

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-522125

(P2006-522125A)

(43) 公表日 平成18年9月28日(2006.9.28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 417/04 (2006.01)	C07D 417/04 CSP	4C063
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506	4C084
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14	4C086
A61K 31/5377 (2006.01)	A61K 31/5377	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-509290 (P2006-509290)
 (86) (22) 出願日 平成16年3月25日 (2004.3.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年11月9日 (2005.11.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/009166
 (87) 国際公開番号 W02004/087699
 (87) 国際公開日 平成16年10月14日 (2004.10.14)
 (31) 優先権主張番号 60/457,468
 (32) 優先日 平成15年3月25日 (2003.3.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

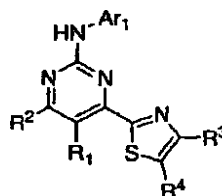
(71) 出願人 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼのインヒビターとして有用なチアゾール

(57) 【要約】

本発明は、プロテインキナーゼ阻害物質として有用な化合物に関する。さらに、本発明は前記化合物を含む、薬学的に受容可能な組成物およびその組成物を各種疾病、状態または障害の治療に使用する方法も提供する。前記化合物は一般式 I で表されるか、それらの薬学的に受容可能な塩である (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Ar^1 は本文中に記載の定義に従う)。さらに、1つの実施形態において、抗炎症薬、抗増殖薬、免疫調整薬または免疫抑制薬、または免疫不全障害を処置するための薬物から選択される治療薬を追加的に含む。



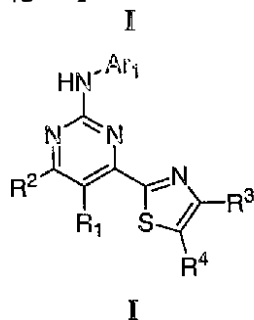
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I)

【化 1】



10

(式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、R、ハロゲン、CN、 NO_2 、またはTRであるか、または R^1 および R^2 は、一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5または6員環を形成し、

Tは、任意に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキリデン鎖であり、Tの最大2個のメチレン単位は任意に、かつ独立に、O、N(R)、C(O)、S、SO、または SO_2 によって置換され、

20

Ar^1 は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~5個有する、単環式5~6員環または二環式8~10員環から選択されるアリール基か；窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和または部分不飽和3~8員環か；または、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~5個有する、飽和、部分不飽和、または全不飽和二環式8~10員環系から選択される任意に置換された環であって、 Ar^1 は、一個以上の炭素の位置が0~5個存在する-Q-R⁵で任意に置換され、そして置換可能な一個以上の窒素原子の位置が-R⁶（ここで、存在するR⁶は、それぞれ独立に、R'-COR'、CO₂(C₁₋₆脂肪族基)、-CON(R')₂、-SO₂N(R')₂、または-SO₂R'である)で任意に置換され、

30

R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、Z-R⁷であるか、あるいは R^3 および R^4 は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換される飽和、部分不飽和、または全不飽和3~8員環を形成し、該環は、独立して存在する0~5個のY-R⁸で任意に置換され、

存在するQ、ZおよびYは、それぞれ独立に、結合であるか、または任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキリデン鎖であり、かつQの最大2個までの非隣接メチレン単位が、CO、CO₂、COCO、CONR、OCNR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S、またはNRで任意に置換され、

40

存在するR⁵、R⁷、およびR⁸は、それぞれ独立に、R'、ハロゲン、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、PO(OR')₂、C(O)C(O)R'、またはC(O)CH₂C(O)R'であり、そして、

存在するRは、それぞれ独立に、水素または選択的に置換された C_{1-6} 脂肪族基であるか；存在するR'は、それぞれ独立に、水素または C_{1-8} 脂肪族基、 C_{6-10} アリール環、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または3~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、任意に選択的に置換された基であるか；あるい

50

は2つのR、Rが一緒になって、あるいはRとR'が一緒になって、あるいは2つのR'が一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和3～8員環を形成し、

ただし、

i) R³ および R⁴ は、同時には水素ではなく、そして

ii) R³ および R⁴ がともにメチル基であるか、R³ がメチル基で、R⁴ が(C₂H₅)₂OH基の場合、Ar¹ は3, 4, 5-トリメトキシフェニルではない)で表される化合物、または薬学的に受容可能なそれらの塩。

【請求項2】

Ar¹ が、

(a) フェニル環、インダニル環、またはナフチル環か、

(b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を1～3個有するヘテロ環式5～6員環か、または

(c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリール5～6員環または二環式ヘテロアリール9～10員環から選択される、任意に置換された環である、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

Ar¹ が、

(a) フェニル環か、

(b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を1～3個有するヘテロ環式5～6員環か、または

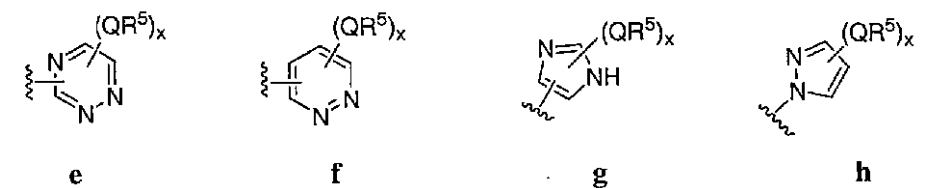
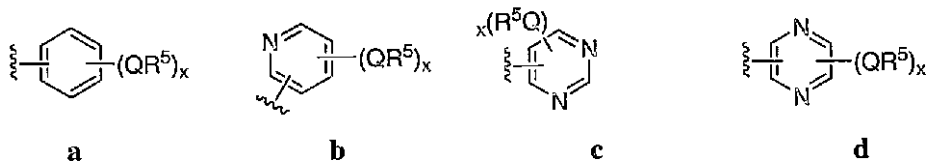
(c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を1～3個有する単環式ヘテロアリール5～6員環から選択される、任意に置換された環である、請求項1に記載の化合物。

20

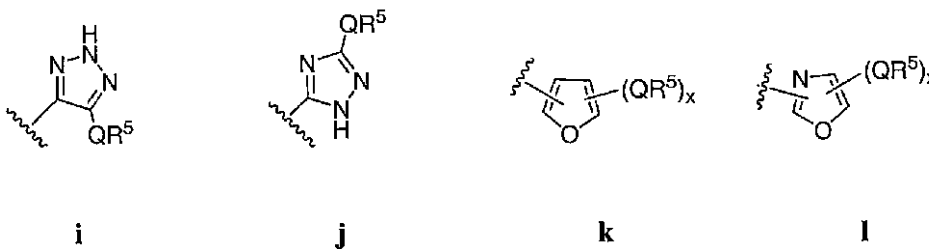
【請求項4】

Ar¹ が、下記構造式 a～b b (式中、xは0～5)のいずれか一つから選択される、請求項1に記載の化合物。

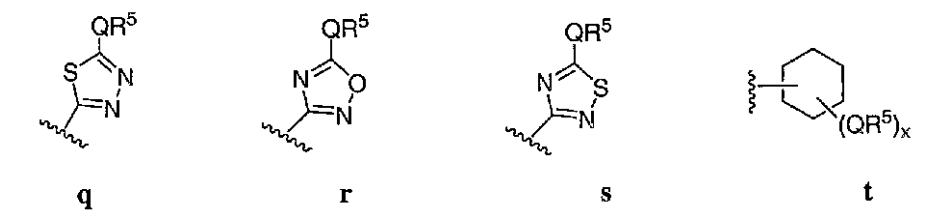
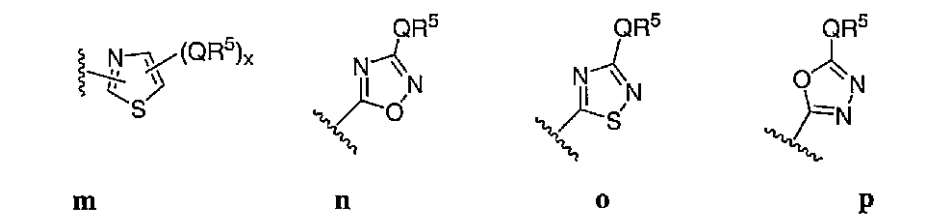
【化 2】



10

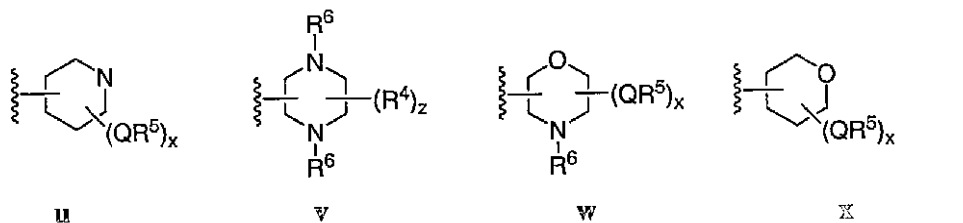


20

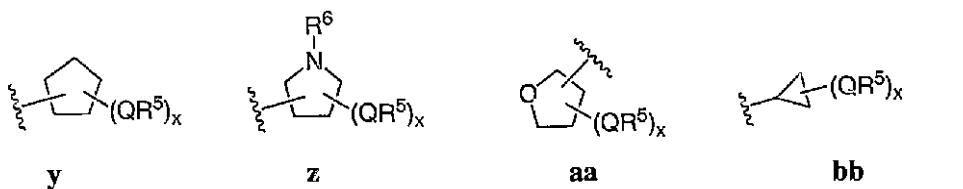


30

【化 3】



40



【請求項 5】

50

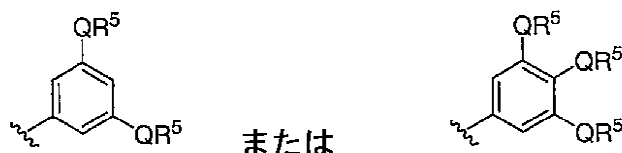
Ar^1 が、任意に置換されたフェニル基、ピリジニル基、またはピリジル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

Ar^1 が、フェニル基であって、2 個 ($x = 2$) または 3 個 ($x = 3$) 存在する $Q - R^5$ (式中、存在する QR^5 は、それぞれ独立に、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 $CH_2 CN$ 、 CN 、 $CH_2 CO_2 R'$ 、 $CO_2 R'$ 、 $CH_2 COR'$ 、 COR' 、 R' 、 $CH_2 NO_2$ 、 NO_2 、 $CH_2 OR'$ 、 OR' 、 $CH_2 SR'$ 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2 SO_2 N(R')_2$ 、 $SO_2 N(R')_2$ 、 $CH_2 N(R')_2$ 、 $N(R')_2$ 、 $NHCOR'$ 、 $CH_2 NHCOR'$ 、 $CH_2 PO(OR')_2$ 、 $PO(OR')_2$ である) で置換され、 Ar^1 が下記構造式

10

【化 4】



の一つである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

Q が、独立に、結合であるか、または任意に置換された $C_1 - C_4$ アルキリデン鎖であり、 Q の最大 2 個までの非隣接メチレン単位が、 CO 、 CO_2 、 $CONR$ 、 $OCOR$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $SO_2 NR$ 、 O 、 S 、または NR で任意に置換され、存在する R^5 が、それぞれ独立に、 R' 、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 OR' 、 SR' 、 $N(R')_2$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')_2$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')_2$ 、 $OC(O)N(R')_2$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')_2$ 、 $PO(OR')_2$ 、 $C(O)C(O)R'$ 、または $C(O)CH_2C(O)R'$ から選択され、そして x が 0、1、2、または 3 である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 8】

Ar^1 上の置換基 $Q - R^5$ が、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 $CH_2 CN$ 、 CN 、 $CH_2 CO_2 R'$ 、 $CO_2 R'$ 、 $CH_2 COR'$ 、 COR' 、 R' 、 $CH_2 NO_2$ 、 NO_2 、 $CH_2 OR'$ 、 OR' 、 $CH_2 SR'$ 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2 SO_2 N(R')_2$ 、 $SO_2 N(R')_2$ 、 $CH_2 N(R')_2$ 、 $N(R')_2$ 、 $NHCOR'$ 、 $CH_2 NHCOR'$ 、 $CH_2 PO(OR')_2$ 、 $PO(OR')_2$ であるか、あるいは隣接する 2 つの $Q - R^5$ が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 ~ 8 員環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 9】

Ar^1 上の置換基 $Q - R^5$ が、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、 $COCH_3$ 、 $CO_2 CH_3$ 、 $C_1 - 4$ アルキル、 NH_2 、 $CH_2 NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $CH_2 NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 $CH_2 N(Me)_2$ 、 $N(Et)_2$ 、 $CH_2 N(Et)_2$ 、 $NH(フェニル)$ 、 $CO(C_1 - 4$ アルキル)、 $CH_2 CO(C_1 - 4$ アルキル)、 $NHCO(C_1 - 4$ アルキル)、 $CH_2 NHCO(C_1 - 4$ アルキル)、 CN 、 $CH_2 CN$ 、 OH 、 $C_1 - 4$ アルコキシ、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、 CF_3 、 $SO_2 NH_2$ 、 $SO_2 NHMe$ 、任意に置換された $SO_2(フェニル)$ 、 $SO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CH_2 PO(OR')_2$ であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環または 6 員環から選択される、任意に置換された基である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

50

構造式 I の R^1 および R^2 が、それぞれ独立に、水素、 $N(R)_2$ 、 SR 、 OR 、または TR であるか、あるいは R^1 および R^2 が、一緒になって、 N 、 O 、または S から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 2 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^1 および R^2 が、それぞれ独立に、水素、 OH 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 NH_2 、または CH_2NH_2 であるか、または R^1 および R^2 が、一緒になって、任意に置換された縮合ピロリル環、ピラゾリル環、またはイミダゾリル環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^3 および R^4 が、それぞれ独立に、 $Z-R^7$ であり、 Z が、任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖であり、 Z の一つのメチレン単位が、任意に、 O 、 NR 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $CONR$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ で置換され、そして R^7 が、ハロゲン、 CN 、 $N(R')$ 、 $NHCOR'$ 、または R' から選択されるか、あるいは R^3 および R^4 が、一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環または 6 員環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 3】

R^3 および R^4 が、それぞれ独立に、水素、 CN 、ハロゲン、 OH 、 SH 、 NH_2 、 CO_2H 、 COH 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 NO_2 、 $(CH_2)_nNRR^7$ (式中、 R および R^7 は、それらと結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 3 ~ 8 員環を形成する) であるか、あるいは R^3 および R^4 が、それらと結合する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環または 6 員環を形成し、 n が、0、1、2、3、4、または 5 である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 1 4】

R^3 または R^4 の一方が水素、そして R^3 または R^4 の他方が $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nC(O)NRR^7$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ (式中、 R^7 は水素、 $(CH_2)_mN(R')$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 3 ~ 8 員環を形成する) である、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 1 5】

R^3 が水素である、請求項 1 4 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^4 が水素である、請求項 1 4 に記載の化合物。

40

【請求項 1 7】

R^3 および R^4 が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環または 6 員環を形成し、前記環が、0、1、2、3、4、または 5 個存在する $Y-R^8$ で任意に置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

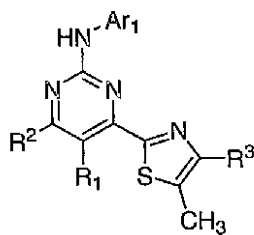
存在する $Y-R^8$ が、それぞれ独立に、メチル、エチル、 t -ブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、オキソ、 CF_3 、 OMe 、 OEt 、 CN 、 SO_2Me 、 SO_2NH_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 SMe 、 SEt 、 OH 、 $C(O)Me$ 、 NO_2 、または CH_2OH である、請求項 1 7 に記載の化合物。

50

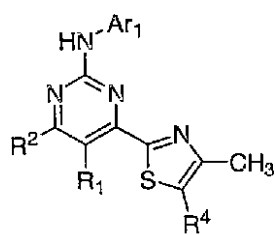
【請求項 19】

構造式 I - A - i、I - A - ii、I - B - i、I - B - ii、I - C - i、I - C - ii、I - D - i、または I - E - i (式中、q は 0 ~ 5 である) の一つを有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 5】

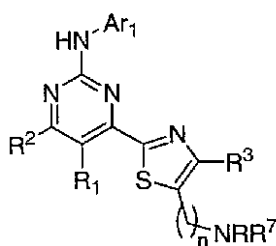


I-A-i

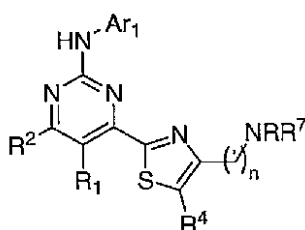


I-A-ii

10

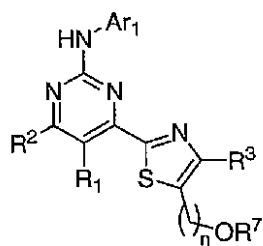


I-B-i

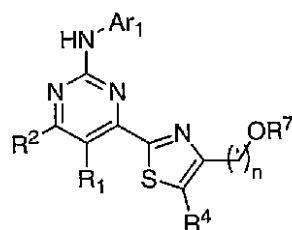


I-B-ii

20



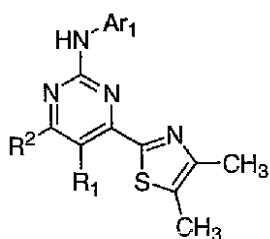
I-C-i



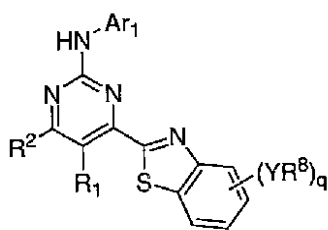
I-C-ii

30

【化 6】



I-D-i



I-E-i

40

【請求項 20】

Ar¹ が、

(a) フェニル環、インダニル環、またはナフチル環が、

(b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有するヘテロ

50

環式 5 ~ 6 員環か、または

(c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環式ヘテロアリール 5 ~ 6 員環または二環式ヘテロアリール 9 ~ 10 員環である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

Ar^1 が、

(a) フェニル環か、

(b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有するヘテロ環式 5 ~ 6 員環か、または

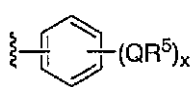
(c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環式ヘテロアリール 5 ~ 6 員環である、請求項 19 に記載の化合物。

10

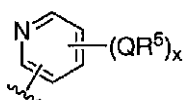
【請求項 22】

Ar^1 が、下記構造式 a ~ b b (式中、Q および R^5 は、上で包括的に定義され、かつ本明細書のサブセットとして定義されとおりであり、x は 0 ~ 5 である) のいずれか一つである、請求項 19 に記載の化合物。

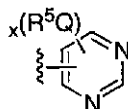
【化 7】



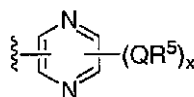
a



b

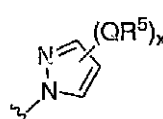
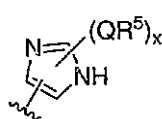
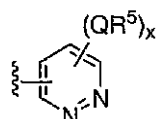
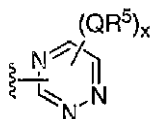


c

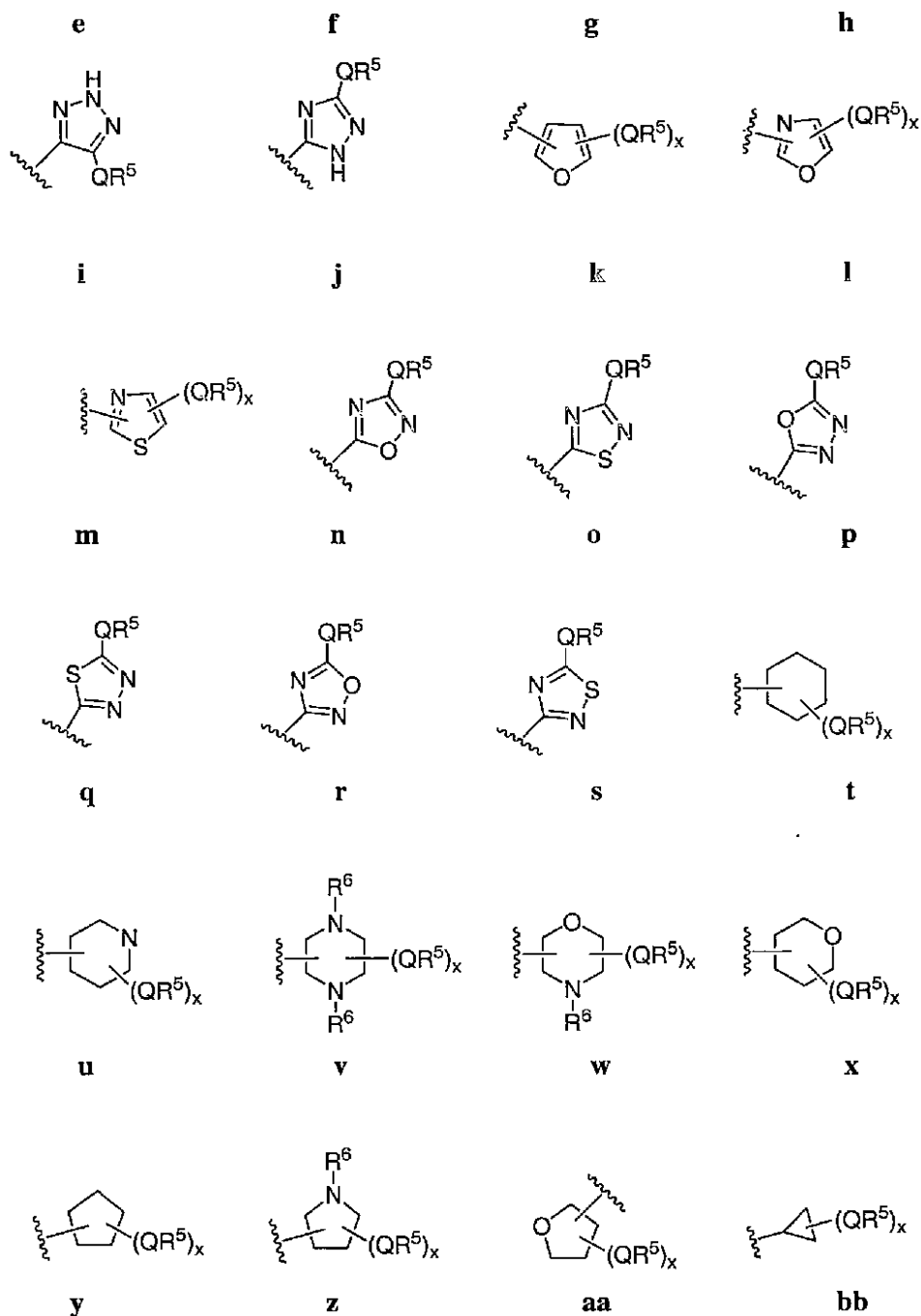


d

20



【化 8】



10

20

30

40

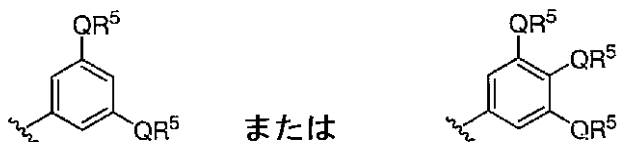
【請求項 23】

Ar¹ が、フェニル、ピリジニル、またはピリジルである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 24】

Ar¹ が、フェニル基であって、2個 (x = 2) または3個 (x = 3) 存在する Q - R⁵ (式中、存在する Q - R⁵ は、それぞれ独立に、CH₂ ハロゲン、ハロゲン、CH₂ CN、CN、CH₂ CO₂ R', CO₂ R', CH₂ COR', COR', R', CH₂ NO₂、NO₂、CH₂ OR', OR', CH₂ SR', SR', ハロアルキル、CH₂ SO₂ N(R')₂、SO₂ N(R')₂、CH₂ N(R')₂、N(R')₂、NHCOR', CH₂ NHCOR', CH₂ PO(OR')₂、PO(OR')₂ である) で置換され、Ar¹ が下記構造式

【化 9】

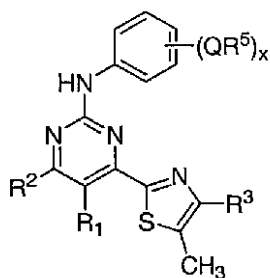


の一つである、請求項 19 に記載の化合物。

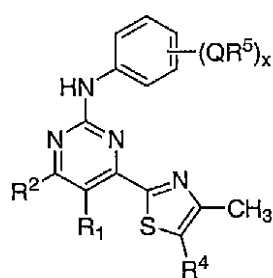
【請求項 25】

Ar¹ が、任意に置換されたフェニルであり、化合物が、構造式 II - A - i、II - A - ii、II - B - i、II - B - ii、II - C - i、II - C - ii、II - D - i、または II - E - i (式中、x および q はそれぞれ独立に 0 ~ 5 である) の一つを有する、請求項 19 に記載の化合物。

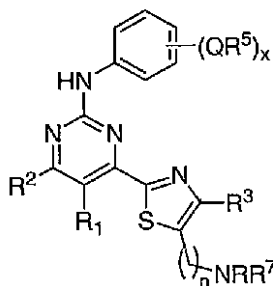
【化 10】



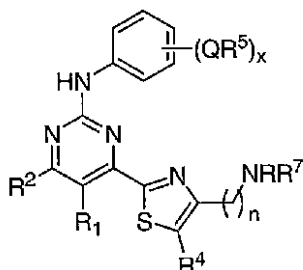
II-A-i



II-A-ii



II-B-i



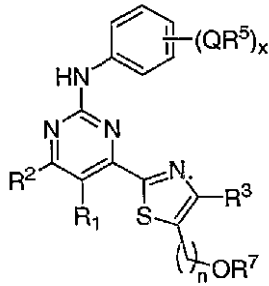
II-B-ii

10

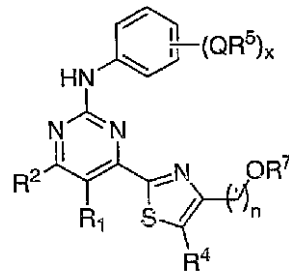
20

30

【化 1 1】

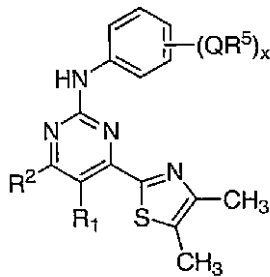


II-C-i

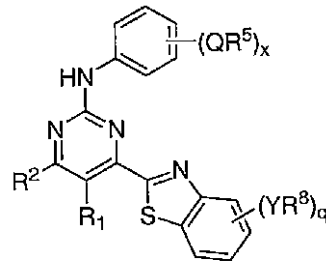


II-C-ii

10



II-D-i



II-E-i

20

【請求項 2 6】

存在する Q が、それぞれ独立に、結合であるか、あるいは任意に置換された C₁ - C₄ アルキリデン鎖であり、Q の最大 2 個までの非隣接メチレン単位が、任意に CO、CO₂、CONR、OCONR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、SO₂NR、O、S、または NR で置換され、存在する R⁵ が、それぞれ独立に、R'、ハロゲン、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、PO(OR')₂、C(O)C(O)R'、または C(O)CH₂C(O)R' から独立に選択され、x が、0、1、2、または 3 である、請求項 2 5 に記載の化合物。

30

【請求項 2 7】

存在する Q - R⁵ が、それぞれ独立に、CH₂ ハロゲン、ハロゲン、CH₂CN、CN、CH₂CO₂R'、CO₂R'、CH₂COR'、COR'、R'、CH₂NO₂、NO₂、CH₂OR'、OR'、CH₂SR'、SR'、ハロアルキル、CH₂SO₂N(R')₂、SO₂N(R')₂、CH₂N(R')₂、N(R')₂、NHCOR'、CH₂NHCOR'、CH₂PO(OR')₂、PO(OR')₂ であるか、あるいは隣接して存在する 2 つの Q - R⁵ が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 ~ 8 員環を形成する、請求項 2 5 に記載の化合物。

40

【請求項 2 8】

各 Q - R⁵ が、独立に、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、COCH₃、CO₂CH₃、C₁ - 4 アルキル、NH₂、CH₂NH₂、NHMe、CH₂NHMe、N(Me)₂、CH₂N(Me)₂、N(Et)₂、CH₂N(Et)₂、NH(フェニル)、CO(C₁ - 4 アルキル)、CH₂CO(C₁ - 4 アルキル)、NHCO(C₁ - 4 アルキル)、CH₂NHCO(C₁ - 4 アルキル)、CN、CH₂CN、OH、C₁ - 4 アルコキシ、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、CF₃、SO₂

50

NH₂、SO₂NHMe、任意に置換されたSO₂(フェニル)、SO₂(C₁-4アルキル)、CONH₂、CH₂PO(OR')₂であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環から選択される任意に置換された基である、請求項25に記載の化合物。

【請求項29】

R¹およびR²が、それぞれ独立に、水素、N(R)₂、SR、OR、またはTRであるか、あるいはR¹およびR²が、一緒になって、N、O、またはSから独立に選択されるヘテロ原子を0~2個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環を形成する、請求項25に記載の化合物。

10

【請求項30】

R¹およびR²が、それぞれ独立に、水素、OH、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂NH₂、CH₂NHCH₃、NH₂、またはCH₂NH₂であるか、あるいはR¹およびR²が、一緒になって、任意に置換された縮合ピロリル環、ピラゾリル環、またはイミダゾリル環を形成する、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

R³がZ-R⁷であり、Zが、結合であるか、任意に置換されたC₀-4アルキリデン鎖であり、Zの一つのメチレン単位が、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)Oで任意に置換され、R⁷が、ハロゲン、CN、N(R')₂、NHCOR'、またはR'である、請求項25に記載の化合物。

20

【請求項32】

R³が、(CH₂)_nハロゲン、(CH₂)_nCN、(CH₂)_nOR⁷、(CH₂)_nNRR⁷、(CH₂)_nC(O)R⁷、(CH₂)_nC(O)R⁷、(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nC(O)NRR⁷、(CH₂)_nSR⁷(式中、R⁷は、(CH₂)_mN(R')₂、C₁-4アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラールキル基であるか、あるいはRおよびR⁷は、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されたヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和3~8員環を形成し、nは0または1、そしてmは0または1である)である、請求項25に記載の化合物。

30

【請求項33】

R⁴がZ-R⁷であり、Zが、結合であるか、任意に置換されたC₀-4アルキリデン鎖であり、Zの一つのメチレン単位が、任意に、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)Oで置換され、そしてR⁷が、ハロゲン、CN、N(R')₂、NHCOR'、またはR'から選択される、請求項25に記載の化合物。

【請求項34】

R⁴が、(CH₂)_nハロゲン、(CH₂)_nCN、(CH₂)_nOR⁷、(CH₂)_nNRR⁷、(CH₂)_nC(O)R⁷、(CH₂)_nC(O)R⁷、(CH₂)_nCH₃、(CH₂)_nC(O)NRR⁷、(CH₂)_nSR⁷(式中、R⁷は、(CH₂)_mN(R')₂、C₁-4アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラールキル基であるか、あるいはRおよびR⁷は、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和3~8員環を形成し、nは0または1、mは0または1である)である、請求項25に記載の化合物。

40

【請求項35】

存在するY-R⁸が、それぞれ独立に、メチル、エチル、t-ブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、オキソ、CF₃、OMe、OEt、CN、SO₂Me、SO₂NH₂、NH₂、NHMe、N(Me)₂、SMe、SEt、OH、C(O)Me、NO₂、⁷またはCH₂OHである、請求項25に記載の化合物。

50

【請求項36】

化合物が、構造式 I I - A - i、I I - B - i、または I I - C - i の一つを有し、前記化合物の構造変数が、下記のように定義され、

a) x は 0、1、2、または 3 であり、そして $Q - R^5$ は、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 CH_2CN 、 CN 、 CH_2CO_2R' 、 CO_2R' 、 CH_2COR' 、 COR' 、 R' 、 CH_2NO_2 、 NO_2 、 CH_2OR' 、 OR' 、 CH_2SR' 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2SO_2N(R')_2$ 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $N(R')_2$ 、 $NHCOR'$ 、 CH_2NHCOR' 、 $CH_2PO(OR')_2$ 、 $PO(OR')_2$ であるか、あるいは $Q - R^5$ は、隣それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的 10
不飽和、または全不飽和 5 ~ 8 員環を形成し、

b) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、 $N(R)_2$ 、 SR 、 OR 、または TR であるか、または R^1 および R^2 が、一緒にあって、 N 、 O 、または S から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 2 個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または全 10
不飽和 5 員環を形成し、

c) R^3 は、 $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nC(O)NRR^7$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ (式中、 R^7 は、 $(CH_2)_mN(R')_2$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは 20
 R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または全不飽和 3 ~ 8 員環を形成し、 n は 0 または 1、 m は 0 または 1 である) である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項37】

化合物が、構造式 I I - A - i i、I I - B - i i、または I I - C - i i の一つを有し、前記化合物の構造変数の一つ以上が、下記のように定義され、

a) x は 0、1、2、または 3 であり、そして $Q - R^5$ は、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 CH_2CN 、 CN 、 CH_2CO_2R' 、 CO_2R' 、 CH_2COR' 、 COR' 、 R' 、 CH_2NO_2 、 NO_2 、 CH_2OR' 、 OR' 、 CH_2SR' 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2SO_2N(R')_2$ 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $N(R')_2$ 、 $NHCOR'$ 、 CH_2NHCOR' 、 $CH_2PO(OR')_2$ 、 $PO(OR')_2$ であるか、あるいは、 $Q - R^5$ は、隣それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、 30
または硫黄から選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または全不飽和 5 ~ 8 員環を形成し、

b) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、 $N(R)_2$ 、 SR 、 OR 、または TR であるか、あるいは R^1 および R^2 が、一緒にあって、 N 、 O 、または S から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 2 個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または 30
全不飽和 5 員環を形成し、

c) R^3 は、 $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_n^7CH_3$ 、 $(CH_2)_nC(O)NRR^7$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ (式中、 R^7 は、 $(CH_2)_mN(R')_2$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは 40
 R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または全不飽和 3 ~ 8 員環を形成し、 n は 0 または 1、 m は 0 または 1 である) である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項38】

化合物が、構造式 I I - E - i を有し、前記化合物の構造変数の一つ以上が、下記のように 50

に定義され、

a) x は 0、1、2、または 3 であり、そして $Q - R^5$ は、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 CH_2CN 、 CN 、 CH_2CO_2R' 、 CO_2R' 、 CH_2COR' 、 COR' 、 R' 、 CH_2NO_2 、 NO_2 、 CH_2OR' 、 OR' 、 CH_2SR' 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2SO_2N(R')$ 、 $SO_2N(R')$ 、 $CH_2N(R')$ 、 $N(R')$ 、 $NHCOR'$ 、 CH_2NHCOR' 、 $CH_2PO(OR')$ 、 $PO(OR')$ であるか、あるいは $Q - R^5$ は、隣それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または全不飽和 5 ~ 8 員環を形成し、

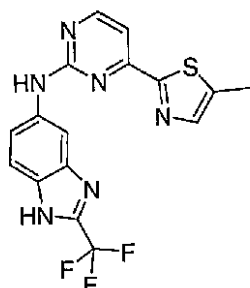
b) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、 $N(R)$ 、 SR 、 OR 、または TR であるか、あるいは R^1 および R^2 は、一緒にあって、 N 、 O 、または S から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 2 個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または全不飽和 5 員環を形成し、

c) q は 0、1、または 2、存在する $Y - R^8$ は、それぞれ独立に、メチル、エチル、 t -ブチル、フルオロ、クロロ、ブromo、オキソ、 CF_3 、 OMe 、 OEt 、 CN 、 SO_2Me 、 SO_2NH_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 SMe 、 SEt 、 OH 、 $C(O)Me$ 、 NO_2 、または CH_2OH である、請求項 25 に記載の化合物。

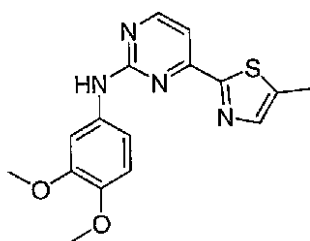
【請求項 39】

である、下記構造式

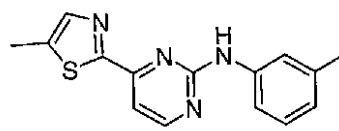
【化 12】



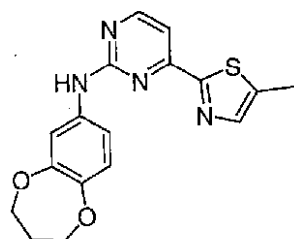
I-1



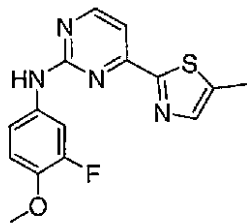
I-2



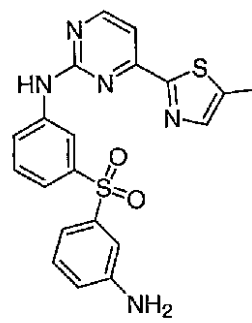
I-3



I-4



I-5



I-6

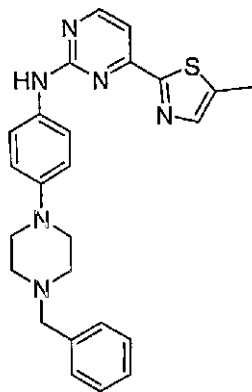
10

20

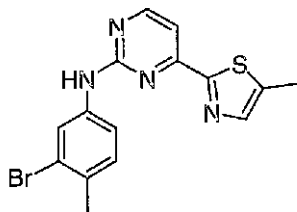
30

40

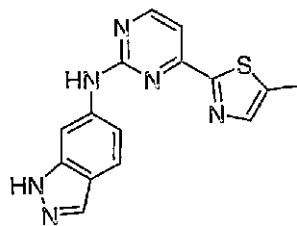
【化 1 3】



I-7

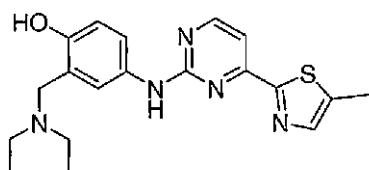


I-8

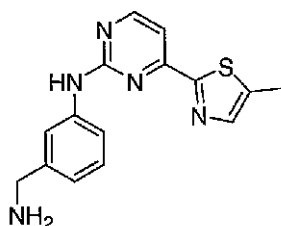


I-9

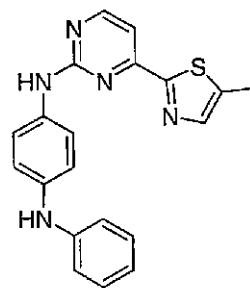
10



I-10

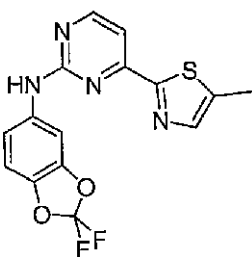


I-11

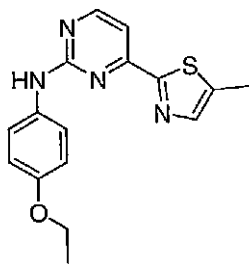


I-12

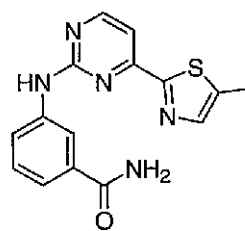
20



I-13

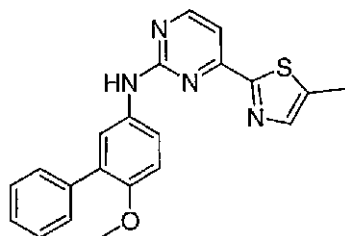


I-14

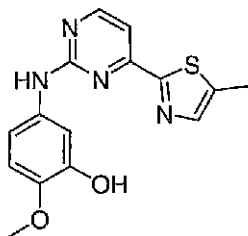


I-15

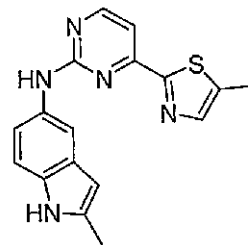
30



I-16



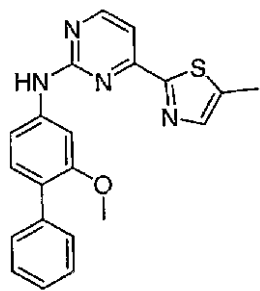
I-17



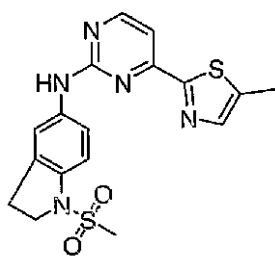
I-18

40

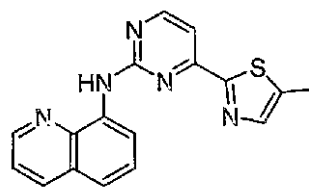
【化 1 4】



I-9

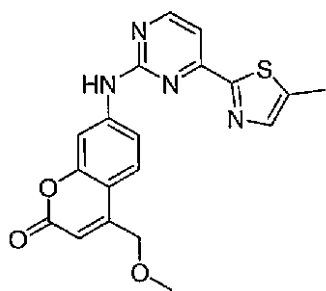


I-20

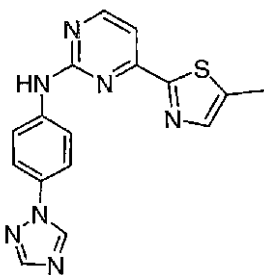


I-21

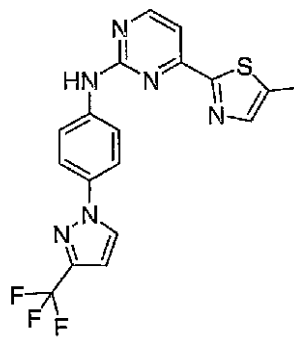
10



I-22

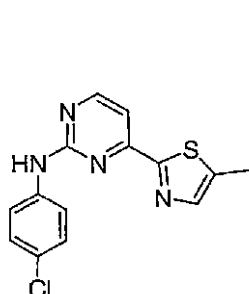


I-23

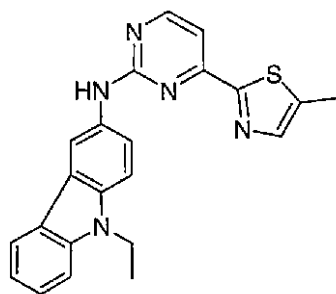


I-24

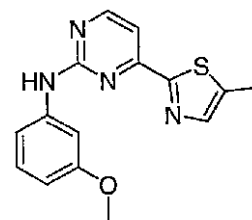
20



I-25

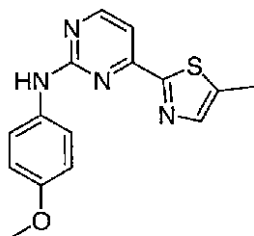


I-26

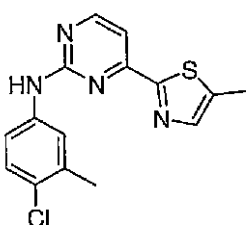


I-27

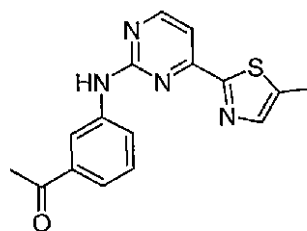
30



I-28



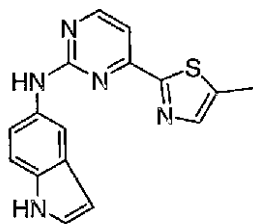
I-29



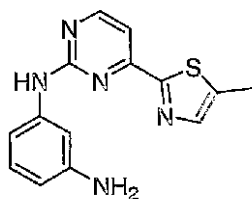
I-30

40

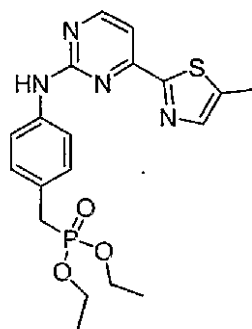
【化 15】



I-31

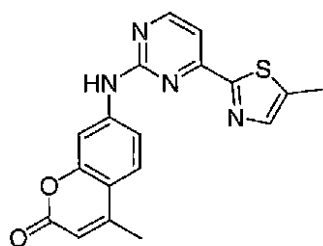


I-32

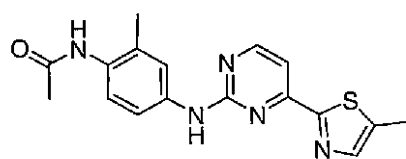


I-33

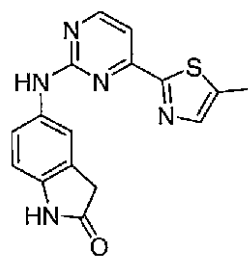
10



I-34

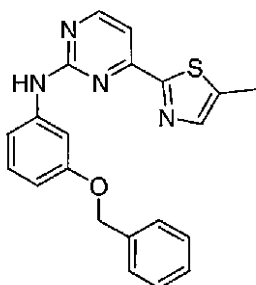


I-35

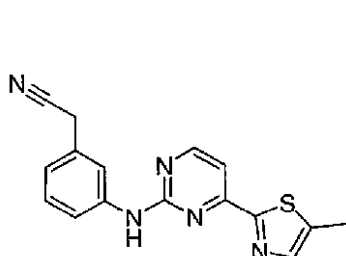


I-36

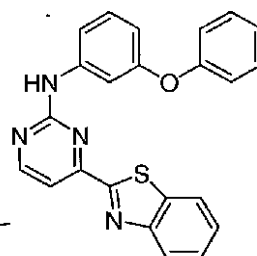
20



I-37

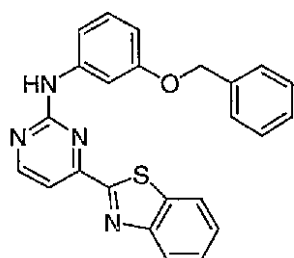


I-38

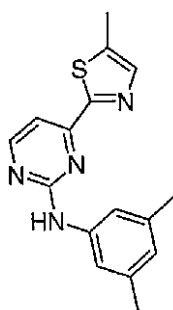


I-39

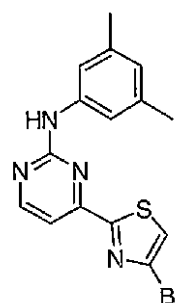
30



I-40



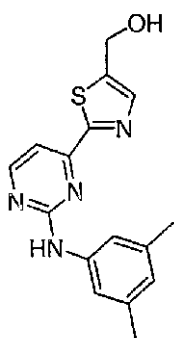
I-41



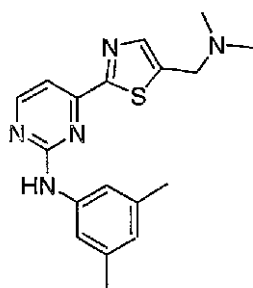
I-42

40

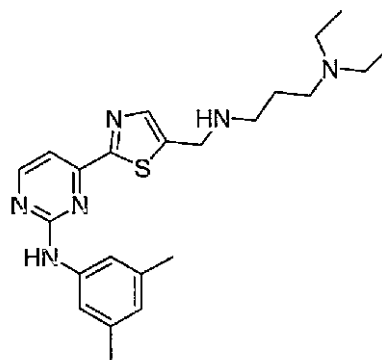
【化 16】



I-43

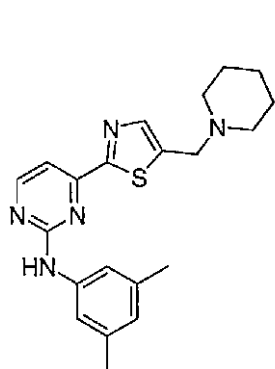


I-44

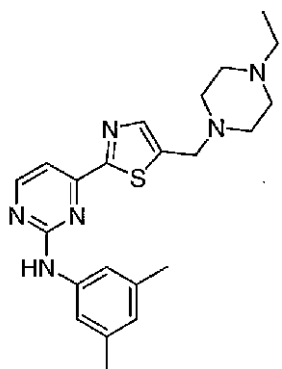


I-45

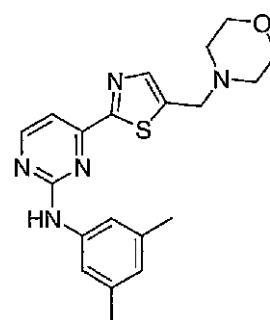
10



I-46

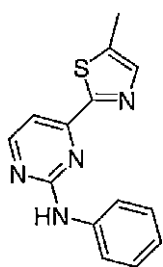


I-47

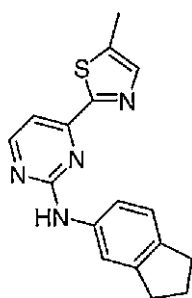


I-48

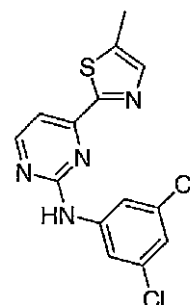
20



I-49



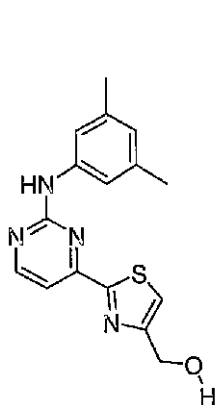
I-50



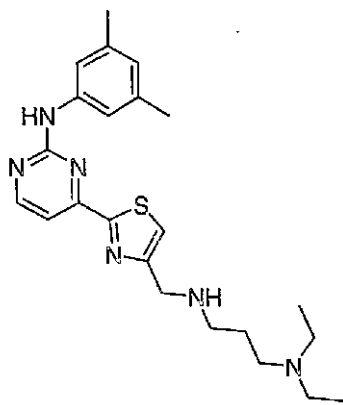
I-51

30

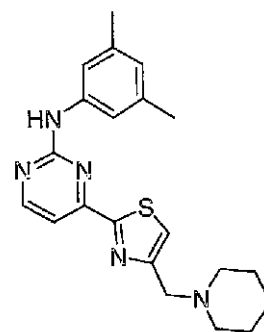
【化 17】



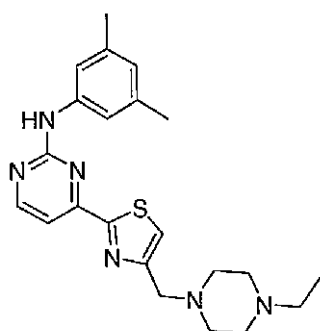
I-52



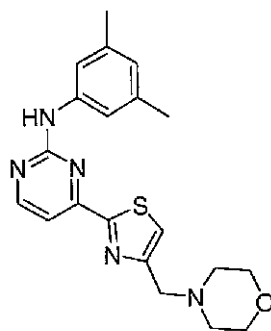
I-53



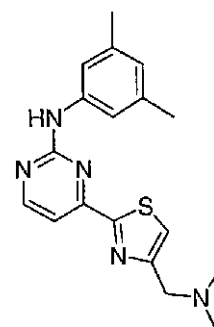
I-54



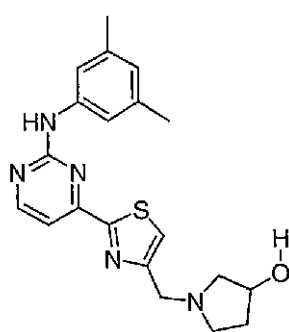
I-55



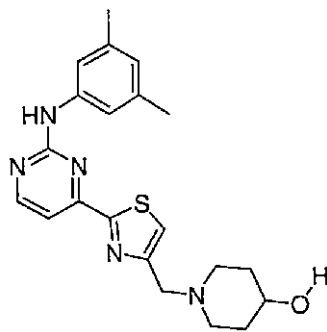
I-56



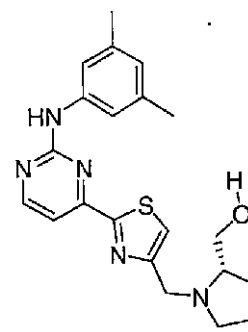
I-57



I-58



I-59



I-60

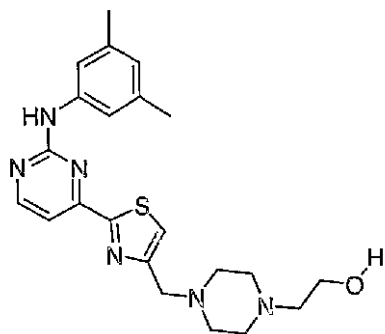
10

20

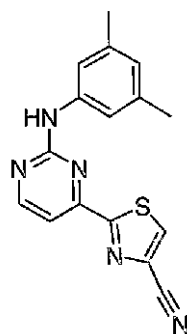
30

40

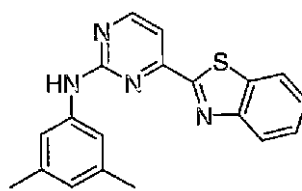
【化 18】



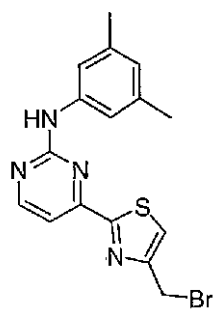
I-61



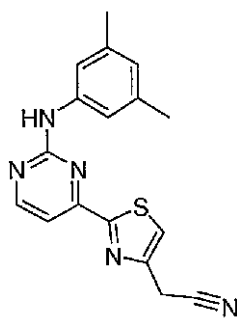
I-62



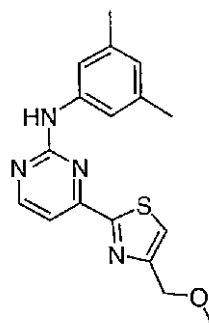
I-63



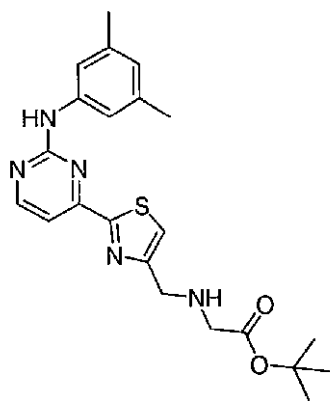
I-64



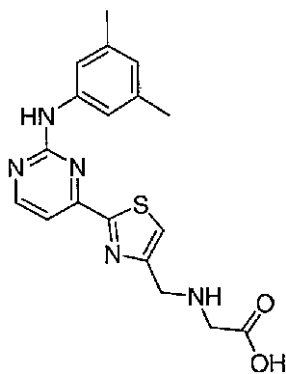
I-65



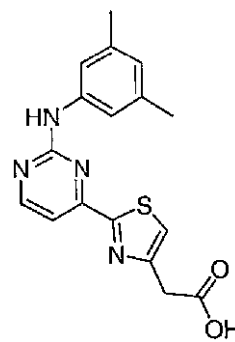
I-66



I-67



I-68



I-69

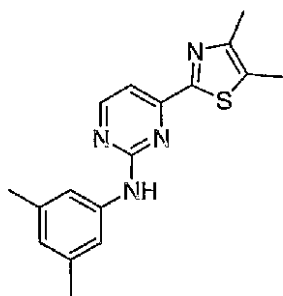
10

20

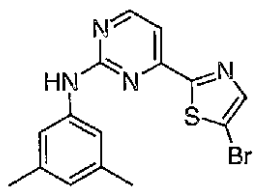
30

40

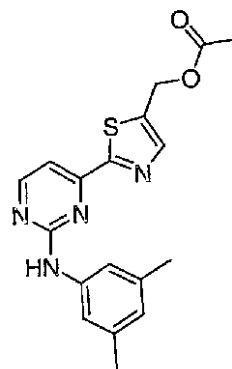
【化 19】



I-70

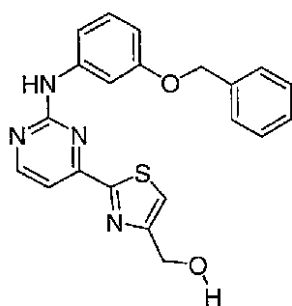


I-71

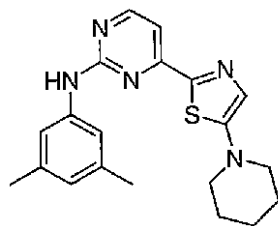


I-72

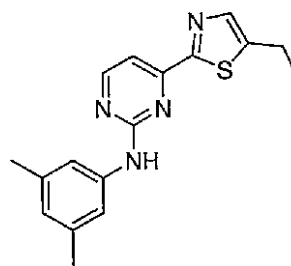
10



I-73

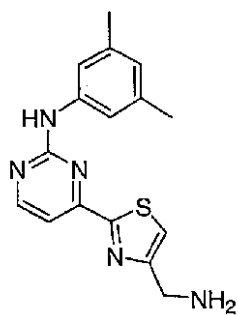


I-74

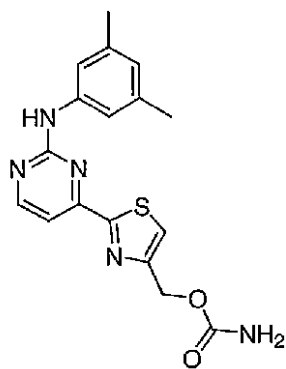


I-75

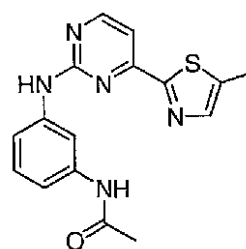
20



I-76



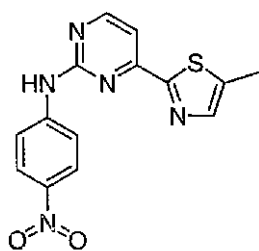
I-77



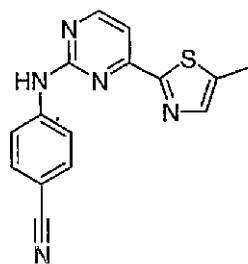
I-78

30

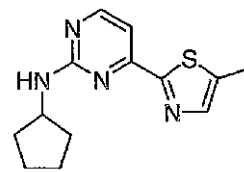
【化 20】



I-79

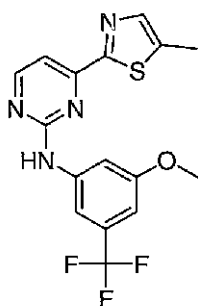


I-80

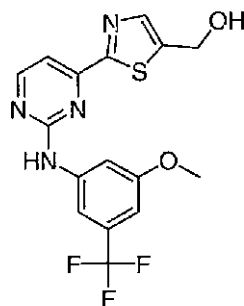


I-81

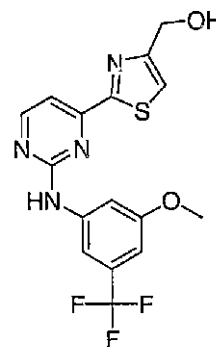
10



I-82

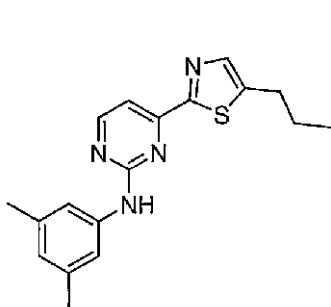


I-83

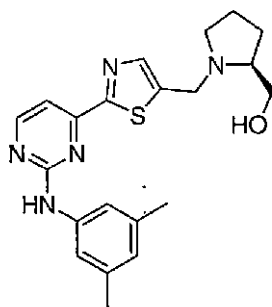


I-84

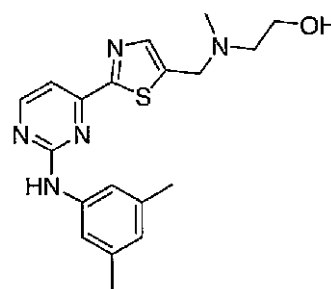
20



I-85

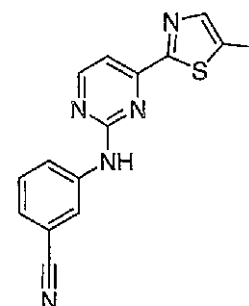
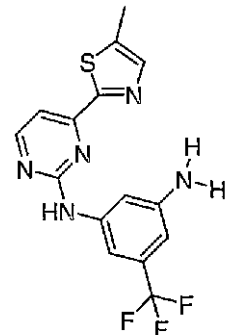
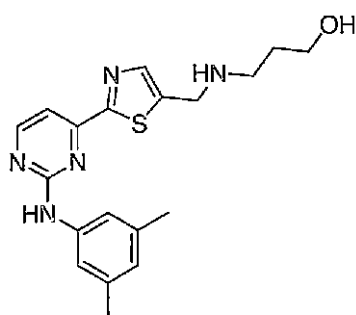


I-86



I-87

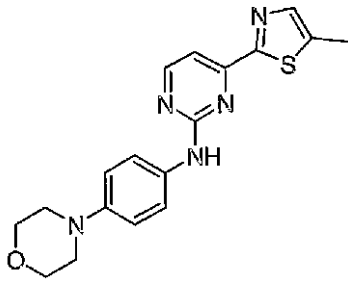
30



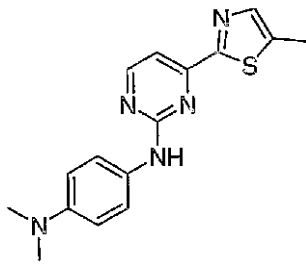
40

【化 2 1】

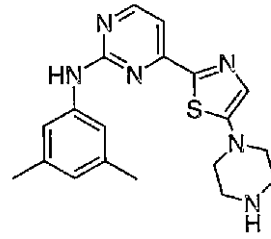
I-88



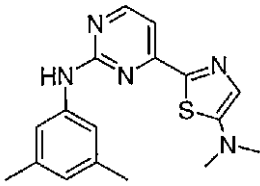
I-89



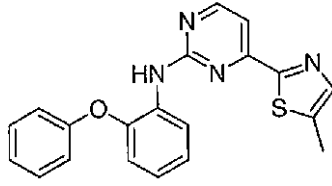
I-90



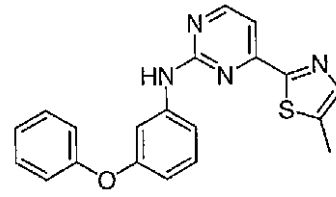
I-91



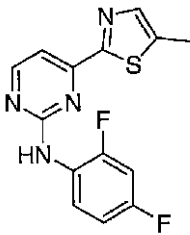
I-92



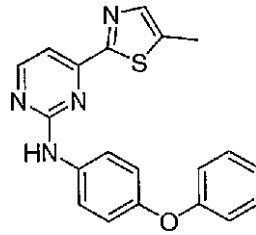
I-93



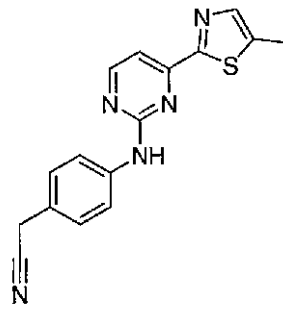
I-94



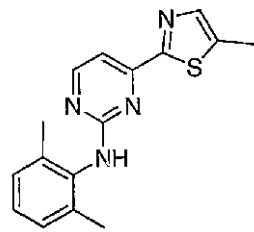
I-95



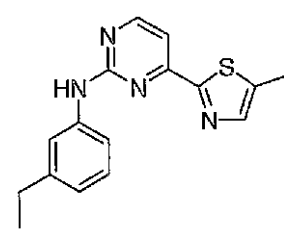
I-96



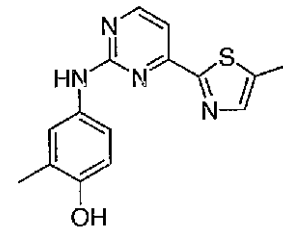
I-97



I-98



I-99



I-100

I-101

I-102

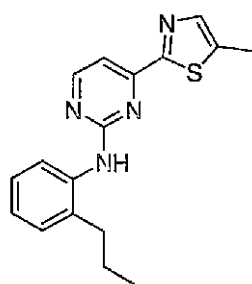
10

20

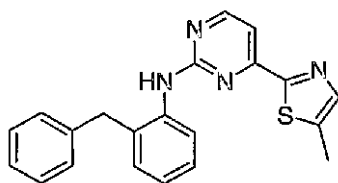
30

40

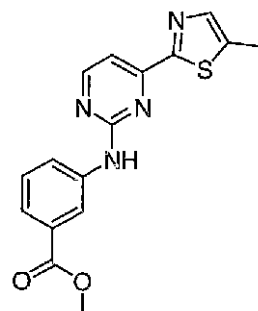
【化 2 2】



I-103

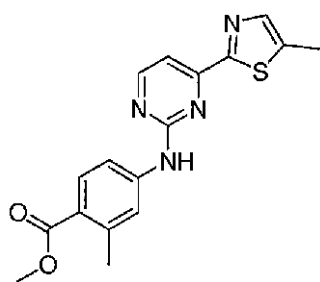


I-104

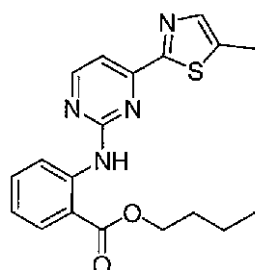


I-105

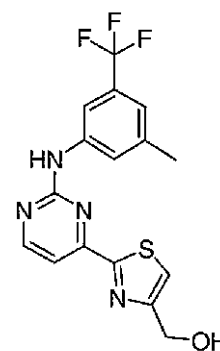
10



I-106

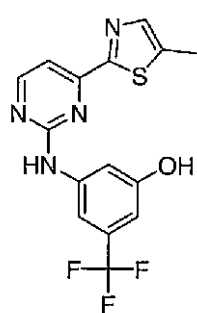


I-107

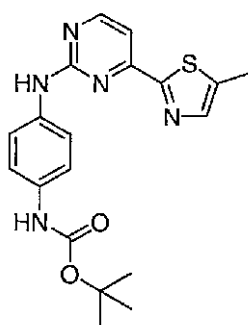


I-108

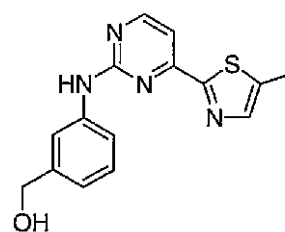
20



I-109



I-110

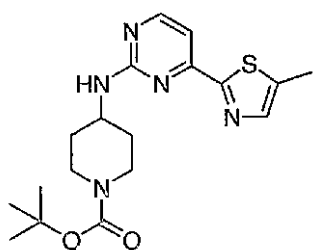


I-111

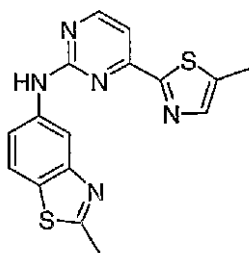
30

40

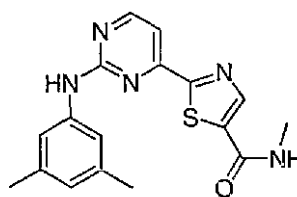
【化 2 3】



I-113

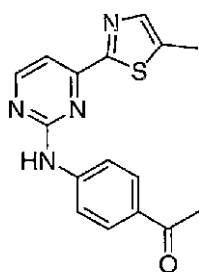


I-114

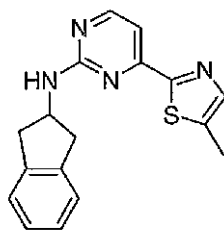


I-115

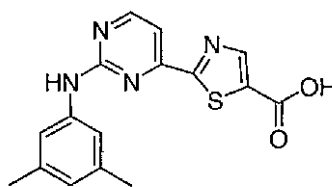
10



I-116

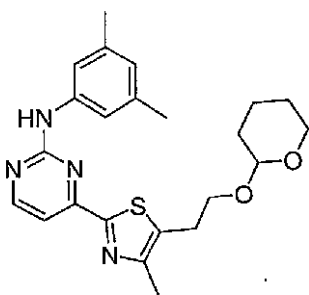


I-117

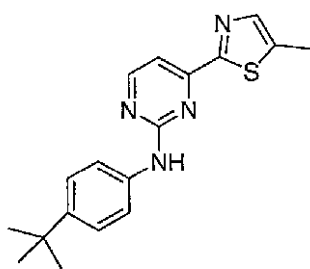


I-118

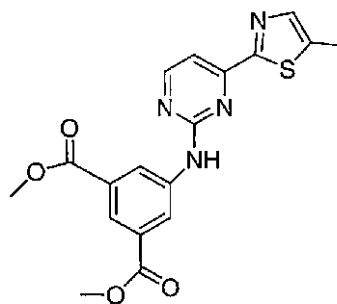
20



I-119

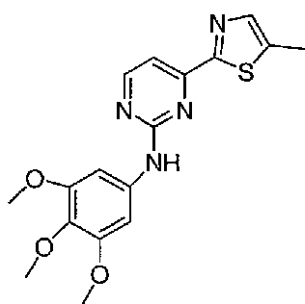


I-120

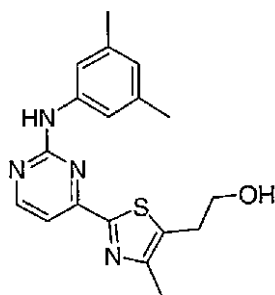


I-121

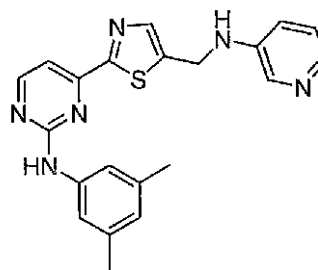
30



I-122



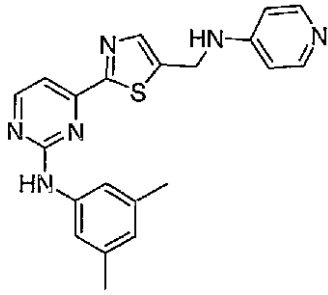
I-123



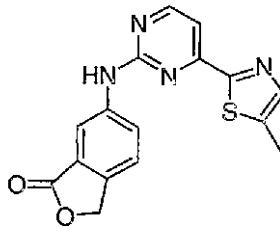
I-124

40

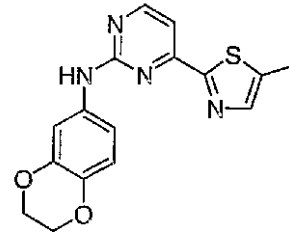
【化 2 4】



I-125

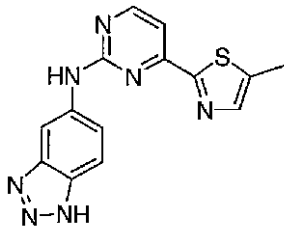


I-126

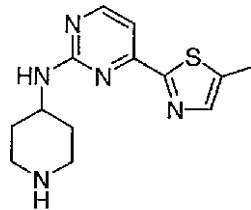


I-127

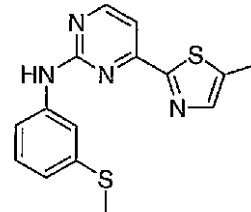
10



I-128

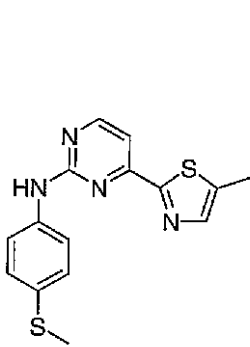


I-129

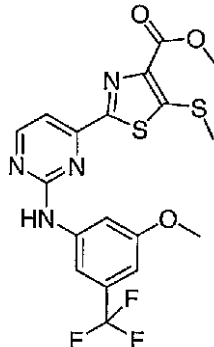


I-130

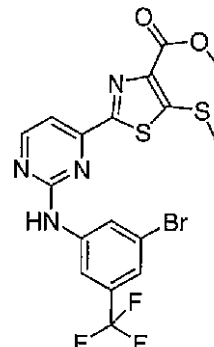
20



I-131

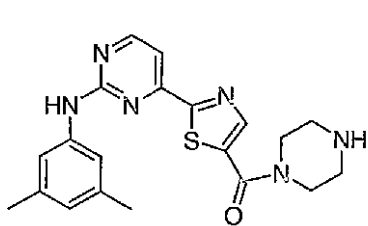


I-132

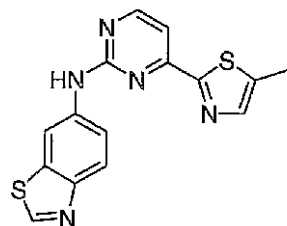


I-133

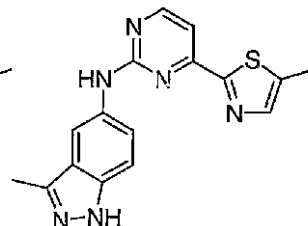
30



I-134



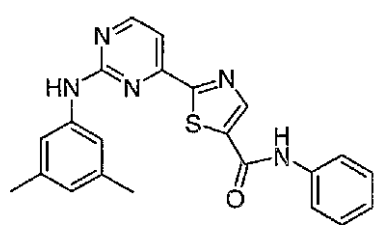
I-135



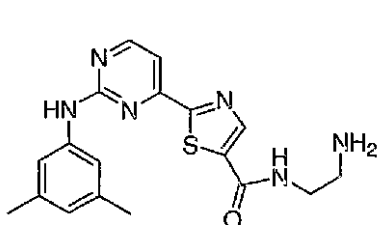
I-136

40

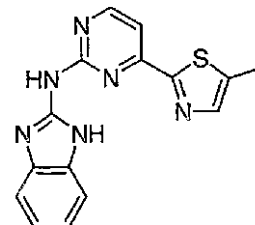
【化 2 5】



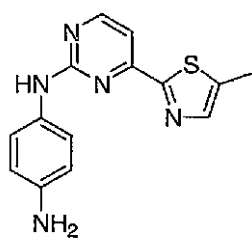
I-137



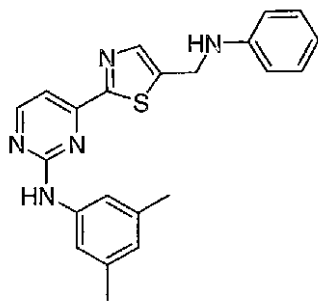
I-138



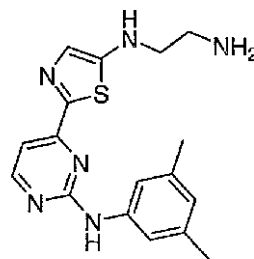
I-139



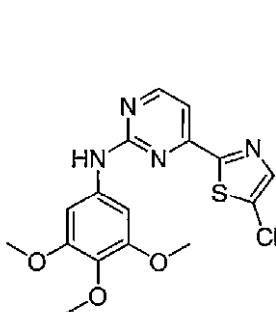
I-140



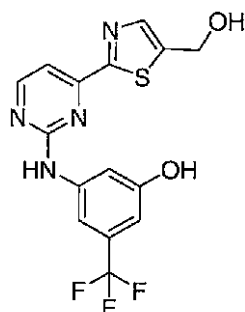
I-141



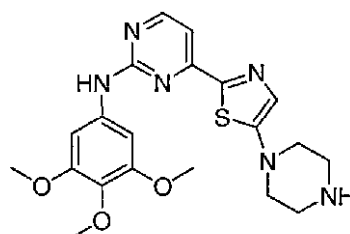
I-142



I-143



I-144



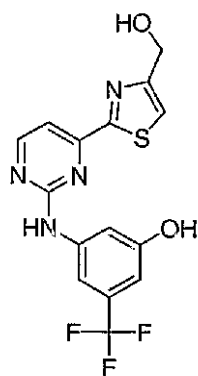
I-145

10

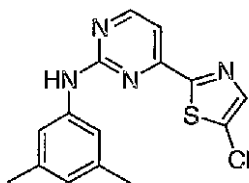
20

30

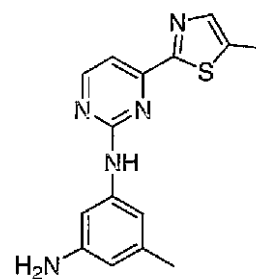
【化 26】



I-146

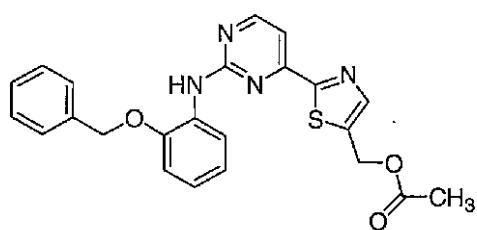


I-147

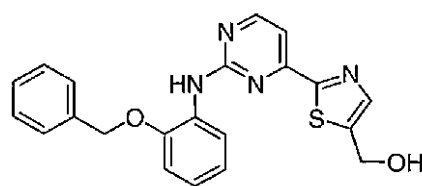


I-148

10

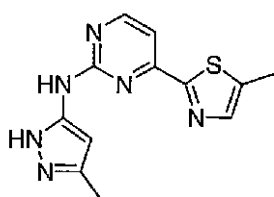


I-149

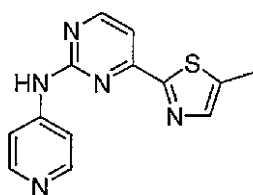


I-150

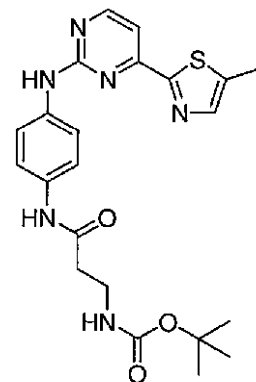
20



I-151



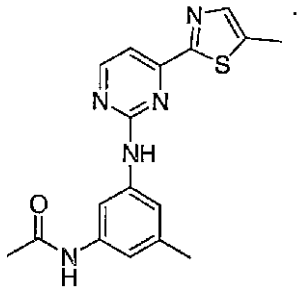
I-152



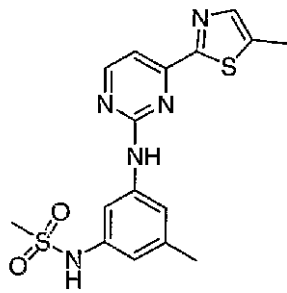
I-153

30

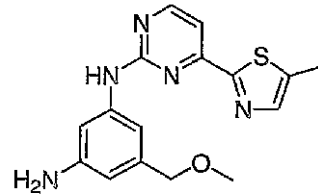
【化 27】



I-154

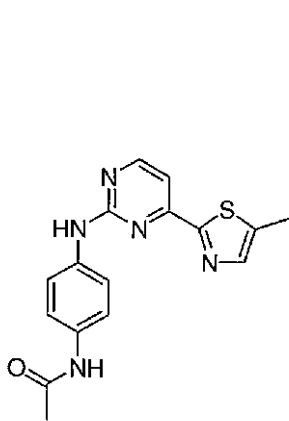


I-155

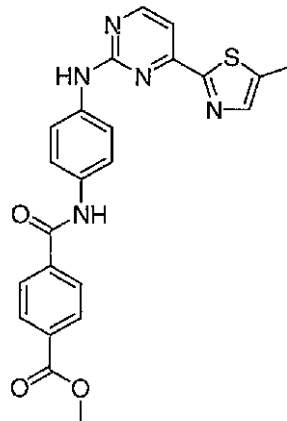


I-156

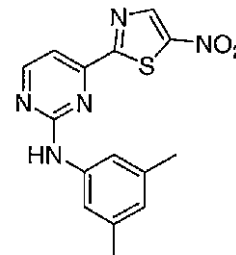
10



I-157

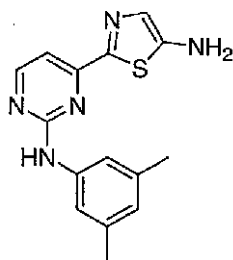


I-158

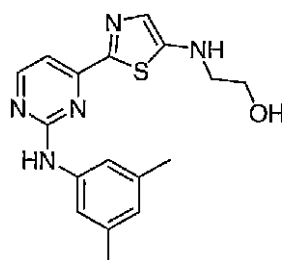


I-159

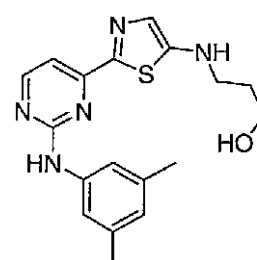
20



I-160

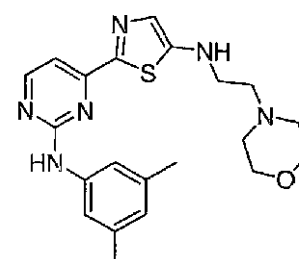
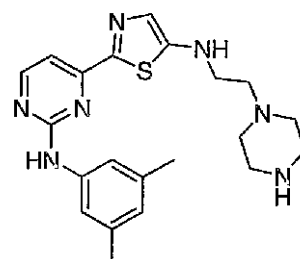
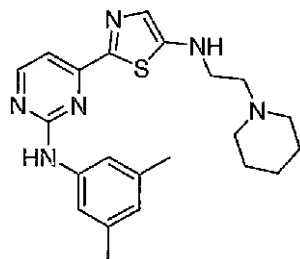


I-161



I-162

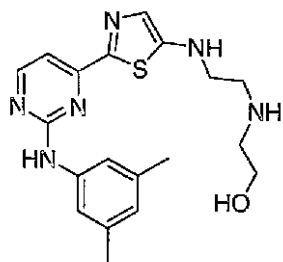
30



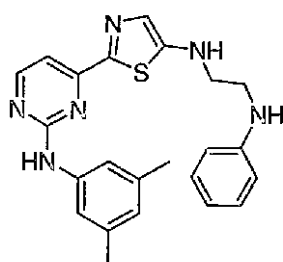
40

【化 2 8】

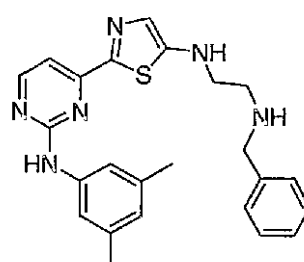
I-163



I-164

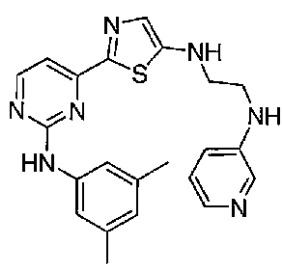


I-165

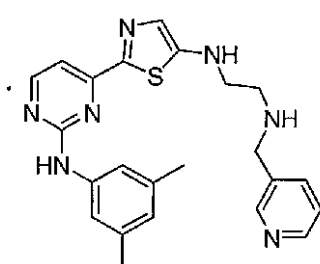


10

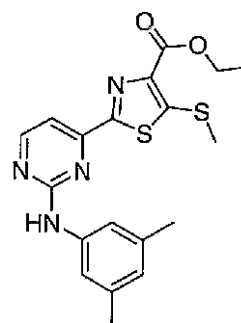
I-166



I-167

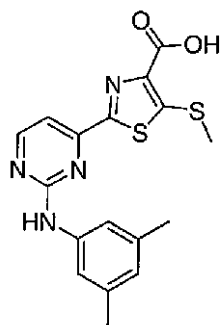


I-168

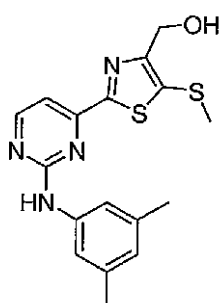


20

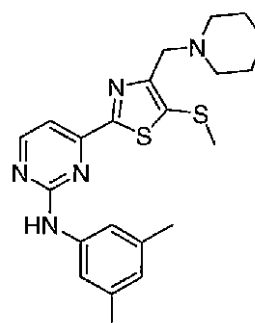
I-169



I-170



I-171



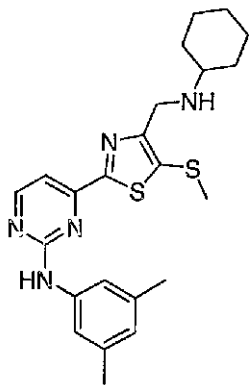
30

I-172

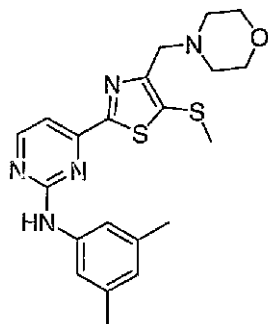
I-173

I-174

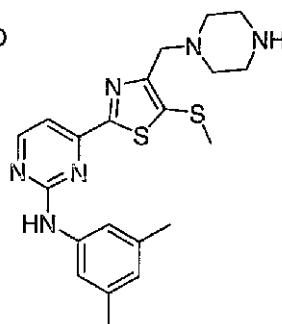
【化 2 9】



I-175

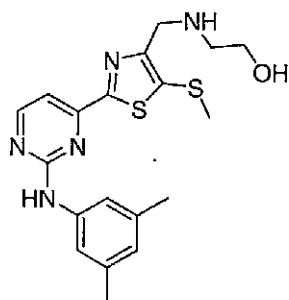


I-176

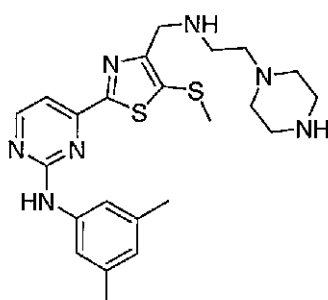


I-177

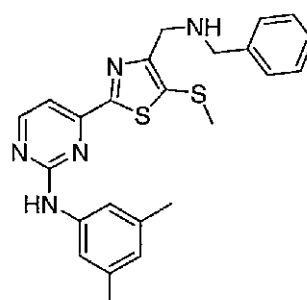
10



I-178

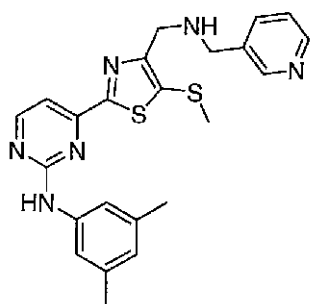


I-179

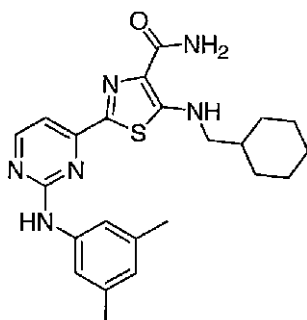


I-180

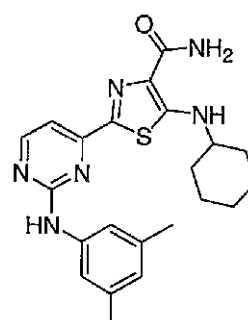
20



I-181



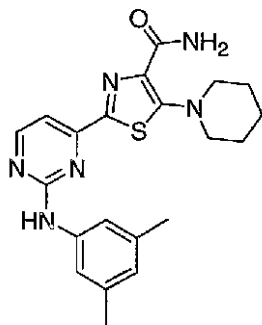
I-182



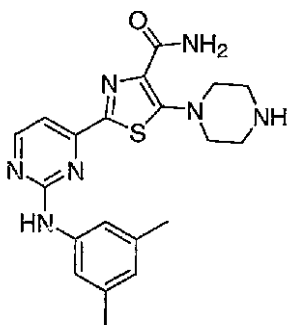
I-183

30

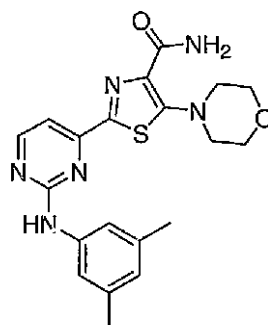
【化 3 0】



I-184

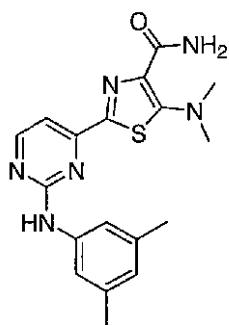


I-185

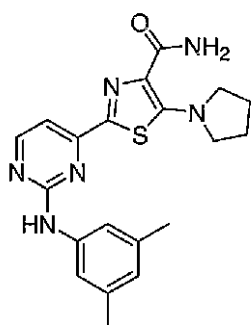


I-186

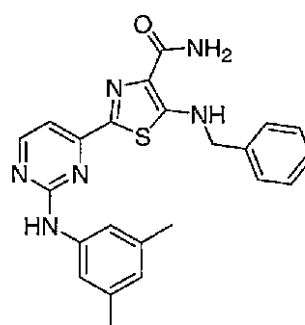
10



I-187

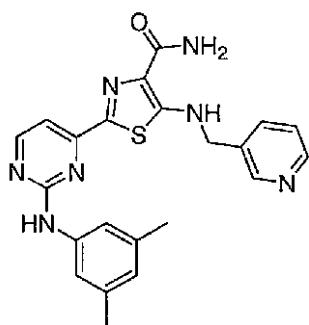


I-188

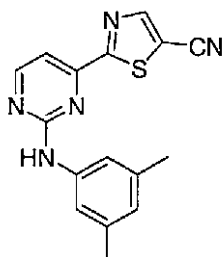


I-189

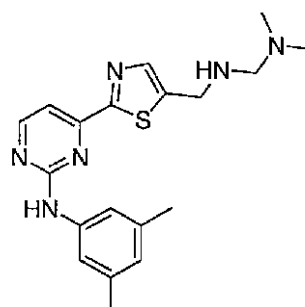
20



I-190



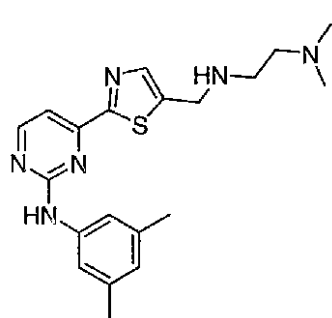
I-191



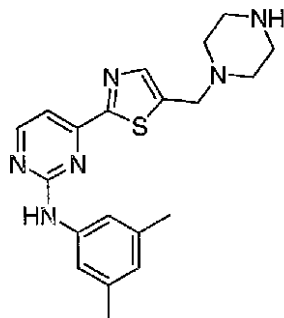
I-192

30

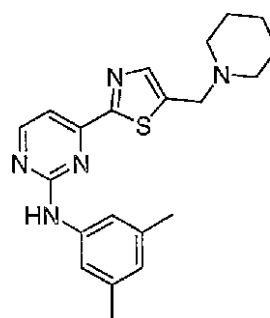
【化 3 1】



I-193

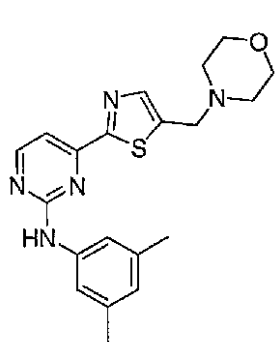


I-194

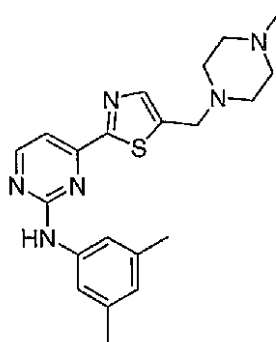


I-195

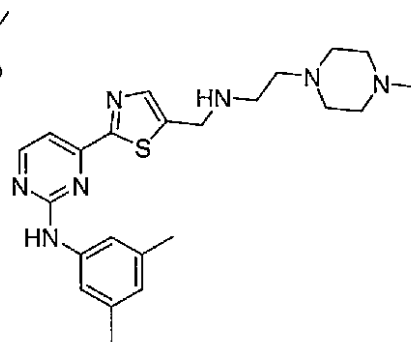
10



I-196

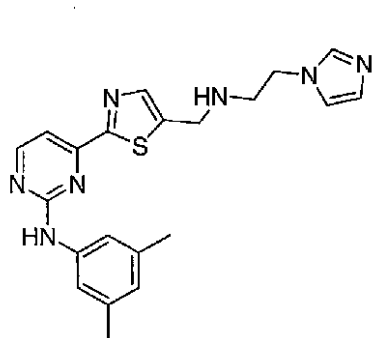


I-197

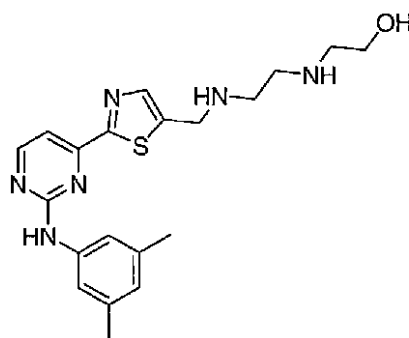


I-198

20



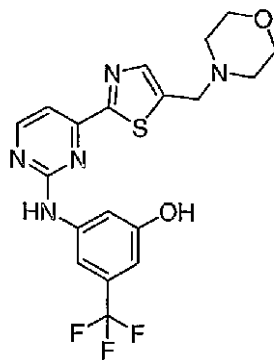
I-199



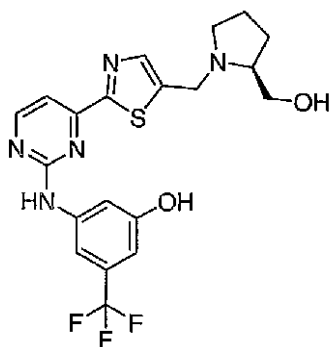
I-200

30

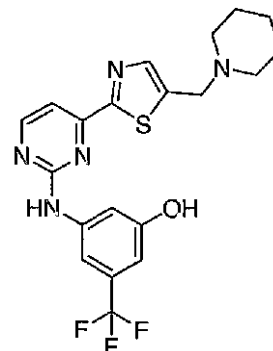
【化 3 2】



I-201

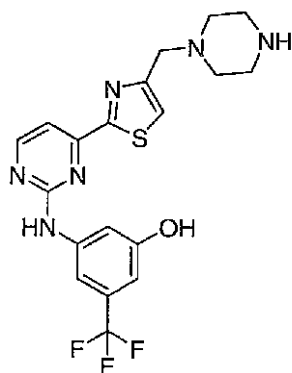


I-202

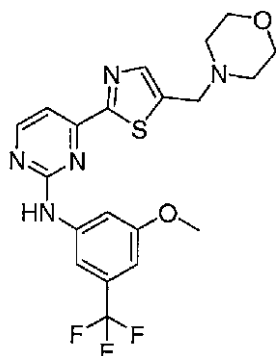


I-203

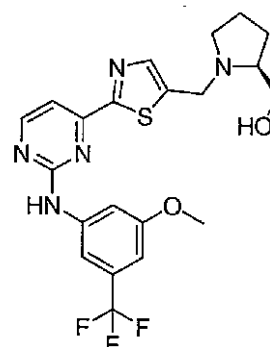
10



I-204

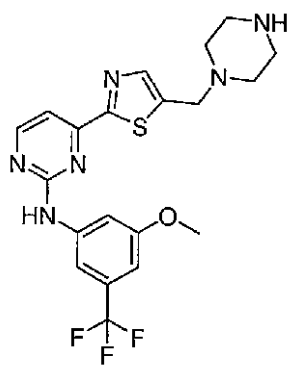


I-205

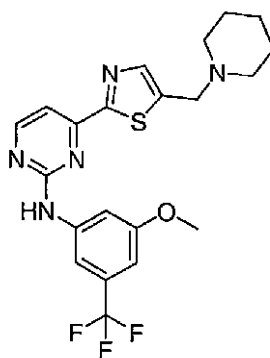


I-206

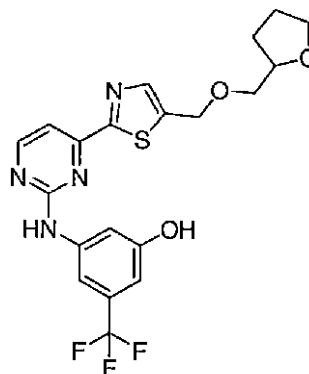
20



I-207



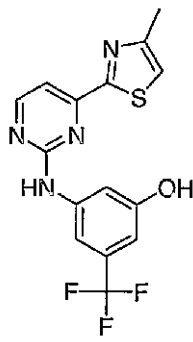
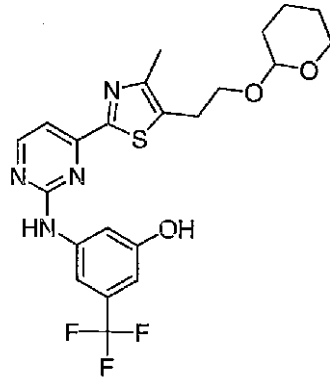
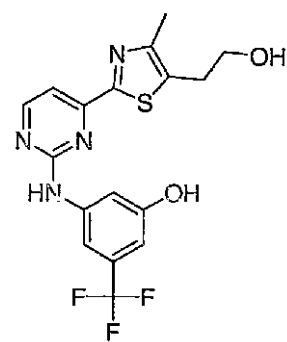
I-208



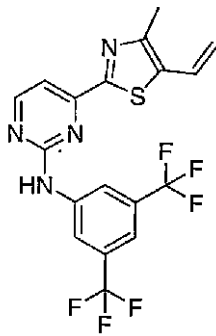
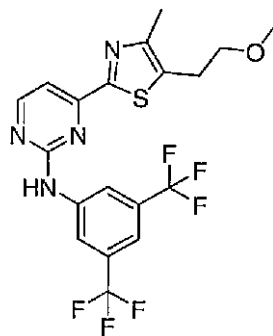
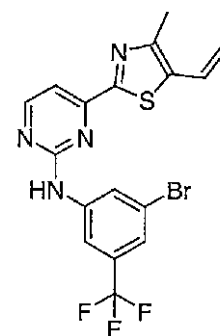
I-209

30

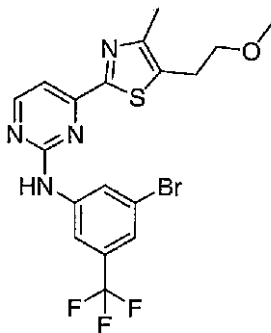
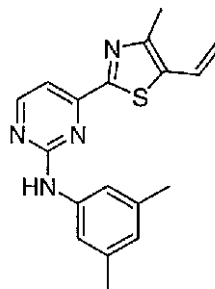
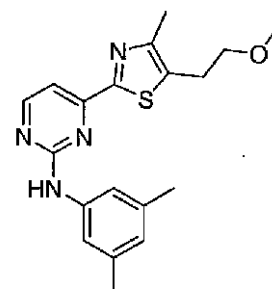
【化 3 3】

**I-210****I-211****I-212**

10

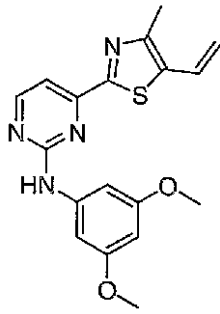
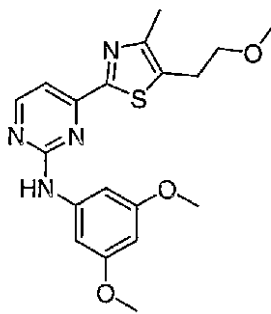
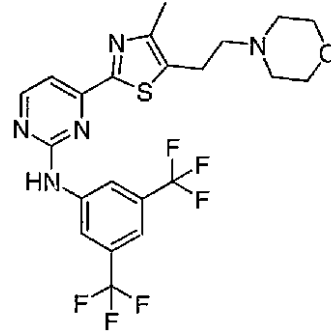
**I-213****I-214****I-215**

20

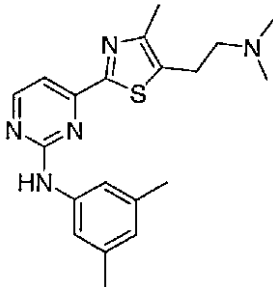
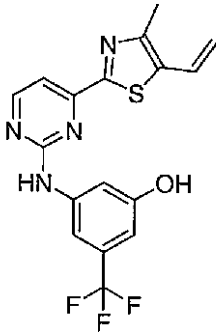
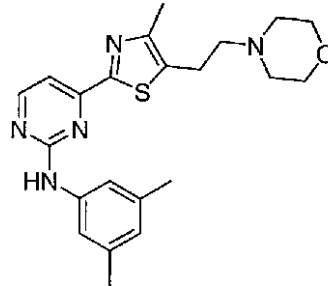
**I-216****I-217****I-218**

30

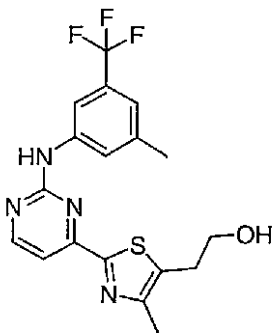
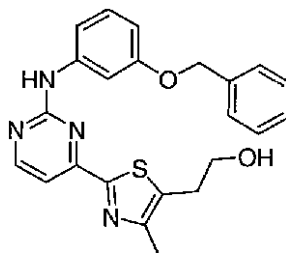
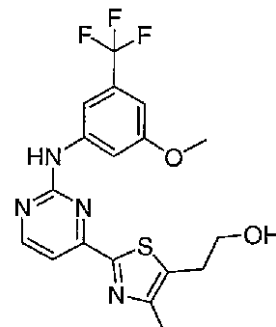
【化 3 4】

**I-219****I-220****I-221**

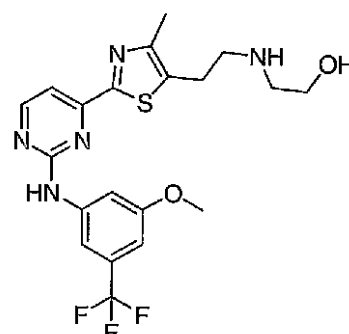
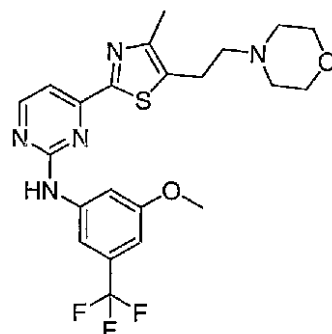
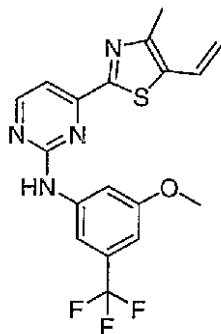
10

**I-222****I-223****I-224**

20

**I-225****I-226****I-227**

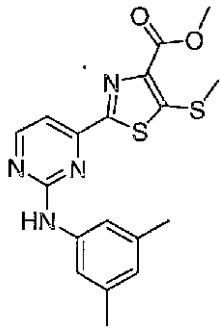
30



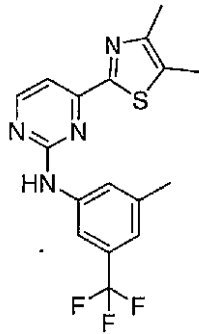
40

【化 3 5】

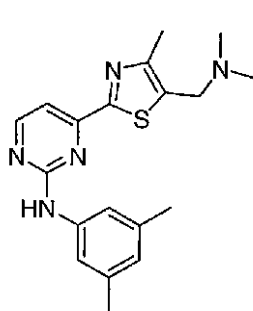
I-228



I-231

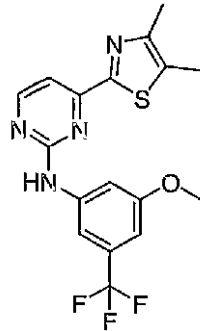


I-234

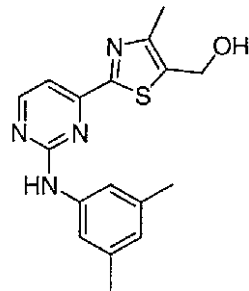


I-237

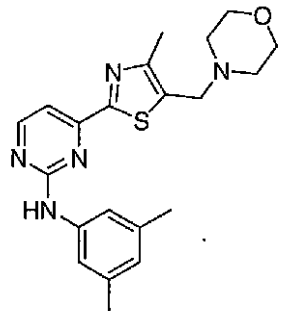
I-229



I-232

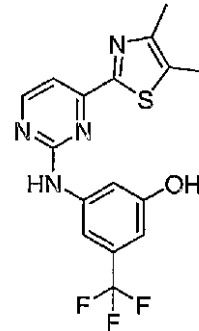


I-235

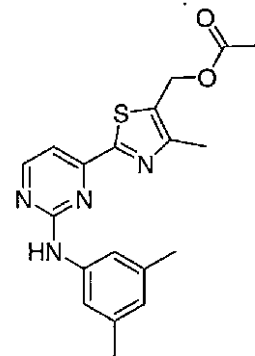


I-238

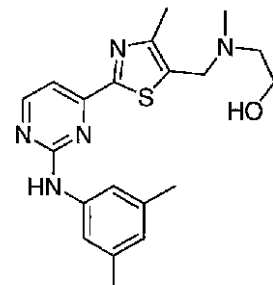
I-230



I-233



I-236



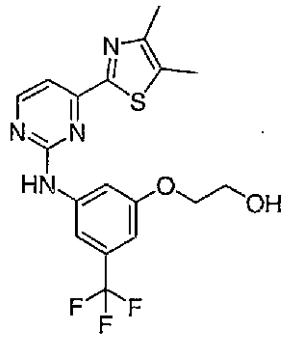
I-239

10

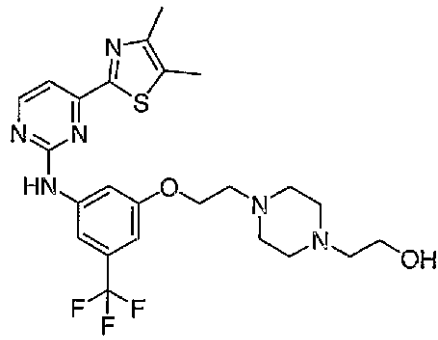
20

30

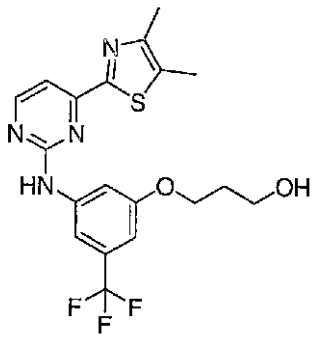
【化 3 6】



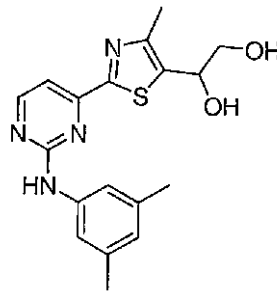
I-240



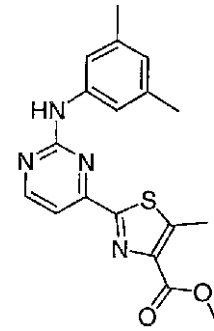
I-241



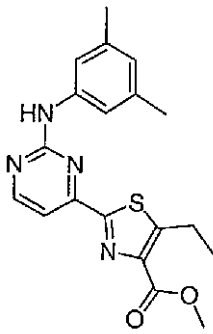
I-242



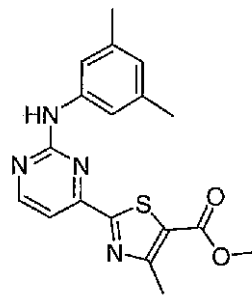
I-243



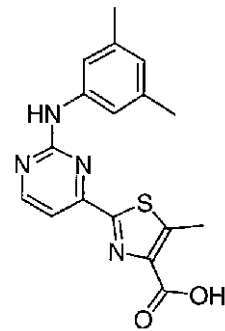
I-244



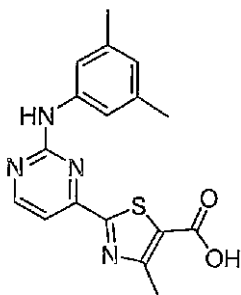
I-245



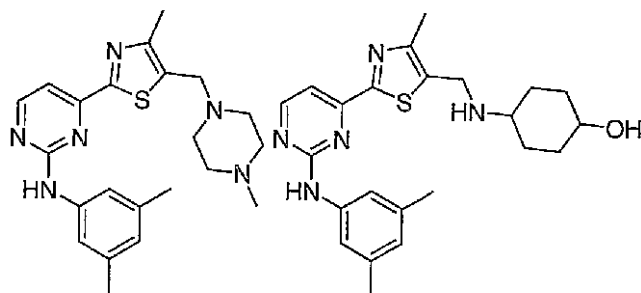
I-246



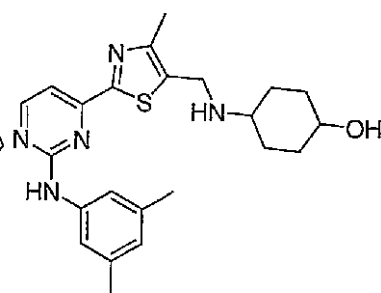
I-247



I-248



I-249



I-250

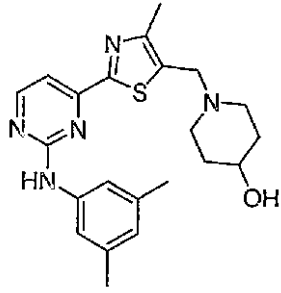
10

20

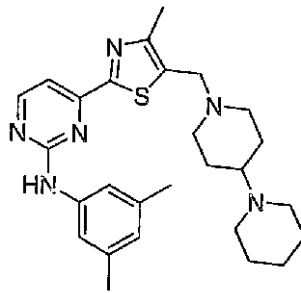
30

40

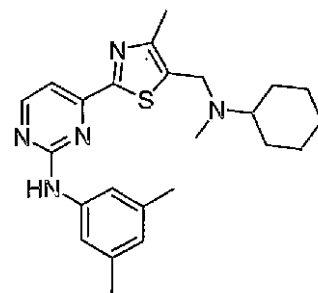
【化 3 7】



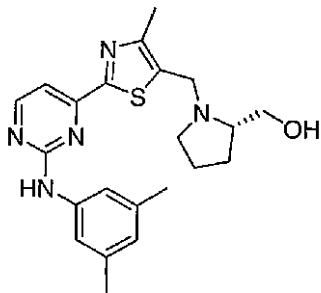
I-251



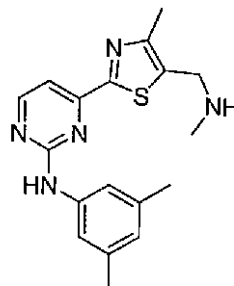
I-252



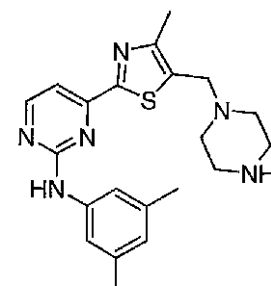
I-253



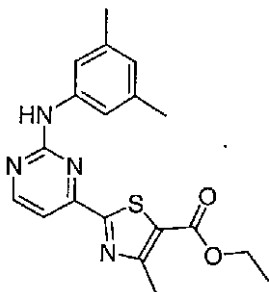
I-254



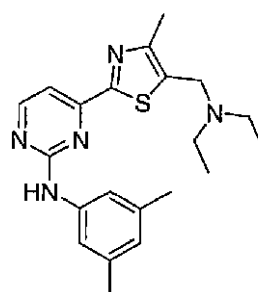
I-255



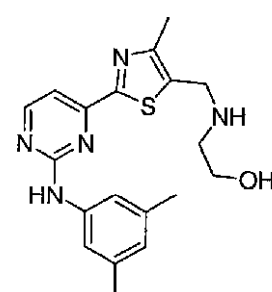
I-256



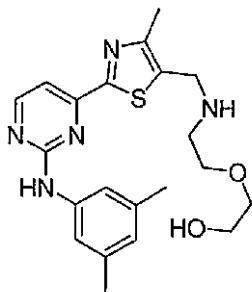
I-257



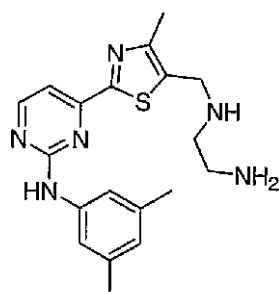
I-258



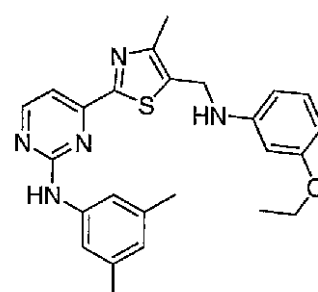
I-259



I-260



I-261



I-262

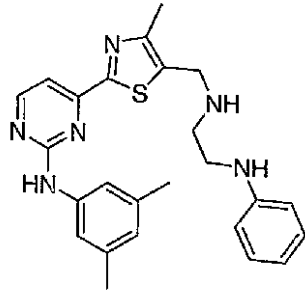
10

20

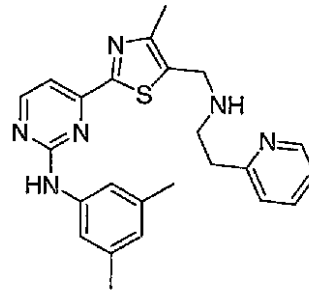
30

40

【化 3 8】

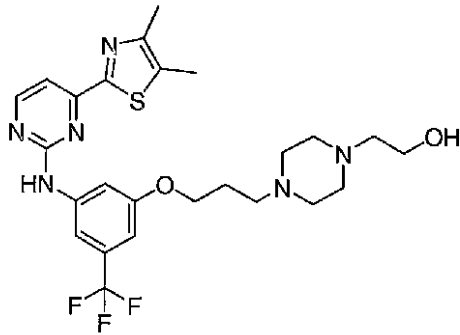


I-263

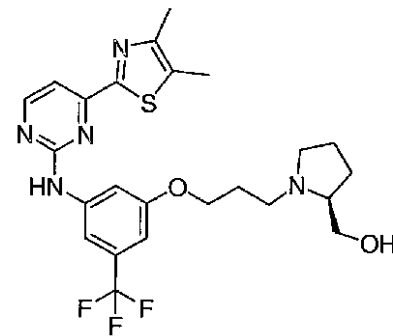


I-264

10

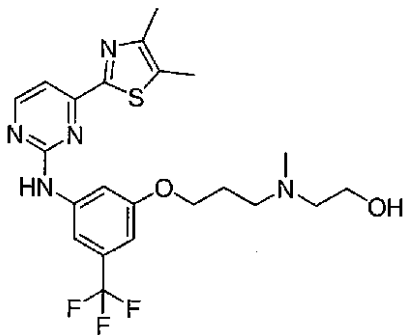


I-265

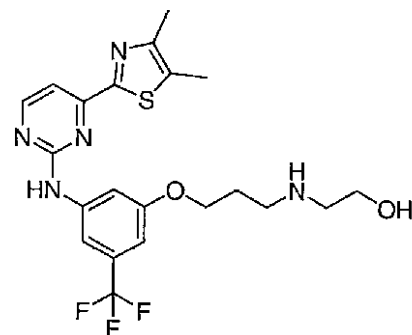


I-266

20

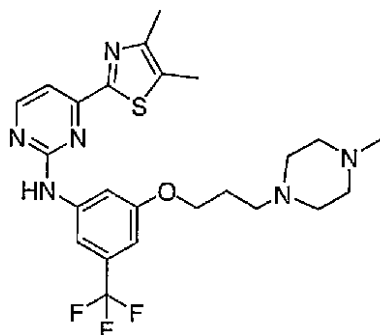


I-267

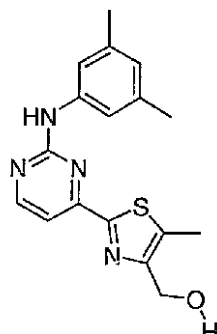


I-268

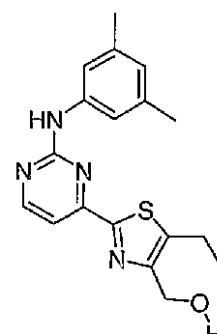
30



I-269



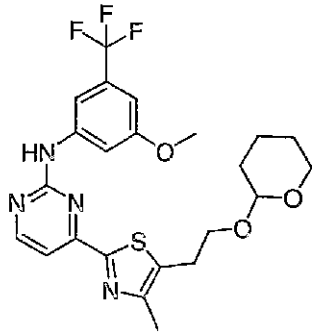
I-270



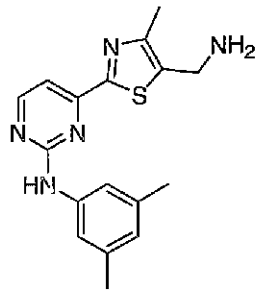
I-271

40

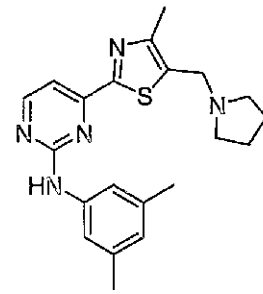
【化 3 9】



I-272

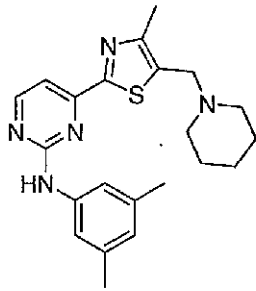


I-273

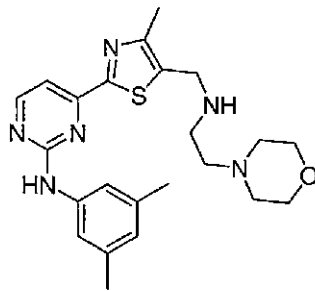


I-274

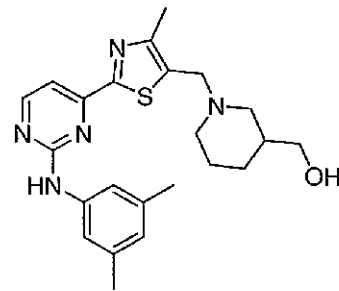
10



I-275

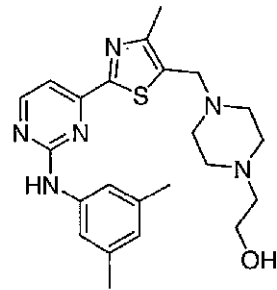


I-276

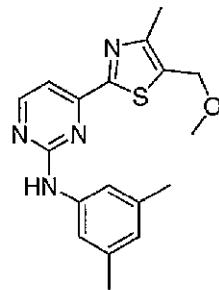


I-277

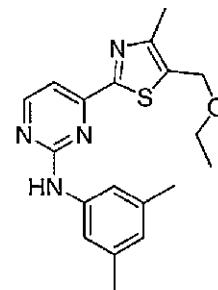
20



I-278

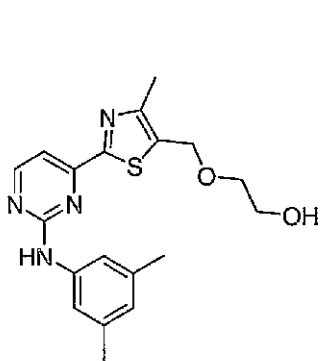


I-279

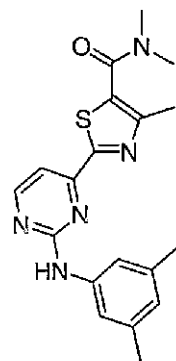


I-280

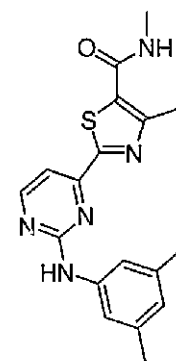
30



I-281



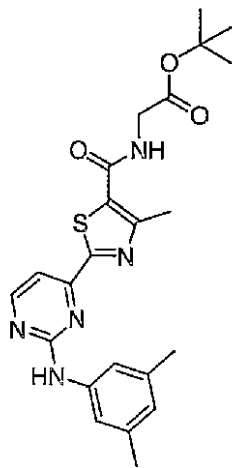
I-282



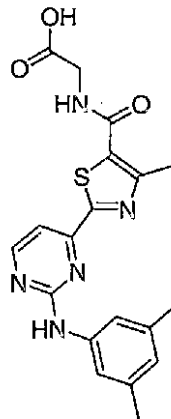
I-283

40

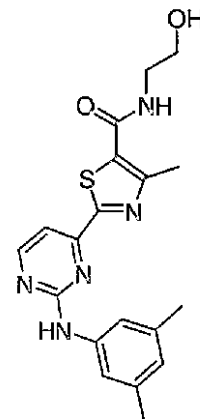
【化 4 0】



I-284



I-285



I-286

10

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

請求項 1 の化合物と、薬学的に受容可能な担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む組成物。

20

【請求項 4 1】

前記化合物が、SYKまたはZAP-70プロテインキナーゼの活性の阻害を検知しうる程度の量で存在する、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

さらに、抗炎症薬、抗増殖薬、免疫調整薬または免疫抑制薬、または免疫不全障害を処置するための薬物から選択される治療薬を追加的に含む、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

(a) 患者または

(b) 生物試料

におけるSYKまたはZAP-70キナーゼ活性を阻害する方法であって、前記患者に投与すること、または前記生物試料を

30

a) 請求項 4 0 に記載の組成物、または

b) 請求項 1 に記載の化合物

と接触させることを含む方法。

【請求項 4 4】

処置の厳しさを処置、または軽減し、または免疫不全疾患、炎症疾患、アレルギー疾患、自己免疫障害、増殖障害、免疫が関係する疾患、または呼吸器障害を軽減し、前記患者に

a) 請求項 4 0 に記載の組成物、または

b) 請求項 1 に記載の化合物

を投与する過程を含む方法。

40

【請求項 4 5】

前記患者に、抗炎症薬、抗増殖薬、免疫調整薬または免疫抑制薬、または免疫不全障害を処置するための薬物から選択される追加的治療薬を投与する過程を追加的に含み、

前記追加的治療薬が、処置する疾患に適合しており、かつ

前記追加的治療薬が、単一投与剤形として前記組成物と一緒に、または複数剤形として前記組成物とは別に、投与される、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

疾患が免疫障害である、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

50

疾患が喘息である、請求項 4 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願への参照)

本出願は 35 U.S.C. 第 119 条により、2003 年 3 月 25 日に出願の仮出願第 60/457,468 号「タンパク質阻害物質に有用なチアゾール誘導体」に対して優先権を主張し、その全内容を参照することにより、ここに組み込む。

【0002】

(技術分野)

本発明は、タンパク質阻害物質に有用な化合物に関する。さらに、本発明は、本化合物を含む、薬学的に受容可能な組成物および各種障害の治療に組成物を使用する方法も提供する。

【背景技術】

【0003】

(背景技術)

新規治療剤の探索は、近年、各種病気に関係する酵素およびその他の生体物質の構造の理解が進んだことにより、大きく助けられてきた。広範な研究の主題になってきた重要な一つの酵素群はプロテインキナーゼである。

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内のさまざまな信号伝達過程の制御を担う構造的に関連する酵素の大きな群をなす。(Hardie, G. および Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995 を参照)。プロテインキナーゼはその構造及び触媒機能を保存するために、共通する先祖遺伝子から進化してきたものと考えられている。ほとんどのキナーゼが、250~300 個のアミノ酸からなる類似の触媒ドメインを含む。キナーゼは、それがリン酸化する基質によってファミリーに分類することができる(たとえば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン/スレオニン、脂質など)。これらのキナーゼ群のそれぞれに概括的に一致する配列パターンが確認されている(たとえば Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J. 1995, 9, 576~596; Knighton ほか、Science 1991, 253, 407~414; Hiles ほか、Cell 1992, 70, 419~429; Kunz ほか、Cell 1993, 73, 585~596; Garcia-Bustos ほか、EMBO J. 1994, 13, 2352~2361 を参照)。

【0005】

一般に、プロテインキナーゼは、ホスホリル基をヌクレオシド三リン酸から、信号伝達路に参与するタンパク質受容体に伝達する形で細胞内の信号伝達に参与している。これらのリン酸化過程は、分子によるオン・オフスイッチの働きをし、標的タンパク質の生物学的機能を変調または調節する。これらのリン酸化過程は、細胞外などのさまざまな刺激を受けて最終的な引き金を引かれる。そのような刺激の例として、たとえば、環境および化学的なストレスによる刺激(たとえば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線照射、バクテリアエンドトキシンおよび H_2O_2)、サイトカイン(たとえば、インターロイキン(IL-1) および腫瘍壊死因子(TNF-))、および成長因子(たとえば、顆粒球マクロファージ - コロニー - 刺激因子(GM-CSF) および線維芽細胞成長因子(FGF))を挙げることができる。細胞外刺激は細胞の成長、移動、分化、ホルモン分泌、転写因子の活性化、筋収縮、ブドウ糖の代謝、タンパク質合成の制御、および細胞サイクルの調節に係する一つ以上の応答に影響を及ぼす可能性がある。

【0006】

多くの病気が、上で述べたプロテインキナーゼが関与する過程が引き金になる異常な細胞応答が関係している。そうした病気には、自己免疫疾患、炎症疾患、骨疾患、代謝疾患

10

20

30

40

50

、神経病および神経変性疾患、癌、心臓血管病、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、およびホルモンが関係する病気などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。このような理由で、治療薬として有効なプロテインキナーゼ阻害物質を発見するために多くの医化学的努力がなされてきた。

【0007】

Sykは、チロシンキナーゼの一種で、FcRIが関与する肥満細胞の脱顆粒化および好酸球の活性化において決定的な役割を演じる。そのため、Sykキナーゼはさまざまなアレルギー疾患、特に喘息に関与している。SykキナーゼはN末端SH2ドメインを通してFcRI受容体のリン酸化ガンマ鎖に結合し、下流シグナリングにとって不可欠であることが明らかにされている [Taylorほか、Mol. Cell. Biol. 1995, 15, 4149]。 10

【0008】

喘息における血中および組織中好酸球増加のカギ機構として、好酸球アポトーシス阻害が提唱されている。喘息においては、喘息時にはIL-5およびGM-CSFがアップレギュレーションされることから、好酸球アポトーシスが阻害されることが、血中および組織中の好酸球増加の原因であるという見解が発表されている。好酸球アポトーシスの阻害は、喘息における血中および組織中好酸球増加のカギ機構として、好酸球アポトーシス阻害が提唱されている。サイトカインによる好酸球アポトーシスの防止にはSykキナーゼが必要であるという報告がある (アンチセンスの使用) [Yousefiほか、J. Exp. Med. 1996, 183, 1407]。 20

【0009】

骨髄由来マクロファージのFcR依存性および非依存性応答におけるSykの役割は、胎児肝細胞によるSyk-/-胚から再構成された照射マウスキメラを使って決定されている。Syk欠乏マクロファージは、FcRによって誘発される貪食作用を欠いていたが、補体に応答して正常な貪食作用を示した [Kieferほか、Mol. Cell. Biol. 1998, 18, 4209]。エアロゾル化したSykアンチセンスが、マクロファージからのSykの発現とメディエーターの放出を抑えることも報告されている [Stentonほか、J. Immunology, 2000, 164, 3790]。

【0010】

T細胞受容体のシグナリングにはZAP-70が不可欠である。このチロシンキナーゼの発現は、T細胞およびナチュラルキラー細胞に限定されている。T細胞が働くにはZAP-70が重要であることがヒト患者、ヒト細胞系およびマウスで明らかにされている。まれなタイプの重度複合免疫不全症候群 (SCID) を患っているヒト患者は、ZAP-70のホモ接合変異を持っている (Elder J. of Pediatric Hematology/Oncology 1997, 19(6), 546~550に総説記事が掲載されている)。これらの患者は、重度の免疫不全、CD8+T細胞の欠損を示し、T細胞受容体 (TCR) が関与する刺激に対して応答を示さないCD4+T細胞を持っている。TDRの活性化に引きつづいて、これらのCD4+細胞は、Ca²⁺の動員、下流基質のチロシンのリン酸化、増殖およびIL-2産生に重度の欠損が見られる (Elder Pediatric Research 39, 743~748に総説記事が掲載されている)。ZAP-70を欠くヒトジャーカット細胞も、T細胞受容体のシグナリングにZAP-70が決定的な役割を果たしていることに関して、重要な知見を提供する。検出できるだけのZAP-70タンパク質を持たないジャーカットクローン (p116) には、野生型ZAP-70の再導入によって修正しうるT細胞受容体のシグナリングに欠損があることが示されている (Williamsほか、Molecular and Cellular Biology 1998, 18(3), 1338~1399)。ZAP-70が欠損したマウスを使った研究から、T細胞のシグナリングにはZAP-70が必要であることが立証された。ZAP-70が欠乏したマウスはT細胞の発達が著しく遅れ、かつ胸腺細胞におけるT細胞受容体のシグナリングに問題がある (Negishiほか、Nature 1995, 376, 435~438)。 30 40 50

【0011】

ZAP-70のキナーゼドメイン内のDLAARNパターンに同じ変異を発現するヒト患者およびマウスによる研究から、ZAP-70が機能するにはキナーゼドメインが重要であることが明らかにされている。この変異によってキナーゼの活性が失われると、T細胞受容体のシグナリングがうまく行かなくなる(Elderほか、J. Immunology 2001, 656~661)。触媒的に不活性なZAP-70(Lys369Arg)も、ZAP-70が欠乏したジャーカット細胞クローンにおいて、T細胞受容体のシグナリングの回復に欠陥が見られた(Williamsほか、Molecular and Cellular Biology 1998, 18(3), 1338~1399)。

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

このように、プロテインキナーゼ阻害物質として有用な化合物を開発することには大きなニーズがある。特に、SYKまたはZAP-70の活性化が関係する大半の障害にとって不十分な治療法しかない場合に、これらに対する阻害物質として有用な化合物を開発することが特に望まれる。

【課題を解決するための手段】

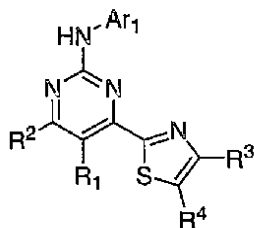
【0013】

本発明の化合物、および薬学的に受容可能なそれらの組成物が、プロテインキナーゼ阻害物質として有効であることが発見された。ある実施例において、これらの化合物はSYKまたはZAP-70プロテインキナーゼの阻害物質として有効である。これらの化合物は一般式I：

20

【0014】

【化41】



I

30

で表されるか、または薬学的に受容可能なそれらの塩である(式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , および Ar^1 は以下で定義されるとおりである)。

【0015】

これらの化合物および薬学的に受容可能なそれらの塩は、さまざまな病気、障害または状態、処置または防止するために有用であり、例として免疫不全障害、炎症疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、増殖障害、免疫が関係する病気、または呼吸器障害などを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。本発明が提供する化合物は、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究、そのようなキナーゼが関与する細胞内の信号伝達経路の研究、および新規キナーゼ阻害物質の比較評価に対しても有用である。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

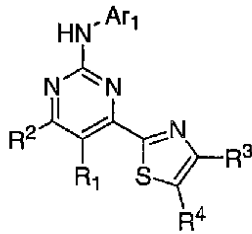
(発明の詳細な説明)

1. 発明の化合物の包括的説明：

本発明は、構造式I

【0017】

【化 4 2】



I

(式中、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、R、ハロゲン、CN、NO₂、またはTRであるか、あるいは R^1 および R^2 は、一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環を形成し、

Tは、任意に置換されたC₁～C₄アルキリデン鎖であり、Tの最大2個のメチレン単位は任意に、かつ独立に、O、N(R)、C(O)、S、SO、またはSO₂によって置換され、

Ar¹は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～5個有する、単環式5～6員環または二環式8～10員環から選択されるアリール基か；窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する、飽和または部分不飽和の3～8員環か；あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～5個有する、飽和または部分不飽和の二環式8～10員環系から選択される任意に置換された環であって、Ar¹は、一個以上の炭素の位置が0～5個存在する-Q-R⁵で、そして置換可能な一個以上の窒素原子の位置が-R⁶（ここで、存在するR⁶は、それぞれ独立に、R'-COR'、CO₂(C₁₋₆脂肪族基)、-CON(R')₂、-SO₂N(R')₂、または-SO₂R'である)で任意に置換され、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、Z-R⁷であるか、あるいは R^3 および R^4 は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する、任意に置換される飽和、部分不飽和、または全不飽和3～8員環を形成し、前記環は、独立した0～5個のY-R⁸で任意に置換され、

存在するQ、ZおよびYは、それぞれ独立に、結合であるか、あるいは任意に置換されたC₁-C₆アルキリデン鎖であり、かつQの最大2個までの非隣接メチレン単位が、CO、CO₂、COCO、CONR、OCOR、NRNR、NRNRCO、NRCO、NRCO₂、NRCONR、SO、SO₂、NRSO₂、SO₂NR、NRSO₂NR、O、S、またはNRで任意に置換され、

存在するR⁵、R⁷、およびR⁸は、それぞれ独立に、R'、ハロゲン、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、PO(OR')₂、C(O)C(O)R'、またはC(O)CH₂C(O)R'であり、そして、

存在するRは、それぞれ独立に、水素または選択的に置換されたC₁₋₆脂肪族基であるか；存在するR'は、それぞれ独立に、水素またはC₁₋₈脂肪族基、C₆₋₁₀アリール環、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または3～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択される、任意に選択的に置換された基であるか；あるいは2つのR、R'が一緒になって、あるいはRとR'が一緒になって、あるいは2つのR'が一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和3～8員環を形成し、

ただし、

i) R^3 および R^4 は、同時には水素ではなく、そして

10

20

30

40

50

i i) R^3 および R^4 がともにメチル基であるか、 R^3 がメチル基で、 R^4 が $(CH_2)_2$ OH基の場合、 Ar^1 は 3, 4, 5-トリメトキシフェニルではない) で表される化合物、または薬学的に受容可能なそれらの塩に関する。

【0018】

2. 化合物および定義：

本発明の化合物には上に包括的に記載した化合物を包含し、本明細書で開示する属、亜属、および種によってさらに例示される。特に断らない限り、ここで使用されているように、下記の定義が適用される。本明細書の目的のため、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics、第75版に記載されているCAS版の元素周期表に従う。さらに、有機化学の一般原則は、"Organic Chemistry", Thomas Sorrel, University Science Books, Sausalito: 1999および"March's Advanced Organic Chemistry", 第5版: Smith, M.B.およびMarch, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、これらを参照することによりその全内容をここに組み込む。

10

【0019】

本明細書に記載するように、本明細書の化合物は、上で包括的に述べたように、あるいは本発明の個々の属、亜属および種によって例示するように、任意に一個以上の置換基で置換することができる。「任意に置換された」という語句は、「置換された、または置換されない」という語句と入れ替えて使用できるものと理解される。一般に、「置換された」という表現は、この表現の前に「任意に」という表現が有る無しに関わらず、ある構造中の水素基が、特定の基で置換されることを意味する。特に断らない限り、任意に置換された基は、その基の置換可能な各位置に置換基を持つことができ、いかなる構造であってもその構造に複数個の位置があり、指定された基から選択される複数個の置換基で置換することができる場合、すべての位置の置換基は同じであってもよいし、異なってもよい。本発明が想定する置換基の組み合わせは、好ましくは、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物を形成する組み合わせである。ここで使用される「安定な」という用語は、その化合物を製造、検出、そして好ましくはそれらの回収、精製、そして本明細書に開示する目的の一つ以上に使用する条件に置かれても実質的に変化しない化合物を意味する。ある実施例において、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分またはその他の化学的に反応性を示す条件不在で、 $40^\circ C$ の温度に少なくとも一週間置いた場合に、実質的に変化しない化合物である。

20

30

【0020】

ここで使用される「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和しているか、または一個以上の不飽和単位を含む、直鎖(すなわち非分枝)か、または分枝の、置換または非置換炭化水素鎖であるか、または完全に飽和しているか、または一個以上の不飽和単位を含み、かつ分子の残りの部分とただ一点で結合するが、芳香族系でない、単環式または二環式炭化水素(本明細書では「炭素環化合物」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも呼ばれる)を意味する。特に断らない限り、脂肪族基は1~20個の脂肪族炭素原子を含む。ある実施例においては、脂肪族基は1~10個の脂肪族炭素原子を含む。別の実施例においては、脂肪族基は1~8個の脂肪族炭素原子を含む。さらに別の実施例において、脂肪族基は1~6個の脂肪族炭素原子を含み、さらに別の実施例において、脂肪族基は1~4個の脂肪族炭素原子を含む。ある実施例において、「脂環式」(または「炭素環」または「シクロアルキル」という表現は、完全に飽和しているか、または一個以上の不飽和単位を含み、かつ分子の残りの部分とただ一点で結合するが、芳香族系でない、単環式 $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環式 $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を意味し、前記二環系における個々の環は、いずれも3~7員環である。好適な脂肪族基として、直鎖または分枝の、置換、あるいは非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニルおよびそれらの混成基、たとえば(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキル、または(シクロアルキル)アルケニルを挙げることができるが、これらに限定されるものではない

40

50

。

【0021】

ここで使用される「ヘテロ脂肪族」という用語は、一個または二個の炭素原子が、独立に、一個以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素で置換された脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換の、分枝または非分枝の、環式または非環式が可能であり、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「ヘテロ環式」基が含まれる。

【0022】

ここで使用される「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「ヘテロ環式」という用語は、一個以上の環原子が独立に選択されるヘテロ原子である、非芳香族単環系、二環系、または三環系を意味する。ある実施例において、「ヘテロ環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ脂環式」基、または「ヘテロ環式」基は、3員または14員であり、かつ、少なくとも一個以上の環原子が、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立に選択されるヘテロ原子であり、環系の各環は3~7員環である。

10

【0023】

「ヘテロ原子」という用語は、一個以上の酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素（窒素、硫黄、リン、またはケイ素の酸化された形；塩基窒素の四級化された形；ヘテロ環の置換可能な窒素、たとえば(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルに存在するような)N、(ピロリジニルに存在するような)NH、または(N-置換ピロリジニルに存在するような)NR⁺)を意味する。

20

【0024】

ここで使用される「不飽和」という用語は、部分構造が一個以上の不飽和単位を有していることを意味する。

【0025】

ここで使用される「アルコキシ」または「チオアルキル」という用語は、上で定義したアルキル基において、酸素原子を介して炭素主鎖に結合したアルキル基（「アルコキシ」）または硫黄原子を介して炭素主鎖に結合したアルキル基（「チオアルキル」）を意味する。

【0026】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、および「ハロアルコキシ」という用語は、一個以上のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル、またはアルコキシを意味する。「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、またはIを意味する。

30

【0027】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、または「アリーロキシアルキル」のようにより大きな部分構造の一部として使用される「アリール」という用語は、全部合わせて5~14個の環原子を有する単環系、二環系および三環系であって、かつそれらの系の少なくとも一つの環が芳香環であり、かつ各環がそれぞれ3~7個の環原子を含む環系であることを意味する。「アリール」という用語は、「芳香環」という用語と入れ換えて使用することができる。「アリール」という用語は、後で定義するように、ヘテロアリール環系をも意味する。

40

【0028】

単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」のようにより大きな部分構造の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、全部合わせて5~14個の環原子を有する単環系、二環系および三環系であって、かつそれらの系の少なくとも一つの環が芳香環であり、それらの系の少なくとも一つの環が一個以上のヘテロ原子を含み、かつ各環がそれぞれ3~7個の環原子を含む環系であることを意味する。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」という用語または「ヘテロ芳香族」という用語と入れ替えて使用することができる。

【0029】

アリール基（アラルキル、アラルコキシ、アリーロキシアルキルなどを含む）または

50

ヘテロアリール基（ヘテロアルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含む）は、一個以上の置換基を含むことができる。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の好適な置換基は、ハロゲン； $-R^\circ$ ； $-OR^\circ$ ； $-SR^\circ$ ；1,2-メチレンジオキシ；1,2-エチレンジオキシ；任意に R° で置換されたフェニル（Ph）；任意に R° で置換された $-O(Ph)$ ；任意に R° で置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ ；任意に R° で置換された $-CH=CH(Ph)$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ C(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ CO_2R^\circ$ ； $-NR^\circ NR^\circ C(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ NR^\circ C(O)N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ NR^\circ CO_2R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-CO_2R^\circ$ ； $-C(O)R^\circ$ ； $-C(O)N(R^\circ)_2$ ； $-OC(O)N(R^\circ)_2$ ； $-S(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2N(R^\circ)_2$ ； $-S(O)R^\circ$ ； $-NR^\circ SO_2N(R^\circ)_2$ ； $-NR^\circ SO_2R^\circ$ ； $-C(=S)N(R^\circ)_2$ ； $-C(=NH)N(R^\circ)_2$ ；または $-(CH)NHC(O)R^\circ$ （式中、存在する R° は、それぞれ独立に、水素、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族、非置換ヘテロアリール5～6員環または非置換ヘテロ環式5～6員環、フェニル、 $-O(Ph)$ 、または $-CH_2(Ph)$ から選択されるか、または上記の定義に関わらず、同じ置換基または異なる置換基上に独立して存在する2つの R° は、各 R° 基が結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール3～8員環を形成する）から選択される。 R° の脂肪族基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O （ハロ C_{1-4} 脂肪族）、またはハロ C_{1-4} 脂肪族（式中、 R° で表される前記 C_{1-4} 脂肪族はそれぞれ非置換である）から選択される。

【0030】

脂肪族またはヘテロ脂肪族基、または非芳香族ヘテロ環式環は、一個以上の置換基を有する。脂肪族またはヘテロ脂肪族基の飽和炭素上の好適な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素に対して上に枚挙した置換基から選択されるほか、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）、または $=NR^*$ （式中、各 R^* は、独立に、水素または任意に置換された C_{1-6} 脂肪族から選択される）をも含む。 R^* の脂肪族基上の好適な置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O （ハロ C_{1-4} 脂肪族）、またはハロ C_{1-4} 脂肪族（式中、 R^* の前記 C_{1-4} 脂肪族はそれぞれ非置換である）から選択される。

【0031】

非芳香族ヘテロ環系窒素上の任意の置換基は、 $-R^+$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-SO_2R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-C(=S)N(R^+)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^+)_2$ 、または $-NR^+SO_2R^+$ （式中、 R^+ は、水素、任意に置換された C_{1-6} 脂肪族、任意に置換されたフェニル、任意に置換された $-O(Ph)$ 、任意に置換された $-CH_2(Ph)$ 、任意に置換された $-(CH_2)_{1-2}(Ph)$ 、任意に置換された $-CH=CH(Ph)$ であるか、あるいは酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を1～4個有する、非置換ヘテロアリールまたは非置換ヘテロ環式5～6員環であるか、あるいは上記の定義に関わらず、同じ置換基または異なる置換基上の、独立して存在する2つの R^+ は、各 R^+ 基が結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール3～8員環を形成する）から選択される。 R^+ の脂肪族基またはフェニル基上の任意の置換基は、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 脂肪族)、 $N(C_{1-4}$ 脂肪族) $_2$ 、ハロゲン、 C_{1-4} 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1-4}$ 脂肪族)、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1-4}$ 脂肪族)、 O （ハロ C_{1-4} 脂肪族）、またはハロ C_{1-4} 脂

肪族（式中、 R^+ の前記 $C_1 - 4$ 脂肪族はそれぞれ非置換である）から選択される。

【0032】

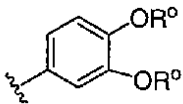
「アルキリデン鎖」という用語は、炭素直鎖または分枝鎖であって、全飽和であってもよいし、一個以上の不飽和単位を有することもでき、分子の残り部分と2点で結合する炭素直鎖または分枝鎖を意味する。

【0033】

上で説明したように、ある実施例において、独立する二つの R° （または R^+ 、または本明細書で同様の定義を持つ別の構造変数）は、各構造変数と一緒にあって、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール3～8員環を形成し、かつその環は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0～3個有する。独立して存在する二つの R° （または R^+ 、または本明細書で同様の定義を持つ別の構造変数）が、各構造変数と一緒にあって形成される代表的な環の例として：a) 同じ原子に結合し、かつ独立して存在する二つの R° （または R^+ 、または本明細書で同様の定義を持つ別の構造変数）が、窒素原子と一緒にあって環、たとえば $N(R^\circ)_2$ （ここでは、存在する二つの R° が窒素原子と一緒にあってピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基）を形成する；およびb) 異なる原子に結合し、かつ独立して存在する二つの R° （または R^+ 、または本明細書で同様の定義を持つ別の構造変数）が、異なる二つの原子と一緒にあって環を形成し、たとえばここで、フェニル基が、存在する二つの OR° ：

【0034】

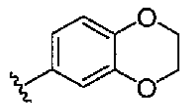
【化43】



で置換され、これら存在する二つの R° が、これらが結合する酸素原子と一緒にあって酸素縮合6員環：

【0035】

【化44】



を形成する例を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。独立して存在する二つの R° （または R^+ 、または本明細書で同様の定義を持つ別の構造変数）は、それら各構造変数が結合する原子と一緒にあって別のさまざまな環が形成しうることが理解できよう。上で枚挙した例は本発明の範囲を限定しようとするものではない。

【0036】

ここに描かれた構造は、特に断らない限り、その構造のすべての異性体形（たとえばエナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（またはコンフォメーション異性体形）；たとえば、各不斉中心に対してR配置およびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、および(Z)および(E)コンフォメーション異性体を含むことを意味している。それゆえ、本化合物の単一の立体化学異性体はもちろん、エナンチオマー、ジアステレオマー、および幾何（またはコンフォメーション異性体の混合物もまた、本発明の範囲内に含まれる。特に断らない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体形は本発明の範囲内に含まれる。加えて、本明細書に記載する構造は、特に断らない限り、一つ以上の同位体原子が富化されて存在する点のみが異なる化合物も包含することを意味している。たとえば、水素が重水素またはトリチウムで置換され、あるいは炭素が ^{13}C または ^{14}C に富む炭素で置換された点を除けば、本明細書に記載の構造を有する化合物は、この発明の範囲内に包含される。このような化合物は、たとえば生物学的アッセーにおける分析手段として

、あるいは分析プローブとして有用である。

【0037】

3. 代表的化合物の説明

一般式 I で表される化合物に対して包括的記述してきたように、 Ar^1 は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 5 個有する、単環式 5 ~ 6 員環または二環式 8 ~ 10 員環から選択されるアリール基か；窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、飽和または部分的不飽和の単環式 3 ~ 8 員環か；または窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 5 個有する、飽和または部分的不飽和の二環式 8 ~ 10 員環から選択される、任意に置換された環であり、かつ Ar^1 は、一個以上の炭素原子上を、0 ~ 5 個存在する $-Z-R^5$ で、そして一個以上の置換可能な窒素原子上を、 $-R^6$ で任意に置換される。

10

【0038】

構造式 I の好ましい Ar^1 は、

- (a) フェニル、インダニル、またはナフチル環か、
- (b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、ヘテロ環式 5 ~ 6 員環か、
- (c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、単環式 5 ~ 6 員ヘテロアリール環または二環式 9 ~ 10 員ヘテロアリール環から選択される任意に置換された環である。

20

【0039】

構造式 I のより好ましい Ar^1 は、

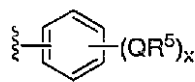
- (a) フェニル環か、
- (b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、ヘテロ環式 5 ~ 6 員環か、
- (c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、単環式 5 ~ 6 員ヘテロアリール環である。

【0040】

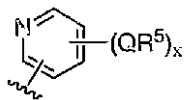
さらに別の実施例において、構造式 I の Ar^1 は、下記 a ~ b b (式中、x は 0 ~ 5)

【0041】

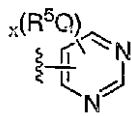
【化 4 5】



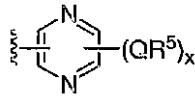
a



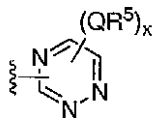
b



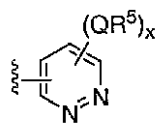
c



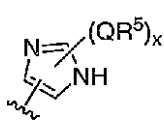
d



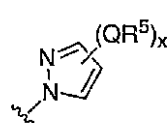
e



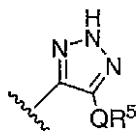
f



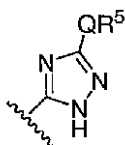
g



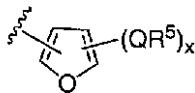
h



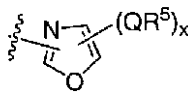
i



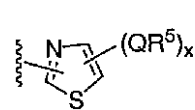
j



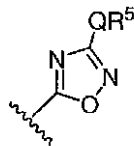
k



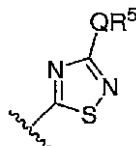
l



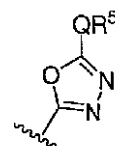
m



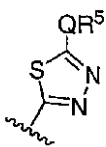
n



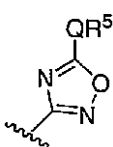
o



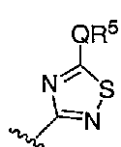
p



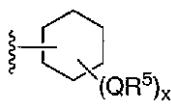
q



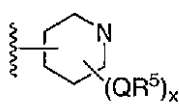
r



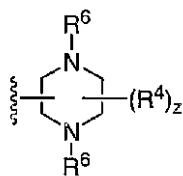
s



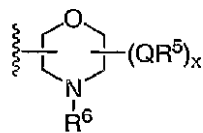
t



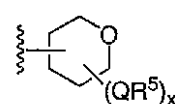
u



v



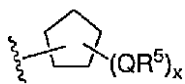
w



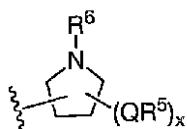
x

【 0 0 4 2】

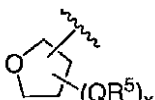
【化 4 6】



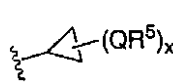
y



z



aa



bb

10

20

30

40

50

OR')₂であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環から選択される任意に置換された基である。別の好ましいAr¹置換基は、隣接する2つのQ-R⁵が、それらが結合する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された、飽和、部分的不飽和、または全不飽和縮合5員環または6員環を含む置換基である。さらに好ましい実施例において、隣接する2つのQ-R⁵によって形成されるこれら縮合した置換基としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、チアゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジル、フリル、チオフェン、ピラン、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルなどを挙げる事ができる。

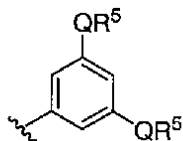
10

【0048】

さらに別の実施例において、Ar¹は、フェニルであり、存在する2つのQ-R⁵で置換され(x=2)、Ar¹は、下記構造式

【0049】

【化47】



20

(式中、存在するQR⁵は、それぞれ独立に、CH₂ハロゲン、ハロゲン、CH₂CN、CN、CH₂CO₂R', CO₂R', CH₂COR', COR', R', CH₂NO₂、NO₂、CH₂OR', OR', CH₂SR', SR', ハロアルキル、CH₂SO₂N(R')₂、SO₂N(R')₂、CH₂N(R')₂、N(R')₂、NHCOR', CH₂NHCOR', CH₂PO(OR')₂、PO(OR')₂である)である。ある好ましい実施例において、存在するQR⁵は、それぞれ独立に、フルオロ、ヨード、クロロ、プロモ、COCH₃、CO₂CH₃、C₁₋₄アルキル(たとえば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、n-ブチル、シクロブチル、またはt-ブチル)、NH₂、CH₂NH₂、NHMe、CH₂NHMe、N(Me)₂、CH₂N(Me)₂、N(Et)₂、CH₂N(Et)₂、NH(フェニル)、CO(C₁₋₄アルキル)、CH₂CO(C₁₋₄アルキル)、NHCO(C₁₋₄アルキル)、CH₂NHCO(C₁₋₄アルキル)、CN、CH₂CN、OH、C₁₋₄アルコキシ(たとえば、OCH₃、OCH₂CH₃、O(CH₂)₂CH₃、またはO(CH₂)₃CH₃)、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHMe、任意に置換されたSO₂(フェニル)、SO₂(C₁₋₄アルキル)、CONH₂、CH₂PO(OR')₂であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環から選択される、任意に置換された基である。さらに別の好ましい実施例において、存在する2つのQR⁵は、メチルである。さらに別の好ましい実施例において、少なくとも一つ存在するQR⁵は、CF₃である。

30

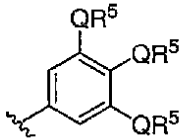
40

【0050】

さらに別の実施例において、Ar¹は、フェニルであり、存在する3つのQ-R⁵で置換され(x=3)、Ar¹は、下記構造式

【0051】

【化 4 8】



(式中、各 QR^5 は、独立に、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 CH_2CN 、 CN 、 CH_2CO_2R' 、 CO_2R' 、 CH_2COR' 、 COR' 、 R' 、 CH_2NO_2 、 NO_2 、 CH_2OR' 、 OR' 、 CH_2SR' 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2SO_2N(R')_2$ 、 $SO_2N(R')_2$ 、 $CH_2N(R')_2$ 、 $N(R')_2$ 、 $NHCOR'$ 、 CH_2NHCOR' 、 $CH_2PO(OR')_2$ 、 $PO(OR')_2$ である) である。ある好ましい実施例において、存在する QR^5 は、それぞれ独立に、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、 $COCH_3$ 、 CO_2CH_3 、 C_{1-4} アルキル (たとえば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、シクロブチル、または t -ブチル)、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $NHMe$ 、 CH_2NHMe 、 $N(Me)_2$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $N(Et)_2$ 、 $CH_2N(Et)_2$ 、 NH (フェニル)、 CO (C_{1-4} アルキル)、 CH_2CO (C_{1-4} アルキル)、 $NHCO$ (C_{1-4} アルキル)、 CH_2NHCO (C_{1-4} アルキル)、 CN 、 CH_2CN 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ (たとえば、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2CH_3$ 、または $O(CH_2)_3CH_3$)、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、任意に置換された SO_2 (フェニル)、 SO_2 (C_{1-4} アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CH_2PO(OR')_2$ であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0~3 個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環または 6 員環から選択される、任意に置換された基である。さらに別の好ましい実施例において、存在する QR^5 は、それぞれ独立に、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、 $COCH_3$ 、 CO_2CH_3 、 C_{1-4} アルキル (たとえば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、シクロブチル、または t -ブチル)、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $NHMe$ 、 CH_2NHMe 、 $N(Me)_2$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $N(Et)_2$ 、 $CH_2N(Et)_2$ 、 NH (フェニル)、 CO (C_{1-4} アルキル)、 CH_2CO (C_{1-4} アルキル)、 $NHCO$ (C_{1-4} アルキル)、 CH_2NHCO (C_{1-4} アルキル)、 CN 、 CH_2CN 、 OH 、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、任意に置換された SO_2 (フェニル)、 SO_2 (C_{1-4} アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CH_2PO(OR')_2$ であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0~3 個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環または 6 員環から選択される、任意に置換された基である。

【0052】

上記の各 QR^5 は、さらに、 R 、 OR 、 $N(R)_2$ 、 SO_2R 、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 SR 、 $SO_2N(R)_2$ 、 CO_2R 、 $C(O)R$ 、またはオキソから独立に選択される一つ以上の基で任意に置換される。もっと好ましい実施例において、メチル、エチル、 t -ブチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、 CF_3 、 OMe 、 OEt 、 CN 、 SO_2Me 、 SO_2NH_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 SMe 、 SEt 、 OH 、 $C(O)Me$ 、 NO_2 、または CH_2OH から独立に選択される一つまたは二つの基で任意に置換される。

【0053】

一般式 I で表される化合物に対して上で包括的に説明したように、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、 R 、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、または TR であるか、または R^1 および R^2 が、一緒になって、 N 、 O 、または S から独立に選択されるヘテロ原子を 0~3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環または 6 員環を形成する。一般式 I の好ましい R^1 および R^2 は、水素、 $N(R)_2$ 、 SR 、 OR 、または T

Rであるか、または R^1 および R^2 が、一緒になって、N、O、またはSから独立に選択されるヘテロ原子を0~2個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環を形成する。もっと好ましい R^1 および R^2 は、水素、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 NH_2 、または CH_2NH_2 であるか、または R^1 および R^2 が、一緒になって、任意に置換された縮合ピロリル、ピラゾリル、またはイミダゾリル環を形成する。さらに別の好ましい基として、水素、 NH_2 、または CH_2NH_2 を挙げることができる。

【0054】

一般式Iで表される化合物に対して上で包括的に説明したように、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、 $Z-R^7$ であり、Zは、任意に置換された C_{1-6} アルキリデン鎖であって、そのアルキリデン鎖の最大3個までの非隣接メチレン単位は、CO、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCOR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRCO$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCOR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2NR$ 、O、S、またはNRで任意に置換され、存在する R^7 は、それぞれ独立に、 R' 、ハロゲン、 NO_2 、CN、 OR' 、 SR' 、 $N(R')$ 、 $NR'C(O)R'$ 、 $NR'C(O)N(R')$ 、 $NR'CO_2R'$ 、 $C(O)R'$ 、 CO_2R' 、 $OC(O)R'$ 、 $C(O)N(R')$ 、 $OC(O)N(R')$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2N(R')$ 、 $NR'SO_2R'$ 、 $NR'SO_2N(R')$ 、 $PO(OR')$ 、 $C(O)C(O)R'$ 、または $C(O)CH_2C(O)R'$ であるか、あるいは、 R^3 および R^4 が、一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和3~8員環を形成する。

【0055】

好ましい実施例において、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、 $Z-R^7$ であり、Zが、任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖であり、Zの一つのメチレン単位が、任意に、O、NR、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRSO_2$ 、 $CONR$ 、 $C(O)$ 、 $C(O)O$ で置換され、そして R^7 が、ハロゲン、CN、 $N(R')$ 、 $NHCOR'$ 、または R' から選択されるか、あるいは R^3 および R^4 が、一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環を形成する。

【0056】

別の好ましい実施例において、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立に、水素、CN、ハロゲン、OH、SH、 NH_2 、 CO_2H 、 COH 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 NO_2 、 $(CH_2)_nNR^7$ （式中、Rおよび R^7 は、それらと結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和3~8員環を形成する）であるか、あるいは R^3 および R^4 は、それらと結合する原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環を形成し、nは0、1、2、3、4、または5である。

【0057】

さらに別の好ましい実施例において、 R^3 または R^4 の一方が水素、そして R^3 または R^4 の他方が $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nC(O)NR^7$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ （式中、 R^7 は、水素、 $(CH_2)_mN(R')$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラールキル基であるか、あるいはRおよび R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和3~8員環を形成する）である。ある実施例において、すぐ上に記載した化合物に対して、 R^3 は水素である。別の実施例において、すぐ上に記載した化合物に対して、 R^4 は水素である。

10

20

30

40

50

【0058】

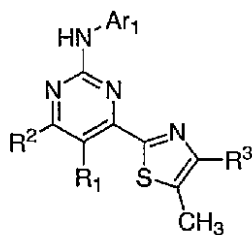
さらに別の好ましい実施例において、 R^3 または R^4 は、それぞれ独立に、水素、 $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、または $(CH_2)_nC(O)R^7$ (式中、 R^7 は、 $(CH_2)_mN(R')_2$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは R および R^7 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和3~8員環を形成し、 n は0または1、 m は0または1である)であるか、あるいは R^3 および R^4 が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環を形成する。ある好ましい実施例において、 R^3 は水素、 R^4 は $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、または $(CH_2)_nC(O)R^7$ である(式中、 R^7 は、 $(CH_2)_mN(R')_2$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは R および R^7 が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和3~8員環を形成し、 n は0または1であり、 m は0または1である)。別の好ましい実施例において、 R^4 は水素であり、 R^3 は $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、または $(CH_2)_nC(O)R^7$ であって、 R^7 は、 $(CH_2)_mN(R')_2$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和3~8員環を形成する(式中、 n は0または1であり、 m は0または1である)。さらに別の実施例において、 R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環を形成し、その環が、0、1、2、3、4、または5個の $Y-R^8$ で任意に置換される。好ましい実施例において、存在する $Y-R^8$ は、それぞれ独立に、メチル、エチル、*t*-ブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、オキソ、 CF_3 、 OMe 、 OEt 、 CN 、 SO_2Me 、 SO_2NH_2 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $N(Me)_2$ 、 SMe 、 SEt 、 OH 、 $C(O)Me$ 、 NO_2 、または CH_2OH である。

【0059】

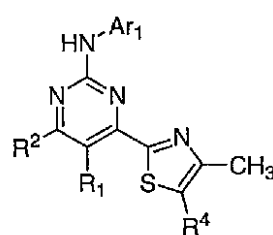
さらに、本発明は、 R^3 または R^4 の少なくとも一つがメチルである化合物も提供し、化合物は、構造式 I-A-i または I-A-ii

【0060】

【化49】



I-A-i



I-A-ii

の一つを有する。

【0061】

10

20

30

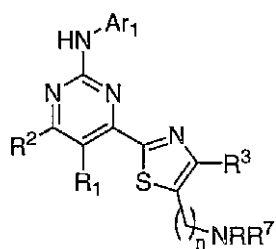
40

50

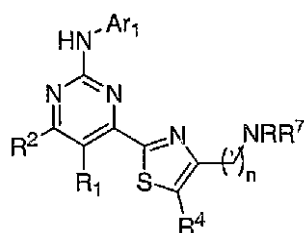
別の好ましい実施例において、 R^3 または R^4 の少なくとも一つは $(CH_2)_n NRR^7$ であり、化合物は、構造式 I - B - i または I - B - ii

【0062】

【化50】



I-B-i



I-B-ii

10

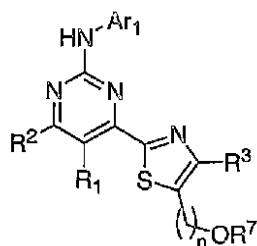
の一つを有する。

【0063】

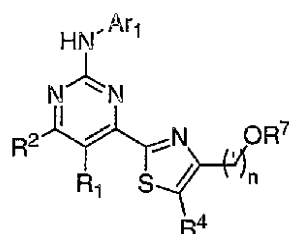
別の好ましい実施例において、 R^3 または R^4 の少なくとも一つは $(CH_2)_n OR^7$ であり、化合物は、構造式 I - C - i または I - C - ii

【0064】

【化51】



I-C-i



I-C-ii

30

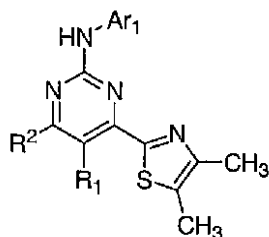
の一つを有する。

【0065】

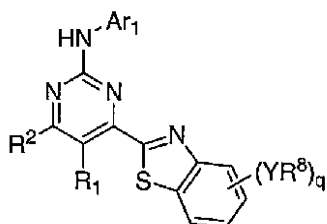
さらに別の好ましい実施例において、 R^3 および R^4 はともにメチルであり、化合物は、構造式 I - D - i

【0066】

【化52】



I-D-i



I-E-i

40

を有するか、または R^3 および R^4 が、一緒になって、任意に置換されたフェニルを形成し、化合物は構造式 I - E - i (式中、 q は 0 ~ 5) を有する。

【0067】

50

一般に、構造式 I - A - i、I - A - i i、I - B - i、I - B - i i、I - C - i、I - C - i i、I - D - i、および I - E - i の化合物に対して、 Ar^1 は、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 5 個有する、単環式 5 ~ 6 員環または二環式 8 ~ 10 員環から選択されるアリール基か；窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、飽和または部分不飽和単環式 3 ~ 8 員環か；または、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 5 個有する、飽和または部分不飽和二環式 8 ~ 10 員環系から選択される任意に置換された環であって、 Ar^1 は、一個以上の炭素の位置が 0 ~ 5 個の - Z - R⁵ で任意に置換され、そして置換可能な一個以上の窒素原子の位置が - R⁶ で任意に置換される。

【0068】

10

構造式 I - A - i、I - A - i i、I - B - i、I - B - i i、I - C - i、I - C - i i、I - D - i、および I - E - i の化合物に対する好ましい Ar^1 基は、
 (a) フェニル環、インダニル環、またはナフチル環か、
 (b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有するヘテロ環式 5 ~ 6 員環か、
 (c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環式ヘテロアリール 5 ~ 6 員環または二環式ヘテロアリール 9 ~ 10 員環から選択される、任意に置換された環である。

【0069】

20

構造式 I - A - i、I - A - i i、I - B - i、I - B - i i、I - C - i、I - C - i i、I - D - i、および I - E - i の化合物に対するさらに好ましい Ar^1 は、
 (a) フェニル環か、
 (b) 窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有するヘテロ環式 5 ~ 6 員環か、
 (c) 酸素、窒素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する単環式ヘテロアリール 5 ~ 6 員環から選択される、任意に置換された環である。

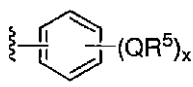
【0070】

さらに別の好ましい実施例において、構造式 I - A - i、I - A - i i、I - B - i、I - B - i i、I - C - i、I - C - i i、I - D - i、および I - E - i の化合物に対する好ましい Ar^1 基は、下記構造式 a ~ b b (式中、Q および R⁵ は、上で包括的に定義され、かつこのサブセットにおいて定義されたとおりであり、x は 0 ~ 5 である) のいずれか一つから選択される、任意に置換された環である。

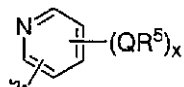
30

【0071】

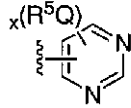
【化53】



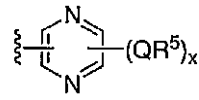
a



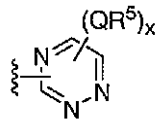
b



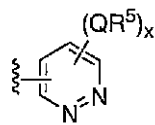
c



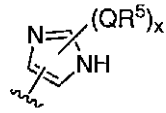
d



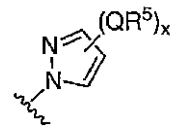
e



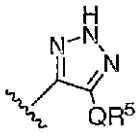
f



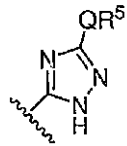
g



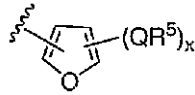
h



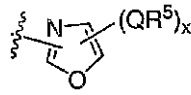
i



j



k



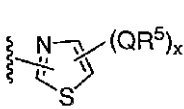
l

10

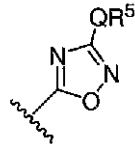
20

【0072】

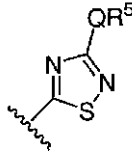
【化54】



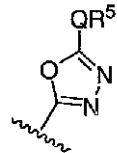
m



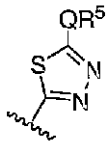
n



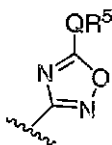
o



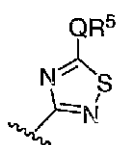
p



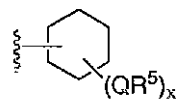
q



r

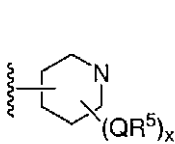


s

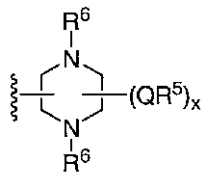


t

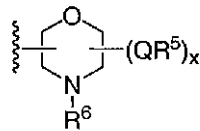
30



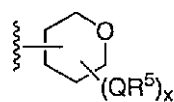
u



v

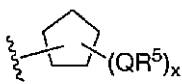


w

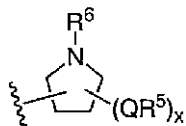


x

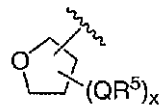
40



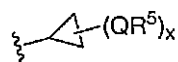
y



z



aa



bb

50

構造式 I - A - i、I - A - i i、I - B - i、I - B - i i、I - C - i、I - C - i i、I - D - i、および I - E - i の化合物に対する好ましい Ar¹ 環は、フェニル、ピリミジル、またはピリジルである。

【0073】

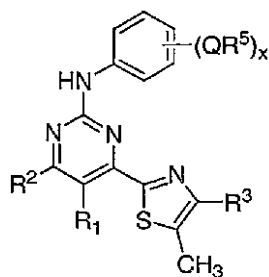
さらに別の実施例において、構造式 I - A - i、I - A - i i、I - B - i、I - B - i i、I - C - i、I - C - i i、I - D - i、および I - E - i の化合物に対して、Ar¹ は、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルではない。

【0074】

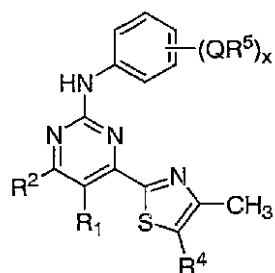
好ましい実施例において、構造式 I - A - i、I - A - i i、I - B - i、I - B - i i、I - C - i、I - C - i i、I - D - i、および I - E - i の化合物に対して、Ar¹ は、任意に置換されたフェニルであり、化合物は、構造式 II - A - i、II - A - i i、II - B - i、II - B - i i、II - C - i、II - C - i i、II - D - i、および II - E - i (式中、x および q はそれぞれ独立に 0 ~ 5) の一つを有する。

【0075】

【化 5 5】

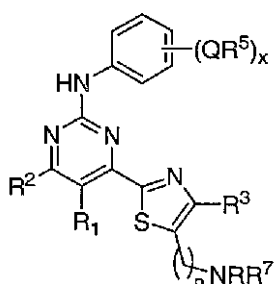


II-A-i

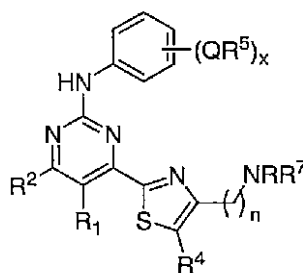


II-A-ii

10

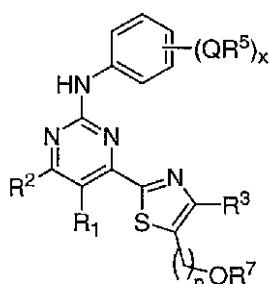


II-B-i

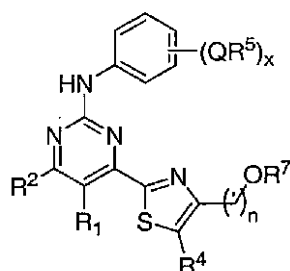


II-B-ii

20

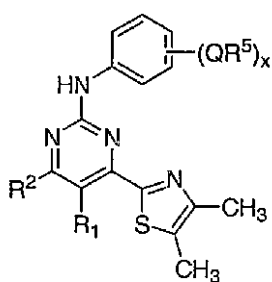


II-C-i

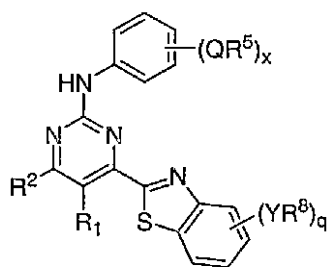


II-C-ii

30



II-D-i



II-E-i

40

上で包括的に説明したように、 Ar^1 は、独立して存在する最大 5 個までの $Q - R^5$ で任意に置換される (式中、存在する Q は、それぞれ独立に、結合であるか、あるいは任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキリデン鎖であり、 Q の最大 2 個までの非隣接メチレン単位は、 CO 、 CO_2 、 $COCO$ 、 $CONR$ 、 $OCOR$ 、 $NRNR$ 、 $NRNRCO$ 、 $NRCO$ 、 $NRCO_2$ 、 $NRCONR$ 、 SO 、 SO_2 、 $NRSO_2$ 、 SO_2NR 、 $NRSO_2N$

50

R、O、S、またはNRで任意に置換され、存在するR⁵は、それぞれ独立に、R'、ハロゲン、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、PO(OR')₂、C(O)C(O)R'、またはC(O)CH₂C(O)R'から選択される)。好ましい実施例において、xは0、1、2、または3である。別の好ましい実施例において、xは1、2、または3である。

【0076】

好ましい実施例において、構造式 I - A - i、I - A - ii、I - B - i、I - B - ii、I - C - i、I - C - ii、I - D - i、I - E - i、II - A - i、II - A - ii、II - B - i、II - B - ii、II - C - i、II - C - ii、II - D - i、および II - E - i の化合物に対して、Qは、独立に、結合であるか、あるいは任意に置換されたC₁ - C₄アルキリデン鎖であり、Qの最大2個までの非隣接メチレン単位は、CO、CO₂、CONR、OCOR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、SO₂NR、O、S、またはNRで任意に置換され、存在するR⁵は、それぞれ独立に、R'、ハロゲン、NO₂、CN、OR'、SR'、N(R')₂、NR'C(O)R'、NR'C(O)N(R')₂、NR'CO₂R'、C(O)R'、CO₂R'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、NR'SO₂R'、NR'SO₂N(R')₂、PO(OR')₂、C(O)C(O)R'、またはC(O)CH₂C(O)R'から選択され、そしてxは0、1、2、または3である。好ましい実施例において、xは1、2、または3である。

【0077】

構造式 I - A - i、I - A - ii、I - B - i、I - B - ii、I - C - i、I - C - ii、I - D - i、I - E - i、II - A - i、II - A - ii、II - B - i、II - B - ii、II - C - i、II - C - ii、II - D - i、および II - E - i の化合物に対して、Ar¹上の好ましいQ - R⁵置換基は、CH₂ハロゲン、ハロゲン、CH₂CN、CN、CH₂CO₂R'、CO₂R'、CH₂COR'、COR'、R'、CH₂NO₂、NO₂、CH₂OR'、OR'、CH₂SR'、SR'、ハロアルキル、CH₂SO₂N(R')₂、SO₂N(R')₂、CH₂N(R')₂、N(R')₂、NHCO R'、CH₂NHCOR'、CH₂PO(OR')₂、PO(OR')₂であるか、あるいは隣接する2つのQ - R⁵が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的な飽和、または全不飽和5~8員環を形成する。

【0078】

構造式 I - A - i、I - A - ii、I - B - i、I - B - ii、I - C - i、I - C - ii、I - D - i、I - E - i、II - A - i、II - A - ii、II - B - i、II - B - ii、II - C - i、II - C - ii、II - D - i、および II - E - i の化合物に対して、Ar¹上のさらに好ましいQ - R⁵置換基は、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、COCH₃、CO₂CH₃、C₁ - C₄アルキル(たとえば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、n-ブチル、シクロブチル、またはt-ブチル)、NH₂、CH₂NH₂、NHMe、CH₂NHMe、N(Me)₂、CH₂N(Me)₂、N(Et)₂、CH₂N(Et)₂、NH(フェニル)、CO(C₁ - C₄アルキル)、CH₂CO(C₁ - C₄アルキル)、NHCO(C₁ - C₄アルキル)、CH₂NHCO(C₁ - C₄アルキル)、CN、CH₂CN、OH、C₁ - C₄アルコキシ(たとえば、OCH₃、OCH₂CH₃、O(CH₂)₂CH₃、またはO(CH₂)₃CH₃)、任意に置換されたベンジロキシ、任意に置換されたフェニロキシ、CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHMe、任意に置換されたSO₂(フェニル)、SO₂(C₁ - C₄アルキル)、CONH₂、CH₂PO(OR')₂であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和、部分的な飽和、または全不飽和5員環または6員環か

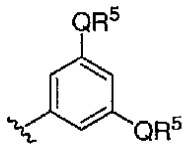
ら選択される任意に置換された基である。別の好ましい Ar^1 置換基は、隣接して存在する2つの $Q-R^5$ が、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された、飽和、部分的不飽和、または全不飽和縮合5員環または6員環を含む置換基である。さらに好ましい実施例において、隣接する二つの $Q-R^5$ によって形成されるこれら縮合した置換基としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、チアゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、フェニル、ピリジル、ピリミジル、フリル、チオフェン、ピラン、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルなどを挙げる事ができる。

【0079】

さらに別の実施例において、 Ar^1 は、フェニルであり、かつ、二つの $Q-R^5$ で置換され($x=2$)、 Ar^1 は、下記構造式

【0080】

【化56】



(式中、存在する QR^5 は、それぞれ独立に、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 CH_2CN 、 CN 、 CH_2CO_2R' 、 CO_2R' 、 CH_2COR' 、 COR' 、 R' 、 CH_2NO_2 、 NO_2 、 CH_2OR' 、 OR' 、 CH_2SR' 、 SR' 、ハロアルキル、 CH_2SO_2 、 $N(R')$ ₂、 $SO_2N(R')$ ₂、 $CH_2N(R')$ ₂、 $N(R')$ ₂、 $NHCOR'$ 、 CH_2NHCOR' 、 $CH_2PO(OR')$ ₂、 $PO(OR')$ ₂である)である。ある好ましい実施例において、存在する QR^5 は、それぞれ独立に、フルオロ、ヨード、クロロ、プロモ、 $COCH_3$ 、 CO_2CH_3 、 C_{1-4} アルキル(たとえば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、 n -ブチル、シクロブチル、または t -ブチル)、 NH_2 、 CH_2NH_2 、 $NHMe$ 、 CH_2NHMe 、 $N(Me)_2$ 、 $CH_2N(Me)_2$ 、 $N(Et)_2$ 、 $CH_2N(Et)_2$ 、 NH (フェニル)、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CH_2CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CH_2NHCO(C_{1-4}$ アルキル)、 CN 、 CH_2CN 、 OH 、 C_{1-4} アルコキシ(たとえば、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $O(CH_2)_2CH_3$ 、または $O(CH_2)_3CH_3$)、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、 CF_3 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHMe 、任意に置換された SO_2 (フェニル)、 $SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH_2$ 、 $CH_2PO(OR')$ ₂であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環から選択される、任意に置換された基である。さらに別の好ましい実施例において、存在する両 QR^5 は、メチルである。さらに別の好ましい実施例において、少なくとも一つ存在する QR^5 は、 CF_3 である。

【0081】

さらに別の実施例において、 Ar^1 は、フェニルであり、存在する三つの $Q-R^5$ で置換され($x=3$)、 Ar^1 は、下記構造式

【0082】

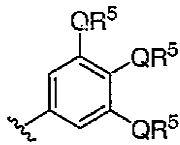
10

20

30

40

【化57】



(式中、存在するQR⁵は、それぞれ独立に、CH₂ハロゲン、ハロゲン、CH₂CN、CN、CH₂CO₂R'、CO₂R'、CH₂COR'、COR'、R'、CH₂NO₂、NO₂、CH₂OR'、OR'、CH₂SR'、SR'、ハロアルキル、CH₂SO₂N(R')₂、SO₂N(R')₂、CH₂N(R')₂、N(R')₂、NHCOR'、CH₂NHCOR'、CH₂PO(OR')₂、PO(OR')₂である)である。ある好ましい実施例において、存在するQR⁵は、それぞれ独立に、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、COCH₃、CO₂CH₃、C₁₋₄アルキル(たとえば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、n-ブチル、シクロブチル、またはt-ブチル)、NH₂、CH₂NH₂、NHMe、CH₂NHMe、N(Me)₂、CH₂N(Me)₂、N(Et)₂、CH₂N(Et)₂、NH(フェニル)、CO(C₁₋₄アルキル)、CH₂CO(C₁₋₄アルキル)、NHCO(C₁₋₄アルキル)、CH₂NHCO(C₁₋₄アルキル)、CN、CH₂CN、OH、C₁₋₄アルコキシ(たとえば、OCH₃、OCH₂CH₃、O(CH₂)₂CH₃、またはO(CH₂)₃CH₃)、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHMe、任意に置換されたSO₂(フェニル)、SO₂(C₁₋₄アルキル)、CONH₂、CH₂PO(OR')₂であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環から選択される、任意に置換された基である。さらに別の好ましい実施例において、存在するQR⁵は、それぞれ独立に、フルオロ、ヨード、クロロ、ブロモ、COCH₃、CO₂CH₃、C₁₋₄アルキル(たとえば、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、n-ブチル、シクロブチル、またはt-ブチル)、NH₂、CH₂NH₂、NHMe、CH₂NHMe、N(Me)₂、CH₂N(Me)₂、N(Et)₂、CH₂N(Et)₂、NH(フェニル)、CO(C₁₋₄アルキル)、CH₂CO(C₁₋₄アルキル)、NHCO(C₁₋₄アルキル)、CH₂NHCO(C₁₋₄アルキル)、CN、CH₂CN、OH、任意に置換されたベンジルオキシ、任意に置換されたフェニルオキシ、CF₃、SO₂NH₂、SO₂NHMe、任意に置換されたSO₂(フェニル)、SO₂(C₁₋₄アルキル)、CONH₂、CH₂PO(OR')₂であるか、あるいは窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環または6員環から選択される、任意に置換された基である。

【0083】

上記の各QR⁵は、さらに、R、OR、N(R)₂、SO₂R、ハロゲン、NO₂、CN、SR、SO₂N(R)₂、CO₂R、C(O)R、またはオキソから独立に選択される一つ以上の基で任意に置換される。もっと好ましい実施例において、メチル、エチル、t-ブチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、CF₃、OMe、OEt、CN、SO₂Me、SO₂NH₂、NH₂、NHMe、N(Me)₂、SMe、SEt、OH、C(O)Me、NO₂、またはCH₂OHから独立に選択される一つまたは二つの基で任意に置換される。

【0084】

構造式I-A-i、I-A-ii、I-B-i、I-B-ii、I-C-i、I-C-ii、I-D-i、I-E-i、II-A-i、II-A-ii、II-B-i、II-B-ii、II-C-i、II-C-ii、II-D-i、およびII-E-iの化合物に対する好ましいR¹基およびR²基は、水素、N(R)₂、SR、OR、またはTRであるか、またはR¹およびR²が、一緒になって、N、O、またはSから独立に選択され

るヘテロ原子を0～2個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環を形成する。もっと好ましい R^1 および R^2 は、水素、OH、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 、 NH_2 、または CH_2NH_2 であるか、または R^1 および R^2 が、一緒になって、任意に置換された縮合ピロリル、ピラゾリル、またはイミダゾリル環を形成する。さらに別の好ましい基として、水素、 NH_2 、または CH_2NH_2 を挙げることができる。

【0085】

構造式 I - A - i および II - A - i の化合物に対する好ましい R^3 基は、式中のZが、結合か、あるいは任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖をなす基であり、Zの一つのメチレン単位は、任意に、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)Oで置換され、 R^7 は、ハロゲン、CN、 $N(R')$ ₂、NHCO R' 、または R' から選択される。さらに好ましい実施例において、 R^3 は、 $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_n$ CN、 $(CH_2)_n$ OR⁷、 $(CH_2)_n$ NRR⁷、 $(CH_2)_n$ C(O)R⁷、 $(CH_2)_n$ C(O)R⁷、 $(CH_2)_n$ CH₃、 $(CH_2)_n$ C(O)NRR⁷、 $(CH_2)_n$ SR⁷である(式中、 R^7 は、 $(CH_2)_m$ N(R')₂、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいはRおよび R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1～3個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和3～8員環を形成し、nは0または1、mは0または1である)。最も好ましい実施例において、 R^3 は水素またはメチルである。

【0086】

構造式 I - A - ii および II - A - ii の化合物に対する好ましい R^4 基は、式中のZが、結合か、あるいは任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖である基であり、Zの一つのメチレン単位は、任意に、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)Oで置換され、 R^7 は、ハロゲン、CN、 $N(R')$ ₂、NHCO R' 、または R' から選択される。さらに好ましい実施例において、 R^4 は、 $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_n$ CN、 $(CH_2)_n$ OR⁷、 $(CH_2)_n$ NRR⁷、 $(CH_2)_n$ C(O)R⁷、 $(CH_2)_n$ C(O)R⁷、 $(CH_2)_n$ CH₃、 $(CH_2)_n$ C(O)NRR⁷、 $(CH_2)_n$ SR⁷である(式中、 R^7 は、 $(CH_2)_m$ N($R')$ ₂、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいはRおよび R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1～3個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和3～8員環を形成し、nは0または1、mは0または1である)。さらに別の好ましい実施例において、 R^4 は水素またはメチルである。

【0087】

構造式 I - B - i および II - B - i の化合物に対する好ましい R^3 基は、式中のZが、結合か、あるいは任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖をなす基であり、Zの一つのメチレン単位は、任意に、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)Oで置換され、 R^7 は、ハロゲン、CN、 $N(R')$ ₂、NHCO R' 、または R' から選択される。さらに好ましい実施例において、 R^3 は、 $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_n$ CN、 $(CH_2)_n$ OR⁷、 $(CH_2)_n$ NRR⁷、 $(CH_2)_n$ C(O)R⁷、 $(CH_2)_n$ C(O)R⁷、 $(CH_2)_n$ CH₃、 $(CH_2)_n$ C(O)NRR⁷、 $(CH_2)_n$ SR⁷である(式中、 R^7 は、 $(CH_2)_m$ N($R')$ ₂、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された5員環または6員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいはRおよび R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒に、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1～3個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和3～8員環を形成し、nは0または1、mは0または1である)。最も好ましい実施例において、 R^3 は水素またはメ

チルである。

【0088】

構造式 I - B - i i および II - B - i i の化合物に対する好ましい R^4 基は、式中の Z が、結合か、あるいは任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖である基であり、Z の一つのメチレン単位は、任意に、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)O で置換され、 R^7 は、ハロゲン、CN、N(R')₂、NHCO R'、または R' から選択される。さらに好ましい実施例において、 R^4 は、(CH₂)_n ハロゲン、(CH₂)_n CN、(CH₂)_n OR⁷、(CH₂)_n NR R⁷、(CH₂)_n C(O) R⁷、(CH₂)_n C(O) R⁷、(CH₂)_n CH₃、(CH₂)_n C(O) NR R⁷、(CH₂)_n SR⁷ である (式中、 R^7 は、(CH₂)_m N(R')₂、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和 3 ~ 8 員環を形成し、n は 0 または 1、m は 0 または 1 である)。さらに別の好ましい実施例において、 R^4 は水素またはメチルである。

10

【0089】

構造式 I - C - i および II - C - i の化合物に対する好ましい R^3 基は、式中の Z が、結合か、あるいは任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖をなす基であり、Z の一つのメチレン単位は、任意に、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)O で置換され、 R^7 は、ハロゲン、CN、N(R')₂、NHCO R'、または R' から選択される。さらに好ましい実施例において、 R^3 は、(CH₂)_n ハロゲン、(CH₂)_n CN、(CH₂)_n OR⁷、(CH₂)_n NR R⁷、(CH₂)_n C(O) R⁷、(CH₂)_n C(O) R⁷、(CH₂)_n CH₃、(CH₂)_n C(O) NR R⁷、(CH₂)_n SR⁷ である (式中、 R^7 は、(CH₂)_m N(R')₂、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和 3 ~ 8 員環を形成し、n は 0 または 1、m は 0 または 1 である)。最も好ましい実施例において、 R^3 は水素またはメチルである。

20

30

【0090】

構造式 I - C - i i および II - C - i i の化合物に対する好ましい R^4 基は、式中の Z が、結合か、あるいは任意に置換された C_{0-4} アルキリデン鎖である基であり、Z の一つのメチレン単位は、任意に、O、NR、NRCO、NRCO₂、NRSO₂、CONR、C(O)、C(O)O で置換され、 R^7 は、ハロゲン、CN、N(R')₂、NHCO R'、または R' から選択される。さらに好ましい実施例において、 R^4 は、(CH₂)_n ハロゲン、(CH₂)_n CN、(CH₂)_n OR⁷、(CH₂)_n NR R⁷、(CH₂)_n C(O) R⁷、(CH₂)_n C(O) R⁷、(CH₂)_n CH₃、(CH₂)_n C(O) NR R⁷、(CH₂)_n SR⁷ である (式中、 R^7 は、(CH₂)_m N(R')₂、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいは R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和または部分的不飽和 3 ~ 8 員環を形成し、n は 0 または 1、m は 0 または 1 である)。さらに別の好ましい実施例において、 R^4 は水素またはメチルである。

40

【0091】

さらに好ましい実施例において、すぐ上に記載した各実施例に対して n は 0 である。さらに別の好ましい実施例において、すぐ上に記載した各実施例に対して n は 1 である。

【0092】

50

さらに別の好ましい実施例において、構造式 I - E - i および II - E - i の化合物に対して、 R^3 および R^4 は、それらが結合する原子と一緒にあって、0、1、2、3、4、または5個存在する $Y - R^8$ で任意に置換された任意に置換されたフェニルを形成し、存在する $Y - R^8$ は、それぞれ独立に、メチル、エチル、t-ブチル、フルオロ、クロロ、プロモ、オキソ、 CF_3 、OMe、OEt、CN、 SO_2Me 、 SO_2NH_2 、 NH_2 、NHMe、 $N(Me)_2$ 、SMe、SEt、OH、 $C(O)Me$ 、 NO_2 、または CH_2OH である。好ましい実施例において、q は 0、1、または 2 である。

【0093】

さらに別の好ましい実施例において、化合物は、構造式 II - A - i、II - B - i または II - C - i の一つを有し、前記化合物の構造変数は、下記のように定義され、

a) x は 0、1、2、または 3 であり、そして $Q - R^5$ は、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 CH_2CN 、CN、 CH_2CO_2R' 、 CO_2R' 、 CH_2COR' 、 COR' 、 R' 、 CH_2NO_2 、 NO_2 、 CH_2OR' 、 OR' 、 CH_2SR' 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2SO_2N(R')$ 、 $SO_2N(R')$ 、 $CH_2N(R')$ 、 $N(R')$ 、 $NHCOR'$ 、 CH_2NHCOR' 、 $CH_2PO(OR')$ 、 $PO(OR')$ であるか、あるいは $Q - R^5$ は、隣それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 ~ 8 員環を形成し、

b) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、 $N(R)$ 、SR、OR、または TR であるか、または R^1 および R^2 が、一緒にあって、N、O、または S から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 2 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環を形成し、

c) R^3 は、 $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nCH_3$ 、 $(CH_2)_nC(O)NRR^7$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ (式中、 R^7 は、 $(CH_2)_mN(R')$ 、 C_{1-4} アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロアラールキル基であるか、あるいは R および R^7 は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 1 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 3 ~ 8 員環を形成し、n は 0 または 1、m は 0 または 1 である) である。

【0094】

さらに別の好ましい実施例において、化合物は、構造式 II - A - ii、II - B - ii または II - C - ii の一つを有し、前記化合物の構造変数の一つ以上は、下記のように定義され、

a) x は 0、1、2、または 3 であり、そして $Q - R^5$ は、 CH_2 ハロゲン、ハロゲン、 CH_2CN 、CN、 CH_2CO_2R' 、 CO_2R' 、 CH_2COR' 、 COR' 、 R' 、 CH_2NO_2 、 NO_2 、 CH_2OR' 、 OR' 、 CH_2SR' 、 SR' 、ハロアルキル、 $CH_2SO_2N(R')$ 、 $SO_2N(R')$ 、 $CH_2N(R')$ 、 $N(R')$ 、 $NHCOR'$ 、 CH_2NHCOR' 、 $CH_2PO(OR')$ 、 $PO(OR')$ であるか、あるいは $Q - R^5$ は、隣それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を 0 ~ 3 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 ~ 8 員環を形成し、

b) R^1 および R^2 は、それぞれ独立に、水素、 $N(R)$ 、SR、OR、または TR であるか、または R^1 および R^2 が、一緒にあって、N、O、または S から独立に選択されるヘテロ原子を 0 ~ 2 個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和 5 員環を形成し、

c) R^4 は、 $(CH_2)_n$ ハロゲン、 $(CH_2)_nCN$ 、 $(CH_2)_nOR^7$ 、 $(CH_2)_nNRR^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nC(O)R^7$ 、 $(CH_2)_nCH_2$ 、 $(CH_2)_nC(O)NRR^7$ 、 $(CH_2)_nSR^7$ (式中、 R^7 は、 $(CH_2)_mN(R')$ 、 C_2 アルキル、任意に置換された 5 員環または 6 員環アリール基

、アラルキル基、ヘテロアリアル基、またはヘテロアラルキル基であるか、あるいはRおよびR⁷は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を1~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和3~8員環を形成し、nは0または1、mは0または1である)である。

【0095】

さらに別の好ましい実施例において、化合物は、構造式II-E-iを有し、前記化合物の構造変数の一つ以上は、下記のように定義され、

a) xは0、1、2、または3であり、そしてQ-R⁵は、CH₂ハロゲン、ハロゲン、CH₂CN、CN、CH₂CO₂R'、CO₂R'、CH₂COR'、COR'、R'、CH₂NO₂、NO₂、CH₂OR'、OR'、CH₂SR'、SR'、ハロアルキル、CH₂SO₂N(R')₂、SO₂N(R')₂、CH₂N(R')₂、N(R')₂、NHCO₂R'、CH₂NHCO₂R'、CH₂PO(OR')₂、PO(OR')₂であるか、あるいはQ-R⁵は、隣それらが結合する原子と一緒にあって、窒素、酸素、または硫黄から選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5~8員環を形成し、

b) R¹およびR²は、それぞれ独立に、水素、N(R)₂、SR、OR、またはTRであるか、またはR¹およびR²が、一緒にあって、N、O、またはSから独立に選択されるヘテロ原子を0~2個有する、任意に置換された飽和、部分的不飽和、または全不飽和5員環を形成し、

c) qは0、1、または2、存在するY-R⁸は、それぞれ独立に、メチル、エチル、t-ブチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、オキソ、CF₃、OMe、OEt、CN、SO₂Me、SO₂NH₂、NH₂、NHMe、N(Me)₂、SMe、SEt、OH、C(O)Me、NO₂、またはCH₂OHである。

【0096】

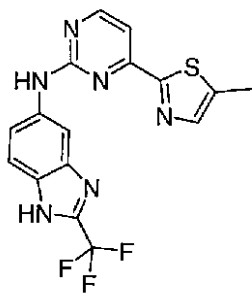
構造式Iの代表的化合物(およびそれらの属および亜属)は下記表1に記載のとおりである。

【0097】

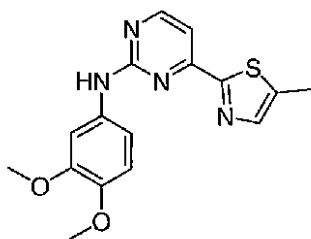
表1 構造式Iの化合物例:

【0098】

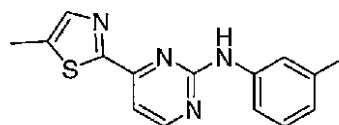
【化 5 8】



I-1

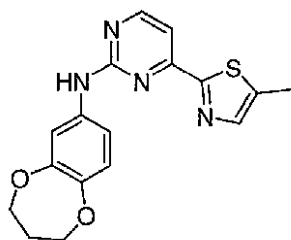


I-2

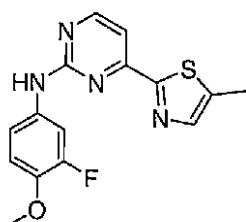


I-3

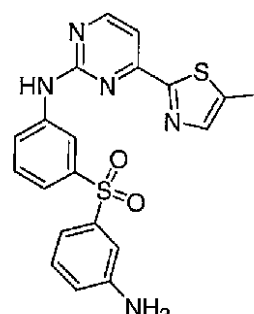
10



I-4



I-5

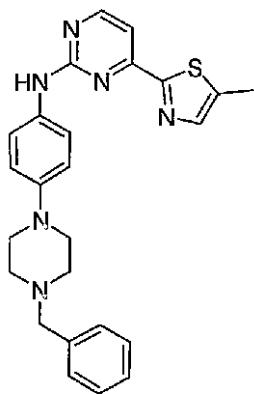


I-6

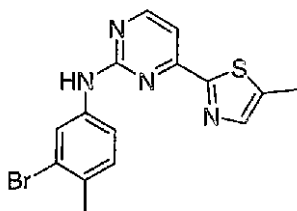
20

【 0 0 9 9 】

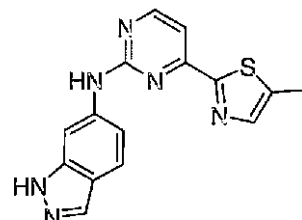
【化 5 9】



I-7

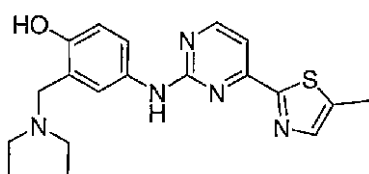


I-8

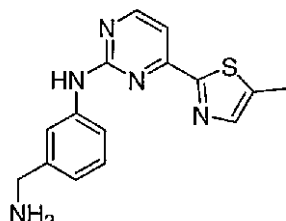


I-9

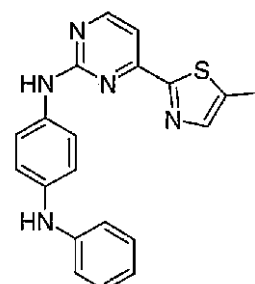
10



I-10

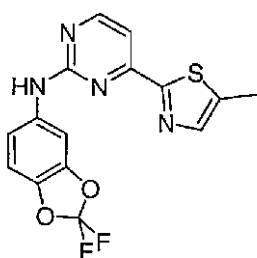


I-11

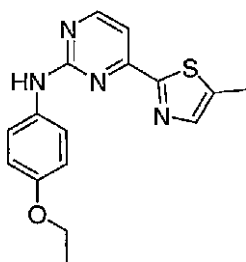


I-12

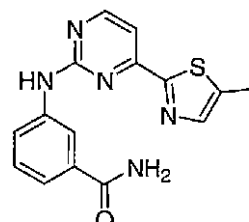
20



I-13

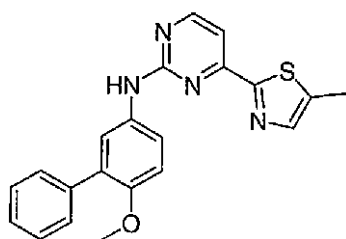


I-14

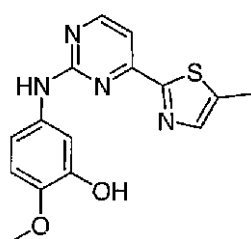


I-15

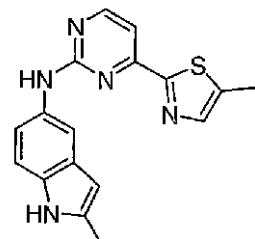
30



I-16



I-17

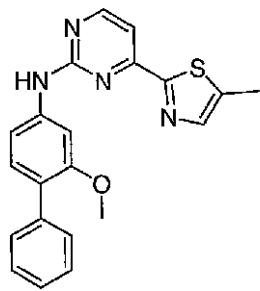


I-18

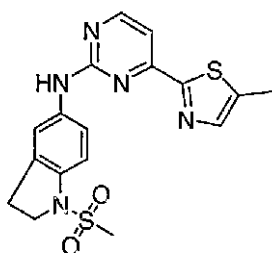
40

【 0 1 0 0 】

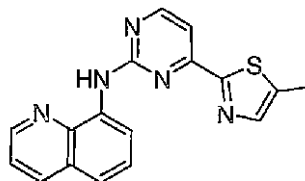
【化 6 0】



I-9

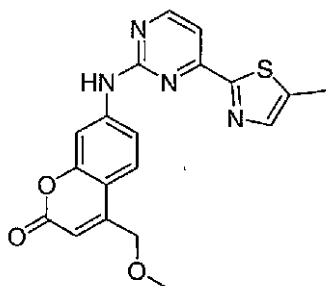


I-20

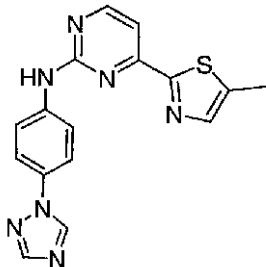


I-21

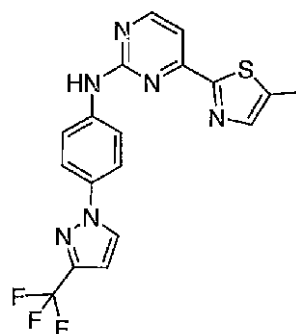
10



I-22

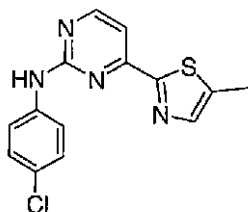


I-23

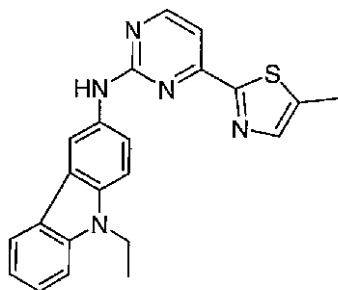


I-24

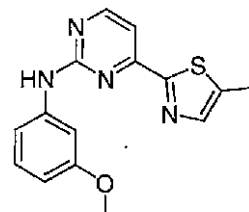
20



I-25

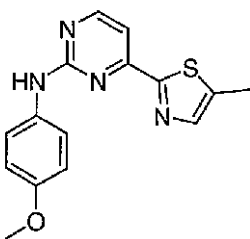


I-26

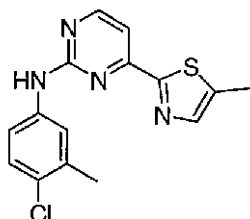


I-27

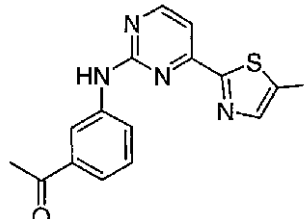
30



I-28



I-29

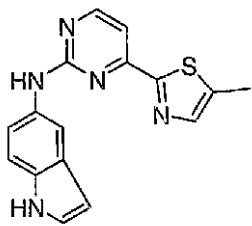


I-30

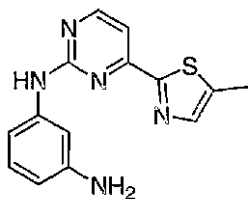
40

【 0 1 0 1 】

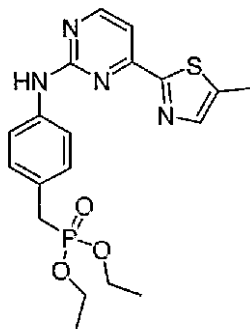
【化 6 1】



I-31

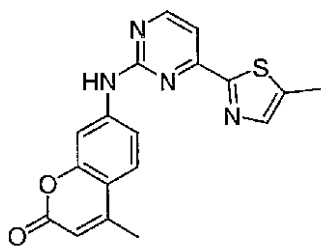


I-32

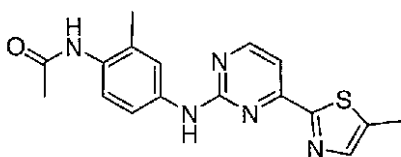


I-33

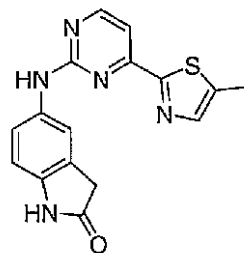
10



I-34

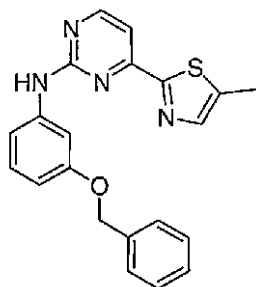


I-35

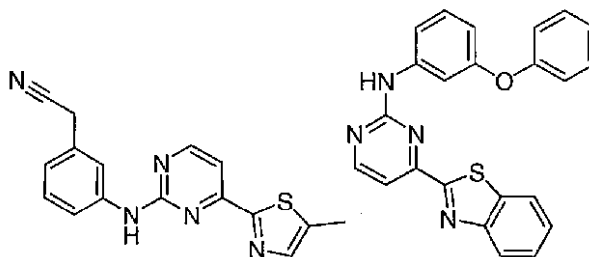


I-36

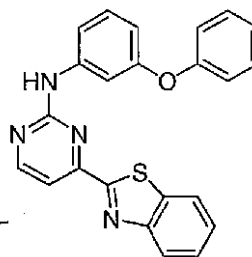
20



I-37

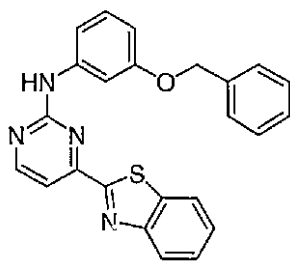


I-38

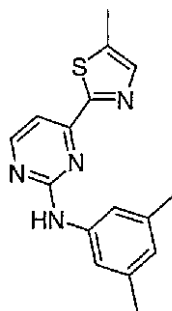


I-39

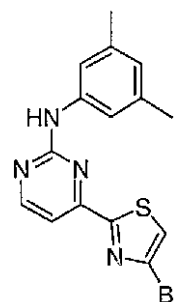
30



I-40



I-41

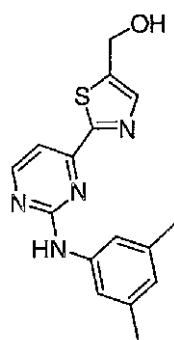


I-42

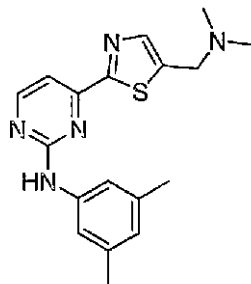
40

【 0 1 0 2 】

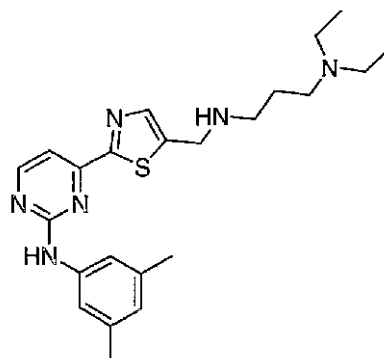
【化 6 2】



I-43

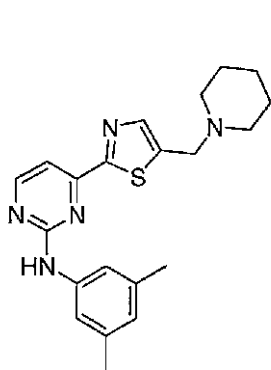


I-44

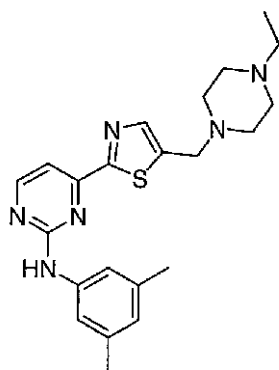


I-45

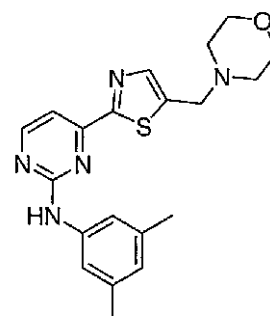
10



I-46

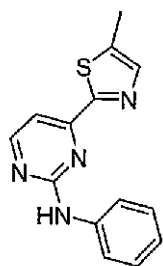


I-47

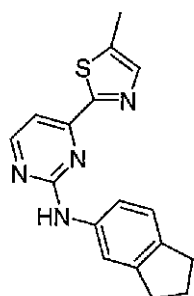


I-48

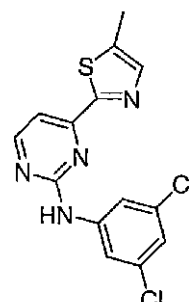
20



I-49



I-50

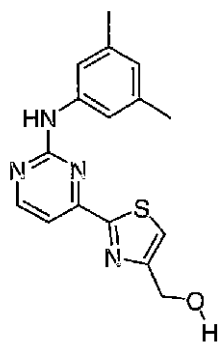


I-51

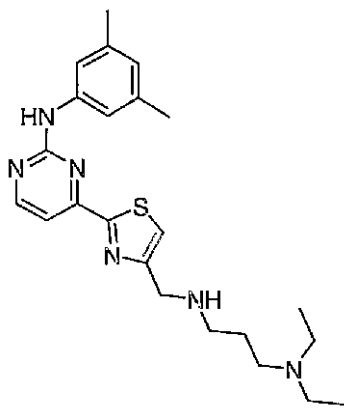
30

【 0 1 0 3 】

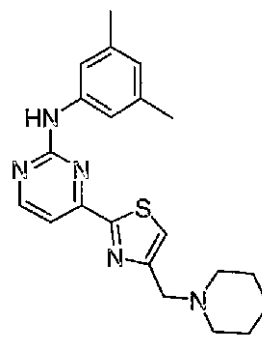
【化 6 3】



I-52

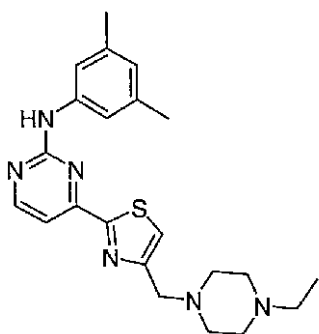


I-53

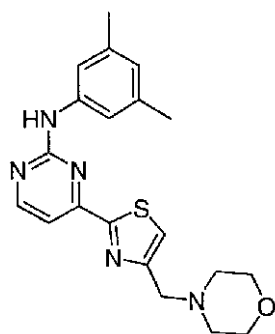


I-54

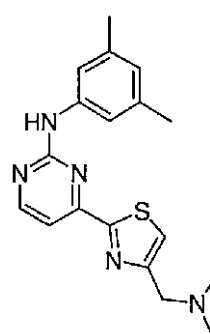
10



I-55

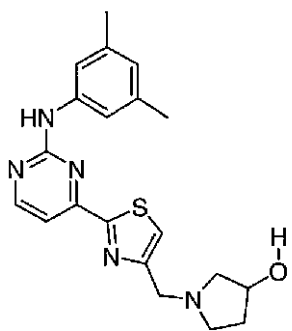


I-56

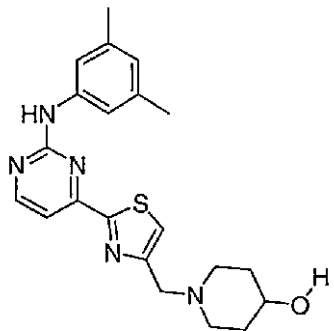


I-57

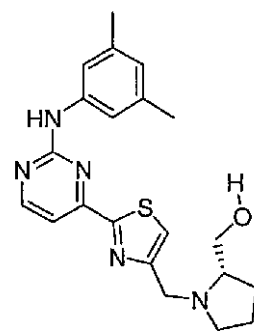
20



I-58



I-59



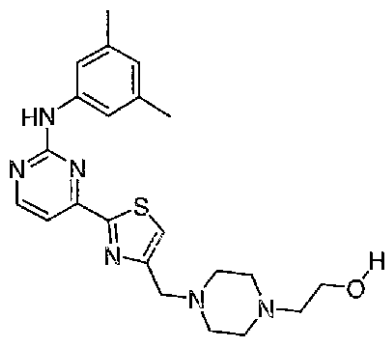
I-60

30

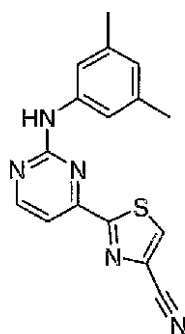
40

【 0 1 0 4 】

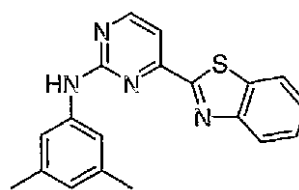
【化 6 4】



I-61

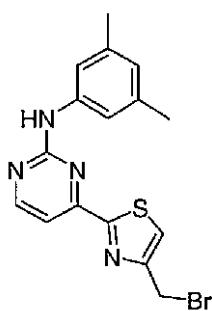


I-62

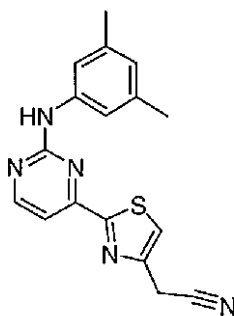


I-63

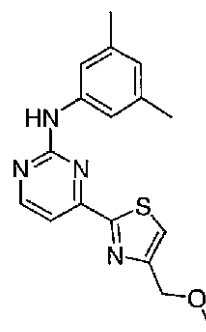
10



I-64

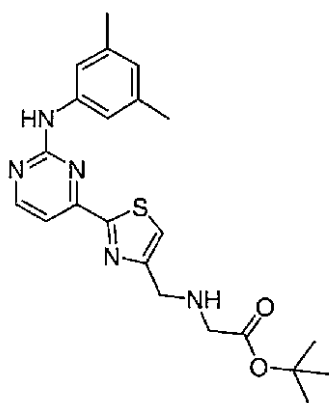


I-65

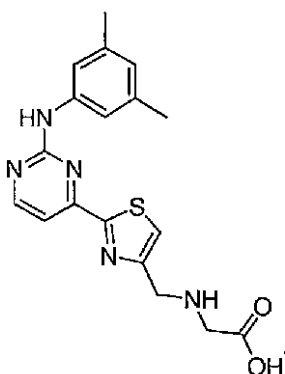


I-66

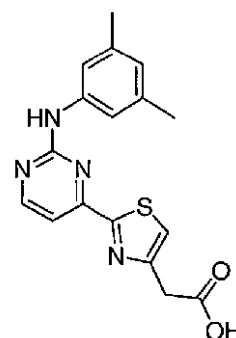
20



I-67



I-68



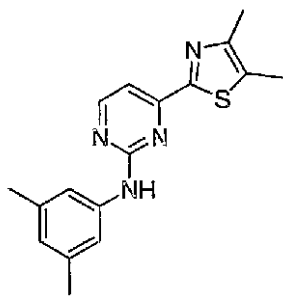
I-69

30

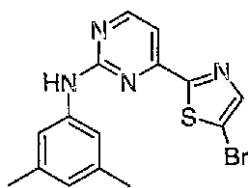
【 0 1 0 5 】

40

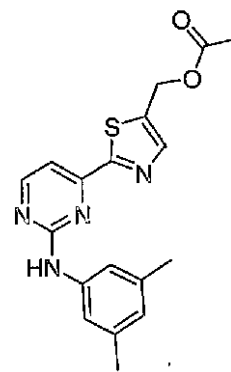
【化 6 5】



I-70

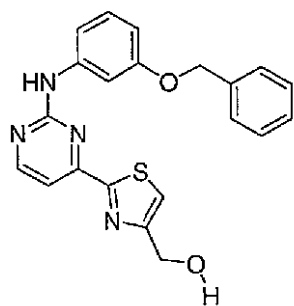


I-71

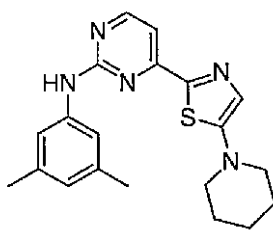


I-72

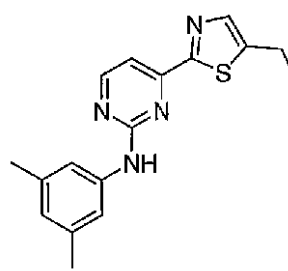
10



I-73

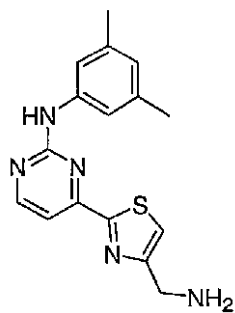


I-74

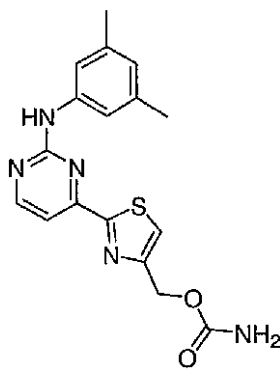


I-75

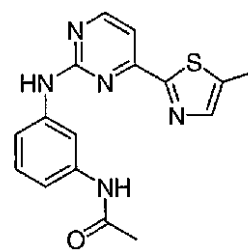
20



I-76



I-77



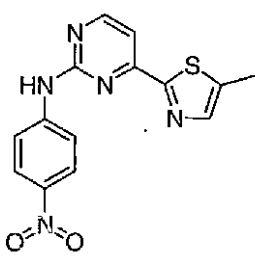
I-78

30

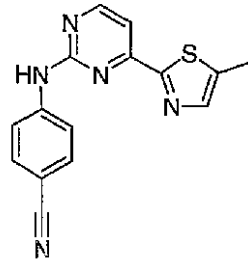
【 0 1 0 6 】

40

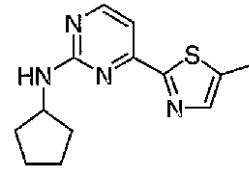
【化 6 6】



I-79

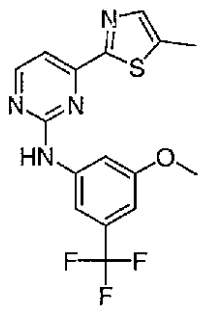


I-80

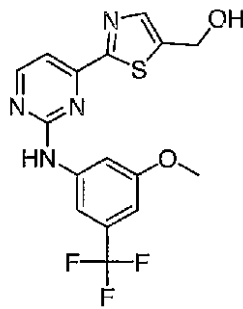


I-81

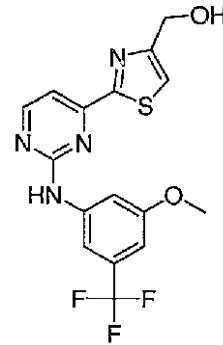
10



I-82

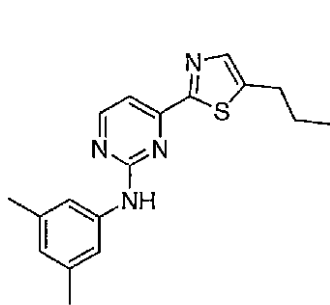


I-83

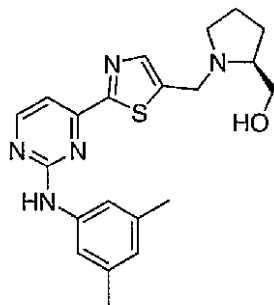


I-84

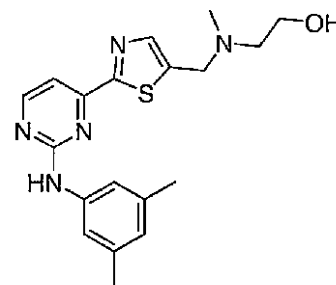
20



I-85

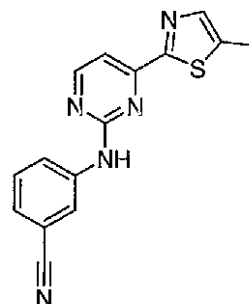
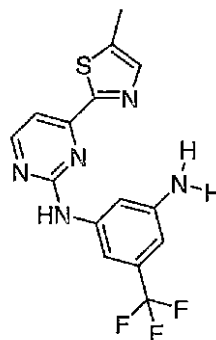
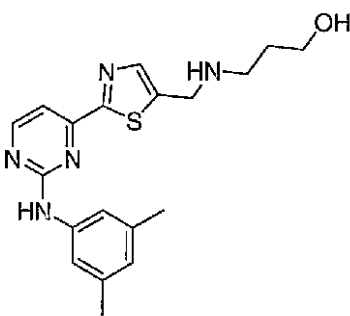


I-86



I-87

30

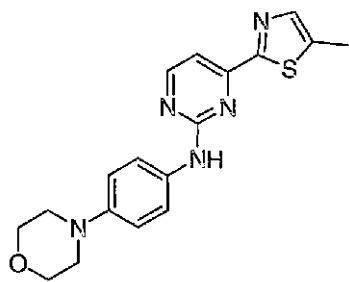


40

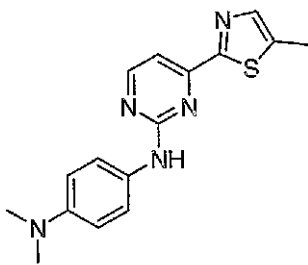
【0107】

【化 67】

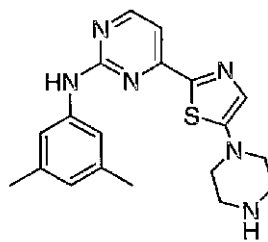
I-88



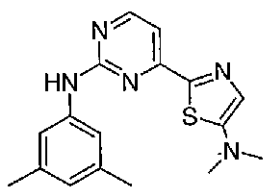
I-89



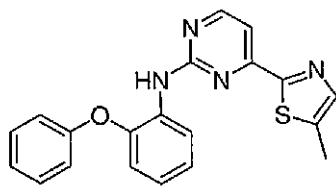
I-90



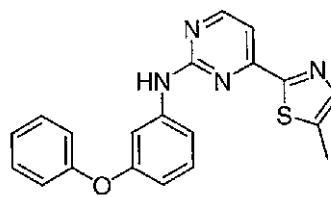
I-91



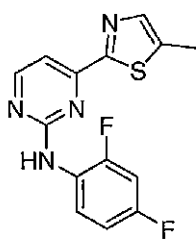
I-92



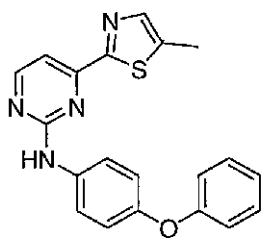
I-93



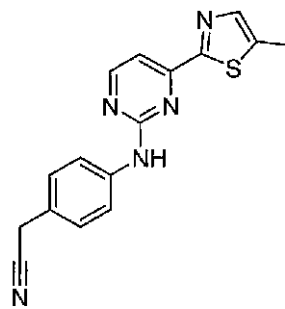
I-94



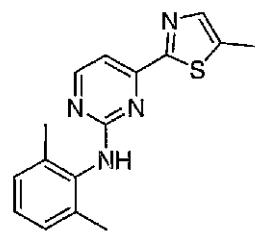
I-95



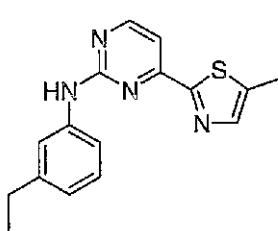
I-96



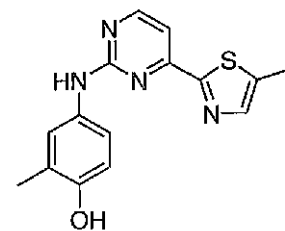
I-97



I-98



I-99



I-100

【 0 1 0 8 】

I-101

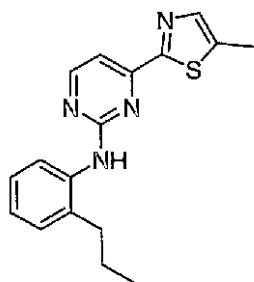
10

20

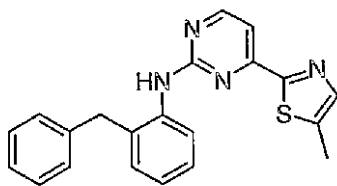
30

40

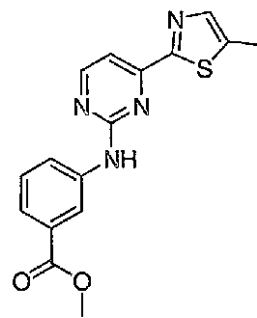
【化 6 8】



I-103

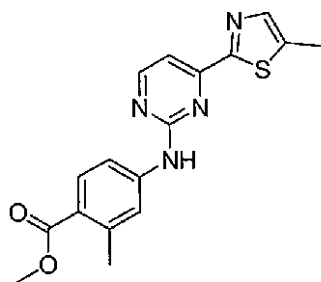


I-104

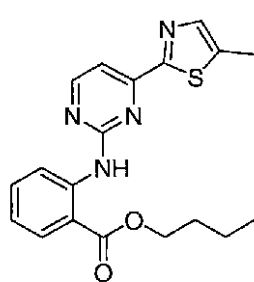


I-105

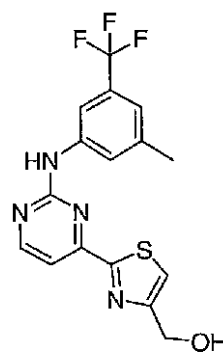
10



I-106

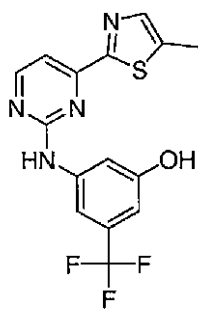


I-107

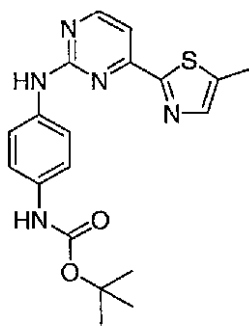


I-108

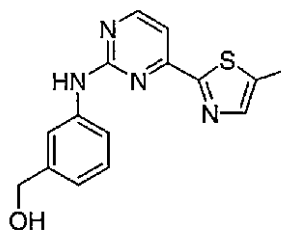
20



I-109



I-110



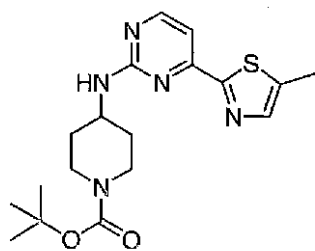
I-111

30

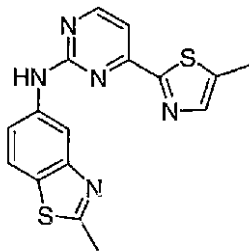
【 0 1 0 9 】

40

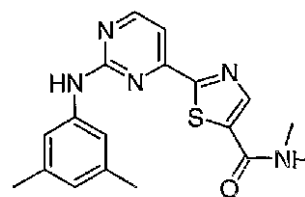
【化 6 9】



I-113

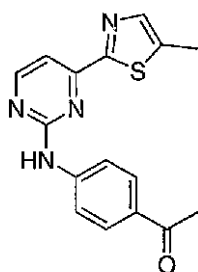


I-114

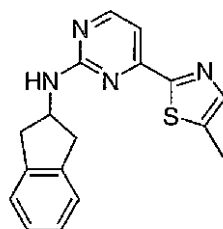


I-115

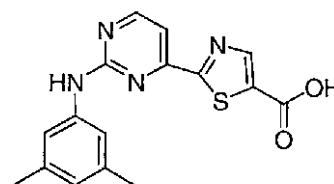
10



I-116

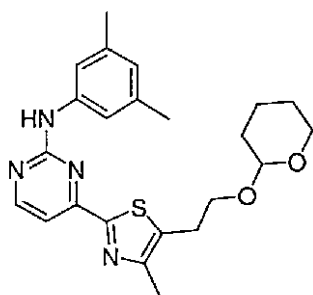


I-117

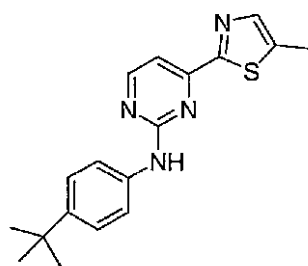


I-118

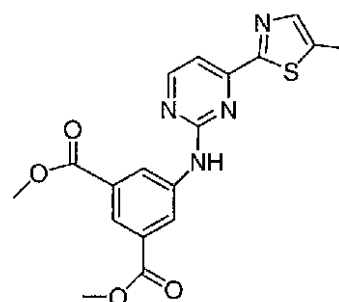
20



I-119

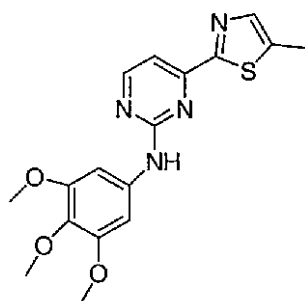


I-120

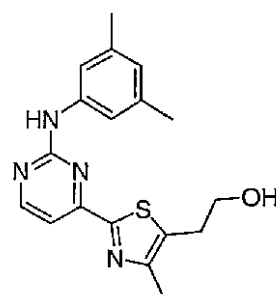


I-121

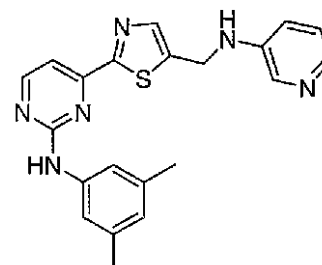
30



I-122



I-123

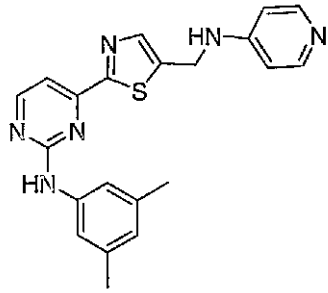


I-124

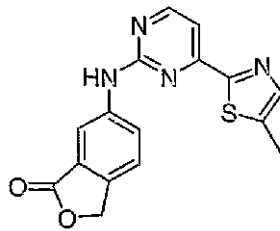
40

【 0 1 1 0 】

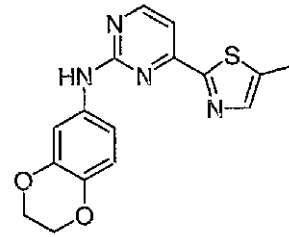
【化 7 0】



I-125

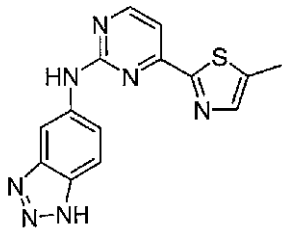


I-126

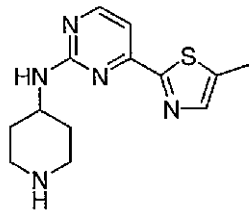


I-127

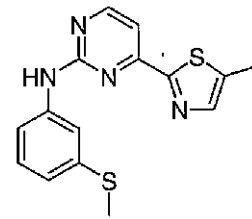
10



I-128

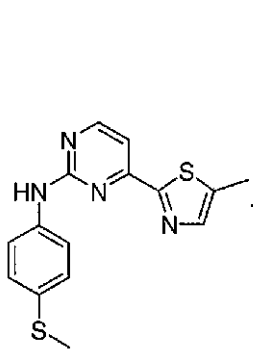


I-129

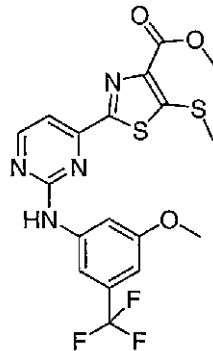


I-130

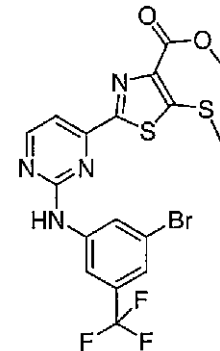
20



I-131

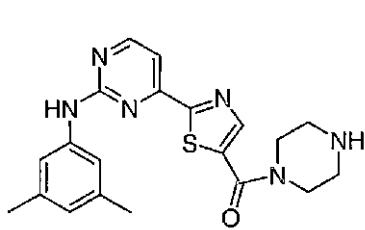


I-132

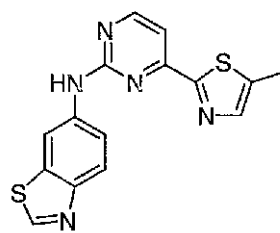


I-133

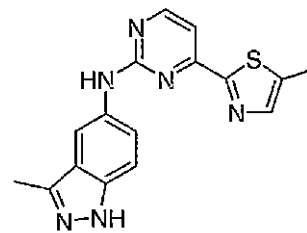
30



I-134



I-135

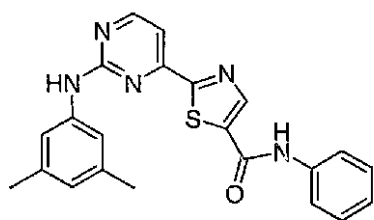


I-136

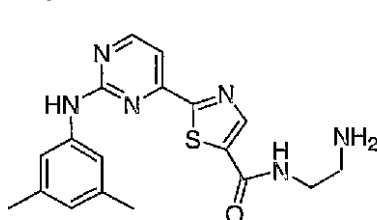
40

【 0 1 1 1】

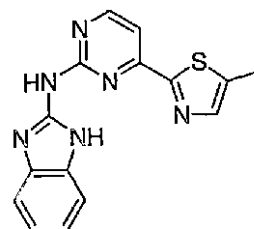
【化 7 1】



I-137

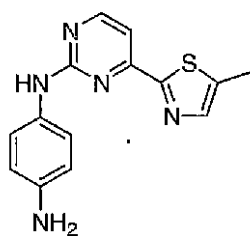


I-138

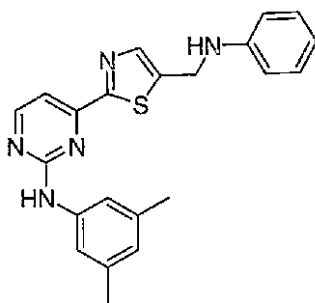


I-139

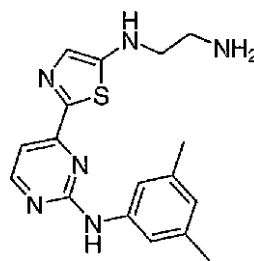
10



I-140

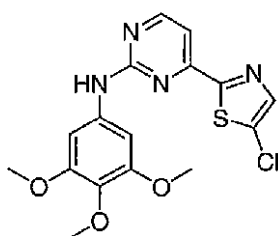


I-141

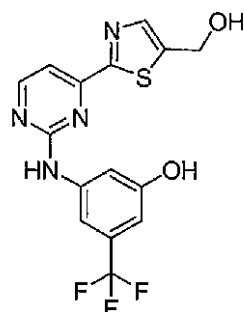


I-142

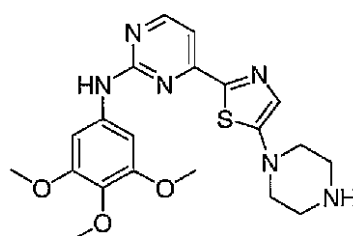
20



I-143



I-144

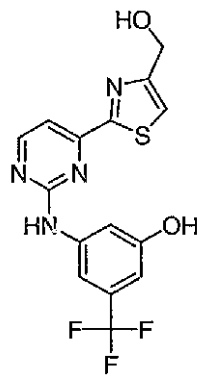


I-145

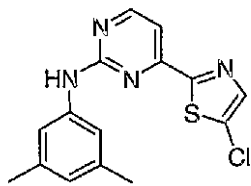
30

【 0 1 1 2 】

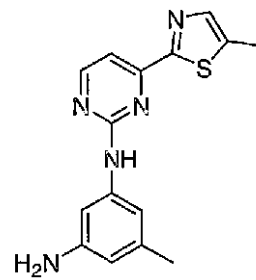
【化 7 2】



I-146

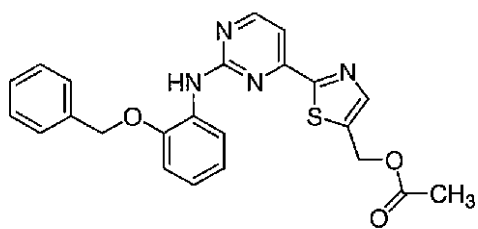


I-147

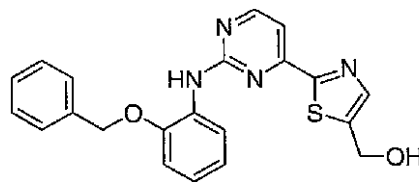


I-148

10

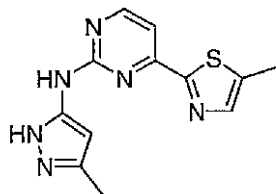


I-149

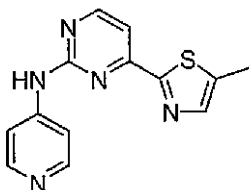


I-150

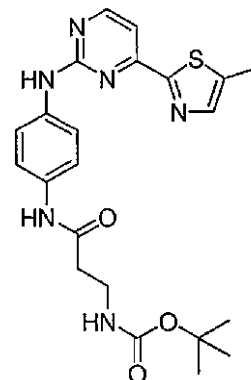
20



I-151



I-152



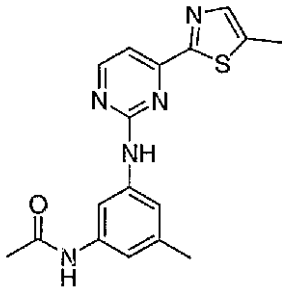
I-153

30

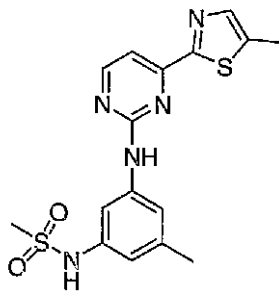
【 0 1 1 3 】

40

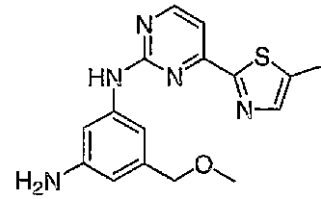
【化 7 3】



I-154

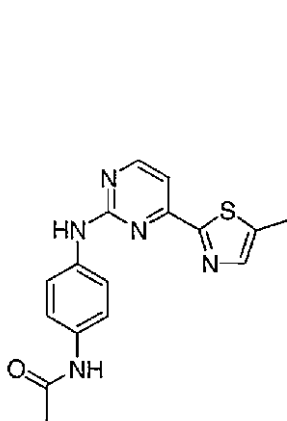


I-155

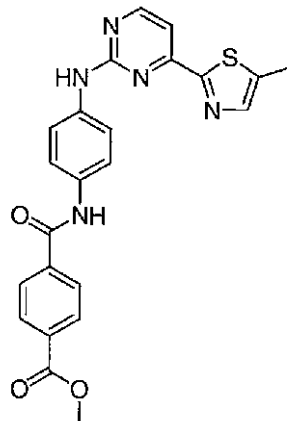


I-156

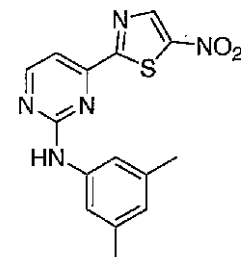
10



I-157

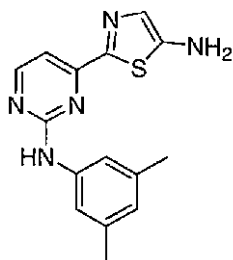


I-158

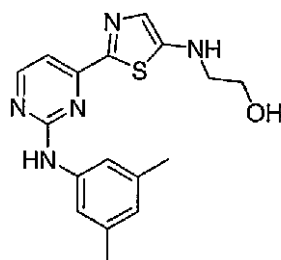


I-159

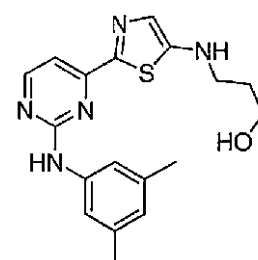
20



I-160

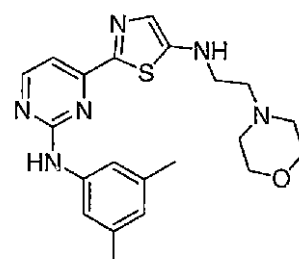
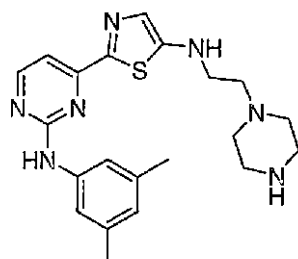
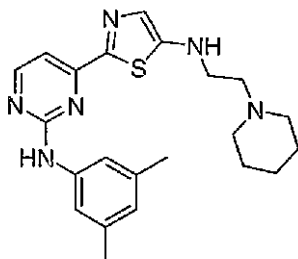


I-161



I-162

30

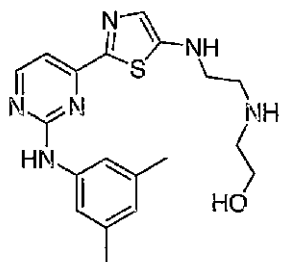


40

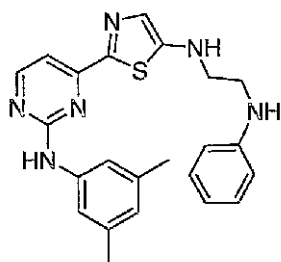
【 0 1 1 4】

【化 7 4】

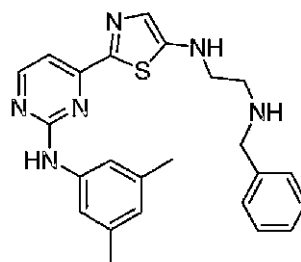
I-163



I-164

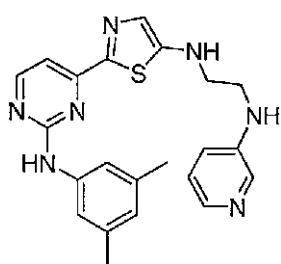


I-165

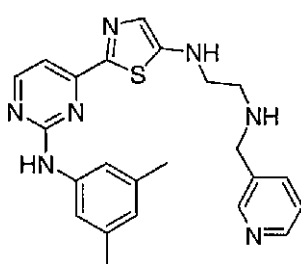


10

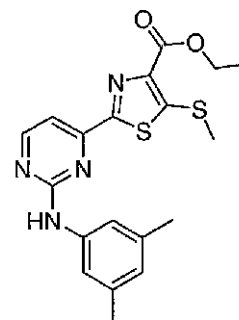
I-166



I-167

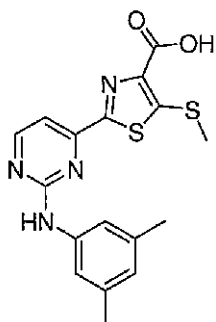


I-168

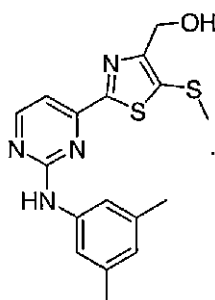


20

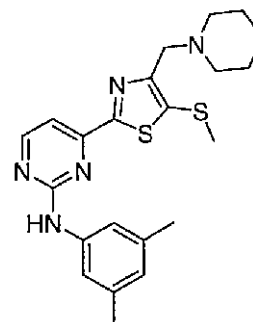
I-169



I-170



I-171



30

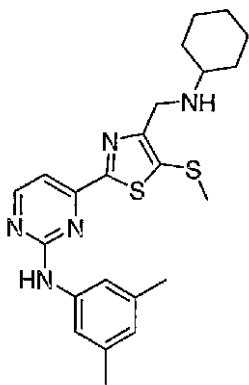
I-172

I-173

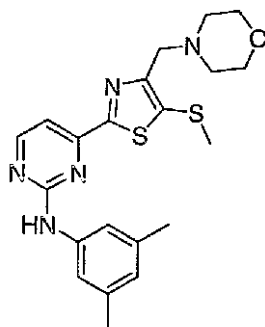
I-174

【 0 1 1 5 】

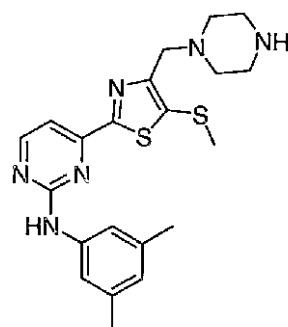
【化 7 5】



I-175

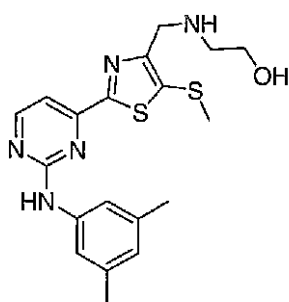


I-176

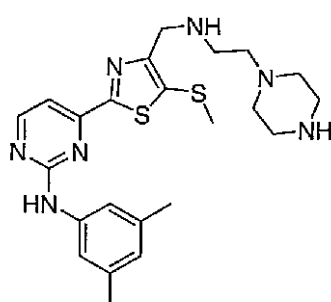


I-177

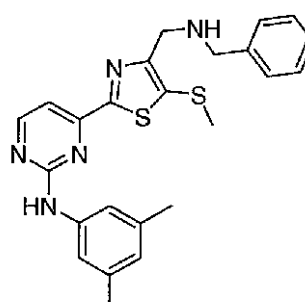
10



I-178

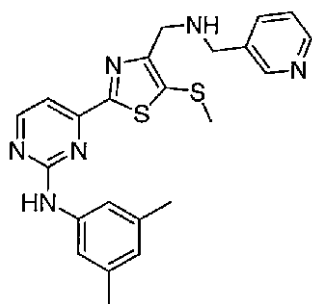


I-179

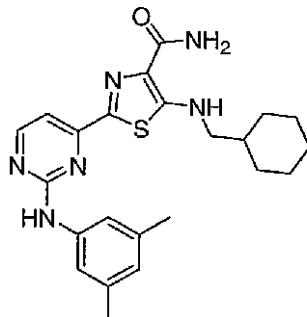


I-180

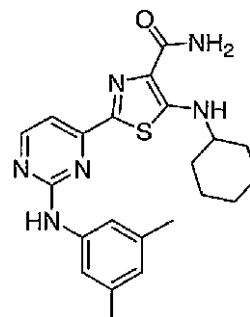
20



I-181



I-182

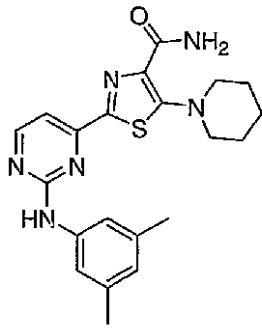


I-183

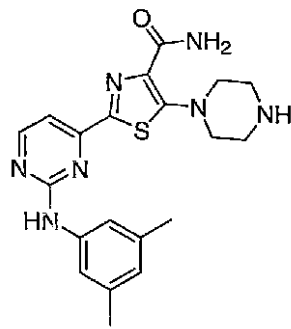
30

【 0 1 1 6 】

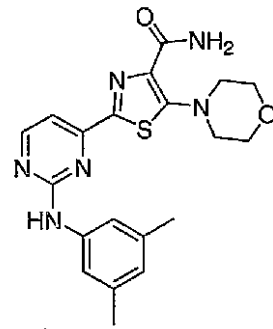
【化 7 6】



I-184

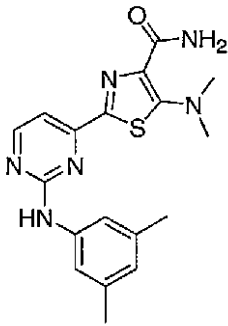


I-185

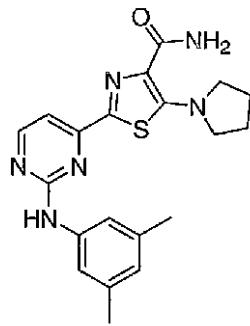


I-186

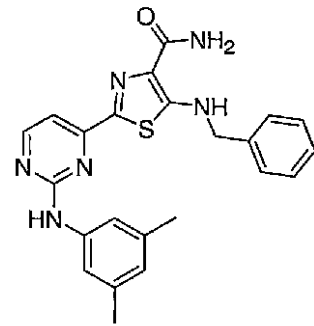
10



I-187

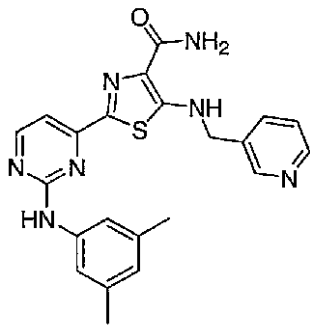


I-188

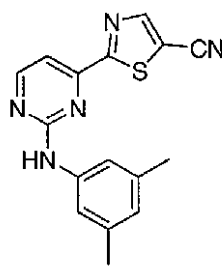


I-189

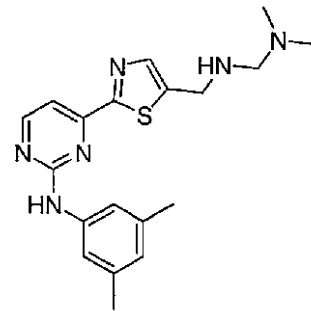
20



I-190



I-191

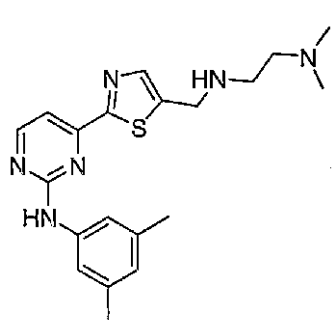


I-192

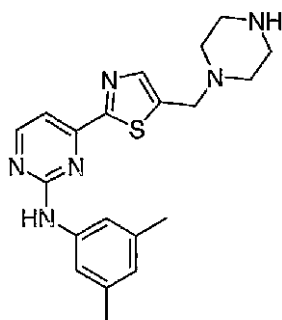
30

【 0 1 1 7 】

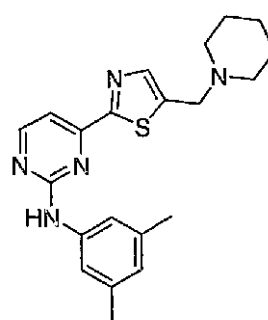
【化 7 7】



I-193

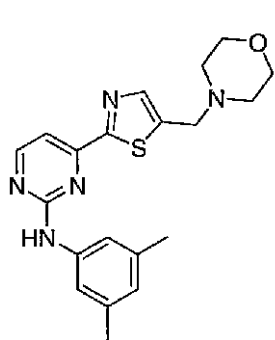


I-194

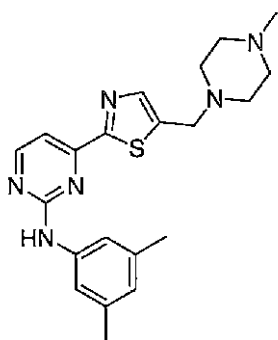


I-195

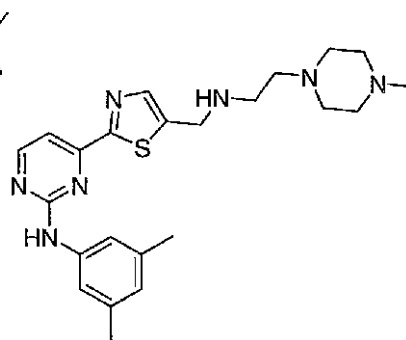
10



I-196

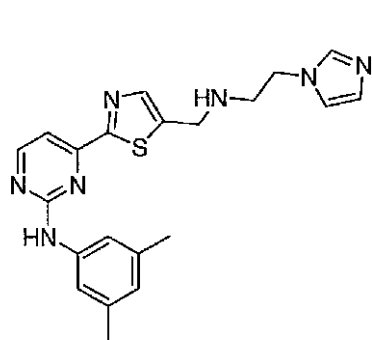


I-197

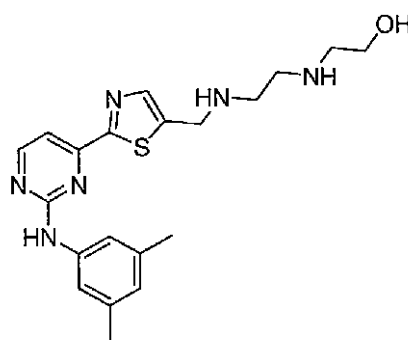


I-198

20



I-199

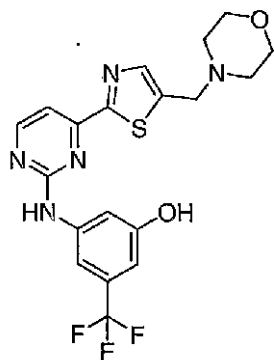


I-200

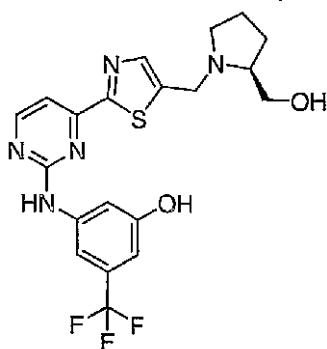
30

【 0 1 1 8 】

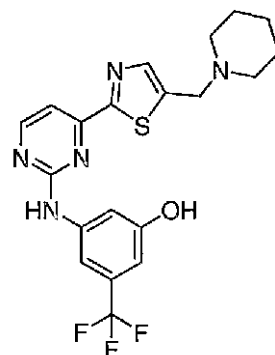
【化 7 8】



I-201

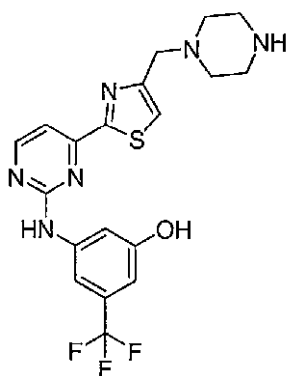


I-202

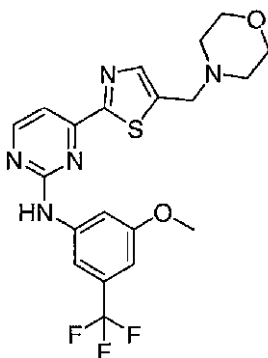


I-203

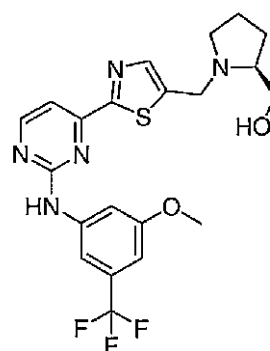
10



I-204

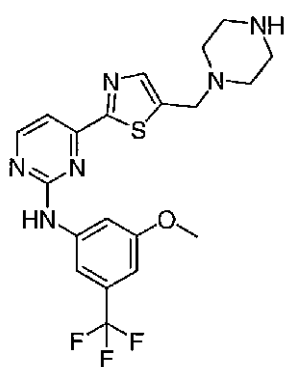


I-205

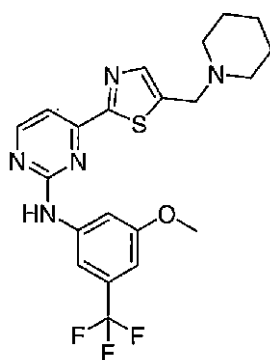


I-206

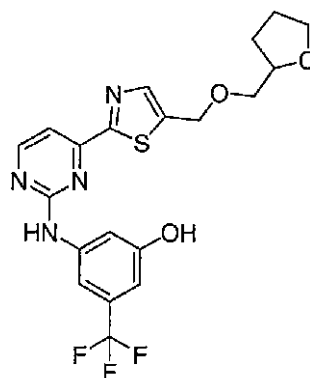
20



I-207



I-208



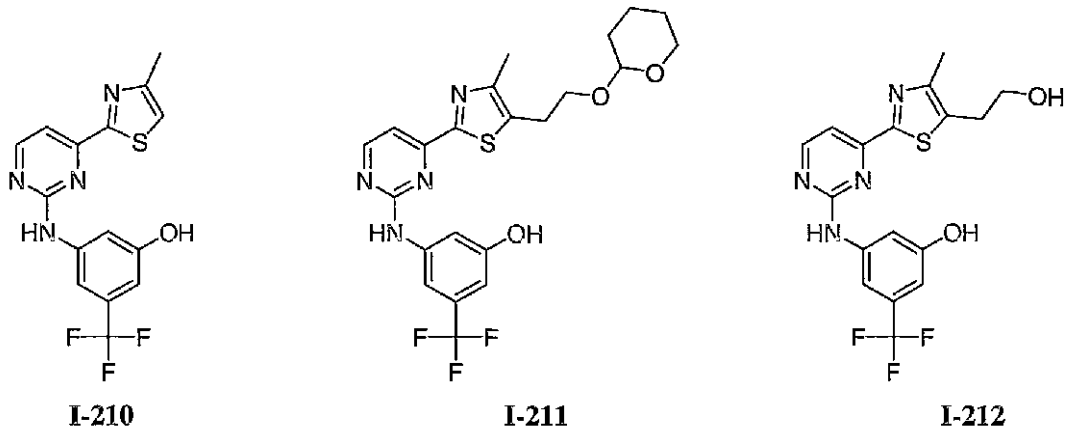
I-209

30

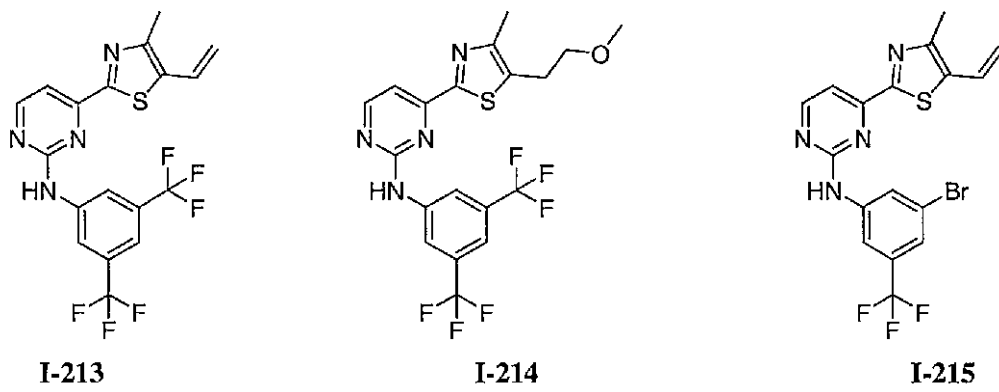
【 0 1 1 9 】

40

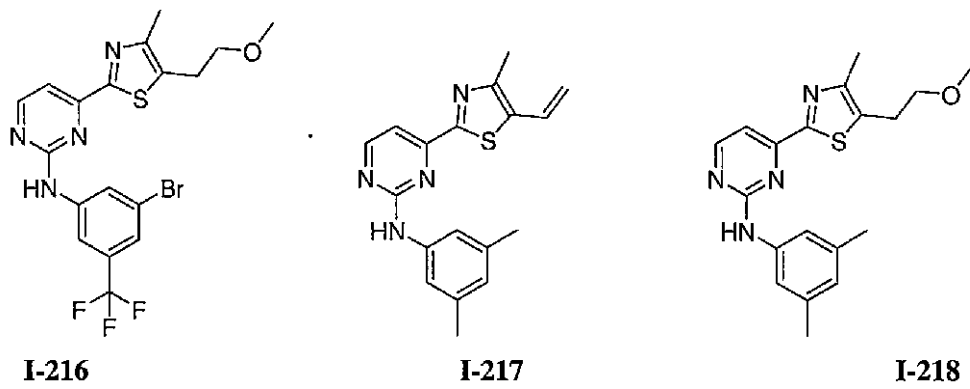
【化 7 9】



10



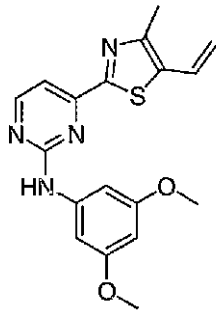
20



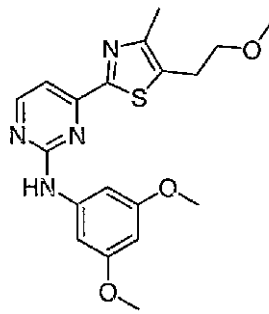
30

【 0 1 2 0 】

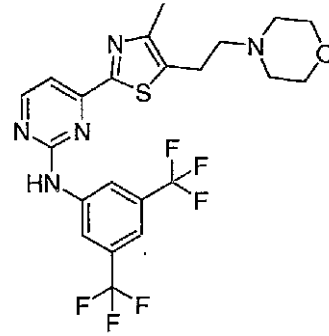
【化 8 0】



I-219

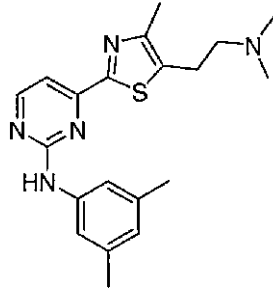


I-220

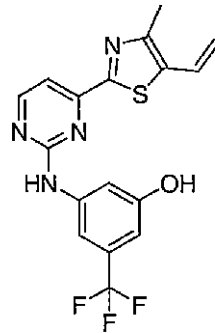


I-221

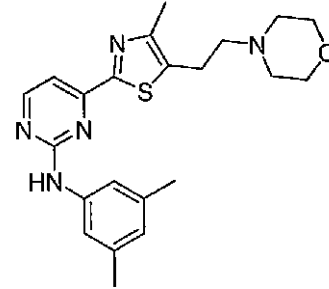
10



I-222

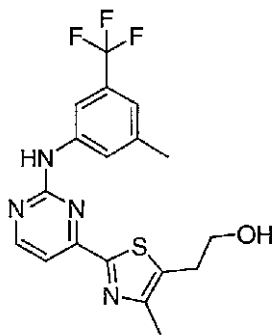


I-223

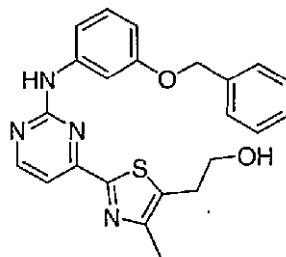


I-224

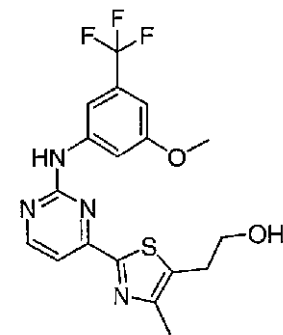
20



I-225

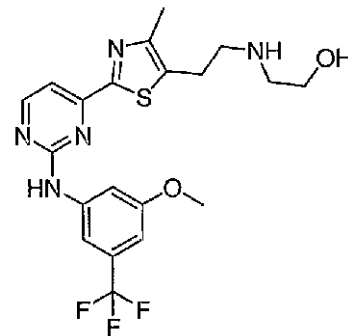
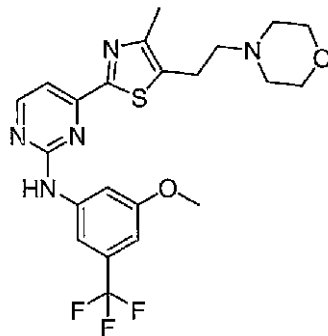
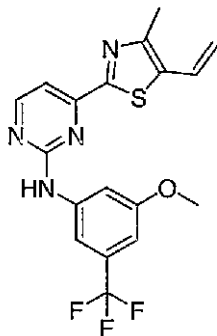


I-226



I-227

30

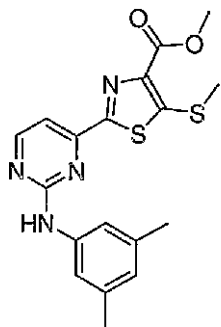


40

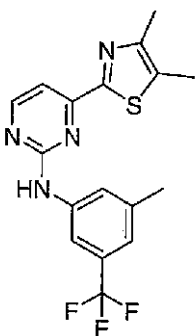
【 0 1 2 1】

【化 8 1】

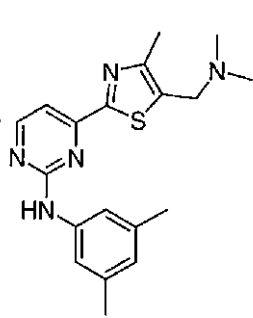
I-228



I-231

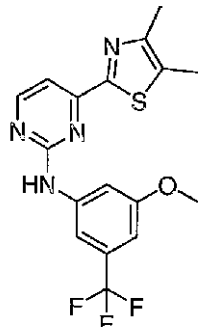


I-234

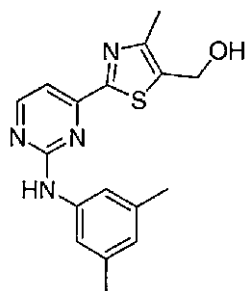


I-237

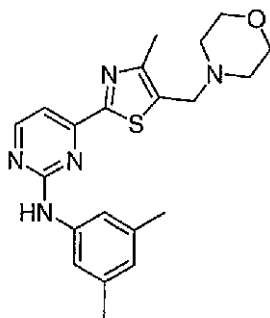
I-229



I-232

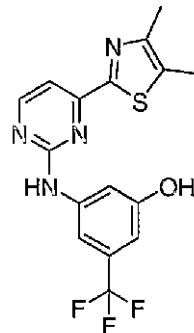


I-235

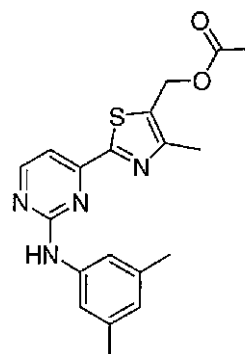


I-238

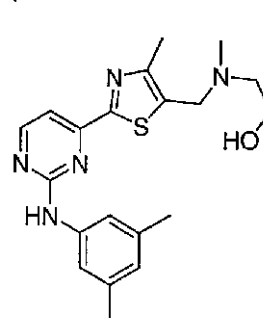
I-230



I-233



I-236



I-239

10

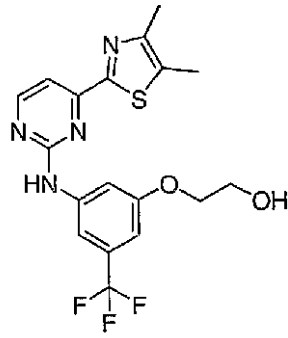
20

30

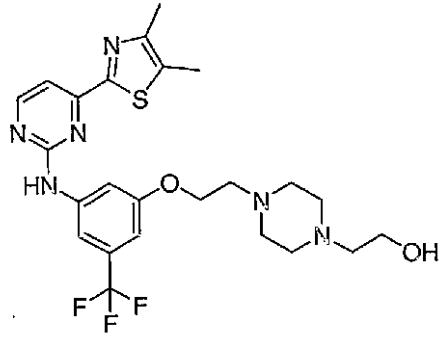
【 0 1 2 2 】

40

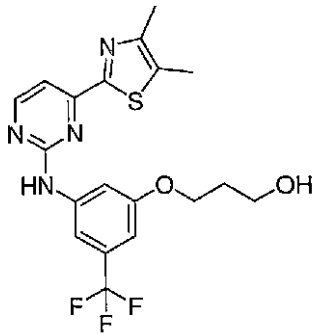
【化 8 2】



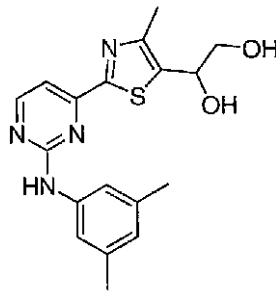
I-240



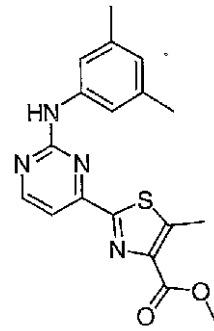
I-241



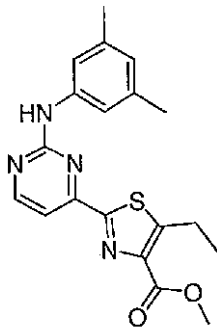
I-242



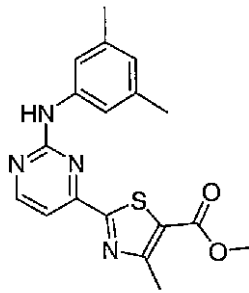
I-243



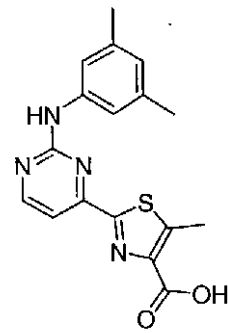
I-244



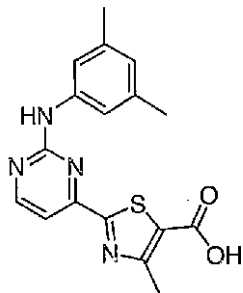
I-245



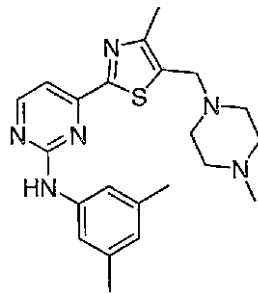
I-246



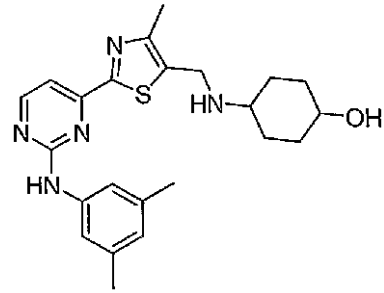
I-247



I-248



I-249



I-250

10

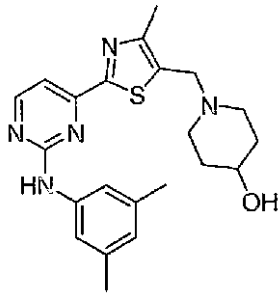
20

30

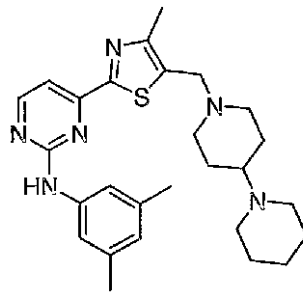
40

【 0 1 2 3 】

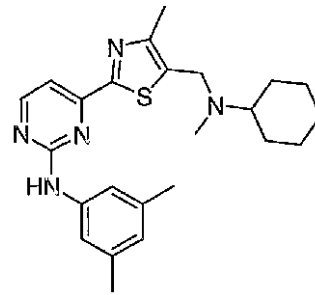
【化 8 3】



I-251

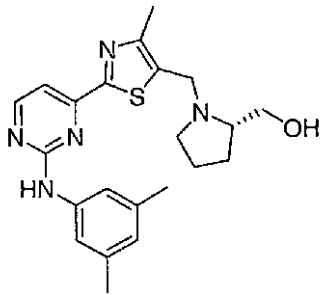


I-252

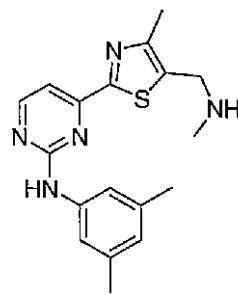


I-253

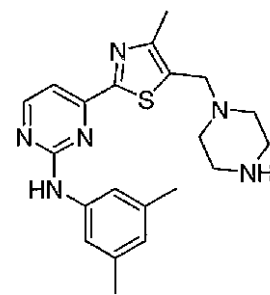
10



I-254

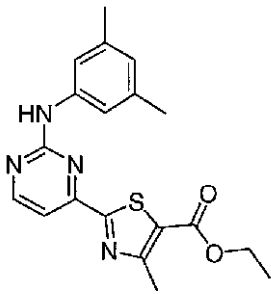


I-255

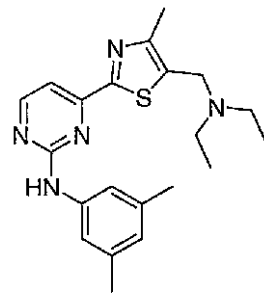


I-256

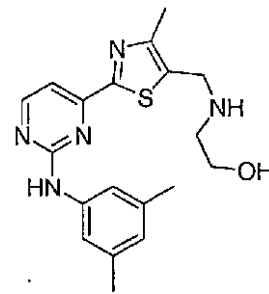
20



I-257

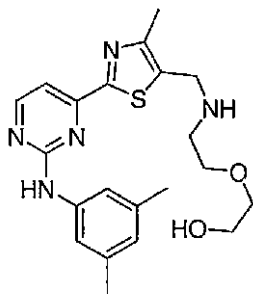


I-258

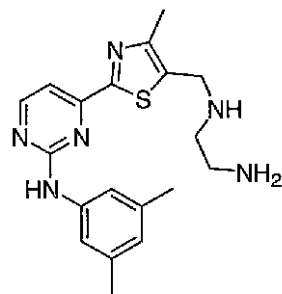


I-259

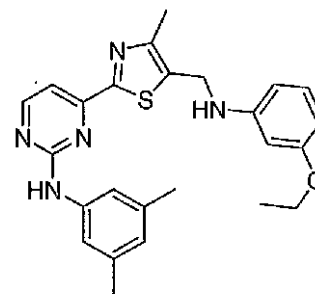
30



I-260



I-261

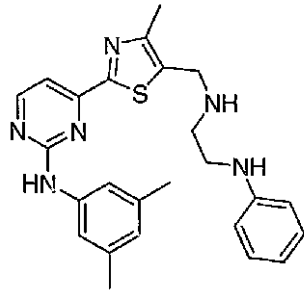


I-262

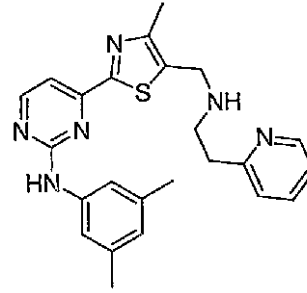
40

【 0 1 2 4 】

【化 8 4】

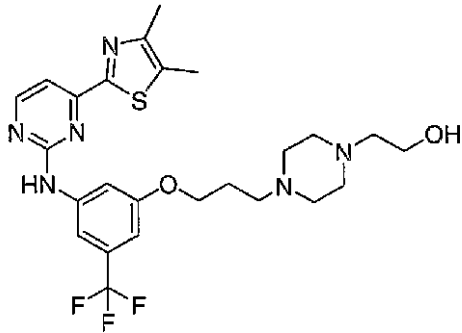


I-263

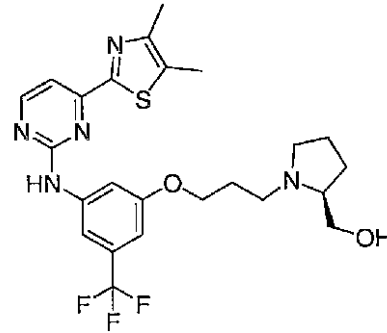


I-264

10

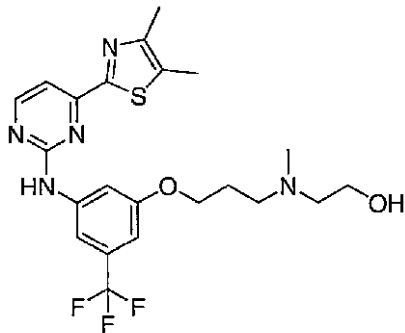


I-265

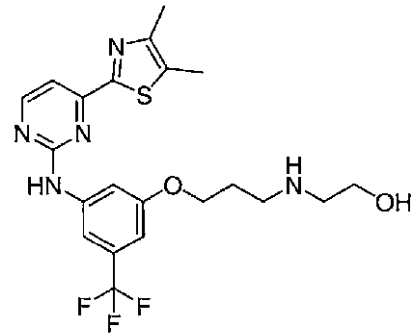


I-266

20

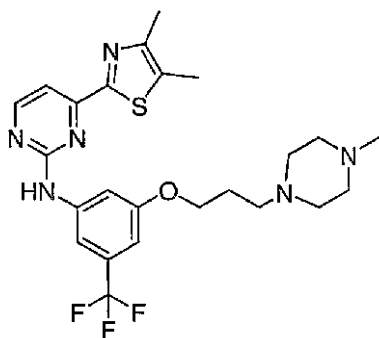


I-267

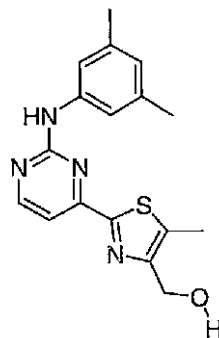


I-268

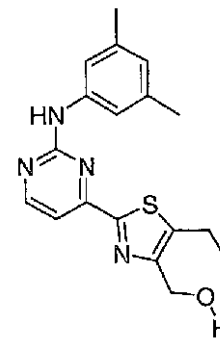
30



I-269



I-270

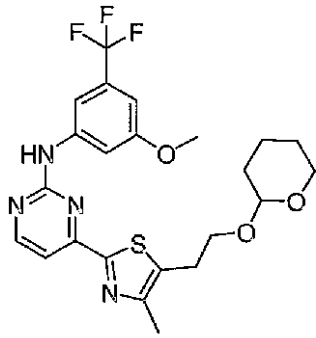


I-271

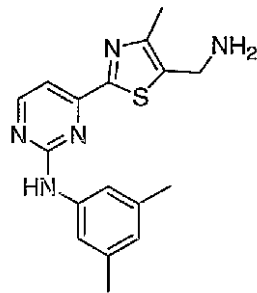
40

【 0 1 2 5 】

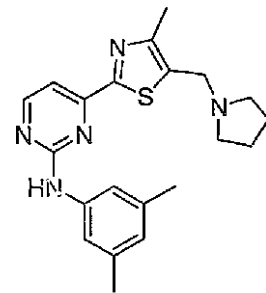
【化 8 5】



I-272

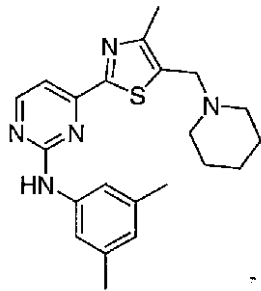


I-273

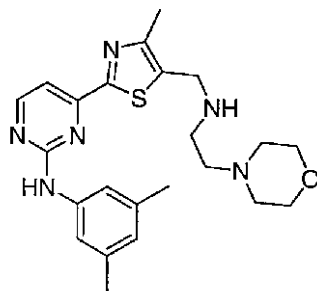


I-274

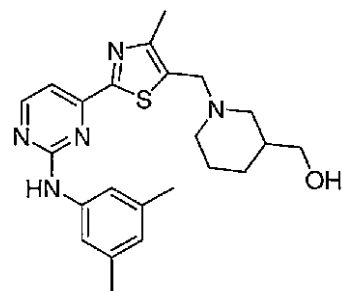
10



I-275

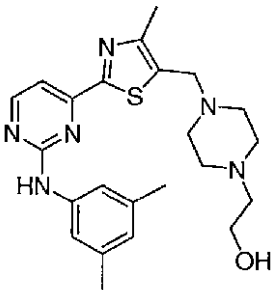


I-276

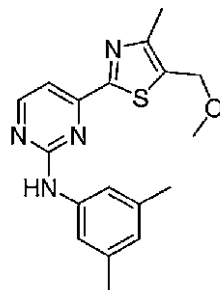


I-277

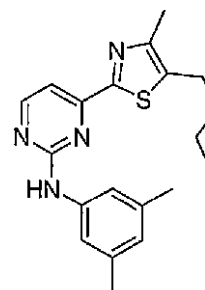
20



I-278

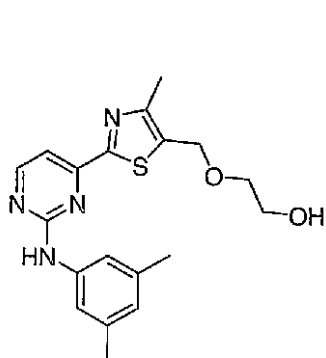


I-279

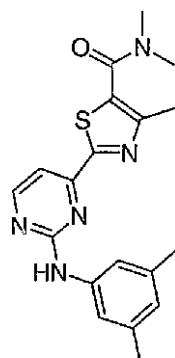


I-280

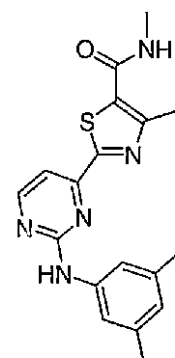
30



I-281



I-282

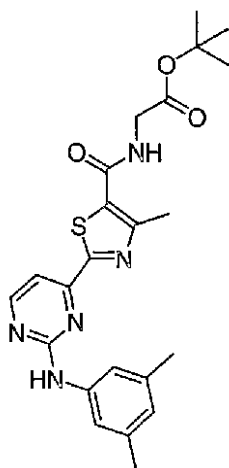


I-283

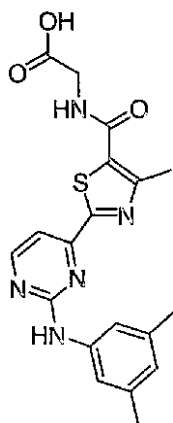
40

【 0 1 2 6 】

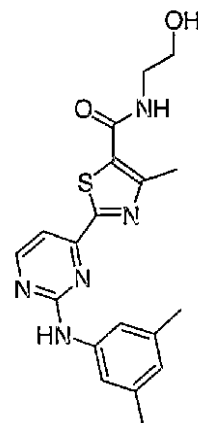
【化 8 6】



I-284



I-285



I-286

10

20

4. 包括的合成法

以下に記述する一般的合成スキームと合成実施例によって例示するように、本明細書に記載の化合物は、一般に、当業者にとって既知の類似化合物合成法によって調製することができよう。

【0127】

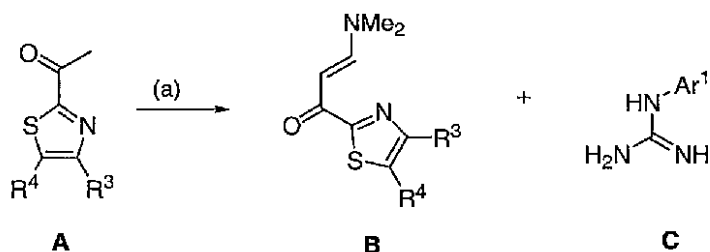
下記スキーム I は、構造式 I の化合物の合成に使用可能な一般合成経路を示したものである。

【0128】

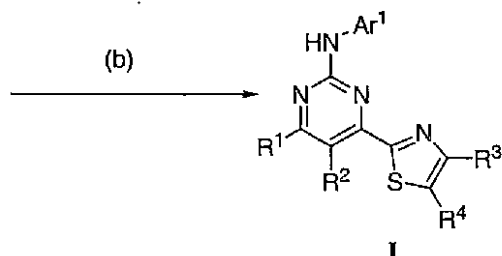
スキーム I :

【0129】

【化 8 7】



30



40

試薬および反応条件：(a) DMF - DMA、THF、12 ~ 18 時間、室温；(b) エタノール、還流、12 ~ 18 時間

工程 (a) において、2-アセチルチアゾール A の THF 溶液をジメチルホルムアミド - ジメチルアセタールで処理し、生成した混合物を一晩室温で攪拌する。反応混合物を減圧濃縮し、濃縮物をジエチルエーテルとよく混合し B を得る。

【0130】

50

中間体 C を合成するため、 $Ar^1 NH_2$ およびシアナミドを塩酸（4 N ジオキサン溶液）中で 120° に一晩加熱する。室温まで冷却した後、水系で処理し、目的とするグアニジン化合物を得る。当業者であれば、広範囲のアリールグアニジンが合成可能であり、それらのグアニジンは、さまざまな Ar^1 環を持った構造式 I の化合物の合成に使用できることを理解できよう。

【0131】

工程 (b) において、グアニジン C とエナミン B とを封管中に入れ、エタノールを加える。得られた混合物を一晩加熱還流したのち濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、目的とするピリミジン化合物 I を得る。これらの化合物の合成に使用される反応条件の詳細は実施例に記載する。

10

【0132】

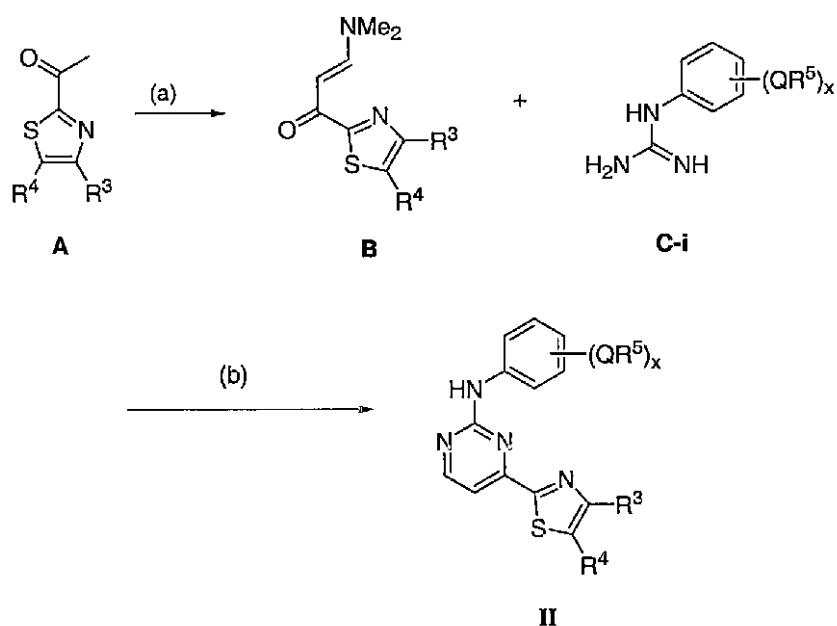
例示のために挙げる実施例において、フェニルグアニジン C - i は、下記一般合成スキームに従って調製され、一般構造式 II の化合物の合成に使用される。

【0133】

スキーム II :

【0134】

【化88】



20

30

下記スキーム III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、および XIII は本発明のいくつかの代表的化合物の合成経路を示したものである。

【0135】

下記スキーム III は、代表的化合物（式中、 R^3 または R^4 が、 CH_2OH または CH_2NRR^7 ）の合成経路である。

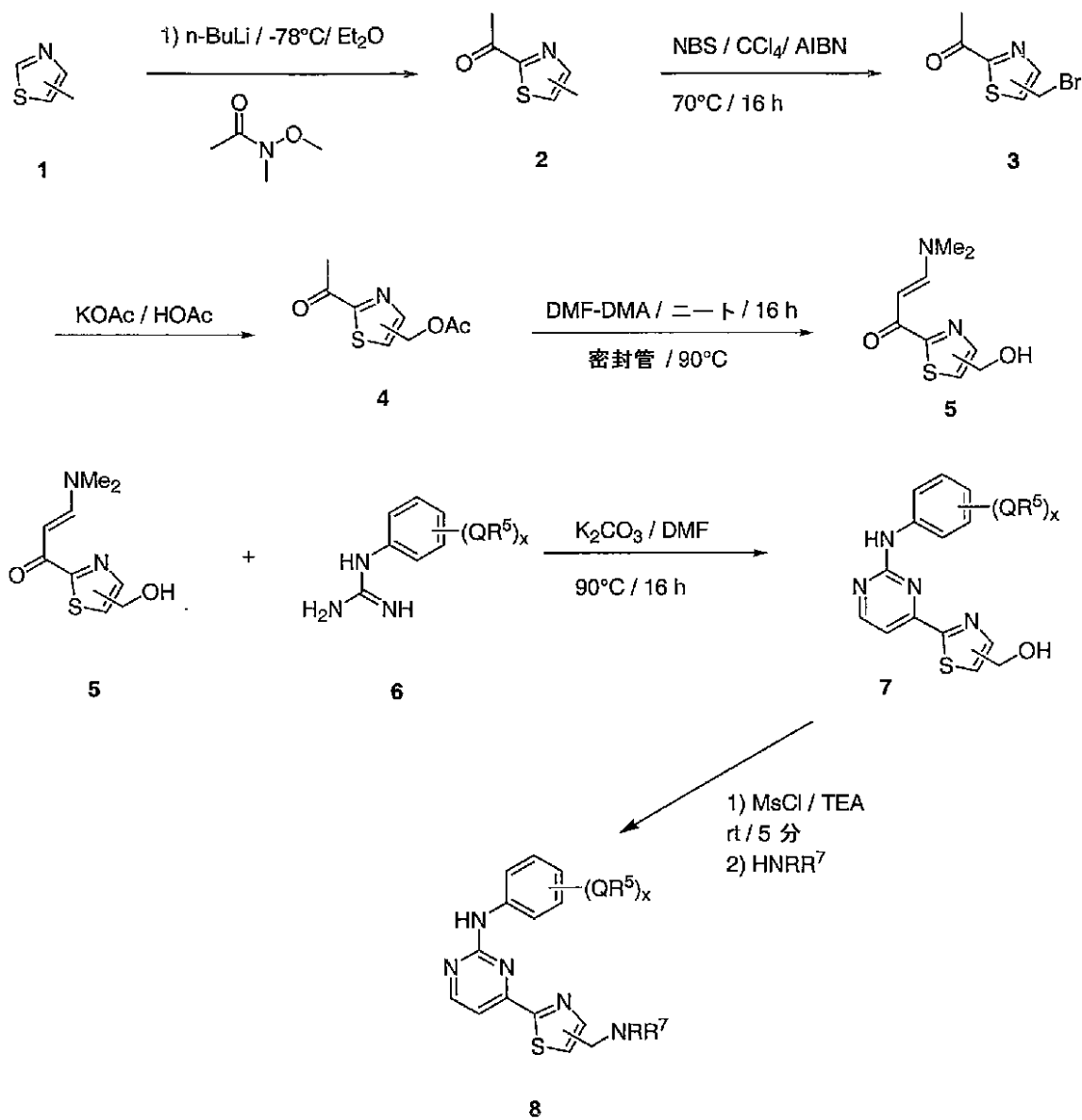
40

【0136】

スキーム III :

【0137】

【化 8 9】



10

20

30

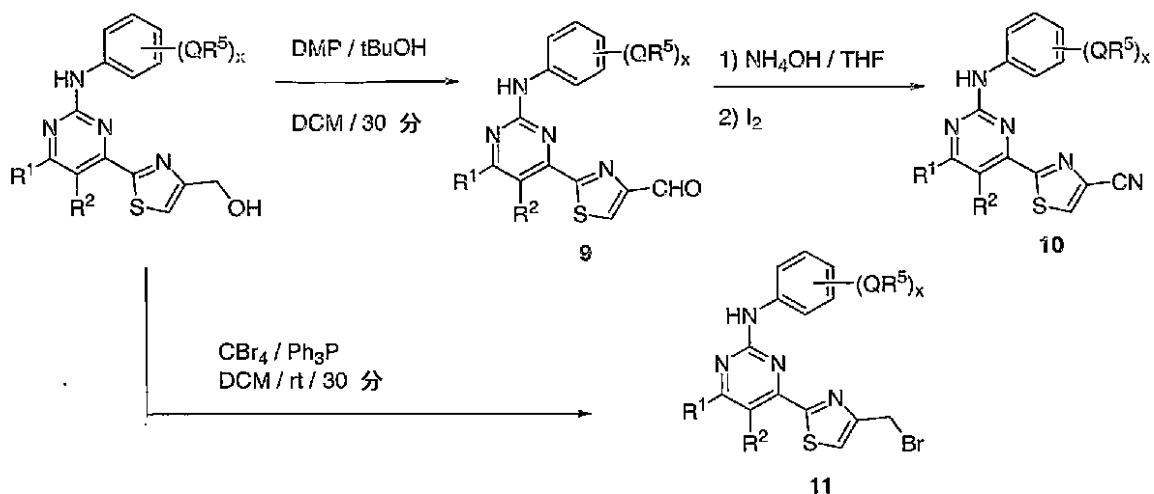
下記スキーム I V は、代表的化合物（式中、 R^3 が、 CN または CH_2Br ）の合成経路である。

【 0 1 3 8 】

スキーム I V :

【 0 1 3 9 】

【化90】



10

下記スキーム V は、代表的化合物（式中、 R^3 が、 CH_2OMe または CH_2CN ）の合成経路である。

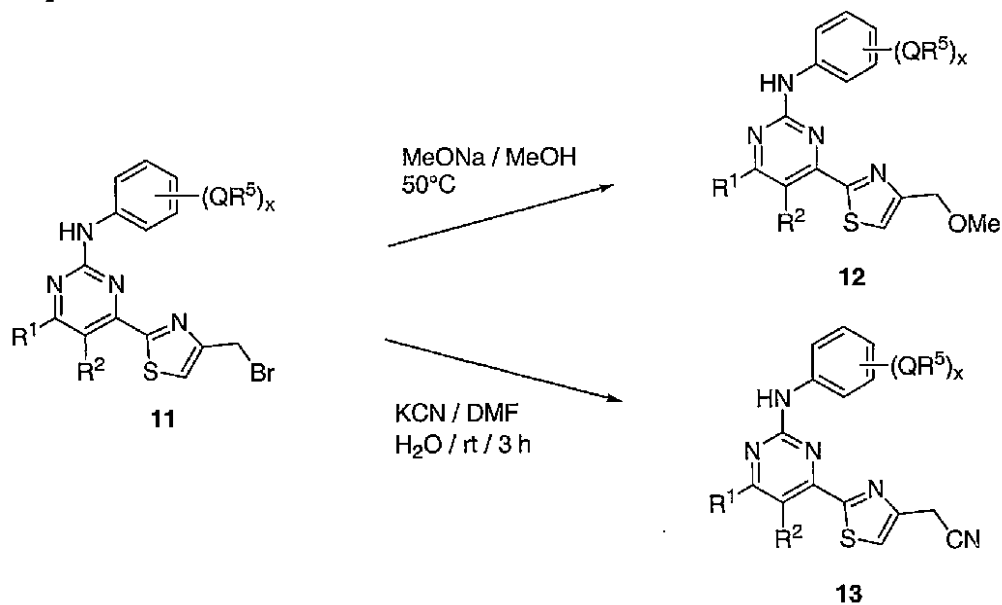
【0140】

スキーム V :

20

【0141】

【化91】



30

下記スキーム VI は、代表的化合物（式中、 R^3 が、 CH_2COOH ）の合成経路である。

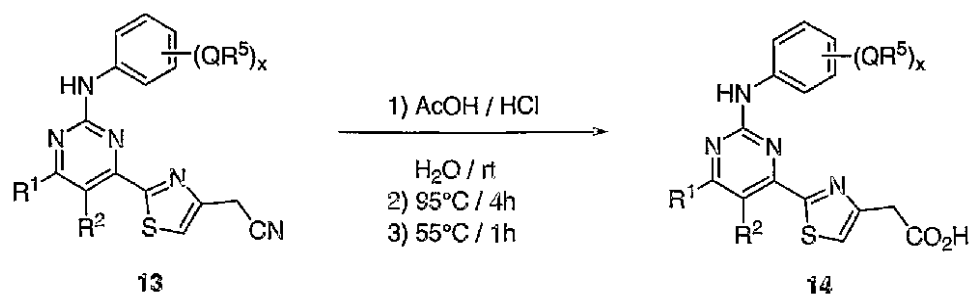
【0142】

スキーム VI :

40

【0143】

【化92】



10

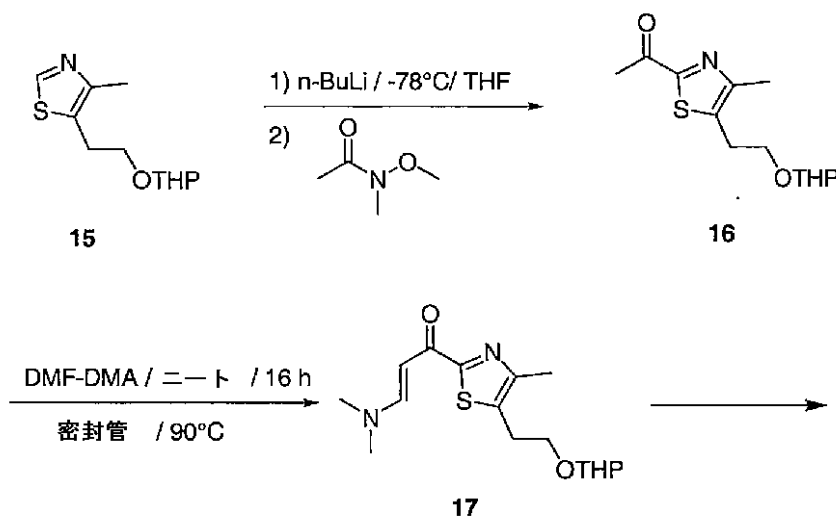
下記スキームVIIは、 R^3 および R^4 の両方が置換された代表的化合物（式中、 R^3 は Me、 R^4 は $(CH_2)_2OH$ ）の合成経路である。

【0144】

スキームVII:

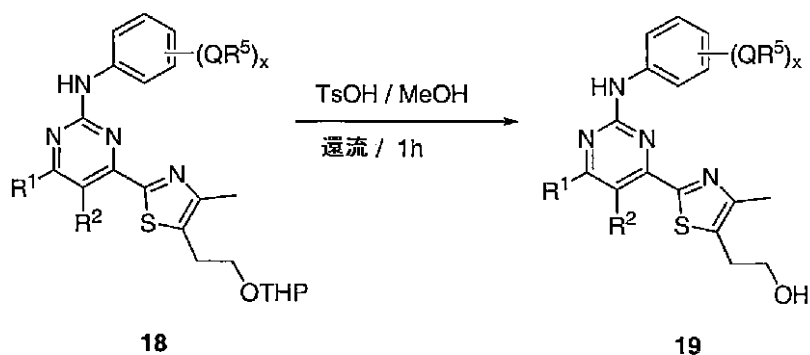
【0145】

【化93】



20

30



40

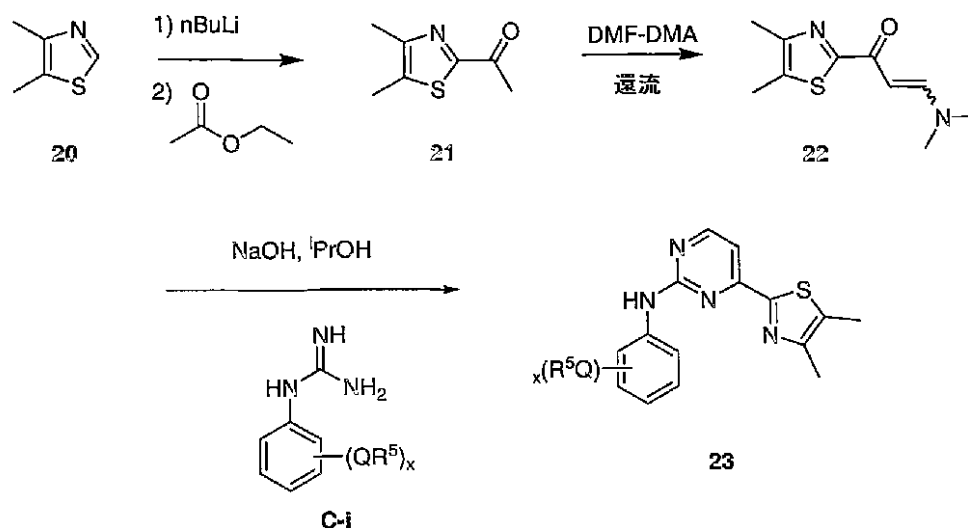
下記スキームVIIIIおよびIXは、 R^3 および R^4 の両方が置換された代表的化合物（式中、 R^3 および R^4 はメチル）の合成経路である。

【0146】

スキームVIIII:

【0147】

【化94】



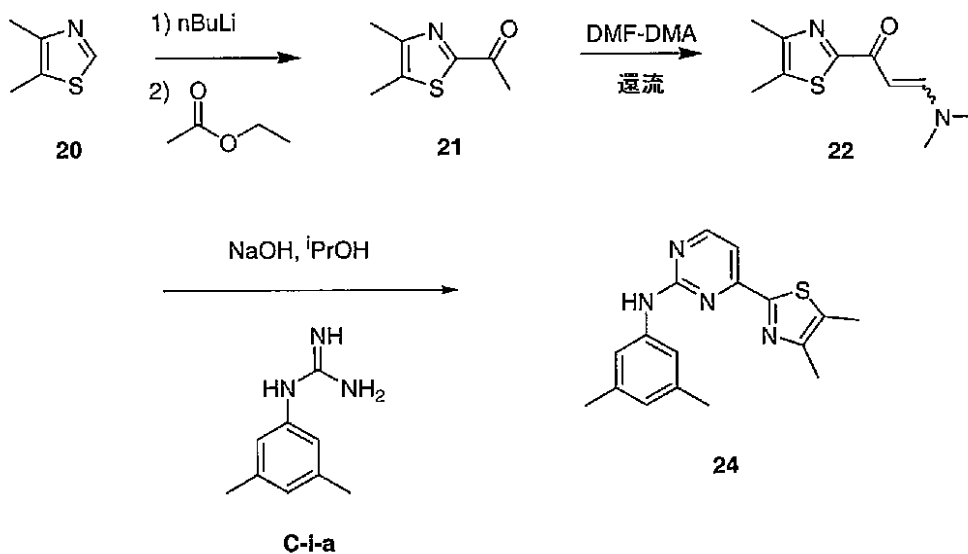
10

スキームIX:

【0148】

【化95】

20



30

下記スキームXおよびXIは、 R^3 または R^4 のどちらか一方が水素、 R^3 または R^4 のもう一方が NR^7 である代表的化合物の合成経路である。スキームXおよびXIの反応条件は、次のとおりである：(a) *n*-BuLi、酢酸エチル；(b) PTSA、 $HC(OMe)_3$ 、MeOH；(c) *n*-BuLi、 CCl_4 ；(d) TFA、DCM；(e) DMF、DMA；(f) IPA、NaOH；(g) ピペラジン、DMSO；(h) エチレンジアミン；(i) *n*-BuLi、 CBr_4 。

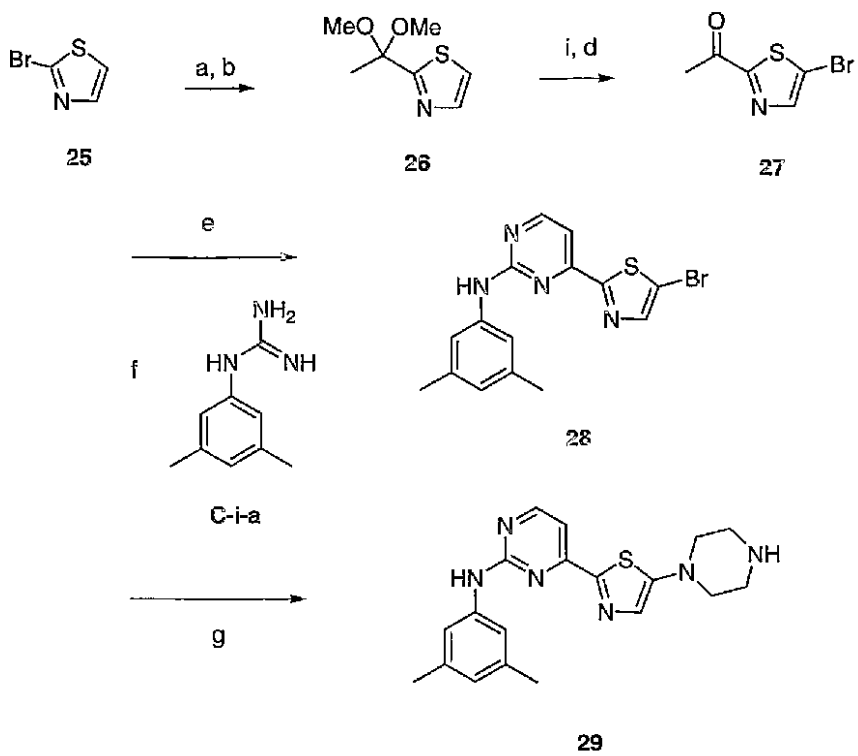
40

【0149】

スキームX:

【0150】

【化 9 6】

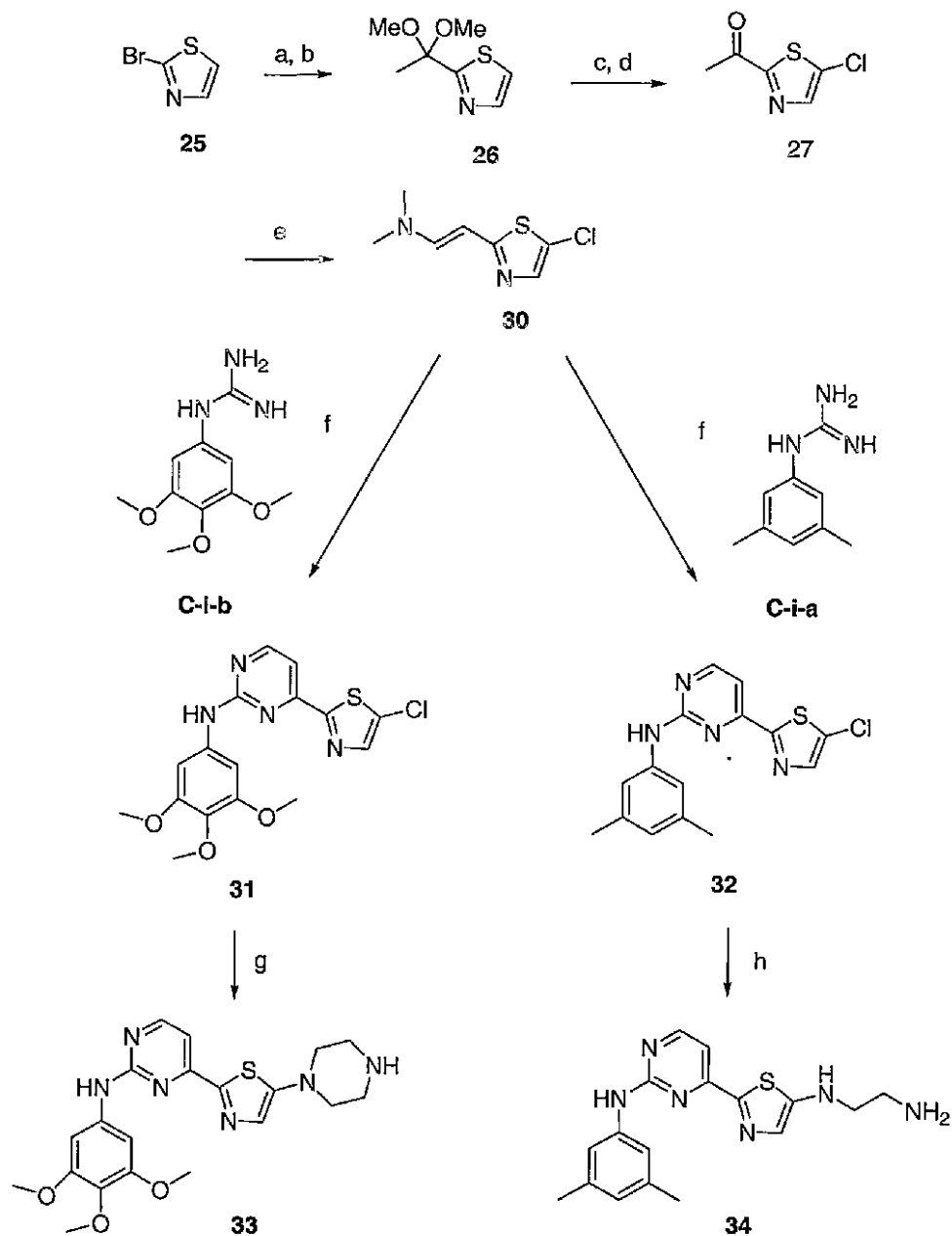


10

20

スキーム X I :
【 0 1 5 1 】

【化 9 7】



10

20

30

下記スキームX I IおよびX I I Iは、代表的化合物の合成経路である。構造式中、 R^3 および R^4 は、一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立に選択されるヘテロ原子を0~3個有する、任意に置換された飽和、部分不飽和または全不飽和3~8員環を形成する。ある実施例において、 R^3 および R^4 は、一緒になって、任意に置換されたフェニル環を形成する。

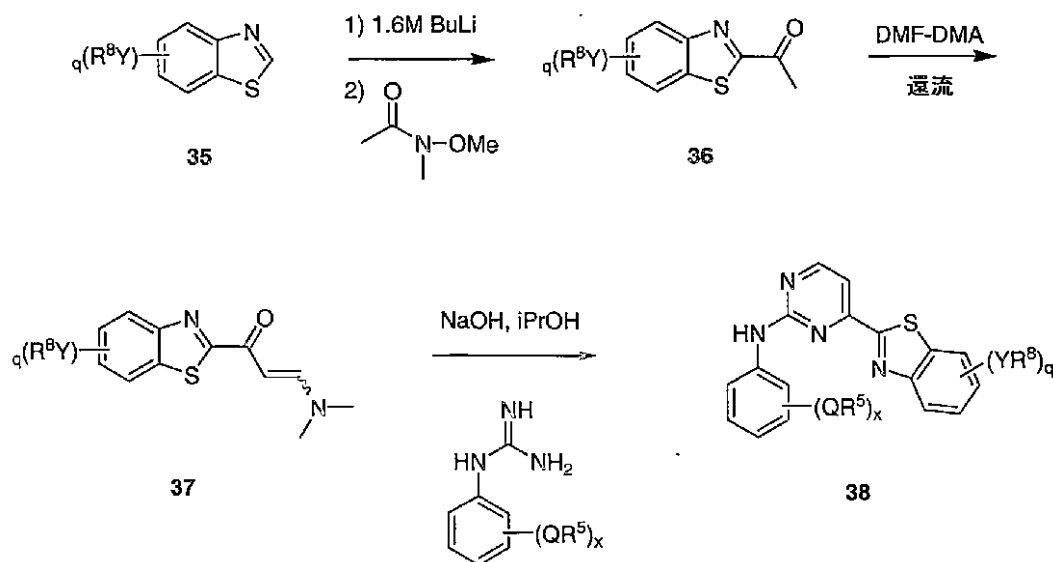
40

【0152】

スキームX I I :

【0153】

【化98】

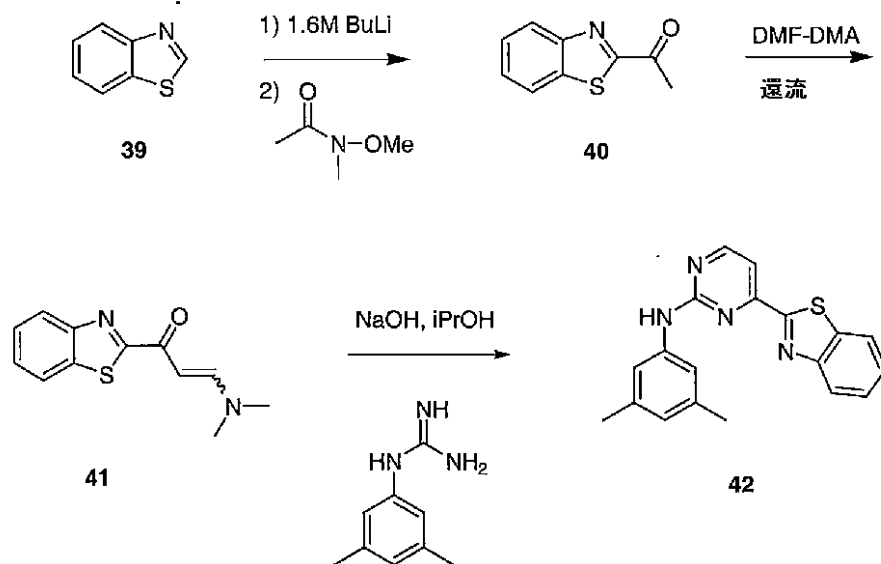


10

スキームXIII:

【0154】

【化99】



30

いくつかの代表的実施例で説明し、上でも、またここでも記述してあるように、上記包括的方法にしたがい、適当な出発物質と、当業者に広く使用されている方法とを使用すれば、本発明の化合物を追加する形で調製できることは了解できよう。

【0155】

40

5. 用途、調剤、および投与

薬学的に受容可能な組成物

上で詳しく説明したように、本発明はプロテインキナーゼ阻害物質である化合物を提供する。それゆえ、本発明の化合物は、病気、障害および状態の処置に有用であり、そのような例として、免疫不全障害、アレルギー疾患、自己免疫疾患、増殖障害、免疫が関係する病気、または呼吸器障害などを挙げることができるが、これらに限られるものではない。したがって、本発明の別の実施態様において、製薬学的に許容される組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書に記載する化合物のいずれかを含み、任意に、薬学的に受容可能な担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。ある実施例において、これらの組成物は、任意に、さらに一種類以上の治療薬を追加的に含む。

50

【0156】

本発明の化合物のあるものは、処置のために遊離の形で存在するか、あるいは、適当であれば、薬学的に受容可能なそれらの誘導体として存在することが可能であることも了解されよう。本発明によれば、薬学的に受容可能な誘導体として、薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩、または必要とする患者に投与するときに、本明細書において別の記載がなされている化合物を、直接または間接的に提供することができるその他の付加体または誘導体、またはそれらの代謝産物または残さが含まれるが、もちろんこれらに限定されるものではない。

【0157】

ここで使用される「薬学的に受容可能な塩」という表現は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを示すことなく、ヒトおよびそれより下等な動物と接触する状態での使用に適し、かつ合理的な便益/リスク比をも満たす塩を意味する。「薬学的に受容可能な塩」は、それを受容するものに投与したとき、本発明の化合物、または阻害活性なその代謝産物または残さを、直接または間接的に提供しうる本発明の化合物の無毒な塩またはエステルの塩を意味する。ここで使用した「阻害活性なその代謝産物または残さ」という表現は、その代謝産物または残さも、SYKまたはZAP-70キナーゼ阻害物質であることを意味する。

【0158】

薬学的に受容可能な塩は当業者によく知られている。たとえば、S. M. Bergerは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1~19に、薬学的に受容可能な塩について詳しく紹介しており、これを参照することによりここに組み込む。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、適当な無機および有機酸および塩基から誘導される塩が含まれる。薬学的に受容可能な無毒な酸付加塩の例としては、無機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸とで形成されるアミノ酸の塩、有機酸、たとえば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸で形成されるアミノ酸の塩、または、既存の技術で使用される別の方法、たとえばイオン交換法によって形成されるアミノ酸の塩を挙げることができる。薬学的に受容可能な塩として、他に、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、硫酸ドデシル塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクチオネート、乳酸塩、ラウリン酸塩、硫酸ラウリル塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモエート、ペクチネート、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピパリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、バレリアン酸塩などがある。該当する塩基との塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および N^+ (C_{1-4} アルキル) 4塩などを挙げることができる。さらに本発明は、本明細書に開示する化合物の塩基性窒素含有基の四級化も想定している。このような四級化によって水溶性もしくは油溶性生成物、または分散生成物を得ることができる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩として、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などを挙げることができる。さらに、場合に応じて、薬学的に受容可能な塩として、ハロゲン化水素酸塩、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、硫酸低級アルキル塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される無毒なアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンカチオンを挙げることができる。

【0159】

上で説明したように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、薬学的に受容可能な担体

、アジュバントまたはビヒクルを添加されて含有し、それには、本発明に使用されるように、あらゆる溶剤、希釈剤、またはその他の液体ビヒクル、分散剤または懸濁剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体バインダー、潤滑剤など、個々の所望剤形に適するものが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に受容可能な組成物の調製に使用される各種担体およびそれを調製するための既知の技術を開示している。通常の担体媒体が、望ましくない生物学的効果を引き起こしたり、そうでなくても、薬学的に受容可能な組成物の別の成分との有害な相互作用などによって、本発明の化合物と不適合となる場合を除いて、その使用は本発明の範囲内にあるものと想定される。薬学的に受容可能な担体として使用可能な物質の例としては、たとえばイオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク、たとえばヒト血清アルブミン、緩衝物質、たとえばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセライド混合物、水、塩または電解質、たとえばプロタミン硫酸、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、マグネシウムトリシリケート、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック重合体、羊毛脂、糖類、たとえば、乳糖、ブドウ糖、ショ糖；デンプン、たとえばコーンスターチおよび馬鈴薯デンプン；セルロースおよびその誘導体、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム塩、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガカントゴム；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、たとえばココアバターおよび坐薬用ワックス；油、たとえば落花生油、綿実油；サフラワー油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油および大豆油；グリコール、たとえばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、たとえばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、たとえば水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウム；アルギン酸；ピロゲンを含まない水；生理食塩水、；リンゲル液；エチルアルコール、およびリン酸塩緩衝液、ならびに毒性を示さないその他の適合潤滑剤、たとえば硫酸ラウリルナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムを挙げることができるが、これらに限定されるものではなく、さらに、調剤専門家の判断によって、着色剤、放出剤、被覆剤、甘味剤、風味剤、香料、保存剤および酸化防止剤も配合することができる。

【0160】

化合物および薬学的に受容可能な組成物の用途

さらに別の実施態様において、化合物または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物の有効量を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる、免疫不全障害、炎症疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、増殖障害、免疫が関係する病気、または呼吸器障害を処置、または軽減する方法が提供される。本発明のある実施例において、化合物または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、免疫不全障害、炎症疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、増殖障害、免疫が関係する病気、または呼吸器障害を処置、または軽減するために有効な量を意味する。本発明の方法によれば、化合物および組成物は、免疫不全障害、炎症疾患、アレルギー疾患、自己免疫疾患、増殖障害、免疫が関係する病気、または呼吸器障害を処置、または軽減するために有効な量および投与方法を使って、投与することができる。正確な必要量は、患者によって変わるし、(動物の)種類、年齢、患者の全般的な状態、感染の重度、具体的な薬剤、投与方法などによっても変動する。本発明の化合物は、好ましくは、投与のし易さと用量の一樣性を確保するため用量単位の剤形に調剤される。ここで使用される「用量単位の剤形」という表現は、処置を受ける患者に適した薬物の物理的に独立した単位を意味する。とは言っても、本発明の化合物および組成物の一日総使用量は、健全な医学的判断の範囲内において、担当する医師が判断するものであることは了解されよう。個々の患者または生物に対して具体的な有効用量は、処置すべき障害および障害の重度；使用する具体的な化合物の活性；使用する具体的な組成物；患者の年齢、体重、全般的健康度、性別および食事；投与回数、投与経路、およ

び使用する具体的な化合物の排出速度；処置期間；使用する具体的な化合物と組み合わせ、あるいは同時に使用する薬物、および医学的によく知られているその他の要因などを含むさまざまな要因によって左右される。ここで使用される「患者」という表現は、動物を意味し、好ましくは哺乳動物、最も好ましくは人間を意味する。

【0161】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、ヒトおよびその他の動物に対して、経口、経直腸、腸管外、槽内、腔内、腹腔内、外用（散剤、軟膏、または滴剤）、頬、口腔または鼻腔スプレーなどの方法により、治療すべき感染の重度に応じて投与することができる。ある実施例において、所望の治療効果を得るため、本発明の化合物は、患者の体重1kg当たり約0.01mg～約50mg、好ましくは約1mgまたは約25mgの用量を、一日

10

【0162】

経口投与のための液剤として、薬学的に受容可能な乳剤、ミクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤、エリキシル剤などを挙げることができるが、これらに限定されるものではない。液剤は、活性化合物以外に従来技術で広く使用されている不活性希釈剤、たとえば水などの溶剤、可溶化剤および乳化剤、たとえばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、および大豆油、）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタン脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含むことができる。経口組成物には、不活性希釈剤以外にも、アジュバント、たとえば湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、風味剤、および香料を含むことができる。

20

【0163】

注射剤、たとえば無菌の水性または油性懸濁注射液は、公知技術により、適当な分散剤、湿潤剤および懸濁剤を使用して調製することができる。無菌注射剤は、腸管外的に許容される無毒希釈剤または溶剤による無菌注射溶液、懸濁液、または乳液、たとえば、1,3-ブタジジオールに溶かした溶液として調製することができる。使用可能な許容されるビヒクルおよび溶剤として、水、リンゲル液、U.S.P.食塩水および等張食塩水を挙げることができる。合成グリセリドまたはジグリセリドを含め、刺激の少ない固定油が、この目的に使用可能である。さらに、脂肪酸、たとえばオレイン酸も注射剤の調製に使用される。

30

【0164】

注射剤は、たとえばバクテリアの通過を阻止するフィルターで濾過するか、使用前に滅菌水か別の無菌注射媒体に溶解または分散させることができる無菌固体の形で滅菌剤を添加することで無菌化することができる。

【0165】

本発明の化合物の効果を持続させるため、しばしば、皮下または筋肉内に注射した化合物の吸収を遅らせることが望まれる。それは水溶性の低い結晶性物質または非晶質物質を懸濁液として使用することで実現可能である。その場合、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、その溶解速度は結晶の大きさと結晶の形態に依存する可能性がある。別の方法として、腸管外に投与される化合物の吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることで遅らせることができる。デポタイプの注射剤は、化合物を生分解性ポリマー、たとえばポリラクチド-ポリグリコライドに収容したミクロカプセルを形成することで調製される。化合物とポリマーの比および使用する個々のポリマーの性質によって、化合物の放出速度を制御することができる。上記以外の生分解性ポリマーとしてはポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）を挙げることができる。デポタイプの注射剤は化合物を、体組織に適合するリポソームまたはミクロエマルジョンに収容することにより調製することもできる。

40

【0166】

50

直腸または膣に投与するための組成物は、好ましくは坐薬とされ、本化合物と適当な非刺激性賦形剤または担体、たとえばココアバター、ポリエチレングリコール、または環境温度では固体であるが、体温、すなわち直腸または膣内の空洞内では融けて液体に変化し、活性化化合物を放出する坐薬用ワックスとを混合し、調製することができる。

【0167】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル、錠剤、ピル、散剤、および顆粒剤を挙げることができる。このような剤形では、活性化化合物は、少なくとも一つの薬学的に受容可能な不活性な賦形剤か担体、たとえばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、および/または a) フィラーまたは増量剤、たとえばデンプン、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトールおよびケイ酸、b) バインダー、たとえばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、およびアカシア、c) 湿潤剤、たとえばグリセロール、d) 崩壊剤、たとえば寒天 - 寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯デンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸塩、e) 溶解遅延剤、たとえばパラフィン、f) 吸収促進剤、たとえば四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、たとえば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、h) 吸収剤、たとえばカオリン、ベントナイト粘土、および i) 潤滑剤、たとえばタルク、ステアリン酸カルシウム、固体ポリエチレングリコール、硫酸ラウリルナトリウム、およびそれらの混合物、と混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合、剤形は緩衝剤を含むこともできる。

10

【0168】

類似タイプの固体組成物は、たとえば乳糖、別名ミルクシュガーや高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した軟充填および硬充填ゼラチンカプセルのフィラーとしても使用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピルおよび顆粒の固体剤形は被覆および被殻、たとえば製薬技術として広く知られている腸内被覆などを施した形で調製することが可能である。それらには任意に不透明化剤を添加することができ、かつ腸管のある部分にのみ、または優先的に活性成分を、任意に徐放する組成物とすることもできる。使用可能な組成物を植え込む例にはポリマー物質やワックスがある。類似タイプの固体組成物は、たとえば乳糖、別名ミルクシュガーや高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した軟充填および硬充填ゼラチンカプセルのフィラーとしても使用することができる。

20

30

【0169】

活性化化合物は、一種類以上の上記賦形剤と一緒にマイクロカプセル化された形にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピルおよび顆粒の固体剤形は被覆および被殻、たとえば製薬技術として広く知られている腸内被覆、放出速度調節被覆などを施した形で調製することが可能である。このような固体剤形においては、活性化化合物に、少なくとも一つの不活性希釈剤、たとえばショ糖、乳糖またはデンプンを混ぜ合わせることができる。このような剤形には、普通行われるように、不活性希釈剤以外の物質、たとえば打錠潤滑剤、や打錠補助剤、たとえばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースを添加することもできる。カプセル、錠剤、およびピルの場合、剤形に緩衝剤を含めることができる。それらには任意に不透明化剤を添加することができ、かつ腸管のある部分にのみ、または優先的に活性成分を、任意に徐放する組成物とすることもできる。使用可能な組成物を植え込む例にはポリマー物質やワックスがある。

40

【0170】

本発明の化合物を外用または経皮投与するための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、粉末、溶液、スプレー、吸入薬または膏薬を挙げることができる。活性成分に、薬学的に受容可能な担体を無菌条件下に混合し、そして、必要な保存剤または緩衝剤があれば、それらも必要に応じて混合する。眼科用製剤、点耳剤、および点眼剤も本発明の範囲内にあるものと想定される。また、本発明は、制御の下に化合物を身体に運ぶ利点を有する膏薬の使用も想定している。このような剤形は、化合物を適当な媒体に溶解し、または調合して作ることができる。皮膚を通過する流量を高めるには、吸

50

収促進剤を使用することもできる。流速は、流速を制御する膜を設けるか、化合物を高分子のマトリクスかゲルに分散させることで制御することができる。

【0171】

上で包括的に説明したように、本発明の化合物はプロテインキナーゼ阻害物質として有用である。一つの実施例において、本発明の化合物および組成物は、SYKまたはZAP-70の一つ以上の阻害物質である。それゆえ、個々の理論に結びつけることはともかくとして、SYKまたはZAP-70の一つ以上の活性化が、病気、状態、または障害に關与するそうした病気、状態、または障害を処置し、または軽減するために、これらの化合物および組成物は特に有用である。SYKまたはZAP-70の一つ以上の活性化が、特定の病気、状態、または障害に關与している場合、その病気、状態、または障害は、「SYKまたはZAP-70が關係する病気」または病気の症状と呼ばれることもある。したがって、別の実施態様において、本発明は、SYKまたはZAP-70の一つ以上の活性化が、病気、状態、または障害に關与するそうした病気、状態、または障害を処置し、または軽減する方法を提供する。

10

【0172】

SYKまたはZAP-70の阻害物質としての、本発明の化合物の活性は、*In vitro*、*in vivo*、または細胞系統で検定できるかもしれない。*in vitro*での検定法には、活性化したSYKまたはZAP-70のリン酸化活性とATPase活性のいずれかの阻害を定量する検定法がある。別の*in vitro*検定法は、阻害物質がSYKまたはZAP-70に結合する能力を定量する。阻害物質の結合は結合前に阻害物質を放射性同位体で標識しそれから阻害物質/SYK複合体または阻害物質/ZAP-70複合体を分離し、結合した放射性同位体量を定量することで測定できよう。あるいは、既知放射性リガンドと結合したSYKまたはZAP-70を新しい阻害物質とインキュベートする競争実験によって決定できるかもしれない。

20

【0173】

ここで使用される「測定できる程度に阻害する」という表現は、前記組成物を含む試料およびSYKまたはZAP-70キナーゼと、SYKまたはZAP-70を含み、前記組成物が存在しない同等試料との間に、測定可能な変化が存在することを意味する。

【0174】

ここで使用される「SYKが關係する病気」または「SYKが關係する状態」という表現は、SYKプロテインキナーゼが役割を演じていることがわかっている病気または有害な状態を意味する。このような状態として、アレルギー障害、特に喘息を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

30

【0175】

ここで使用される「ZAP-70が關係する状態」という表現は、ZAP-70が役割を演じていることがわかっている病気または有害な状態を意味する。このような状態として、自己免疫疾患、炎症疾患、増殖疾患および高増殖疾患、および移植臓器または組織に対する拒絶反応および後天性免疫不全症候群(AIDS)を含む、免疫が關係する病気を挙げることができるが、これに限定されるものではない。

【0176】

たとえば、ZAP-70が關係する状態として、気道の病気が含まれ、それには、喘息を含む可逆的な気道の閉塞、たとえば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、および塵埃性喘息、特に慢性または難知性喘息(たとえば遅発性喘息気道反応過多)、および気管支炎が含まれるが、これらに限定されるものではない。さらに、ZAP-70の病気には鼻粘膜の炎症が特徴の病的状態、たとえば急性鼻炎、アレルギー性鼻炎、萎縮性鼻炎および慢性鼻炎、たとえば、乾酪鼻炎、肥厚性鼻炎、化膿性鼻炎、乾燥性鼻炎、および薬誘発性鼻炎;膜性鼻炎、たとえば膜性鼻炎、線維性鼻炎および偽膜性鼻炎および腺病性鼻炎、季節性鼻炎、たとえば神経性鼻炎(枯草熱)および血管運動性鼻炎、サルコイドーシス、農夫肺とその関連病、肺線維症および特発性間質性肺炎が含まれるが、これらに限定されるものではない。

40

50

【0177】

ZAP-70が関係する状態として、骨および関節の病気も含まれ、それには、リウマトイド関節炎（に伴って形成されるパンヌス）、血清反応陰性脊椎関節症（関節の強直、脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、および全身硬化症が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0178】

ZAP-70が関係する状態として、皮膚の病気および障害も含まれ、それには、乾癬、全身硬化症、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびその他の湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性天疱瘡、表皮水疱瘡、じんま疹、脈管皮膚、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ブドウ膜炎、脱毛症、限域性結膜炎および春季カタルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0179】

ZAP-70が関係する状態として、胃腸管の病気および障害も含まれ、それには、小児脂肪便症、直腸炎、好酸球胃腸炎、肥満細胞炎、脾炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、食事が関係し、腸から遠く離れた場所に現れるアレルギー、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0180】

ZAP-70が関係する状態として、その他の組織および全身性の病気および障害も含まれ、それには、多発性硬化症、関節硬化症、後天性免疫不全症候群（AIDS）、紅斑性ループス、全身性ループス、紅斑性、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、タイプI糖尿病、ネフローゼ症候群、好酸球性筋膜炎、IgE過多症候群、らい腫らい、セザリー症候群および特発性血小板減少性紫斑病、血管形成に続く再発狭窄症、腫瘍（たとえば、白血病、リンパ腫）関節硬化症、および全身性紅斑性ループスが含まれるが、これらに限定されるものではない。

20

【0181】

ZAP-70が関係する状態として、同種移植片拒絶も含まれ、それには、たとえば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚および角膜の移植のあとにつづいて現れる急性および慢性同種移植片拒絶；および慢性移植片対宿主病が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0182】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物は、併用治療に使用することが可能、すなわち、一種類以上の別の所望治療薬または治療手順の前に、またはその後に行なって、本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物を投与することが可能である。併用方式で使用する治療法（治療薬または治療手順）の具体的な組み合わせに当たっては、所望治療薬および/または手順の適合性と、達成すべき所望治療効果とが考慮されることも了解されよう。さらに、使用される治療法は、同じ障害に対して、所望の効果をあげる場合（たとえば、同じ障害を処置するために使用する別の薬物と並行して発明の化合物を投与する場合）もあれば、別の効果をあげる場合（たとえば、副作用を抑える場合）もあることも了解されよう。ここで使用されているように、特定の病気または状態を処置、または防止するために普通に追加投与される治療薬は、「処置される病気または条件に適している」と理解されている。

30

40

【0183】

本発明の組成物中に存在する追加治療薬の量は、唯一の活性薬物として、その治療薬を含む組成物の形で、通常投与される量を超えることはない。好ましくは、本明細書に開示する組成物中の追加治療薬の量は、唯一の治療活性薬物として、その治療薬に通常存在する量の約50～100%の範囲である。

【0184】

本発明の化合物または薬学的に受容可能な組成物は、埋め込み可能な医療用具、たとえば補綴、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルを被覆する組成物中に配合することもできる。したがって、別の実施態様において、本発明は、上で包括的に説明し、さ

50

らに属および亜属で説明した本発明の化合物と、埋め込み可能な用具の被覆に適する担体とを含み、かつ前記埋め込み可能な医療用具を被覆するための、組成物を含む。さらに別の実施態様において、本発明は、上で包括的に説明し、さらに属および亜属で説明した本発明の化合物と、埋め込み可能な用具の被覆に適する担体とを含む組成物で被覆される、埋め込み可能な用具を含む。

【0185】

たとえば、血管ステントは、狭窄（負傷後の血管壁が狭くなること）を克服するために使用されてきた。しかしステントまたは他の埋め込み可能な用具を使用する患者は、血管の閉塞または血小板活性化のリスクにさらされている。これらの望ましくない効果は、あらかじめ用具を、キナーゼ阻害物質を含む薬学的に受容可能な組成物で被覆しておけば、防止または緩和することができる可能性がある。好適な被覆剤と、被覆した埋め込み可能な用具の一般的な調製法とは米国特許第6,099,562号、第5,886,026号および第5,304,121号に記載されている。典型的には、被覆膜は、生体適合性の高分子材料、たとえば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン=ビニルアセテート、およびそれらの混合物である。被覆膜は、任意に、フルオロシリコーン、ポリサッカライド、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの適当なトップコートでさらに被覆して、放出特性を制御する機能を、組成物に持たせることができ

10

本発明の別の実施態様は、生物試料または患者におけるSYKまたはZAP-70の活性を阻害することに関し、その方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を、患者に投与するか、または前記生物試料に接触させることを含む。ここに使用される「生物試料」という用語は、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られる生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、糞便、精液、涙またはその他の体液、またはその抽出物を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0186】

生物試料におけるSYKまたはZAP-70の活性を阻害することは、当業者に知られている各種の目的に有用である。そのような目的の例として、輸血、臓器移植、生物標本の保存、および生物検定を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【実施例】

【0187】

A) 本発明の代表的化合物の合成：

実施例1：

1 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) エタノン (2a)

n - BuLi (2Mペンタン溶液、22.4ml、0.045mol) を乾燥エーテル70mlに溶かした溶液に、攪拌しながら4 - メチルチアゾール (3.7g、0.037mol) をエーテル30mlに溶かした溶液を - 78°Cで30分間かけて滴下した。混合物を1時間攪拌したのち、N - メトキシ - N - メチルアセタミド (4.37ml、0.041mol) を10分間かけて滴下した。 - 78°Cで1時間攪拌したのち、反応混合物を飽和NaHCO₃で洗浄し、エーテルで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して2aを油状物として4.38g (85%) 得た。これをそのまま次の工程で使用した。

40

【0188】

【数1】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.2 (s, 1H),

2.75 (s, 3H), 2.5 (s, 3H)

1 - (4 - プロモメチルチアゾール - 2 - イル) エタノン (3a)

2a (4.38g、0.031mol)、NBS (5.8g、0.033mol) およびAIBN 100mgを四塩化炭素40mlに溶かした溶液を70°Cに16時間加熱した。室温まで冷却し、沈殿を濾過した。溶媒を減圧濃縮して油状物とし、これをフラッ

50

シュクロマトグラフィ (5 % 酢酸エチル / 95 % ヘキサン) につけ、目的とする生成物 3 a を 4 . 95 g (72 %) 得た。

【 0189 】

【 数 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 2.8 (s, 3H)

酢酸 = 2 - アセチルチアゾール - 4 - イルメチルエステル (4 a)

臭化物 3 a (2 . 64 g、0 . 0269 mol) を酢酸 (50 ml) および酢酸カリウム (2 . 64 g、0 . 0269 mol) と 100 ° C に 16 時間加熱した。酢酸エチルで希釈し、水で 3 回洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、減圧濃縮して粗製油状物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィ (20 % 酢酸エチル / 80 % ヘキサン) につけ、目的とする生成物 4 a を 2 . 48 g (70 %) 得た。

10

【 0190 】

【 数 3 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (s, 1H), 5.2 (s, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.2 (s, 3H).

3 - ジメチルアミノ - 1 - (4 - ヒドロキシメチルチアゾール - 2 - イル) プロペノン (5 a)

20

化合物 4 a (2 . 48 g、0 . 124 mol) を DMF - DMA 8 . 3 ml に溶かした溶液を封管中で、90 ° C に 16 時間加熱した。冷却し、析出した沈殿を集め、モクテキエナミノン 5 a を 2 g (76 %) 得た。

【 0191 】

【 数 4 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (bs, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.1 (bs, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.1 (s, 3H), 2.9 (s, 3H).

{ 2 - [2 - (3 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] チアゾール - 4 - イル } メタノール (7 a)

30

グアニジン 6 a (868 mg、0 . 0041 mol) およびエナミノン 5 a (1 g、0 . 0061 mol) を DMF 2 ml 中で炭酸カリウム (596 mg、0 . 0011 mol) と混合し、封管中で 90 ° C に 16 時間加熱した。冷却し、酢酸エチルで希釈し、それから水 (3 回) および食塩水で洗浄した。有機層を乾燥し (Na_2SO_4)、減圧濃縮して固体残留物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィ (10 % メタノール / 90 % ジクロロメタン) につけ、目的とするピリミジン 7 を 1 . 14 g (89 %) 得た。

【 0192 】

【 数 5 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.4

40

(d, 1H), 7.9 (bs, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.8 (s, 2H), 2.2 (6H).

実施例 2 : [4 - (4 - アルキルアミノメチルチアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - (3 , 5 - ジメチルフェニル) アミン (8 a)

7 a (125 mg、0 . 4 mol) の無水 DCM 10 ml 溶液に、塩化メシル (93 μ L、1 . 2 mmol) を加え、それからトリエチルアミンを加えた。TLC 分析によって 5 分後には 7 が消失していることを確認した。反応混合物は、DCM と水の間で分割された。有機層を水で洗浄し、乾燥後、減圧濃縮して油状物を得た。これをアミンによるメシレート置換にそのまま使用した。粗製メシレートを DCM に溶かし、封をした試験管 5 本に分け、過剰アミンと 16 時間反応させた。試料を蒸発乾固したのち、DMSO 1 ml に

50

溶解し、0.1% TFA を添加した逆相分取 HPLC (水 - MeCN ; 10% - 90%) で精製し、凍結乾燥してアミン 8a の TFA 塩 ~ 30 mg を得た。

【0193】

実施例 3 : 2 - [2 - (3 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] チアゾール - 4 - カルバルデヒド (9a)

7a (100 mg、0.320 mmol) および t - ブタノール 163 μ L の DCM 2 ml 溶液に、Des s Martin ベリオジナン 試薬 163 mg を加えた。反応混合物を 1 時間攪拌したのち、チオ硫酸ナトリウム (1 ml) を加えて反応を停止した。2 相が透明になるまで混合物を攪拌した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮して粗製カルバルデヒド 9a を 35 mg (38%) 得た。これを次の工程にそのまま使用した。

10

【0194】

【数 6】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 10.1 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.2 (s, 2H), 6.8 (s, 1H), 2.3 (s, 6H).

2 - [2 - (3 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] チアゾール - 4 - カルボニトリル (10a)

28% アンモニア水 1 ml と THF 0.1 ml とからなる混合物に粗製アルデヒド 9a (35 mg、0.11 mmol) を加えた溶液に、攪拌しながらヨウ素 (32 mg、0.12 mmol) を室温で加えた。1 時間攪拌をつづけると暗色溶液は無色に変化した。反応混合物を 1 M 塩酸水溶液 5 ml で中和し、エーテルで抽出した。減圧濃縮し、シリカゲルの短い層を通過させ (30% 酢酸エチル / 70% ヘキサン)、純粋な 10 を 20 mg (59%) 得た。

20

【0195】

実施例 4 : [4 - (4 - プロモメチルチアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] (3 , 5 - ジメチルフェニル) アミン (11a)

トリフェニルホスフィン (84 mg、0.38 mmol) の DCM 溶液を、アルコール 7 (100 mg、0.32 mmol) および四臭化炭素 (127 mg、0.38 mmol) の DCM 溶液に滴下した。20 分間攪拌したのち、反応混合物を減圧濃縮し固体残留物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィ (30% 酢酸エチル / 70% ヘキサン) にかかけ、目的とする臭化ベンジル 11a を 240 mg (67%) 得た。

30

【0196】

実施例 5 : (3 , 5 - ジメチルフェニル) - [4 - (4 - メトキシメチルチアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミン (12a)

臭化ベンジル 11a をナトリウムメトキシドの 0.5 M メタノール溶液 0.4 ml に溶解し、室温で 16 時間攪拌した。濃縮乾固し、乾固物を酢酸エチルと水に分配した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮して固体残留物を得た。0.1% TFA を添加した逆相分取 HPLC (水 - MeCN ; 10% - 90%) で精製し、メトキシメチルエーテル 12a を 11 mg (34%) 得た。

40

【0197】

実施例 6 : { 2 - [2 - (3 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] チアゾール - 4 - イル } アセトニトリル (13a)

臭化ベンジル 11a (51 mg、0.135 mmol) を DMF 1 ml に溶解した溶液にシアン化カリウム (9 mg、0.135 mmol) を水 0.250 ml に溶かした溶液を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 2 ml を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、減圧濃縮した。0.1% TFA を添加した逆相分取 HPLC (水 - MeCN ; 10% - 90%) で精製し、シアン化ベンジル 13a を 16 mg (37%) 得た。

50

【0198】

実施例7： { 2 - [2 - (3 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] チアゾール - 4 - イル } 酢酸 (14 a)

前記シアン化物 13 a を、水に溶かした酢酸および塩酸の混合物で 95 ° C で加水分解し、粗生成物 14 a を得た。0.1% TFA を添加した逆相分取 HPLC (水 - MeCN ; 10% - 90%) で精製し、目的とする生成物を 40 mg (39%) 得た。

【0199】

実施例8： 1 - { 4 - メチル - 5 - [2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エチル] チアゾール - 2 - イル } エタノン (16)

n - BuLi (2 M ペンタン溶液、15.24 ml、0.0305 mol) を乾燥エーテル 70 ml に溶かした溶液に、攪拌しながら 29 (6.3 g、0.0277 mol) をエーテル 30 ml に溶かした溶液を -78 ° C で 30 分間かけて滴下した。混合物を 1 時間攪拌したのち、N - メトキシ - N - メチルアセタミド (3.83 ml、0.036 mol) を 10 分間かけて滴下した。-78 ° C で 1 時間攪拌したのち、反応混合物を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、エーテルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮して 16 を 6.66 g (89%) を油状物として得た。これをそのまま次の工程で使用した。

【0200】

3 - ジメチルアミノ - 1 - { 4 - メチル - 5 - [2 - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) エチル] チアゾール - 2 - イル } プロペノン (17)

化合物 16 (6.66 g、0.0247 mol) を DMF - DMA 16 ml に溶かした溶液を封管中、90 ° C に 16 時間加熱した。反応混合物を減圧濃縮し、目的とするエナミノン 17 の橙色油状物を 8 g (100%) 得た。

【0201】

2 - { 2 - [2 - (3 , 5 - ジメチルフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 4 - メチルチアゾール - 5 - イル } エタノール (19 a)

標題化合物をエナミノン 17 および対応するグアニジンから常法に従って合成し、目的とするピリミジン 18 a を得た。メタノール中、触媒量の p - トルエンスルホン酸で THP 基を脱保護したのち、後処理を行って目的とするアルコール 19 a を得た。

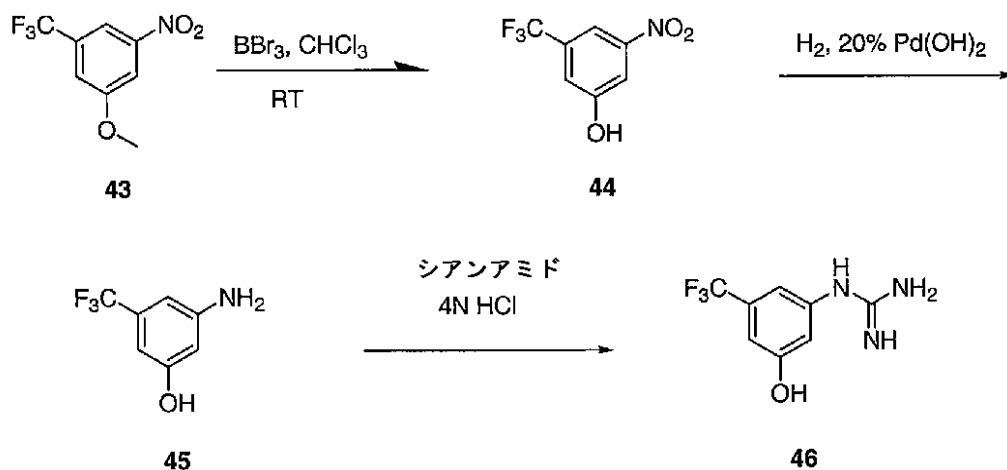
【0202】

実施例9： 二置換 Ar¹ 化合物の調製

スキーム X I V :

【0203】

【化100】



1 - メトキシ - 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチルベンゼン (3 . 5 g 、 1 5 . 8 3 mmol) を CHCl_3 20 ml に溶かした溶液に 1 M 三臭化ホウ素溶液 (2 3 . 7 4 ml 、 2 3 . 7 4 mmol) を加え、反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。TLC (2 0 % EtOAc : ヘキサン) により生成物への変換を確認した。反応混合物を CH_2Cl_2 と 1 N NaOH との間に分配し、抽出した。水相を 1 N HCl で酸性にし、再度 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して 3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチルフェノールの黄色油状物 (1 . 4 g 、 6 . 7 6 mmol) を得た。

【 0 2 0 4 】

3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルフェノール 4 5 :

3 - ニトロ - 5 - トリフルオロメチルフェノール 4 4 (1 . 6 g 、 7 . 7 3 mmol) の溶液に触媒量の 2 0 % 水酸化パラジウム / 炭素を加え、反応混合物を水素雰囲気下 (風船) で週末明けまで攪拌し、TLC 分析 (4 0 % 酢酸エチル : ヘキサン) によって完全に生成物に変換されたことを確認した。反応混合物を濾過し、3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルフェノールの褐色 / 赤色油状物 (1 . 2 g 、 6 . 7 6 mmol) を得た。

10

【 0 2 0 5 】

N - (3 - ヒドロキシ - 5 - トリフルオロメチルフェニル) グアニジン 4 6 :

3 - アミノ - 5 - トリフルオロメチルフェノール (0 . 2 1 g 、 1 . 1 9 mmol) 、シアナミド (0 . 5 g 、 1 . 1 9 mmol) 、 4 N HCl (2 . 9 7 5 ml 、 1 . 1 9 mmol) / ジオキサン (1 0 ml) 溶液を封管中、 80°C で一晩加熱し、TLC 分析 (1 0 % MeOH : CH_2Cl_2) によって完全に生成物に変換されたことを確認した。反応混合物を酢酸エチルと飽和 NH_4Cl 溶液との間に分配し、抽出した。抽出をくり返したあとでも若干量の生成物が水相に残留した。LC / MS 分析の結果、粗生成物 (0 . 6 5 g , 0 . 2 9 7 mmol) は十分な純度を持っていたので、そのまま次の工程で使用した。

20

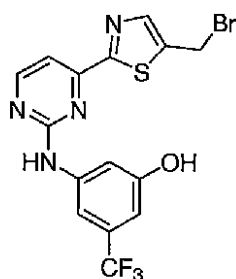
【 0 2 0 6 】

相当するチアゾリル試薬を使って行った反応 (上およびここで詳しく記載した条件と類似の条件を使用) で目的とする二置換 Ar^1 化合物が得られた。一つの代表的実施例で式 4 7 の化合物を調製した :

30

【 0 2 0 7 】

【 化 1 0 1 】



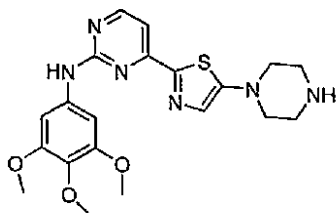
47

40

実施例 1 0 : [4 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) アミン

【 0 2 0 8 】

【化102】

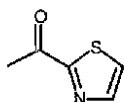


方法 A :

1 - チアゾール - 2 - イル - エタノン

【0209】

【化103】



冷却した (-78°C) エーテル (30 ml) に n-BuLi (2.5 M ヘキサン溶液 13.2 ml) 溶液を滴下し、つづいて 2-プロモチアゾール (2.7 ml) のエーテル (35 ml) 溶液を 20 分かけて滴下した。生成した混合物を -78°C で 30 分間攪拌した。高速で攪拌しながら酢酸エチル (5 ml) を 2~3 分かけて加えた。混合物を -78°C で 30 分間攪拌したのち、放置して室温まで戻し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50 ml) を加えて反応を停止した。エーテル (50 ml) および水 (50 ml) を追加した。有機層を分離して水および食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (20% 酢酸エチル / 石油エーテル) にかけて精製し、副標題の化合物を黄色油状物として得た (3.3 g, 87%)。

【0210】

【数7】

 $^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 2.7 (3H, s), 7.65 (1H, s), 8.0 (1H, s);

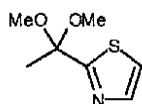
MS (ES+) 128.1 (M+1).

方法 B :

2 - (1, 1 - ジメトキシエチル) チアゾール

【0211】

【化104】



1 - チアゾール - 2 - イル - エタノン (7 g) の乾燥メタノール (100 ml) 溶液に オルトギ酸トリメチル (35 ml) および p - トルエンスルホン酸 (10 g) を加え、生成した混合物を 50°C に 12 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムとジエチルエーテル (100 ml) の間に分配した。有機相を分離し、飽和炭酸水素ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) したのち、濾過し、濃縮して副標題化合物を粗生成物として得た。必要な場合は、これをフラッシュクロマトグラフィ (20% 酢酸エチル / 石油エーテル) にかければさらに精製することができ、副標題化合物を黄色油状物 (9.5 g) として定量的収率で得る。

【0212】

10

20

30

40

【数 8】

 $^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 1.75 (3H, s), 3.25 (6H, s), 7.3 (1H, s), 7.85 (1H, s);

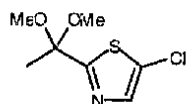
MS (ES+) 174.1 (M+1).

方法 C :

5 - クロロ - 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾール

【 0 2 1 3 】

【 化 1 0 5 】



10

2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾール (4 g) の冷却した THF (60 ml) 溶液に、n - ブチルリチウム (2 . 5 M ヘキサン溶液 10 ml) を 5 分かけて滴下した。生成した混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、それから四塩化炭素 (10 ml) の THF (30 ml) 溶液を 5 分間かけて滴下した。生成した混合物を -78°C で 30 分間攪拌したのち、 0°C まで昇温し、飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応を停止した。混合物を濃縮し、水 (100 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (100 ml) で抽出した。有機相を分離し、水および食塩水で洗浄したのち、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (10 % 酢酸エチル / 石油エーテル) にかけて精製し、副標題化合物を黄色油状物として得た (3 . 6 g , 69 %)。

20

【 0 2 1 4 】

【数 9】

 $^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 1.70 (3H, s), 3.25 (6H, s), 7.6 (1H,

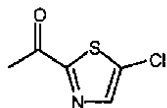
s).

方法 D :

1 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) エタノン

【 0 2 1 5 】

【 化 1 0 6 】



30

5 - クロロ - 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾール (3 . 5 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (30 ml) および水 (1 ml) を添加した。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮して油状物を得た。ジエチルエーテルを加えて希釈し、10 % 炭酸水素ナトリウム、水および食塩水で洗浄したのち、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮して副標題化合物を黄色油状物として定量的収率 (2 . 6 g) で得た。

40

【 0 2 1 6 】

【数 10】

 $^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 2.7 (3H, s), 7.8 (1H, s)

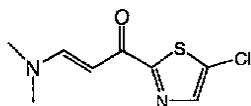
方法 E :

[2 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ビニル] ジメチルアミン

50

【 0 2 1 7 】

【 化 1 0 7 】



1 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) エタノン (2 . 5 g) の N , N ' - ジメチルホルムアミド = ジメチルアセタール (2 . 5 g) 溶液を 6 時間還流した。混合物を放冷し、濃縮して固体を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (1 0 0 % 酢酸エチル) にかけて精製し、副標題化合物を橙色固体として得た (1 . 5 g , 4 7 %)。 10

【 0 2 1 8 】

【 数 1 1 】

¹H

NMR (400Mhz, CDCl₃) δ 3.0 (3H, s), 3.2 (3H, s), 6.0 (1H, br d), 7.7 (1H, s), 7.9 (1H, br d);

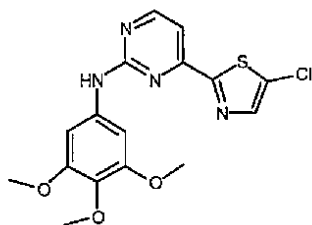
MS (ES+) 217.1 (M+1).

方法 F :

1 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) エタノン 20

【 0 2 1 9 】

【 化 1 0 8 】



[2 - (5 - クロロチアゾール - 2 - イル) ビニル] ジメチルアミン (4 5 0 m g) のイソプロパノール (1 0 m l) 溶液に N - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) グアニジン硝酸塩 (5 6 0 m g) (W O 9 7 1 9 0 6 5 に記載の方法と類似の方法で調製) および水酸化ナトリウム (8 0 m g) を加えた。生成した混合物を 6 時間還流し、室温まで冷却し、濃縮した。混合物を水 (2 0 m l) で希釈し、酢酸エチル (2 0 m l) で抽出し、有機相を分離したのち、水および食塩水で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム) 、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (3 0 % 酢酸エチル / 石油エーテル) にかけて精製し、副標題化合物を橙色固体として得た (2 6 0 m g , 3 5 %)。 30

【 0 2 2 0 】

【 数 1 2 】

40

¹H NMR (400Mhz, CDCl₃) δ 3.8 (3H, s),

3.95 (6H, s), 7.15 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.6 (1H, d); MS (ES+) 379.2 (M+1),

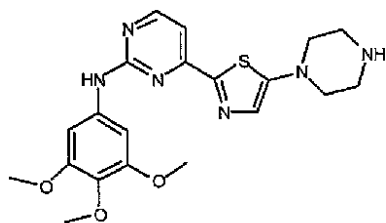
(ES-) 377.2 (M-1).

方法 G :

[4 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) アミン

【 0 2 2 1 】

【化109】



[4-(5-クロロチアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル](3,4,5-トリメトキシフェニル)アミン(150mg)のジメチルスルホキシド(2ml)溶液にピペラジン(300mg)を加えた。混合物を100°Cに5時間加熱したのち、放冷し、高真空で濃縮して油状残留物を得た。残留物を、0.1TFA/水 アセトニトリルを溶離液とするHPLCによって精製し、副標題化合物を黄色固体として得た(40mg, 25%); IR(固体)1567, 1504, 1432, 1411 cm^{-1} 。

【0222】

【数13】

$^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 1.3-1.5 (1H, br s), 3.1 (4H, s), 3.25 (4H, s), 3.85 (3H, s), 3.95 (6H, s), 7.05 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.40 (1H, m), 8.6 (1H, d); MS (ES+) 429.3 (M+1), (ES-) 427.3 (M-1).

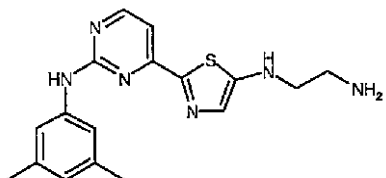
10

20

実施例11: N-{2-[2-(3,5-ジメチルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イル]チアゾール-5-イル}エタン-1,2-ジアミン

【0223】

【化110】



30

この化合物は方法A~Gに記載した方法と類似の方法で調製した。N-(3,5-ジメチルフェニル)グアニジン硝酸塩は、WO9719065に記載の方法と類似の方法で調製した。生成物は、0.1TFA/水 アセトニトリルを溶離液とするHPLCにかけて精製したのち、黄色固体として単離した(35mg, 45%); IR(固体)1622, 1565, 1455, 1332 cm^{-1} 。

【0224】

【数14】

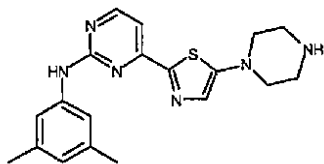
$^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 1.3 (2H, br s), 2.5 (6H, s), 3.0 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.55 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.55 (1H, d); MS (ES+) 341.3 (M+1), (ES-) 339.3 (M-1).

40

実施例12: [4-(5-ピペラジン-1-イルチアゾール-2-イル)ピリミジン-2-イル](3,5-ジメチルフェニル)アミン

【0225】

【化 1 1 1】



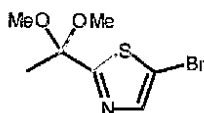
方法 H :

5 - ブロモ - 2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾール

10

【 0 2 2 6 】

【化 1 1 2】



2 - (1 , 1 - ジメトキシエチル) チアゾール (5 . 5 g) の冷却 (- 7 8 ° C) した THF (1 0 0 m l) 溶液に、 n - ブチルリチウム (2 . 5 M ヘキサン溶液 1 0 m l) を 5 分かけて滴下した。生成した混合物を - 7 8 ° C で 3 0 分間攪拌し、それから四塩化炭素 (1 1 g) の THF (4 0 m l) 溶液を 5 分間かけて滴下した。生成した混合物を - 7 8 ° C で 3 0 分間攪拌したのち、 0 ° C まで昇温し、飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応を停止した。混合物を濃縮して THF を除き、水 (1 0 0 m l) で希釈し、ジエチルエーテル (1 0 0 m l) で抽出した。有機相を分離し、水および食塩水で洗浄したのち、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ (5 % 酢酸エチル / 石油エーテル) にかけて精製し、副標題化合物を橙色油状物として得た (5 . 7 g , 7 1 %) 。

20

【 0 2 2 7 】

【数 1 5】

 $^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ

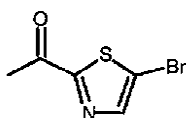
30

1.70 (3H, s), 3.25 (6H, s), 7.7 (1H, s); MS (ES+) 252 ($\text{MBr}^{79}+1$), 222 (M-31, OCH_3).

1 - (5 - ブロモチアゾール - 2 - イル) エタノン

【 0 2 2 8 】

【化 1 1 3】



40

この化合物は、方法 D に記載した方法と類似の手順で調製した。生成物を黄色固体として単離した (最後の工程 1 0 0 %) 。

【 0 2 2 9 】

【数 1 6】

 $^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 2.7 (6H, s), 7.9 (1H, s)

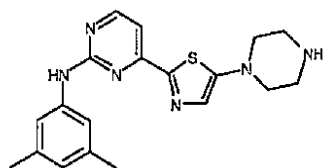
[4 - (5 - ピペラジン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル]

50

- (3, 5 - ジメチルフェニル) アミン

【0230】

【化114】



10

この化合物は、方法 E ~ G に記載の方法と類似の方法により、1 - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) エタノン (上で調製) と N - (3, 5 - ジメチルフェニル) グアニジン硝酸塩 (WO 97 19065 に記載の方法と類似の方法で調製) とから調製した。生成物を黄色固体として単離した (最後の工程 31%)。

【0231】

【数17】

 ^1H

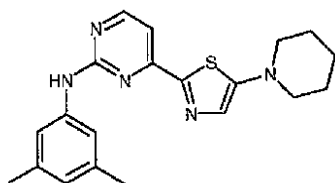
NMR (400MHz, CDCl_3) 2.35 (6H, s), 3.05 (4H, s), 3.25 (4H, s), 6.75 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.37 (3H, m), 8.45 (1H, d), 8.55 (1H, d); MS (ES+) 367.3 (M+1), (ES-) 365.3 (M-1).

20

実施例 13 : (3, 5 - ジメチルフェニル) - [4 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル)] ピリミジン - 2 - イル] アミン

【0232】

【化115】



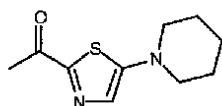
30

方法 I

1 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル) エタノン

【0233】

【化116】



40

1 - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) エタノン (上の記載に従って調製) (250 mg) のジメチルスルホキシド (3 ml) 溶液にピペリジン (0.3 ml) を加えた。混合物を 50°C に一晩加熱し、濃縮して油状物得た。油状残留物をフラッシュクロマトグラフィ (30% 酢酸エチル / 石油エーテル) にかけて精製し、副標題化合物を黄色固体として得た (170 mg, 68%)。

【0234】

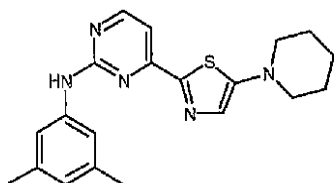
【数 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 1.6-1.8 (6H, m), 2.6 (3H, s), 3.25-3.35 (4H, m), 7.05 (1H, s); MS (ES+) 211.1 (M+1).

(3, 5 - ジメチルフェニル) - [4 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミン

【0 2 3 5】

【化 1 1 7】



10

この化合物は、方法 E ~ F に記載の方法と類似の方法により、1 - (5 - ピペリジン - 1 - イル - チアゾール - 2 - イル) エタノン (方法 I に記載の方法で調製) と N - (3 , 5 - ジメチルフェニル) グアニジン硝酸塩 (W O 9 7 1 9 0 6 5 に記載の方法と類似の方法で調製) とから調製した。生成物を黄色固体として単離した (最後の工程 4 0 %) 。 I R (固体) : 1 5 6 1 , 1 4 7 4 , 1 4 0 7 , 1 2 4 4 cm^{-1} 。

20

【0 2 3 6】

【数 1 9】

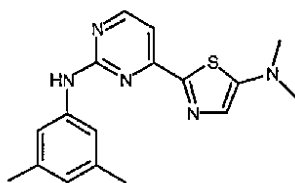
$^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 1.6-1.7 (2H, m), 1.7-1.8 (4H, s), 2.4 (6H, s), 3.25-3.35 (4H, s), 6.75 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.1 (1H, s), 7.4 (2H, s), 7.5 (1H, m), 8.45 (1H, s); MS (ES+) 366.3 (M+1), (ES-) 364.3 (M-1).

実施例 1 4 : [4 - (5 - ジメチルアミノチアゾール - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - (3 , 5 - ジメチルフェニル) アミン

30

【0 2 3 7】

【化 1 1 8】



この化合物は、方法 E ~ F に記載の方法と類似の方法により、1 - (5 - ジメチルアミノチアゾール - 2 - イル) エタノン (方法 I に記載の方法により、ジメチルアミンと 1 - (5 - プロモチアゾール - 2 - イル) エタノンとから調製) と N - (3 , 5 - ジメチルフェニル) グアニジン硝酸塩 (W O 9 7 1 9 0 6 5 に記載の方法と類似の方法で調製) とから調製した。生成物を黄色固体として単離した (最後の工程 4 0 %) 。

40

【0 2 3 8】

【数 2 0】

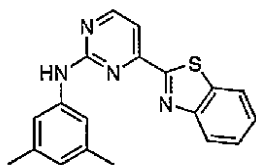
$^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 2.35 (6H, s), 3.1 (6H, s), 6.75 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.4 (2H, s), 8.45 (1H, d); MS (ES+) 326.2 (M+1), (ES-) 324.2 (M-1).

50

実施例 15 : (4-ベンゾチアゾール-2-イル-ピリミジン-2-イル)(3,5-ジメチルフェニル)アミン

【0239】

【化119】

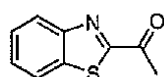


方法 A :

1-ベンゾチアゾール-2-イル-エタノン

【0240】

【化120】



ベンゾチアゾール(1.6 mL、14.8 mmol、1.0 Eq)の無水THF(15 mL)溶液に、窒素下に攪拌しながらブチルリチウム(10.2 mL、16.3 mmol、1.6 M、1.1 Eq)を-78°Cで滴下した。生成した溶液を-78°Cで1時間攪拌した。N-メトキシ-N-メチルアセタミド(1.7 mL、16.3 mmol、1.1 Eq)を一度に加え、反応混合物を-78°Cで3時間攪拌した。生成した溶液を一晩の間に室温まで戻す。反応混合物に1M HClを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した(3×15 mL)。有機抽出液を一つに合わせて固体Mg₂SO₄で乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィ(10%酢酸エチル/ヘキサン)にかけて精製し、標題化合物を黄色固体を得た(1.0 g、収率39%)。

【0241】

【数21】

¹H NMR (400Mhz, CDCl₃) δ 2.85 (3H, s), 7.54-7.62 (2H,

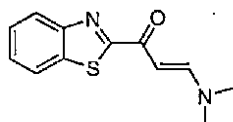
m), 8.01 (1H, d), 8.21 (1H, d); MS: ES+ 178.0 (100%).

方法 B :

1-ベンゾトリアゾール-2-イル-3-ジメチルアミノプロペノン

【0242】

【化121】



1-ベンゾチアゾール-2-イル-エタノン(1.0 g、5.7 mmol、1.0 Eq)およびジメチルホルムアミド=ジメチルアセタール(2.4 mL、17.7 mmol、3.1 Eq)の無水THF(4 mL)溶液を一晩加熱還流した。生成した赤色溶液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去して標題化合物を赤色固体として得た(1.3 g、収率98%)。

【0243】

10

20

30

40

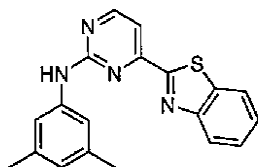
【数 2 2】

$^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 3.07 (3H, s), 3.25 (3H, s), 6.37 (1H, br d), 7.42-7.55 (2H, m), 7.99 (1H, d), 8.12 (1H, d); MS: ES+ 233.1 (100%).

方法 C : (4 - ベンゾチアゾール - 2 - イル - 2 - イル - ピリミジン - 2 - イル) - (3, 5 - ジメチルフェニル) アミン

【0 2 4 4】

【化 1 2 2】



10

1 - ベンゾチアゾール - 2 - イル - 3 - ジメチルアミノプロペノン (348 mg, 1.5 mmol, 1 Eq)、3, 5 - ジメチルフェニルグアニジン硝酸塩 (WO 97 19065 に記載の方法と類似の方法で調製) (339 mg, 1.5 mmol, 1 Eq) および水酸化ナトリウム (66 mg, 1.65 mmol, 1.1 Eq) をイソプロパノール (15 mL) に懸濁させ、混合物を還流しながら一晩攪拌した。生成した暗色懸濁液を室温まで放冷し、水 (10 mL) で希釈した。沈殿した固体を濾過し、水 (2 x 5 mL)、イソプロパノール (2 x 5 mL) およびペンタン (2 x 5 mL) で順次洗浄し、40°C で3時間乾燥して黄色固体 (351 mg, 収率70%) を得た。

20

【0 2 4 5】

【数 2 3】

Mp 217-219 °C; $^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 2.31

(6H, s), 6.68 (1H, s), 7.51-7.64 (5H, m), 8.26 (1H, d), 8.27 (1H, d), 9.86 (1H, br s); IR (solid):

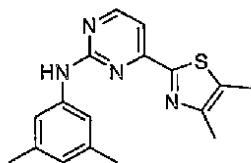
16.29.0, 15.67.6, 1444.7 cm^{-1} ; MS: ES+ 333.18 (100%), ES- 331.20 (50%), 165.04 (100%).

30

実施例 16 : 2 - (3, 5 - ジメチルアニリノ) - 4 - (4, 5 - ジメチルチアゾロ) ピリミジン

【0 2 4 6】

【化 1 2 3】



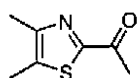
40

方法 D :

2 - アセチル - 4, 5 - ジメチルチアゾール

【0 2 4 7】

【化 1 2 4】



4, 5 - ジメチルチアゾール (2.0 g, 17.67 mmol, 1 eq.) の乾燥ジエ

50

チルエーテル (20 mL) 溶液を、ブチルリチウム (7.8 mL、19.44 mmol、2.5 M、1.1 eq.) の乾燥ジエチルエーテル (20 mL) 溶液に -70°C で約 30 分かけてゆっくり滴下した。生成した溶液を -70°C で 30 分間、-30°C で 20 分間攪拌し、その後、再度 -70°C まで冷却した。乾燥酢酸エチル (3.11 g、3.5 mL、35.34 mmol、2 eq.) を濃赤色溶液に一度に加えたのち、冷却浴を取り去った。室温で 50 分間攪拌をつづけたのち、反応混合物を飽和 NaHSO₄ に注ぎ、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。有機抽出液を一つに合わせて飽和 Na₂CO₃ (1 × 50 mL)、食塩水 (1 × 50 mL) で洗浄し、固体 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られたさらさらの帯緑色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (15% 酢酸エチル/ヘキサン) にかけて精製し、黄色油状物を得た (1.81 g、収率 66%)。

10

【0248】

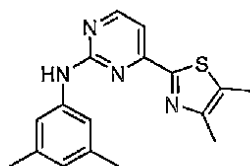
【数24】

¹H (400Mhz, CDCl₃) δ 2.4(3H, s), 2.5(3H, s), 2.7(3H, s).

2 - (3, 5 - ジメチルアニリノ) - 4 - (4, 5 - ジメチルチアゾロ) ピリミジン

【0249】

【化125】



20

この化合物は方法 D および方法 B ~ C に記載の方法と類似の方法によって調製した。生成物を橙色固体として得た (183.9 mg、収率 62%)。

【0250】

【数25】

Mp. 177-179°C; ¹H (400Mhz, DMSO) δ 2.3(6H, s), 2.4(3H, s), 2.45(3H, s), 6.6-6.7(1H, s), 7.3-7.4(1H, m), 7.5(2H, s), 8.6(1H, m), 9.6-9.7(1H, s); IR(solid): 1532.1, 1532.9, 1568.1, 1586.0, 1615.1 cm⁻¹; MS: ES⁺ 311.1(100%), 312.1(50%), 313.1(20%), ES⁻ 309.(30%).

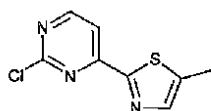
30

実施例 17 : メチル置換チアゾール

2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 2 ' チアゾリル) ピリミジン

【0251】

【化126】



40

nBuLi (2.5 M ヘキサン、4.1 mL) の冷却 (-78°C) したジエチルエーテル (10 mL) 溶液に、5 - メチルチアゾール (1 g) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を 30 分間かけて滴下した。生成した混合物を 30 分間攪拌した後、-30°C まで昇温し、さらに 15 分間攪拌した。2 - クロロピリミジン (1.1 g) のジエチルエーテル (25 mL) 溶液を滴下した。溶液を -30°C で 30 分間攪拌したのち、0°C まで昇温し、反応が完結するまで攪拌を続けた。次に、THF (2.5 mL) に水 (0.2 mL) を加えた溶液を加え、さらに、DDQ (2.27 g) の THF (10 mL) 溶液を加えて、混合物を 0°C で 15 分間攪拌した。3 M 水酸化ナトリウム (10 mL) を加え

50

て混合物をさらに5分間攪拌した。

【0252】

混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を分離した。水相をさらに酢酸エチルで抽出した。有機相を一つに合わせて水、それから食塩水で洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）したのち、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。これをヘキサンとよくすり合わせてさらに精製した。標題化合物を固体として得た（1g、収率47%）。

【0253】

【数26】

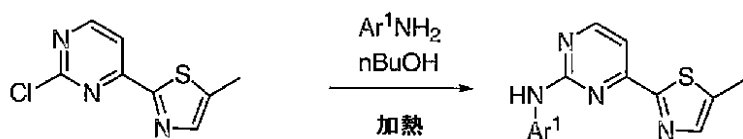
$^1\text{H NMR}$ (400Mhz, CDCl_3) δ 2.61 (3H, s), 7.70 (1H, s), 8.00 (1H, d), 8.69 (1H, d).

10

2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 2 ' チアゾリル) ピリミジンとアミンとの反応の一般的方法

【0254】

【化127】



20

n - ブタノール (5 m l) に 2 - クロロ - 4 - (5 - メチル - 2 ' チアゾリル) ピリミジン (1 0 0 m g) および相当するアミン (3 当量) を加えた混合物を 85°C に 18 ~ 24 時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。次に混合物を濃縮し、得られた粗生成物をジクロロメタンに溶解した。有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）したのち、濾過し、濃縮した。ヘキサンとよくすり合わせて生成物を得た。必要な場合は、さらに分取 H P L C にかけて精製した。

【0255】

表 2 : 本発明のいくつかの化合物の N M R データを表 2 に示す (化合物番号は表 1 に記載の番号を示す)

30

【0256】

【化 1 2 8】

化合物番号	H^1 NMR
I-88	H^1 NMR MeOD 8.6 d(1H), 8.1 s(1H), 7.45 d(1H), 7.4 s(2H), 6.7 s(1H), 4.6 s(2H), 4.8 m(4H), 2.3 s(6H), 1.95 m(2H), 1.85 m(2H)
I-87	H^1 NMR MeOD 8.6 d(1H), 8.2 s(1H), 7.45 d(1H), 7.4 s(1H), 6.8 s(1H), 3.9 t(2H), 3.75 t(1H), 3.0 s(2H), 2.3 s(6H), 2.85 t(1H)
I-86	H^1 NMR MeOD 8.6 d(1H), 8.15 s(1H), 7.45 d(1H), 7.4 s(1H), 6.7 s(1H), 5 d(1H), 4.8 d(1H), 4.8 dd(1H), 4.75 m(1H), 4.55 m(1H), 4.4 m(1H), 2.3 s(6H), 2.25 m(1H), 2.1 m(1H), 2.0 m(1H), 1.9 m(1H)
I-48	H^1 NMR MeOD 8.55 d(1H), 8.2 s(1H), 8.45 d(1H), 7.35 s(2H), 6.7 s(1H), 5.75 s(2H), 3.1 m(4H), 2.35 s(6H), 2.15 m(2H), 1.35 m(2H)
I-46	H^1 NMR MeOD 8.55 d(1H), 8.15 s(1H), 8.5 d(1H), 7.35 s(2H), 6.7 s(1H), 5.75 s(2H), 4.1-3.7 bs(4H), 3.5-3.3 bs(4H), 2.7 s(2H), 2.35 s(4H)
I-47	H^1 NMR MeOD 8.5 d(1H), 7.9 s(1H), 7.5 d(1H), 7.35 s(2H), 6.7 s(1H)4.0 s(2H), 3.6-3.5 bs(2H), 3.2 q(2H), 3.15-3.0 bs(4H), 2.5 bs(2H), 2.35 s(6H), 1.3 t(3H)
I-44	H^1 NMR MeOD 8.55 d(1H), 8.1 s(1H), 7.55 d(1H), 7.3 s(2H), 6.7 s(1H), 4.75 s(2H), 2.9 s(6H), 2.3 s(6H)

10

20

30

B) 生物学的データ:

実施例 1: SYK 阻害能力の検定

標準的な組み合わせ酵素検定法を使って、化合物の SYK 阻害能力をふるい分けした (Fox ほか、Protein Sci. 1998、7、2249)。反応は 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、1 mM DTT および 1.5% DMSO 中に行った。検定時の基質最終濃度は、200 μ M ATP (Sigma Chemical Co.) および 4 μ M ポリ Gly-Tyr ペプチド (Sigma Chemical Co.) とした。検定は、温度 30°C、SYK 濃度 200 nM で行った。組み合わせ酵素系成分の最終濃度は、2.5 nM ホスホエノールピリン酸、300 μ M NADH、30 μ g/ml ピルビン酸キナーゼ および 10 μ g/ml 乳酸脱水素酵素とした。

40

【0257】

検定用貯蔵緩衝液は、SYK、DDT、および本発明に係る試験対象化合物を除く、上記の試薬すべてを含めて調製した。試験反応液 56 μ l を 96 槽プレートに注入し、その後、本発明の試験化合物を含む 2 mM DMSO ストック 1 μ l を加えた (最終化合物濃度 30 μ M)。プレートを 30°C で ~ 30 分間予備インキュベーションし、酵素

50

10 μ l (最終濃度 25 nM) を加えて反応を開始した。BioRad Ultramarck プレートリーダーを使い、30°C で5分間の読み取り時間で反応速度を求め、標準法によって本発明の化合物の K_i 値を決定した。

【0258】

本発明の化合物は、SYK 阻害物質として有用である。次に挙げる化合物は、 K_i 値が 5.0 μ M 以下である。

【0259】

【数27】

I-1, I-2, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-12,
 I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-22, I-23, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-
 33, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51,
 I-52, I-58, I-63, I-64, I-66, I-67, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-75, I-76, I-77, I-78, I-79, I-
 81, I-83, I-84, I-85, I-86, I-87, I-88, I-89, I-90, I-91, I-92, I-93, I-94, I-95, I-97, I-100, I-
 102, I-103, I-106, I-109, I-110, I-111, I-112, I-114, I-115, I-116, I-118, I-119, I-120, I-121,
 I-122, I-123, I-124, I-125, I-126, I-127, I-128, I-130, I-131, I-134, I-135, I-136, I-137, I-
 138, I-140, I-141, I-142, I-143, I-144, I-145, I-146, I-149, I-150, I-151, I-152, I-153, I-154,
 I-155, I-156, および I-157

10

20

実施例 2 : ZAP-70 阻害能力の検定

標準的な組み合わせ酵素検定法を使って、化合物の ZAP-70 阻害能力をふるい分けした (Fox ほか、Protein Sci. 1998、7、2249)。反応は 100 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、25 mM NaCl、2 mM DTT および 3% DMSO の混合物中で行った。検定時の基質最終濃度は、100 μ M ATP (Sigma Chemicals) および 20 μ M ペプチド (ポリ-4EY、(Sigma Chemicals) とした。検定は、温度 30°C、ZAP-70 濃度 60 nM で行った。組み合わせ酵素系成分の最終濃度は、2.5 nM ホスホエノールピルビン酸、300 μ M NADH、30 μ g/ml ピルビン酸キナーゼおよび 10 μ g/ml 乳酸脱水素酵素とした。

30

【0260】

検定用貯蔵緩衝液は、ZAP-70 および本発明に係る試験対象化合物を除く、上記の試薬すべてを含めて調製した。貯蔵液 55 μ l を 96 槽プレートに注入し、その後、本発明の試験化合物の希釈系列を含む DMSO ストック 2 μ l を加えた (典型的には最終濃度 15 μ M から出発)。プレートを 30°C で 10 分間予備インキュベーションし、酵素 10 μ l (最終濃度 60 nM) を加えて反応を開始した。Molecular Devices SpectraMax Plus プレートリーダーを使い、15 分間にわたって初期反応速度を決定した。Prism ソフトウェアパッケージを使い、非線形回帰分析から K_i 値を決定した (マッキントッシュ用 GraphPad Prism バージョン 3.0a、GraphPad Software, San Diego California, USA)。

40

【0261】

本発明の化合物は、SYK 阻害物質として有用である。次に挙げる化合物は、 K_i 値が 5.0 μ M 以下である。

【0262】

【 数 2 8 】

I-1, I-2, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-12, I-14, I-15, I-16, I-17, I-18, I-19, I-20, I-22, I-23, I-26, I-27, I-28, I-29, I-30, I-31, I-32, I-34, I-35, I-36, I-37, I-38, I-41, I-42, I-43, I-44, I-45, I-46, I-47, I-48, I-49, I-50, I-51, I-52, I-63, I-64, I-66, I-70, I-71, I-72, I-73, I-74, I-75, I-76, I-77, I-78, I-79, I-81, I-83, I-84, I-85, I-86, I-87, I-88, I-89, I-90, I-91, I-92, I-93, I-94, I-95, I-97, I-100, I-102, I-103, I-106, I-109, I-110, I-111, I-112, I-114, I-115, I-116, I-118, I-119, I-120, I-121, I-122, I-123, I-124, I-125, I-127, I-128, I-130, I-131, I-134, I-135, I-136, I-137, I-138, I-140, I-141, I-142, I-143, I-144, I-145, I-146, I-149, I-150, I-152, I-153, I-154, I-155, I-156, および I-157

10

本発明の実施例をいくつか記述してきたが、ここに記載する基本例に変更を加えれば、発明の化合物および方法を使用する別の実施例を得ることができることは明白である。したがって、本発明の範囲は、実施例によって説明してきた個々の具体的な実施例ではなく、添付した請求項によって規定すべきであることが理解されよう。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No /US2004/009166
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/506 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 C07D417/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/78731 A (CELLTECH CHIROSCIENCE LTD ; DAVIS JEREMY MARTIN (GB); MOFFAT DAVID FES) 28 December 2000 (2000-12-28) claims 1-11; examples 50-57	1-47
X	WO 97/19065 A (CELLTECH THERAPEUTICS LTD ; DAVIS PETER DAVID (GB); MOFFAT DAVID FESTU) 29 May 1997 (1997-05-29) claims 1-7; examples 20,26,30,33	1-47
X	WO 02/096905 A (HARRINGTON EDMUND ; VERTEX PHARMA (US); WANG JIAN (US); COCHRAN JOHN) 5 December 2002 (2002-12-05) Claims, examples, tables	1-47
P,X	US 2003/119856 A1 (HARRINGTON EDMUND ET AL) 26 June 2003 (2003-06-26) Claims, examples	1-47
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
30 September 2004	14/10/2004	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo.nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Stroeter, T	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
/US2004/009166

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	STRAWN L M ET AL: "TYROSINE KINASES IN DISEASE: OVERVIEW OF KINASE INHIBITORS AS THERAPEUTIC AGENTS AND CURRENT DRUGS IN CLINICAL TRIALS" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 7, no. 4, April 1998 (1998-04), pages 553-573, XP000893015 ISSN: 1354-3784 item 3.4, Fig. 3	1-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
 PCT/US2004/009166
Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 43-47 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 /US2004/009166

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0078731	A	28-12-2000	AU 5548800	A 09-01-2001
			BG 106116	A 31-07-2002
			BR 0011770	A 05-03-2002
			CA 2375182	A1 28-12-2000
			CN 1370152	T 18-09-2002
			CZ 20014583	A3 15-05-2002
			DE 10084704	T0 29-05-2002
			EP 1187816	A1 20-03-2002
			ES 2188429	A1 16-06-2003
			WO 0078731	A1 28-12-2000
			GB 2369360	A 29-05-2002
			HU 0201535	A2 28-08-2002
			JP 2003502406	T 21-01-2003
			NO 20016162	A 18-02-2002
			PL 352163	A1 28-07-2003
			SK 18612001	A3 04-06-2002
			US 2002147339	A1 10-10-2002
			US 6579983	B1 17-06-2003
US 2004180914	A1 16-09-2004			
ZA 200109841	A 29-04-2002			
WO 9719065	A	29-05-1997	AU 7631496	A 11-06-1997
			DE 69627179	D1 08-05-2003
			DE 69627179	T2 29-01-2004
			EP 0862560	A1 09-09-1998
			ES 2195020	T3 01-12-2003
			WO 9719065	A1 29-05-1997
			US 6235746	B1 22-05-2001
			US 5958935	A 28-09-1999
WO 02096905	A	05-12-2002	CA 2446756	A1 05-12-2002
			CA 2448319	A1 05-12-2002
			CN 1463270	T 24-12-2003
			EP 1434778	A1 07-07-2004
			EP 1392684	A1 03-03-2004
			NZ 529788	A 19-12-2003
			WO 02096905	A1 05-12-2002
			WO 02096910	A1 05-12-2002
			US 2003119856	A1 26-06-2003
			US 2003050331	A1 13-03-2003
			US 2003073852	A1 17-04-2003
			US 2003064984	A1 03-04-2003
US 2003119856	A1	26-06-2003	CA 2446756	A1 05-12-2002
			CA 2448319	A1 05-12-2002
			CN 1463270	T 24-12-2003
			EP 1434778	A1 07-07-2004
			EP 1392684	A1 03-03-2004
			NZ 529788	A 19-12-2003
			WO 02096905	A1 05-12-2002
			WO 02096910	A1 05-12-2002
			US 2003050331	A1 13-03-2003
			US 2003073852	A1 17-04-2003
			US 2003064984	A1 03-04-2003

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 P 11/06	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

マッキントッシュ

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 プレンチリ, ガイ

イギリス国 オーエックス12 0エヌイー オクソン, グローブ ウォンテージ, パウチャー クローズ 12

(72)発明者 ファーマー, ルーク ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02035, フォックスバロ, ホウ レーン 19

(72)発明者 ハリントン, エドマンド マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02127, サウス ボストン, エヌ ストリート 145

(72)発明者 ネグテル, ロナルド

イギリス国 オーエックス14 5エヌダブリュー オクソン, アビンドン, アンダーシー ウェイ 92

(72)発明者 オドネル, マイケル

イギリス国 オーエックス14 5ティーイー オックスフォードシャー, アビンドン, ウィルシャム ロード, フェリー コート 7

(72)発明者 サリテューロ, フランチェスコ ジー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01752, マールバロ, ベーカー ドライブ 25

(72)発明者 スタッドレイ, ジョン アール.

イギリス国 オーエックス14 1ティーディー オックスフォードシャー, アビンドン, ウィロウ ブルック 29

(72)発明者 ワン, ジャン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02461, ニュートン, エリオット ストリート 15

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB09 CC62 CC79 CC81 CC83 DD29 EE01

4C084 AA24 ZA591 ZB081 ZB091 ZB111 ZB131 ZB261 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 GA13

GA16 ZA59 ZB08 ZB09 ZB11 ZB13 ZB26 ZC20 ZC75