')_2$ 、 $-(L_n)-SR'$ 、 $-(L_n)-OR'$ 、 $-(L_n)-(C_{3~10}$ の脂環式環 $)$ 、 $-(L_n)-(C_{6~10}$ アリール $)$ 、 $-(L_n)-(5~10$ 員のヘテロアリール $)$ 、 $-(L_n)-(5~10$ 員のヘテロシクリル $)$ 、オキソ、 $C_{1~4}$ ハロアルコキシ、 $C_{1~4}$ ハロアルキル、 $-(L_n)-NO_2$ 、 $-(L_n)-CN$ 、 $-(L_n)-OH$ 、 $-(L_n)-$

(L_n) - CF₃、 - CO₂R'、 - CO₂H、 - COR'、 - COH、 - OC(O)R'、 - C(O)NHR'、 C(O)N(R')₂、 NHC(O)OH、 NR'C(O)OH、 NHC(O)H、 NR'C(O)H、 NHC(O)OR'、 NR'C(O)OR'、 NHC(O)R' または NR'C(O)R' から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のJ^Y基または異なる置換基上にある2個のJ^Y基と、それぞれのJ^Y基が結合する原子とで、5～7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

Lは、それぞれ独立して、C₁～₆脂肪族であり、3個までのメチレン単位が、-NH-、-NR^L-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR^L-、-NC(=N-CN)N、-NHCO-、-NR^LCO-、-NHC(O)O-、-NR^LC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR^L-、-NHSO₂-、-NR^LSO₂-、-NHC(O)NH-、-NR^LC(O)NH-、-NHC(O)NR^L-、-NR^LC(O)NR^L、-OC(O)NH-、-OC(O)NR^L-、-NHSO₂NH-、-NR^LSO₂NH-、-NHSO₂NR^L-、-NR^LSO₂NR^L-、-SO-または-SO₂-と置き換わっており；

nは、それぞれ独立して、0または1であり；

R'は、それぞれ独立して、HまたはC₁～₆脂肪族であるか；または、2個のR'基と、これらが結合する原子とで、場合により、3～6員の脂環式環またはヘテロシクリルを形成し、前記脂肪族、脂環式環またはヘテロシクリルは、場合により、R^{*}、-OR^{*}、-SR^{*}、-NO₂、-CF₃、-CN、-CO₂R^{*}、-COR^{*}、OCOR^{*}、NHCOR^{*}で置換されており、R^{*}は、HまたはC₁～₆脂肪族であり；

R^Lは、C₁～₆脂肪族、C₃～₁₀の脂環式環、C₆～₁₀アリール、5～10員のヘテロアリールまたは5～10員のヘテロシクリルから選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のR^L基または異なる置換基上にある2個のR^L基と、それぞれのR^L基が結合する原子とで、3～8員のヘテロシクリルを形成し；

X¹は、NまたはCHまたはCFであり；

X²は、NまたはCR¹～⁰であり；

R¹～⁰は、-(T)_b-R¹～¹であり、R¹～⁰は、場合により、1～8個のJ^{R¹～⁰}で置換されているか；

またはR⁴およびR¹～⁰と、R⁴およびR¹～⁰のそれぞれが結合する原子とで、3～8員の炭素環または5～8員の複素環を形成するか、または5～6員のアリールまたはヘテロアリール環を形成し、前記環は、場合により、1～4個のJ^Zで置換されており；

Tは、C₁～₆脂肪族であり、2個までのメチレン単位が、場合により、独立してG^Tと置き換わっており、Tは、場合により、1～4個のJ^Tで置換されており；

G^Tは、-NH-、-NR⁹-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)NH-、-C(O)NR⁹-、-NC(=N-CN)N-、-NHC(O)-、-NR⁹CO-、-NHC(O)O-、-NR⁹C(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR⁹-、-NHSO₂-、-NR⁹SO₂-、-NHC(O)NH-、-NR⁹C(O)NH-、-NHC(O)NR⁹-、-NR⁹C(O)NR⁹、-OC(O)NH-、-OC(O)NR⁹-、-NHSO₂NH-、-NR⁹SO₂NH-、-NHSO₂NR⁹-、-NR⁹SO₂NR⁹-、-SO-または-SO₂-であり；

bは、0または1であり；

R¹～¹は、H、ハロゲン、CN、NO₂であるか、またはC₁～₆脂肪族、C₃～₁₀の脂環式環、C₆～₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、または5～10員のヘテロシクリルから選択される基であり、前記基は、1～8個のJ^{R¹～¹}で場合により置換されており；

J^Tは、それぞれ独立して、ハロゲン、L、-(L_n)-R'、-(L_n)-N(R')₂、-(L_n)-SR'、-(L_n)-OR'、-(L_n)-(C₃～₁₀の脂環式環)、-(L_n)-(C₆～₁₀アリール)、-(L_n)-(5～10員のヘテロアリール)

)、 - (L_n) - (5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C_{1~4}ハロアルコキシ、C_{1~4}ハロアルキル、- (L_n) - NO₂、- (L_n) - CN、- (L_n) - OH、- (L_n) - CF₃、- CO₂R'、- CO₂H、- COR'、- COH、- OC(O)R'、- C(O)NHR'、C(O)N(R')₂、NHC(O)OH、NR'C(O)OH、NHC(O)H、NR'C(O)H、NHC(O)OR'、NR'C(O)OR'、NHC(O)R'またはNR'C(O)R'から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のJ^T基または異なる置換基上にある2個のJ^T基と、それぞれのJ^T基が結合する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

J^{R10}は、それぞれ独立して、ハロゲン、L、- (L_n) - R'、- (L_n) - N(R')₂、- (L_n) - SR'、- (L_n) - OR'、- (L_n) - (C_{3~10}の脂環式環)、- (L_n) - (C_{6~10}アリール)、- (L_n) - (5~10員のヘテロアリール)、- (L_n) - (5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C_{1~4}ハロアルコキシ、C_{1~4}ハロアルキル、- (L_n) - NO₂、- (L_n) - CN、- (L_n) - OH、- (L_n) - CF₃、- CO₂R'、- CO₂H、- COR'、- COH、- OC(O)R'、- C(O)NHR'、C(O)N(R')₂、NHC(O)OH、NR'C(O)OH、NHC(O)H、NR'C(O)H、NHC(O)OR'、NR'C(O)OR'、NHC(O)R'またはNR'C(O)R'から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のJ^{R11}基または異なる置換基上にある2個のJ^{R11}基と、それぞれのJ^{R11}基が結合する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

J^{R11}は、それぞれ独立して、ハロゲン、L、- (L_n) - R'、- (L_n) - N(R')₂、- (L_n) - SR'、- (L_n) - OR'、- (L_n) - (C_{3~10}の脂環式環)、- (L_n) - (C_{6~10}アリール)、- (L_n) - (5~10員のヘテロアリール)、- (L_n) - (5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C_{1~4}ハロアルコキシ、C_{1~4}ハロアルキル、- (L_n) - NO₂、- (L_n) - CN、- (L_n) - OH、- (L_n) - CF₃、- CO₂R'、- CO₂H、- COR'、- COH、- OC(O)R'、- C(O)NHR'、C(O)N(R')₂、NHC(O)OH、NR'C(O)OH、NHC(O)H、NR'C(O)H、NHC(O)OR'、NR'C(O)OR'、NHC(O)R'またはNR'C(O)R'から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のJ^{R11}基または異なる置換基上にある2個のJ^{R11}基と、それぞれのJ^{R11}基が結合する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

Qは、- O -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- N(R⁵) -、C=OまたはCF₂であり；

R⁵は、H、CF₃、C_{1~4}脂肪族、シクロプロピル、OCH₃、C(O)NH₂、C(O)CH₃であるか；

またはR⁵およびR¹⁰と、R⁵およびR¹⁰のそれぞれが結合する原子と、任意の介在原子とで、5~7員の複素環または5~6員のヘテロアリール環を形成し、前記環は、場合により、1~4個のJ^Zで置換されており；

R⁶は、- (V)_q - Zであり；

Vは、C_{1~2}脂肪族であり、1個までのメチレン単位が、場合により、独立してG^Vと置き換わっており、Vは、場合により、1~3個のJ^Vで置換されており；

G^Vは、- NH -、- NR^{1~3} -、- O -、- S -、- CO₂ -、- OC(O) -、- C(O)CO -、- C(O) -、- C(O)NH -、- C(O)NR^{1~3} -、- NC(=N - CN)N -、- NHCO -、- NR^{1~3}CO -、- NHC(O)O -、- NR^{1~3}C(O)O -、- SO₂NH -、- SO₂NR^{1~3} -、- NH₂SO₂ -、- NR^{1~3}SO₂ -、- NHC(O)NH -、- NR^{1~3}C(O)NH -、- NHC(O)NR^{1~3} -、- NR^{1~3}C(O)NR^{1~3} -、- OC(O)NH -、- OC(O)NR^{1~3} -、- NH₂SO₂NH -、- NR^{1~3}SO₂NH -、- NH₂SO₂NR^{1~3} -、- NR^{1~3}SO₂NR^{1~3} -、- SO - または - SO₂ - であり；

R^1 3 は、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族であり、 前記脂肪族は、 場合により、 ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COH$ 、 $OCOH$ 、 $CONH_2$ 、 $NHC OH$ または $NHCOOH$ で置換されており；

q は、 0 または 1 であり；

Z は、 H 、 ハロゲン、 CN 、 NO_2 であるか、 または $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、 $C_{3 \sim 6}$ の脂環式環、 フェニル、 5 ~ 6 員のヘテロアリール、 または 3 ~ 6 員のヘテロシクリルから選択される基であり、 前記基は、 1 ~ 4 個の J^Z で場合により置換されており；

J^V は、 それぞれ独立して、 非置換の $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 ハロゲン、 $-OR^{2 \sim 7}$ 、 $-SR^{2 \sim 7}$ 、 $-NO_2$ 、 $N(R^{2 \sim 7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{2 \sim 7}$ 、 $-COR^{2 \sim 7}$ 、 $OCOR^{2 \sim 7}$ 、 $CON(R^{2 \sim 7})_2$ 、 $NR^{2 \sim 7}COR^{2 \sim 7}$ または $NR^{2 \sim 7}COOR^{2 \sim 7}$ から選択され；

$R^{2 \sim 7}$ は、 H であるか、 または非置換の $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族であるか、 または 2 個の $R^{2 \sim 7}$ と、 これらが結合する原子とで、 4 個までのフッ素原子で置換された 3 ~ 6 員の脂環式環を形成し；

J^Z は、 それぞれ独立して、 非置換の $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 ハロゲン、 $-OR^{2 \sim 7}$ 、 $-SR^{2 \sim 7}$ 、 $-NO_2$ 、 $N(R^{2 \sim 7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{2 \sim 7}$ 、 $-COR^{2 \sim 7}$ 、 $OCOR^{2 \sim 7}$ 、 $CON(R^{2 \sim 7})_2$ 、 $NR^{2 \sim 7}COR^{2 \sim 7}$ または $NR^{2 \sim 7}COOR^{2 \sim 7}$ から選択されるか； または、 同じ置換基上にある 2 個の J^Z 基または異なる置換基上にある 2 個の J^Z 基と、 それぞれの J^Z 基が結合する原子とで、 5 ~ 7 員の飽和環、 不飽和環または部分的に飽和な環を形成するか；

または R^5 および R^6 と、 R^5 および R^6 のそれぞれが結合する原子とで、 3 ~ 7 員の複素環または 5 員のヘテロアリール環を形成し、 前記環は、 場合により、 1 ~ 4 個の J^Z で置換されているか；

または、 R^6 および R^7 と、 R^6 および R^7 が結合する原子とで、 3 ~ 5 員の炭素環または複素環を形成し、 前記環は、 場合により、 1 ~ 4 個の J^Z で置換されているか、 または R^6 および R^7 と、 R^6 および R^7 が結合する原子とで、 カルボニル基を形成するか；

または、 R^6 および R^8 と、 R^6 および R^8 のそれぞれが結合する原子と、 任意の介在原子とで、 4 ~ 7 員の炭素環、 4 ~ 7 員の複素環、 または 5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環を形成し、 前記環は、 場合により、 1 ~ 4 個の J^Z で置換されているか；

または、 R^5 および R^8 と、 R^5 および R^8 のそれぞれが結合する原子と、 任意の介在原子とで、 4 ~ 7 員の複素環または 5 ~ 6 員のヘテロアリール環を形成し、 前記環は、 場合により、 1 ~ 4 個の J^Z で置換されており；

R^7 は、 H であるか、 または 1 ~ 3 個の J^{R^7} で場合により置換された $C_{1 \sim 2}$ アルキルであり；

J^{R^7} は、 それぞれ独立して、 F 、 CH_3 、 OH 、 OCH_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)OCH_3$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHC_3$ 、 $CON(C_3)_2$ または CN から選択され；

環 A は、 フェニル、 または 硫素、 酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の单環式または 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環であり；

R^8 は、 ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 R 、 OR 、 SR 、 $N(R)_2$ 、 $C(O)R$ 、 $C(O)N(R)_2$ 、 $NRC(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $C(O)COR$ 、 $NC(N-CN)NR$ 、 $NRC(O)OR$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2R$ 、 $NRC(O)N(R)_2$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $NRSO_2N(R)_2$ 、 SOR または SO_2R であり；

R は、 それぞれ独立して、 H または $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族から選択され、 R は、 場合により、 F 、 OCH_2CH_3 、 OCH_3 、 OH 、 NO_2 、 NH_2 、 SCH_2CH_3 、 SCH_3 、 NHC_2CH_3 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 CN 、 または非置換の $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族から選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

d は、 0、 1、 2、 3 または 4 である、

化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項 2】

R^2 が H である、 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が、H、ハロゲン、 R^1 、 OR^1 または SR^1 、CN または $N(R^1)_2$ である、請求項1または2のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、H または $C_{1\sim 3}$ 脂肪族であり、これらが、1~6個のFで場合により置換されている、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^3 が、H、F、Cl、CN であるか、または CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、シクロプロピル、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 SC_3 または CH_2CH_3 から選択される基であり、該基が、1~6個のFで場合により置換されている、請求項3に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 および R^3 が両方ともHである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

Qが- $N(R^5)$ -である、請求項1に記載の化合物。

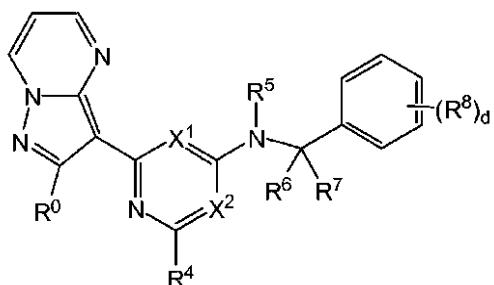
【請求項8】

環Aがフェニルである、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

前記化合物が、式I I

【化62】



II.

を有する、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

X^2 がNまたはCR^{1~0}であり、R^{1~0}が、H、ハロゲンであるか、または1~4個のOH、SH、ハロゲン、CF₃、NO₂、C(O)OH、C(O)H、CONH₂、NHCO(O)OHまたはCNで場合により置換されたC_{1~4}脂肪族基である、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

X^2 が、N、CH、CFであるか、または1~3個のハロゲンで場合により置換されたC(C_{1~2}脂肪族)である、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

X^2 が、N、CHまたはCFである、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

R^5 が、H、-CH₃、-CH₂CH₃、イソプロピルまたはシクロプロピルである、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物。

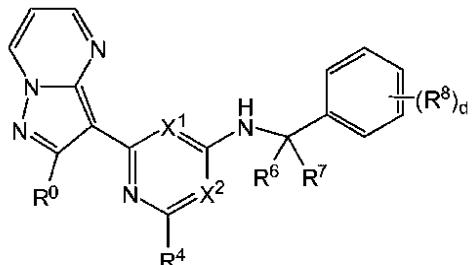
【請求項14】

R^5 がHである、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

前記化合物が、式I I I

【化63】



III

を有する、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

dが0である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

dが、1、2または3であり、R⁸が、ハロゲン、CN、NH₂、NO₂、CF₃、C_{1～4}脂肪族、シクロプロピル、NH(C_{1～4}脂肪族)、N(C_{1～4}脂肪族)₂、OH、O(C_{1～4}脂肪族)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1～4}脂肪族)、-C(O)C_{1～4}脂肪族、-C(O)H、-NHC(O)C_{1～4}脂肪族、-NHC(O)H、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1～4}脂肪族)、-NHC(O)OH、-NHC(O)O(C_{1～4}脂肪族)であり、R⁸が、1～3個のF、-OC_{1～2}脂肪族、-OCF₃またはC_{1～2}脂肪族で場合により置換されている、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

dが、1または2であり、R⁸が、ハロゲン、CN、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシであり、R⁸が、1～3個のFで場合により置換されている、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R⁶が、H、C_{1～4}脂肪族、(C_{1～4}脂肪族)C(O)NR₂、(C_{1～4}脂肪族)C(O)NH₂、(C_{1～4}脂肪族)C(O)NHR、(C_{1～4}脂肪族)OR、(C_{1～4}脂肪族)OH、(C_{1～4}脂肪族)CO₂Rまたは(C_{1～4}脂肪族)NR₂から選択され、R⁶は、それぞれ、1～3個のフッ素で場合により置換され得る、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

R⁷がHである、請求項19に記載の化合物。

【請求項21】

R⁶およびR⁷と、R⁶およびR⁷が結合する原子とで、3～5員の炭素環を形成し、該環が、場合により、1～4個のJ^Zで置換されているか、または、R⁶およびR⁷と、R⁶およびR⁷が結合する原子とで、カルボニル基を形成する、請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】

R⁶およびR⁷と、R⁶およびR⁷が結合する原子とで、非置換の3～5員の炭素環またはカルボニル基を形成する、請求項21に記載の化合物。

【請求項23】

R⁴が、H、CN、OH、NH₂、C_{1～4}脂肪族、C_{3～6}シクロアルキル、5～6員のヘテロシクリル、O(C_{1～6}脂肪族)、S(C_{1～6}脂肪族)、NH(C_{1～6}脂肪族)、NHC(O)(C_{1～6}脂肪族)、NHSO₂(C_{1～6}脂肪族)、O(5～10員のヘテロシクリル)、S(5～10員のヘテロシクリル)、NH(5～10員のヘテロシクリル)、5～6員のヘテロアリールまたはフェニルであり、該基が、場合により、1～4個のJ^Yで置換されている、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^6 および R^8 と、 R^6 および R^8 が結合する原子と、任意の介在原子とで、3～8員の炭素環、5～8員の複素環、または5～6員のアリール環またはヘテロアリール環を形成し、該環が、場合により、1～4個の J^Z で置換されている、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物。

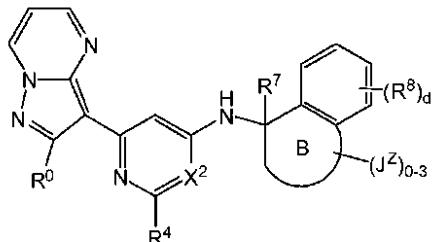
【請求項 2 5】

X^1 が C H であり、 X^2 が N である、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物が、式IV

【化64】



IV

を有し、環Bが、5～8員の炭素環、5～8員の複素環、または5～6員のアリール環またはヘテロアリール環である、請求項24に記載の化合物。

【請求項 2 7】

環Bが、1～3個の J^Z で場合により置換された5員または6員の炭素環または複素環である、請求項26に記載の化合物。

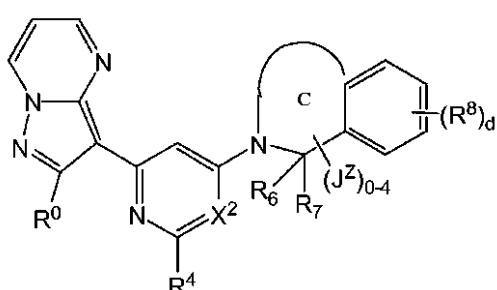
【請求項 2 8】

R^5 および R^8 と、 R^5 および R^8 のそれぞれが結合する原子と、介在原子とで、5～8員の複素環または5～6員のヘテロアリールを形成し、該環が、場合により、1～4個の J^Z で置換されている、請求項1～26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

前記化合物が、式V

【化65】



V

を有し、環Cが、5～8員の複素環または5員のヘテロアリール環である、請求項28に記載の化合物。

【請求項 3 0】

環Cが、非置換の5員または6員の複素環である、請求項29に記載の化合物。

【請求項 3 1】

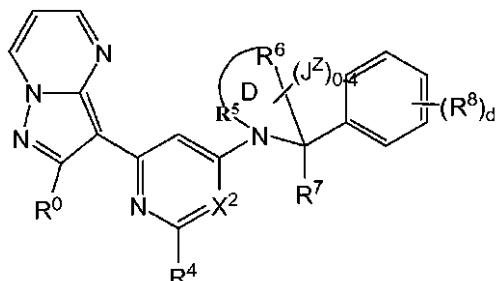
R^6 および R^5 と、 R^6 および R^5 のそれぞれが結合する原子と、介在原子とで、3～8員の複素環または5員のヘテロアリール環を形成し、該環が、場合により、1～4個の J

^z で置換されている、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

前記化合物が、式 V I

【化 66】



VI,

を有し、環 D が、3 ~ 8 員のヘテロシクリルまたは 5 員のヘテロアリール環である、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

X² が N である、請求項 25 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 34】

R⁰ が NH₂ である、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 35】

環 D が、非置換の 5 員または 6 員の複素環である、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 36】

表 I から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容されるキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含む、医薬組成物。

【請求項 38】

抗炎症薬、免疫調整薬または免疫抑制薬、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、骨の破壊性障害を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、腎疾患を処置するための薬剤、貧血を処置するための薬剤、心血管疾患を処置するための薬剤、抗生素質、抗ウイルス薬、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫欠損障害を処置するための薬剤から選択される治療薬をさらに含む、請求項 37 に記載の組成物。

【請求項 39】

生物学的なサンプルにおいて、JAK2 キナーゼの活性を阻害する方法であって、該生物学的なサンプルと、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 37 または 38 に記載の組成物とを接触させる工程を含む、方法。

【請求項 40】

患者において JAK2 キナーゼの活性を阻害するための組成物であって、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 37 もしくは 38 に記載の組成物を含む、組成物。

【請求項 41】

骨髄増殖性障害を処置するか、または骨髄増殖性障害の重篤度を軽減するための組成物であって、請求項 1 ~ 36 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 42】

真性赤血球増加症、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球增多症候群、全身性肥満細胞疾患または異型 CML または若年性骨髄単球性白血病から

選択される疾患または状態を処置するか、またはその重篤度を軽減するための組成物であって、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む組成物。

【請求項 4 3】

前記組成物が、請求項 3 8 に記載のさらなる治療薬と併用して投与されることを特徴とし、前記さらなる治療薬が、単一の投薬形態として前記組成物とともに投与されるか、または複数の投薬形態の一部分として、該組成物とは別個に投与され、該さらなる治療薬が、処置される前記疾患に適したものである、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記組成物が、さらなる処置と併用して投与されることを特徴とし、該さらなる処置を、本発明の化合物または組成物を投与する前、本発明の化合物または組成物の投与と連続して、または本発明の化合物または組成物を投与した後に患者に施すことができる、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記さらなる処置が、放射線治療、瀉血、血小板アフェレーシス、白血球搬出、血漿搬出、静脈栄養法、赤血球または血小板の輸血、同種異系骨髄移植または自家骨髄移植、自家幹細胞移植または同種異系幹細胞移植、脾臓摘出、全身照射法または透析から選択される、請求項 4 4 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

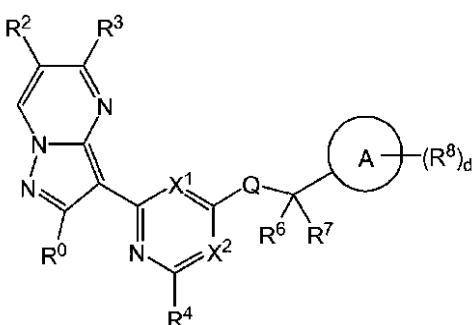
【0 0 0 6】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

式 I :

【化 6 1】



I

の化合物またはその医薬的に許容され得る塩であって、式中、

R⁰ は、NH₂ または H のいずれかであり；

R² は、H または F であり；

R³ は、H、ハロゲン、CN、R¹、OR¹、SR¹、N(R¹)₂、C(O)R¹、C(O)N(R¹)₂、NR¹C(O)R¹、C(O)OR¹、OC(O)R¹、C(O)COR¹、NC(=N-CN)NR¹、NR¹C(O)OR¹、SO₂NR¹、NR¹SO₂R¹、NR¹C(O)N(R¹)₂、OC(O)N(R¹)₂、NR¹SO₂N(R¹)₂、SOR¹ または SO₂R¹ であり；

R¹ は、それぞれ独立して、H、C_{1~6} 脂肪族または 3 ~ 6 員の脂環式環から選択され、R¹ は、場合により、1 ~ 6 個の J^{R¹} で置換されており；

J^{R¹} は、それぞれ独立して、ハロゲン、OCH₂CH₃、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、SCH₂CH₃、SCH₃、NHCH₂CH₃、NHCH₃、N(CH₂CH₃)₂

)₂、N(CH₃)₂、CN、非置換のC₁~₄脂肪族から選択されるか、または2個のJ^{R₁}と、これらが結合している炭素とで、シクロプロピル環またはC=O基を形成し；R⁴は、-(U)_m-Yであり；

Uは、C₁~₆脂肪族であり、2個までのメチレン単位が、場合により、独立してG^Uと置き換わっており、Uは、場合により、1~4個のJ^Uで置換されており；

G^uは、-NH-、-NR⁹-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR⁹-、-NC(=N-CN)N-、-NHC(O)-、-NR⁹CO-、-NHC(O)O-、-NR⁹C(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR⁹-、-NHSO₂-、-NR⁹SO₂-、-NHC(O)NH-、-NR⁹C(O)NH-、-NHC(O)NR⁹-、-NR⁹C(O)NR⁹、-OC(O)NH-、-OC(O)NR⁹-、-NHSO₂NH-、-NR⁹SO₂NH-、-NHSO₂NR⁹-、-NR⁹SO₂NR⁹-、-SO-、-SO₂-、-CO(NR⁹)CO-、-C=NOR⁹であり；

R^9 は、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族または $C_{3\sim 10}$ の脂環式環であるか；または 2 個の R^9 基と、これらが結合する原子とで、場合により、3 ~ 7 員の脂環式環またはヘテロシクリルを形成し、上記脂肪族、脂環式環またはヘテロシクリルは、場合により、 R'' 、 $-OR''$ 、 $-SR''$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R''$ 、 $-COR''$ 、 $OCOR''$ 、 $CONHR''$ 、 $NHCOOR''$ または $NHCOR''$ で置換されており；

R" は、H であるか、または非置換の C₁ ~ C₆ 脂肪族であり；

m は、0 または 1 である：

Yは、H、ハロゲン、CN、NO₂であるか、またはC₁～₆脂肪族、C₃～₁₀の脂環式環、C₅～₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、または3～10員のヘテロシクリルから選択される基であり、上記基は、1～8個のJ^Yで場合により置換されており：

J^U は、それぞれ独立して、ハロゲン、L、-(L_n)-R'、-(L_n)-N(R')₂、-(L_n)-SR'、-(L_n)-OR'、-(L_n)-(C_{3~10}の脂環式環)、-(L_n)-(C_{6~10}アリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロアリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C_{1~4}ハロアルコキシ、C_{1~4}ハロアルキル、-(L_n)-NO₂、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、-(L_n)-CF₃、-CO₂R'、-CO₂H、-COR'、-COH、-OC(O)R'、-C(O)NHR'、C(O)N(R')₂、-NHC(O)R'またはNR'C(O)R'から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のJ^U基または異なる置換基上にある2個のJ^U基と、それぞれのJ^U基が結合する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し：

J^Yは、それぞれ独立して、ハロゲン、L、-(L_n)-R'、-(L_n)-N(R',
)₂、-(L_n)-SR'、-(L_n)-OR'、-(L_n)-(C_{3~10}の脂環式環)
)、-(L_n)-(C_{6~10}アリール)、-(L_n)-(5~10員のヘテロアリール)
)、-(L_n)-(5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C_{1~4}ハロアルコキシ、
 C_{1~4}ハロアルキル、-(L_n)-NO₂、-(L_n)-CN、-(L_n)-OH、
 -(L_n)-CF₃、-CO₂R'、-CO₂H、-COR'、-COH、-OC(O)R'
 、-C(O)NHR'、C(O)N(R')₂、NHC(O)OH、NR'C(O)OH、
 NHC(O)H、NR'C(O)H、NHC(O)OR'、NR'C(O)OR'、
 NHC(O)R'またはNR'C(O)R'から選択されるか；または、同じ置換基上に
 ある2個のJ^Y基または異なる置換基上にある2個のJ^Y基と、それぞれのJ^Y基が結合
 する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

Lは、それぞれ独立して、C_{1~6}脂肪族であり、3個までのメチレン単位が、-NH-、-NR^L-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR^L-、-NC(=N-CN)N、-NHCO-、-NR^LCO-、-NHC(O)O-、-NR^LC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR^L-、-NHSO₂-、-NR^LSO₂-、-NHC(O)NH-、-N

$R^L C(O)NH -$ 、 $-NHC(O)NR^L -$ 、 $-NR^L C(O)NR^L -$ 、 $-OC(O)NH -$ 、 $-OC(O)NR^L -$ 、 $-NHSO_2NH -$ 、 $-NR^L SO_2NH -$ 、 $-NHSO_2NR^L -$ 、 $-NR^L SO_2NR^L -$ 、 $-SO -$ または $-SO_2 -$ と置き換わっており；

n は、それぞれ独立して、0または1であり；

R' は、それぞれ独立して、Hまたは C_{1-6} 脂肪族であるか；または、2個の R' 基と、これらが結合する原子とで、場合により、3~6員の脂環式環またはヘテロシクリルを形成し、上記脂肪族、脂環式環またはヘテロシクリルは、場合により、 R^* 、 $-OR^*$ 、 $-SR^*$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-COR^*$ 、 $OCOR^*$ 、 $NHCOR^*$ で置換されており、 R^* は、Hまたは C_{1-6} 脂肪族であり；

R^L は、 C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} の脂環式環、 C_{6-10} アリール、5~10員のヘテロアリールまたは5~10員のヘテロシクリルから選択されるか；または、同じ置換基上にある2個の R^L 基または異なる置換基上にある2個の R^L 基と、それぞれの R^L 基が結合する原子とで、3~8員のヘテロシクリルを形成し；

X^1 は、Nまたは CH または CF であり；

X^2 は、Nまたは CR^{10} であり；

R^{10} は、 $-(T)_b - R^{11}$ であり、 R^{10} は、場合により、1~8個の $J^{R^{10}}$ で置換されているか；

または R^4 および R^{10} と、 R^4 および R^{10} のそれぞれが結合する原子とで、3~8員の炭素環または5~8員の複素環を形成するか、または5~6員のアリールまたはヘテロアリール環を形成し、上記環は、場合により、1~4個の J^Z で置換されており；

T は、 C_{1-6} 脂肪族であり、2個までのメチレン単位が、場合により、独立して G^T と置き換わっており、 T は、場合により、1~4個の J^T で置換されており；

G^T は、 $-NH -$ 、 $-NR^9 -$ 、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-CO_2 -$ 、 $-OC(O) -$ 、 $-C(O)CO -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-C(O)NH -$ 、 $-C(O)NR^9 -$ 、 $-NC(=N-CN)N -$ 、 $-NHC(O) -$ 、 $-NR^9CO -$ 、 $-NHC(O)O -$ 、 $-NR^9C(O)O -$ 、 $-SO_2NH -$ 、 $-SO_2NR^9 -$ 、 $-NHSO_2 -$ 、 $-NR^9SO_2 -$ 、 $-NHC(O)NH -$ 、 $-NHC(O)NR^9 -$ 、 $-NR^9C(O)N -$ 、 $-OC(O)NH -$ 、 $-OC(O)NR^9 -$ 、 $-NHSO_2NH -$ 、 $-NR^9SO_2NH -$ 、 $-NHSO_2NR^9 -$ 、 $-NR^9SO_2NR^9 -$ 、 $-SO -$ または $-SO_2 -$ であり；

b は、0または1であり；

R^{11} は、H、ハロゲン、 CN 、 NO_2 であるか、または C_{1-6} 脂肪族、 C_{3-10} の脂環式環、 C_{6-10} アリール、5~10員のヘテロアリール、または5~10員のヘテロシクリルから選択される基であり、上記基は、1~8個の $J^{R^{11}}$ で場合により置換されており；

J^T は、それぞれ独立して、ハロゲン、 L 、 $-(L_n) - R'$ 、 $-(L_n) - N(R')$ 、 $-(L_n) - SR'$ 、 $-(L_n) - OR'$ 、 $-(L_n) - (C_{3-10}$ の脂環式環 $)$ 、 $-(L_n) - (C_{6-10}$ アリール $)$ 、 $-(L_n) - (5-10員のヘテロアリール)$ 、 $-(L_n) - (5-10員のヘテロシクリル)$ 、オキソ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-(L_n) - NO_2$ 、 $-(L_n) - CN$ 、 $-(L_n) - OH$ 、 $-(L_n) - CF_3$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR'$ 、 $-COH$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)NHR'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $NHC(O)OH$ 、 $NR'C(O)OR'$ 、 $NHC(O)R'$ または $NR'C(O)R'$ から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個の J^T 基または異なる置換基上にある2個の J^T 基と、それぞれの J^T 基が結合する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

$J^{R^{10}}$ は、それぞれ独立して、ハロゲン、 L 、 $-(L_n) - R'$ 、 $-(L_n) - N(R')$ 、 $-(L_n) - SR'$ 、 $-(L_n) - OR'$ 、 $-(L_n) - (C_{3-10}$ の脂環式環 $)$ 、 $-(L_n) - (C_{6-10}$ アリール $)$ 、 $-(L_n) - (5-10員のヘテロアリ$

ール)、- (L_n) - (5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C_{1~4}ハロアルコキシ、C_{1~4}ハロアルキル、- (L_n) - NO₂、- (L_n) - CN、- (L_n) - OH、- (L_n) - CF₃、- CO₂R'、- CO₂H、- COR'、- COH、- OC(O)R'、- C(O)NHR'、C(O)N(R')₂、NHC(O)OH、NR'C(O)OH、NHC(O)H、NR'C(O)H、NHC(O)OR'、NR'C(O)OR'、NHC(O)R'またはNR'C(O)R'から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のJ^{R11}基または異なる置換基上にある2個のJ^{R11}基と、それぞれのJ^{R11}基が結合する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

J^{R11}は、それぞれ独立して、ハロゲン、L、- (L_n) - R'、- (L_n) - N(R')₂、- (L_n) - SR'、- (L_n) - OR'、- (L_n) - (C_{3~10}の脂環式環)、- (L_n) - (C_{6~10}アリール)、- (L_n) - (5~10員のヘテロアリール)、- (L_n) - (5~10員のヘテロシクリル)、オキソ、C_{1~4}ハロアルコキシ、C_{1~4}ハロアルキル、- (L_n) - NO₂、- (L_n) - CN、- (L_n) - OH、- (L_n) - CF₃、- CO₂R'、- CO₂H、- COR'、- COH、- OC(O)R'、- C(O)NHR'、C(O)N(R')₂、NHC(O)OH、NR'C(O)OH、NHC(O)H、NR'C(O)H、NHC(O)OR'、NR'C(O)OR'、NHC(O)R'またはNR'C(O)R'から選択されるか；または、同じ置換基上にある2個のJ^{R11}基または異なる置換基上にある2個のJ^{R11}基と、それぞれのJ^{R11}基が結合する原子とで、5~7員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成し；

Qは、- O -、- S -、- S(O) -、- S(O)₂ -、- N(R⁵) -、C=OまたはCF₂であり；

R⁵は、H、CF₃、C_{1~4}脂肪族、シクロプロピル、OCH₃、C(O)NH₂、C(O)CH₃であるか；

またはR⁵およびR¹⁰と、R⁵およびR¹⁰のそれぞれが結合する原子と、任意の介在原子とで、5~7員の複素環または5~6員のヘテロアリール環を形成し、上記環は、場合により、1~4個のJ^Zで置換されており；

R⁶は、- (V)_q - Zであり；

Vは、C_{1~2}脂肪族であり、1個までのメチレン単位が、場合により、独立してG^Vと置き換わっており、Vは、場合により、1~3個のJ^Vで置換されており；

G^Vは、- NH -、- NR¹³ -、- O -、- S -、- CO₂ -、- OC(O) -、- C(O)CO -、- C(O) -、- C(O)NH -、- C(O)NR¹³ -、- NC(=N - CN)N -、- NHC(O) -、- NR¹³CO -、- NHC(O)O -、- NR¹³C(O)O -、- SO₂NH -、- SO₂NR¹³ -、- NHSO₂ -、- NR¹³SO₂ -、- NHC(O)NH -、- NR¹³C(O)NH -、- NHC(O)NR¹³ -、- NR¹³C(O)NR¹³ -、- OC(O)NH -、- OC(O)NR¹³ -、- NHSO₂NH -、- NR¹³SO₂NH -、- NHSO₂NR¹³ -、- NR¹³SO₂NR¹³ -、- SO - または - SO₂ - であり；

R¹³は、C_{1~4}脂肪族であり、上記脂肪族は、場合により、ハロゲン、- OH、- SH、- NO₂、- CF₃、- CN、- CO₂H、- COH、OCOH、CONH₂、NHC(O)OHまたはNHC(OO)Hで置換されており；

qは、0または1であり；

Zは、H、ハロゲン、CN、NO₂であるか、またはC_{1~6}脂肪族、C_{3~6}の脂環式環、フェニル、5~6員のヘテロアリール、または3~6員のヘテロシクリルから選択される基であり、上記基は、1~4個のJ^Zで場合により置換されており；

J^Vは、それぞれ独立して、非置換のC_{1~4}脂肪族、ハロゲン、- OR²⁷、- SR²⁷、- NO₂、N(R²⁷)₂、- CF₃、- CN、- CO₂R²⁷、- COR²⁷、OCOR²⁷、CON(R²⁷)₂、NR²⁷COR²⁷またはNR²⁷COOR²⁷から選択され；

R^{2-7} は、H であるか、または非置換の C_{1-4} 脂肪族であるか、または 2 個の R^{2-7} と、これらが結合する原子とで、4 個までのフッ素原子で置換された 3 ~ 6 員の脂環式環を形成し；

J^Z は、それぞれ独立して、非置換の C_{1-4} 脂肪族、ハロゲン、-OR²⁻⁷、-SR²⁻⁷、-NO₂、N(R²⁻⁷)₂、-CF₃、-CN、-CO₂R²⁻⁷、-COR²⁻⁷、OCOR²⁻⁷、CON(R²⁻⁷)₂、NR²⁻⁷COR²⁻⁷ または NR²⁻⁷COOR²⁻⁷ から選択されるか；または、同じ置換基上にある 2 個の J^Z 基または異なる置換基上にある 2 個の J^Z 基と、それぞれの J^Z 基が結合する原子とで、5 ~ 7 員の飽和環、不飽和環または部分的に飽和な環を形成するか；

または R^5 および R^6 と、 R^5 および R^6 のそれぞれが結合する原子とで、3 ~ 7 員の複素環または 5 員のヘテロアリール環を形成し、上記環は、場合により、1 ~ 4 個の J^Z で置換されているか；

または、 R^6 および R^7 と、 R^6 および R^7 が結合する原子とで、3 ~ 5 員の炭素環または複素環を形成し、上記環は、場合により、1 ~ 4 個の J^Z で置換されているか、または R^6 および R^7 と、 R^6 および R^7 が結合する原子とで、カルボニル基を形成するか；

または、 R^6 および R^8 と、 R^6 および R^8 のそれぞれが結合する原子と、任意の介在原子とで、4 ~ 7 員の炭素環、4 ~ 7 員の複素環、または 5 ~ 6 員のアリール環またはヘテロアリール環を形成し、上記環は、場合により、1 ~ 4 個の J^Z で置換されているか；

または、 R^5 および R^8 と、 R^5 および R^8 のそれぞれが結合する原子と、任意の介在原子とで、4 ~ 7 員の複素環または 5 ~ 6 員のヘテロアリール環を形成し、上記環は、場合により、1 ~ 4 個の J^Z で置換されており；

R^7 は、H であるか、または 1 ~ 3 個の J^{R^7} で場合により置換された C_{1-2} アルキルであり；

J^{R^7} は、それぞれ独立して、F、CH₃、OH、OCH₃、C(O)OH、C(O)OCH₃、CONH₂、CONHCH₃、CON(CH₃)₂ または CN から選択され；

環 A は、フェニル、または窒素、酸素もしくは硫黄から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の单環式または 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環であり；

R^8 は、ハロゲン、CN、NO₂、R、OR、SR、N(R)₂、C(O)R、C(O)N(R)₂、NRC(O)R、C(O)OR、OC(O)R、C(O)COR、NC(=N-CN)NR、NRC(O)OR、SO₂NR、NRSO₂R、NRC(O)N(R)₂、OC(O)N(R)₂、NRSO₂N(R)₂、SOR または SO₂R であり；

R は、それぞれ独立して、H または C_{1-4} 脂肪族から選択され、R は、場合により、F、OCH₂CH₃、OCH₃、OH、NO₂、NH₂、SCH₂CH₃、SCH₃、NHCH₂CH₃、NHCH₃、N(CH₂CH₃)₂、N(CH₃)₂、CN、または非置換の C_{1-4} 脂肪族から選択される 1 ~ 4 個の基で置換されており；

d は、0、1、2、3 または 4 である、

化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

(項目 2)

R^2 が H である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

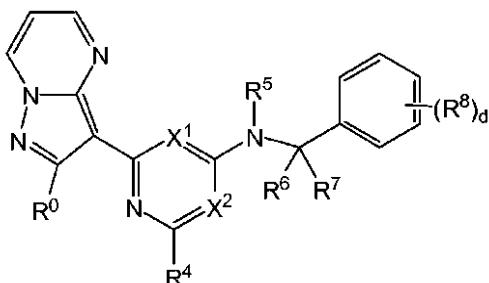
R^3 が、H、ハロゲン、 R^1 、OR¹ または SR¹、CN または N(R¹)₂ である、項目 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4)

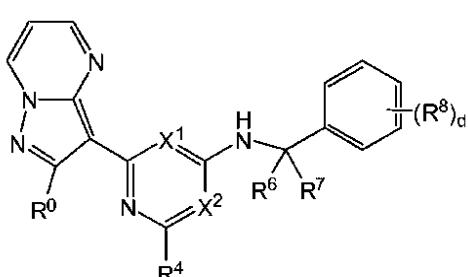
R^1 が、H または C_{1-3} 脂肪族であり、これらが、1 ~ 6 個の F で場合により置換されている、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

R^3 が、H、F、Cl、CN であるか、または CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₃CH(CH₃)₂、シクロプロピル、OCH₃、OCH₂CH₃、SCH₃ または SCH₂CH₃ から選択される基であり、該基が、1 ~ 6 個の F で場合により置換されている、項目 3 に記載の化合物。

(項目6)R²およびR³が両方ともHである、項目5に記載の化合物。(項目7)Qが-N(R⁵)-である、項目1に記載の化合物。(項目8)環Aがフェニルである、項目1～7のいずれか1項に記載の化合物。(項目9)上記化合物が、式II【化62】

II.

を有する、項目8に記載の化合物。(項目10)X²がNまたはC R^{1～0}であり、R^{1～0}が、H、ハロゲンであるか、または1～4個のOH、SH、ハロゲン、CF₃、NO₂、C(O)OH、C(O)H、CONH₂、NHC(O)OHまたはCNで場合により置換されたC_{1～4}脂肪族基である、項目1～9のいずれか1項に記載の化合物。(項目11)X²が、N、CH、CFであるか、または1～3個のハロゲンで場合により置換されたC(C_{1～2}脂肪族)である、項目10に記載の化合物。(項目12)X²が、N、CHまたはCFである、項目11に記載の化合物。(項目13)R⁵が、H、-CH₃、-CH₂CH₃、イソプロピルまたはシクロプロピルである、項目1～12のいずれか1項に記載の化合物。(項目14)R⁵がHである、項目13に記載の化合物。(項目15)上記化合物が、式III【化63】

III

を有する、項目14に記載の化合物。(項目16)

d が 0 である、項目 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 17)

d が、1、2 または 3 であり、R⁸ が、ハロゲン、CN、NH₂、NO₂、CF₃、C₁~₄ 脂肪族、シクロプロピル、NH(C₁~₄ 脂肪族)、N(C₁~₄ 脂肪族)₂、OH、O(C₁~₄ 脂肪族)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁~₄ 脂肪族)、-C(O)C₁~₄ 脂肪族、-C(O)H、-NHC(O)C₁~₄ 脂肪族、-NHC(O)H、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~₄ 脂肪族)、-NHC(O)OH、-NHC(O)O(C₁~₄ 脂肪族) であり、R⁸ が、1~3 個の F、-OC₁~₂ 脂肪族、-OCF₃ または C₁~₂ 脂肪族で場合により置換されている、項目 1~15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 18)

d が、1 または 2 であり、R⁸ が、ハロゲン、CN、メチル、エチル、メトキシまたはエトキシであり、R⁸ が、1~3 個の F で場合により置換されている、項目 17 に記載の化合物。

(項目 19)

R⁶ が、H、C₁~₄ 脂肪族、(C₁~₄ 脂肪族)C(O)NR₂、(C₁~₄ 脂肪族)C(O)NH₂、(C₁~₄ 脂肪族)C(O)NHR、(C₁~₄ 脂肪族)OR、(C₁~₄ 脂肪族)OH、(C₁~₄ 脂肪族)CO₂R または (C₁~₄ 脂肪族)NR₂ から選択され、R⁶ は、それぞれ、1~3 個のフッ素で場合により置換され得る、項目 1~18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 20)

R⁷ が H である、項目 19 に記載の化合物。

(項目 21)

R⁶ および R⁷ と、R⁶ および R⁷ が結合する原子とで、3~5 員の炭素環を形成し、該環が、場合により、1~4 個の J² で置換されているか、または、R⁶ および R⁷ と、R⁶ および R⁷ が結合する原子とで、カルボニル基を形成する、項目 1~20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 22)

R⁶ および R⁷ と、R⁶ および R⁷ が結合する原子とで、非置換の 3~5 員の炭素環またはカルボニル基を形成する、項目 21 に記載の化合物。

(項目 23)

R⁴ が、H、CN、OH、NH₂、C₁~₄ 脂肪族、C₃~₆ シクロアルキル、5~6 員のヘテロシクリル、O(C₁~₆ 脂肪族)、S(C₁~₆ 脂肪族)、NH(C₁~₆ 脂肪族)、NHC(O)(C₁~₆ 脂肪族)、NHSO₂(C₁~₆ 脂肪族)、O(5~10 員のヘテロシクリル)、S(5~10 員のヘテロシクリル)、NH(5~10 員のヘテロシクリル)、5~6 員のヘテロアリールまたはフェニルであり、該基が、場合により、1~4 個の J^Y で置換されている、項目 1~22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 24)

R⁶ および R⁸ と、R⁶ および R⁸ が結合する原子と、任意の介在原子とで、3~8 員の炭素環、5~8 員の複素環、または 5~6 員のアリール環またはヘテロアリール環を形成し、該環が、場合により、1~4 個の J² で置換されている、項目 1~23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

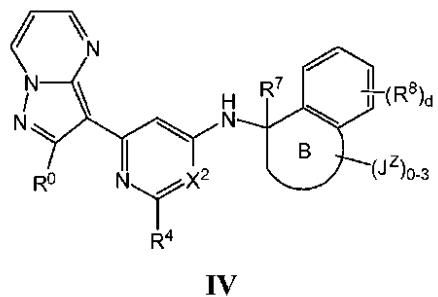
(項目 25)

X¹ が CH であり、X² が N である、項目 1~24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 26)

上記化合物が、式 I V

【化 6 4】



を有し、環 B が、5～8員の炭素環、5～8員の複素環、または5～6員のアリール環またはヘテロアリール環である、項目 2 4 に記載の化合物。

(項目 2 7)

環 B が、1～3個の J^Z で場合により置換された5員または6員の炭素環または複素環である、項目 2 6 に記載の化合物。

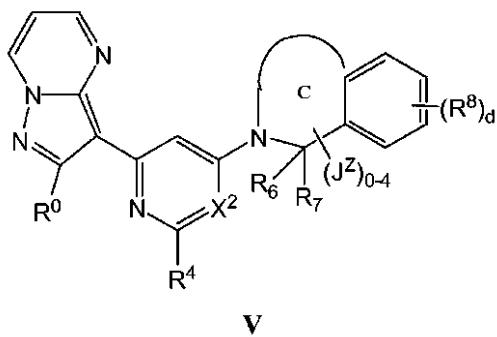
(項目 2 8)

R^5 および R^8 と、R^5 および R^8 のそれぞれが結合する原子と、介在原子とで、5～8員の複素環または5～6員のヘテロアリールを形成し、該環が、場合により、1～4個の J^Z で置換されている、項目 1～2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 9)

上記化合物が、式 V

【化 6 5】



を有し、環 C が、5～8員の複素環または5員のヘテロアリール環である、項目 2 8 に記載の化合物。

(項目 3 0)

環 C が、非置換の5員または6員の複素環である、項目 2 9 に記載の化合物。

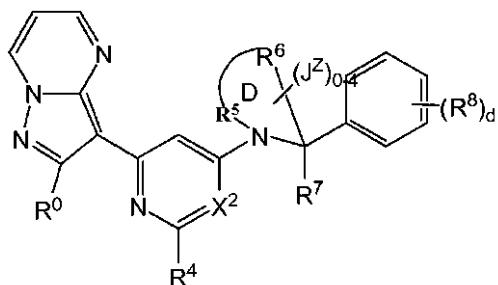
(項目 3 1)

R^6 および R^5 と、R^6 および R^5 のそれぞれが結合する原子と、介在原子とで、3～8員の複素環または5員のヘテロアリール環を形成し、該環が、場合により、1～4個の J^Z で置換されている、項目 1～2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 2)

上記化合物が、式 V I

【化66】



VI,

を有し、環Dが、3～8員のヘテロシクリルまたは5員のヘテロアリール環である、項目31に記載の化合物。

(項目33)

X²がNである、項目25～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目34)

R⁰がNH₂である、項目1～32のいずれか1項に記載の化合物。

(項目35)

環Dが、非置換の5員または6員の複素環である、項目32に記載の化合物。

(項目36)

表Iから選択される、項目1に記載の化合物。

(項目37)

項目1～36のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容されるキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含む、医薬組成物。

(項目38)

抗炎症薬、免疫調整薬または免疫抑制薬、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、骨の破壊性障害を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、腎疾患を処置するための薬剤、貧血を処置するための薬剤、心血管疾患を処置するための薬剤、抗生素質、抗ウイルス薬、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、または免疫欠損障害を処置するための薬剤から選択される治療薬をさらに含む、項目37に記載の組成物。

(項目39)

生物学的なサンプルにおいて、JAK2キナーゼの活性を阻害する方法であって、該生物学的なサンプルと、項目1～36のいずれか1項に記載の化合物、または項目37または38に記載の組成物とを接触させる工程を含む、方法。

(項目40)

患者においてJAK2キナーゼの活性を阻害する方法であって、項目1～36のいずれか1項に記載の化合物、または項目37もしくは38に記載の組成物を該患者に投与する工程を含む、方法。

(項目41)

骨髄増殖性障害を処置するか、または骨髄増殖性障害の重篤度を軽減する方法であって、それを必要とする患者に項目1～36のいずれか1項に記載の化合物を含む組成物を投与することを含む、方法。

(項目42)

真性赤血球増加症、本態性血小板血症、慢性特発性骨髄線維症、骨髄線維症を伴う骨髄様化生、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病、好酸球增多症候群、全身性肥満細胞疾患または異型CMLまたは若年性骨髄単球性白血病から選択される疾患または状態を処置するか、またはその重篤度を軽減する方法であって、それを必要とする患者に項目1～36のいずれか1項に記載の化合物を含む組成物を投与す

ることを含む、方法。

(項目43)

項目38に記載のさらなる治療薬を上記患者に投与する工程をさらに含み、上記さらなる治療薬が、単一の投薬形態として上記組成物とともに投与されるか、または複数の投薬形態の一部分として、該組成物とは別個に投与され、該さらなる治療薬が、処置される上記疾患に適したものである、項目42に記載の方法。

(項目44)

さらなる処置を上記患者に施す工程をさらに含み、該さらなる処置を、本発明の化合物または組成物を投与する前、本発明の化合物または組成物の投与と連続して、または本発明の化合物または組成物を投与した後に施すことができる、項目43または44のいずれか1項に記載の方法。

(項目45)

上記さらなる処置が、放射線治療、瀉血、血小板アフェレーシス、白血球搬出、血漿搬出、静脈栄養法、赤血球または血小板の輸血、同種異系骨髄移植または自家骨髄移植、自家幹細胞移植または同種異系幹細胞移植、脾臓摘出、全身照射法または透析から選択される、項目44に記載の方法。

本発明の化合物、その医薬的に許容され得る組成物が、プロテインキナーゼ（特に、JAK2）の選択的な阻害剤として有効であることがわかった。このような化合物は、一般式I