

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-534457

(P2009-534457A)

(43) 公表日 平成21年9月24日(2009.9.24)

|  |                       |             |
|--|-----------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                          | F I                   | テーマコード (参考) |
| <b>C 0 7 D 4 7 1 / 0 4</b> (2006.01)   | C 0 7 D 4 7 1 / 0 4   | 1 0 5 C     |
| <b>A 6 1 P 3 5 / 0 0</b> (2006.01)     | C 0 7 D 4 7 1 / 0 4   | C S P       |
| <b>A 6 1 K 3 1 / 4 4 4</b> (2006.01)   | A 6 1 P 3 5 / 0 0     |             |
| <b>A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5</b> (2006.01) | A 6 1 K 3 1 / 4 4 4   |             |
| <b>A 6 1 K 3 1 / 5 4 1</b> (2006.01)   | A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5 |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 221 頁) 最終頁に続く   |                       |             |

|               |                              |          |                                       |
|---------------|------------------------------|----------|---------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2009-507165 (P2009-507165) | (71) 出願人 | 598176569                             |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年4月26日 (2007.4.26)       |          | キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド               |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成20年12月16日 (2008.12.16)     |          | CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED    |
| (86) 国際出願番号   | PCT/GB2007/001534            |          | イギリス国 ロンドン ダブリューシー2                   |
| (87) 国際公開番号   | W02007/125330                |          | エイ 3 エヌエル サーディニアストリート                 |
| (87) 国際公開日    | 平成19年11月8日 (2007.11.8)       |          | サーディニアハウス                             |
| (31) 優先権主張番号  | 0608268.9                    | (71) 出願人 | 504052958                             |
| (32) 優先日      | 平成18年4月26日 (2006.4.26)       |          | ザ インスティテュート オブ キャンサー                  |
| (33) 優先権主張国   | 英国 (GB)                      |          | リサーチ, ロイヤル キャンサー ホスピタル                |
| (31) 優先権主張番号  | 60/745,633                   |          | イギリス国 エスタブリッシュ 3 アールビー                |
| (32) 優先日      | 平成18年4月26日 (2006.4.26)       |          | グレーター ロンドン, ロンドン, オールド ブロンプトン ロード 123 |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          | 最終頁に続く                                |

(54) 【発明の名称】 がん治療用化合物としてのイミダゾ [4, 5-B] ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ [4, 5-B] ピリジン-2-オン化合物およびその類似体

# (57) 【要約】

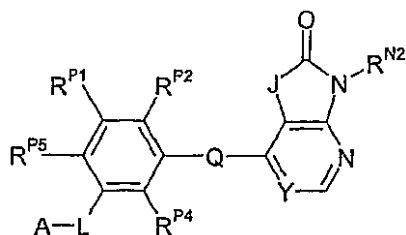
本発明は、一定のイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン化合物およびその類似体であって、中でも R A F (例えば、B-R A F) 活性を阻害、細胞増殖を阻害、がんを治療、その他の作用をするものであり、より特定すると、次式の化合物、ならびにそれらの製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N-オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグに関する：式中、J は独立して -O- または -N R<sup>N1</sup>- ; R<sup>N1</sup> は、存在するならば独立して -H または置換基 ; R<sup>N2</sup> は、独立して -H または置換基 ; Y は独立して -C H = または -N = ; Q は独立して -(C H<sub>2</sub>)<sub>j</sub> - M - (C H<sub>2</sub>)<sub>k</sub> - であって、この際 : j は独立して 0、1 または 2 ; k は独立して 0、1、または 2 ; j + k は 0、1、または 2 ; M は独立して -O-、-S-、-N H-、-N M e-、または -C H<sub>2</sub>- ; R<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>、R<sup>P5</sup>、および R<sup>P4</sup> はそれぞれ独立して -H または置換基 ; そしてさらに R<sup>P1</sup> と R<sup>P2</sup> が一緒になって -C H = C H - C H = C H - でもよく ; そしてさらに R<sup>P1</sup> と R<sup>P5</sup> が一緒になって -C H = C H - C H = C H - でもよく ; L は独立して : 一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって ; 各リンカー部分は独立して -C H<sub>2</sub> -, -N R<sup>N</sup> -, -C (=X) -, または -S (=O)<sub>2</sub> - であるが ; リンカー部分の 1 個のみが -N R<sup>N</sup> -, またはリンカー部分の 2 個のみが -N R<sup>N</sup> - のいずれか ; あるいは : リンカー部分の 1 個のみが -C (=X) - で、かついずれのリンカー部分も -S (=O)<sub>2</sub> - でないか、またはリンカー部分の 1 個のみが -S (=O)<sub>2</sub> - で、かついずれのリンカー部分も -C (=X) - でない、のいずれか ; 隣接する 2 個のリンカー部分が

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物：

## 【化 1】



10

式中、

J は独立して - O - または - N R<sup>N 1</sup> - ；

R<sup>N 1</sup> は、存在するならば独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>6</sub> カルボアリール；

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリール；および

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

R<sup>N 2</sup> は、独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>6</sub> カルボアリール；

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリール；および

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

Y は独立して - C H = または - N = ；

Q は独立して - ( C H<sub>2</sub> )<sub>j</sub> - M - ( C H<sub>2</sub> )<sub>k</sub> - であって、この際：

j は独立して 0、1 または 2 ；

k は独立して 0、1、または 2 ；

j + k は 0、1、または 2 ；そして

M は独立して - O - 、 - S - 、 - N H - 、 - N M e - 、または - C H<sub>2</sub> - ；

R<sup>P 1</sup>、R<sup>P 2</sup>、および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して - H または以下：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル；

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル；

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル；

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 ハロアルキル；

- C ( = O ) O R<sup>1</sup> ( ここで R<sup>1</sup> は - H、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、

C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル、または C<sub>1</sub> - 7 アルキルであり ) ；

- O R<sup>2</sup> および - S R<sup>2</sup> ( ここで R<sup>2</sup> は - H、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキ

40

50

ル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル)；

-  $C(=O)NR^3R^4$  (ここで  $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して - H；または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキルであり；あるいは  $R^3$  と  $R^4$  が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している)；

-  $NR^5R^6$  (ここで  $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して - H；または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキルであり；あるいは  $R^5$  と  $R^6$  が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している)；

-  $NR^7C(=O)R^8$  (ここで： $R^7$  は - H または  $C_{1-3}$  アルキル； $R^8$  は  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル)；

-  $S(=O)R^9$  または  $-S(=O)_2R^9$  (ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル)；

- F、- Cl、- Br、または - I；および

- CN；から選択される基であり、

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルは独立して非置換または置換である；

$R^{P5}$  は独立して - H または以下：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル；

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル；

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

-  $C(=O)OR^1$  (ここで  $R^1$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル)；

-  $OR^2$  および  $-SR^2$  (ここで  $R^2$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル)；

-  $C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHMe$ 、 $-C(=O)NH Et$ 、 $-C(=O)NMe_2$ 、 $-C(=O)$  モルホリノ、 $-C(=O)$  ピペリジノ、 $-C(=O)$  ピペリジノ (piperizino)；

-  $NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NH Et$ 、 $-NEt_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ；

-  $NHC(=O)Me$ 、 $-NMeC(=O)Me$ 、 $-NHC(=O)Et$ 、 $-NMeC(=O)Et$ ；

-  $S(=O)R^9$  または  $-S(=O)_2R^9$  (ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル)；

- F、- Cl、- Br、または - I；および

- CN；から選択される基であり、

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  でもよく；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P5}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  でもよい；

L は独立して；

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

10

20

30

40

50

ここで：

各リンカー部分は独立して  $-CH_2-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-C(=X)-$ 、または  $-S(=O)_2-$  であり；

1 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  であるか、または 2 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  であり；

あるいは：1 個のリンカー部分が  $-C(=X)-$  で、かついずれのリンカー部分も  $-S(=O)_2-$  でないか、または 1 個のリンカー部分が  $-S(=O)_2-$  で、かついずれのリンカー部分も  $-C(=X)-$  でない、のいずれかであり；

隣接する 2 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  ではない；

X は独立して  $=O$  または  $=S$ ；

各  $R^N$  は独立して  $-H$ 、飽和脂肪族  $C_{1-3}$  アルキル、または脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニル；

A は独立して：

$C_{6-14}$  カルボアリール、

$C_{5-14}$  ヘテロアリール、

$C_{3-12}$  炭素環式、または

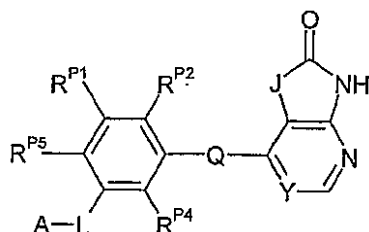
$C_{3-12}$  ヘテロ環式；

かつ独立して非置換または置換である。

#### 【請求項 2】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N-オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物：

#### 【化 2】



式中、

J は独立して  $-O-$  または  $-NR^{N1}-$ ；

$R^{N1}$  は、存在するならば独立して  $-H$  または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル、

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル、

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

$C_6$  カルボアリール；

$C_{5-6}$  ヘテロアリール；および

$C_{5-6}$  ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

Y は独立して  $-CH=$  または  $-N=$ ；

Q は独立して  $-(CH_2)_j-M-(CH_2)_k-$  であって、この際：

j は独立して 0、1 または 2；

k は独立して 0、1、または 2；

j + k は 0、1、または 2；かつ

M は独立して  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、または  $-CH_2-$ ；

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して  $-H$  または以下：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

- 脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル ;  
 脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル ;  
 飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルケニル ;  
 脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル ;  
 -  $C(=O)OR^1$  (ここで  $R^1$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、  
 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル) ;  
 -  $OR^2$  (ここで  $R^2$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル) ;  
 -  $C(=O)NR^3R^4$  (ここで  $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して - H ; または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル ; あるいは  $R^3$  と  $R^4$  が、これらが結合する窒素原子と一緒に  
 なって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している) ;  
 -  $NR^5R^6$  (ここで  $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して - H ; または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル ; あるいは  $R^5$  と  $R^6$  が、これらが結合する窒素原子と一緒に  
 なって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している) ;  
 -  $NR^7C(=O)R^8$  (ここで :  $R^7$  は - H または  $C_{1-3}$  アルキル ;  $R^8$  は  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、  
 または  $C_{1-7}$  アルキル) ;  
 - F、- Cl、- Br、または - I ; および  
 - CN ; から選択される基であり、  
 これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シ  
 クロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルは独立して非置  
 換または置換であり ;  
 そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH - でもよく ;  
 $R^{P5}$  は独立して - H または以下 :  
 脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル ;  
 脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル ;  
 脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル ;  
 飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル ;  
 $C_{3-6}$  シクロアルケニル ;  
 脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル ;  
 -  $C(=O)OR^1$  (ここで  $R^1$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、  
 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル) ;  
 -  $OR^2$  および -  $SR^2$  (ここで  $R^2$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキ  
 ル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル) ;  
 -  $C(=O)NH_2$ 、-  $C(=O)NHMe$ 、-  $C(=O)NEt$ 、-  $C(=O)$   
 $NMe_2$ 、  
 -  $C(=O)$  モルホリノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ (pipe  
 rizino) ;  
 -  $NH_2$ 、-  $NHMe$ 、-  $NMe_2$ 、-  $NEt$ 、-  $NEt_2$ 、モルホリノ、ピペリ  
 ジノ、ピペラジノ ;  
 -  $NHC(=O)Me$ 、-  $NMeC(=O)Me$ 、-  $NHC(=O)Et$ 、-  $NMe$   
 $C(=O)Et$  ;  
 -  $S(=O)R^9$  または -  $S(=O)_2R^9$  (ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$   
 $C_{1-7}$  アリール、または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル) ;  
 - F、- Cl、- Br、または - I ; および  
 - CN ; から選択される基であり、

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルは独立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P5}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  でもよい；

L は独立して；

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

ここで；

各リンカー部分は独立して  $-CH_2-$ 、 $-NR^N-$ 、 $-C(=X)-$ 、または  $-S(=O)_2-$  であり；

1 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  であるか、

または 2 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  であり；

あるいは：1 個のリンカー部分が  $-C(=X)-$  で、かついずれのリンカー部分も  $-S(=O)_2-$  でないか、

または 1 個のリンカー部分が  $-S(=O)_2-$  で、かついずれのリンカー部分も  $-C(=X)-$  でない、のいずれかであり；

隣接する 2 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  ではない；

X は独立して  $=O$  または  $=S$ ；

各  $R^N$  は独立して  $-H$ 、飽和脂肪族  $C_{1-3}$  アルキル、または脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニル；

A は独立して；

$C_{6-14}$  カルボアリール、

$C_{5-14}$  ヘテロアリール、

$C_{3-12}$  炭素環式、または

$C_{3-12}$  ヘテロ環式；

かつ独立して非置換または置換である。

#### 【請求項 3】

Y が独立して  $-CH=$  である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 4】

Y が独立して  $-N=$  である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

#### 【請求項 5】

J が独立して  $-O-$  である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 6】

J が独立して  $-NR^{N1}-$  である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 7】

M が  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または  $-NMe-$  である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 8】

M が  $-O-$  または  $-S-$  である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 9】

M が  $-O-$  である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 10】

M が  $-S-$  である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 11】

j が独立して 0 または 1、かつ k が独立して 0 または 1 である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 12】

Q が  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または  $-NMe-$  である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 13】

10

20

30

40

50

Q が - O - または - S - である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

Q が - O - である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

Q が - S - である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 16】

L が独立して：

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

ここで：

各リンカー部分は独立して - CH<sub>2</sub> - 、 - NR<sup>N</sup> - 、 - C(=X) - であり；

10

1 個のリンカー部分が - NR<sup>N</sup> - であるか、

または 2 個のリンカー部分が - NR<sup>N</sup> - であり；

1 個のリンカー部分が - C(=X) - であり；

隣接する 2 個のリンカー部分が - NR<sup>N</sup> - ではない、

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

L として基 - NR<sup>N</sup> - C(=X) - または - C(=X) - NR<sup>N</sup> - が含まれる、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

L として基 - NR<sup>N</sup> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - が含まれる、請求項 16 に記載の化合物。

20

【請求項 19】

基 A - L - が独立して以下：

A - NR<sup>N</sup> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - 、 A - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - 、

A - NR<sup>N</sup> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

A - NR<sup>N</sup> - C(=X) - 、

A - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C(=X) - 、

A - NR<sup>N</sup> - C(=X) - CH<sub>2</sub> - 、

A - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C(=X) - CH<sub>2</sub> - 、

A - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C(=X) - 、

A - NR<sup>N</sup> - C(=X) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

30

A - NR<sup>N</sup> - C(=X) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - 、

A - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C(=X) - 、

A - C(=X) - NR<sup>N</sup> - 、

A - CH<sub>2</sub> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - 、

A - C(=X) - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

A - CH<sub>2</sub> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

A - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - 、

A - C(=X) - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - 、

A - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=X) - NR<sup>N</sup> - 、

A - C(=X) - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - 、

40

A - C(=X) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - 、

A - C(=X) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - 、

A - C(=X) - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - 、

A - CH<sub>2</sub> - C(=X) - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - 、

A - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=X) - 、

A - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=X) - CH<sub>2</sub> - 、

A - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(=X) - 、および

A - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - C(=X) -

から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

50

基 A - L - が独立して以下：

A - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - 、  
 A - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - 、  
 A - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) - 、  
 A - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - 、  
 A - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - 、および  
 A - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) -

から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

基 A - L - が独立して以下：

A - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - 、  
 A - CH<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - 、および  
 A - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - CH<sub>2</sub> -

から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 2】

基 A - L - が独立して A - NR<sup>N</sup> - C ( = X ) - NR<sup>N</sup> - である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

X が = O である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

X が = S である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

基 A - L - が独立して A - NR<sup>N</sup> - C ( = O ) - NR<sup>N</sup> - である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

基 A - L - が独立して A - C ( = O ) - NR<sup>N</sup> - である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

基 A - L - が独立して A - NR<sup>N</sup> - C ( = O ) - である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

L が独立して：

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

ここで：

各リンカー部分は独立して - CH<sub>2</sub> - 、 - NR<sup>N</sup> - 、または - S ( = O )<sub>2</sub> - であり；

1 個のリンカー部分が - NR<sup>N</sup> - であるか、

または 2 個のリンカー部分が - NR<sup>N</sup> - であり；

1 個のリンカー部分が - S ( = O )<sub>2</sub> - であり；

隣接する 2 個のリンカー部分が - NR<sup>N</sup> - ではない、

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

L として基 - NR<sup>N</sup> - S ( = O )<sub>2</sub> - または - S ( = O )<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - が含まれる、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

L として基 - NR<sup>N</sup> - S ( = O )<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - が含まれる、請求項 2 8 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

基 A - L - が独立して以下：

A - NR<sup>N</sup> - S ( = O )<sub>2</sub> - NR<sup>N</sup> - 、

10

20

30

40

50



$A - NR^N - S(=O)_2 - NR^N - CH_2 -$ 、  
 $A - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 - NR^N -$ 、  
 $A - NR^N - S(=O)_2 -$ 、  
 $A - NR^N - S(=O)_2 - CH_2 -$ 、  
 $A - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 -$ 、  
 $A - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 - CH_2 -$ 、  
 $A - CH_2 - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 -$ 、  
 $A - NR^N - S(=O)_2 - CH_2 - CH_2 -$ 、  
 $A - NR^N - S(=O)_2 - CH_2 - NR^N -$ 、  
 $A - NR^N - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 -$ 、  
 $A - S(=O)_2 - NR^N -$ 、  
 $A - S(=O)_2 - NR^N - CH_2 -$ 、  
 $A - CH_2 - S(=O)_2 - NR^N -$ 、  
 $A - CH_2 - S(=O)_2 - NR^N - CH_2 -$ 、  
 $A - CH_2 - CH_2 - S(=O)_2 - NR^N -$ 、  
 $A - S(=O)_2 - NR^N - CH_2 - CH_2 -$ 、  
 $A - S(=O)_2 - NR^N - CH_2 - NR^N -$ 、および  
 $A - NR^N - CH_2 - S(=O)_2 - NR^N -$

10

から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 32】

基 A - L - が独立して以下：

$A - NR^N - S(=O)_2 - NR^N -$ 、  
 $A - NR^N - S(=O)_2 -$ 、  
 $A - S(=O)_2 - NR^N -$ 、  
 $A - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 - NR^N -$ 、および  
 $A - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 -$

から選択される、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

基  $R^N$  のそれぞれが独立して - H または - Me である、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 34】

基  $R^N$  のそれぞれが独立して - H である、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 35】

基 A - L - が独立して  $A - NH - C(=X) - NH -$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 36】

基 A - L - が独立して  $A - NH - C(=O) - NH -$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 37】

基 A - L - が独立して  $A - C(=X) - NH -$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 38】

基 A - L - が独立して  $A - C(=O) - NH -$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 39】

基 A - L - が独立して  $A - NH - C(=X) -$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

基 A - L - が独立して  $A - NH - C(=O) -$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項

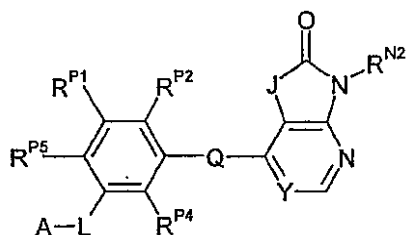
50

に記載の化合物。

【請求項 4 1】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 3】



10

式中、

J は独立して - O - または - N R<sup>N 1</sup> - ；

R<sup>N 1</sup> は、存在するならば独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>6</sub> カルボアリール；

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリール；および

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

R<sup>N 2</sup> は、独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>6</sub> カルボアリール；

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリール；および

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

Y は独立して - C H = ；

Q は独立して - O - または - S - ；

R<sup>P 1</sup>、R<sup>P 2</sup>、および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して - H または以下：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル；

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル；

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル；

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 ハロアルキル；

- C ( = O ) O R<sup>1</sup> ( ここで R<sup>1</sup> は - H、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル、または C<sub>1</sub> - 7 アルキル ) ；

- O R<sup>2</sup> および - S R<sup>2</sup> ( ここで R<sup>2</sup> は - H、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル、または C<sub>1</sub> - 7 アルキル ) ；

- C ( = O ) N R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> ( ここで R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して - H ; または C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル

20

30

40

50

、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル；あるいは  $R^3$  と  $R^4$  が、これらが結合する窒素原子と一緒に  
 になって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している)；

-  $NR^5R^6$  (ここで  $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して - H；または  $C_{5-12}$  ア  
 リール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  
 $C_{1-7}$  アルキル；あるいは  $R^5$  と  $R^6$  が、これらが結合する窒素原子と一緒にになって 3  
 ~ 7 環原子を持つ環を形成している)；

-  $NR^7C(=O)R^8$  (ここで： $R^7$  は - H または  $C_{1-3}$  アルキル； $R^8$  は  $C_{5-12}$   
 アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、  
 または  $C_{1-7}$  アルキル)；

-  $S(=O)R^9$  または -  $S(=O)_2R^9$  (ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$   
 アリール、または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル)；

- F、- Cl、- Br、または - I；および

- CN；から選択される基であり、

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シ  
 クロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$   
 アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独  
 立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH - でもよい；

$R^{P5}$  は独立して - H または以下：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル、

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル、

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

-  $C(=O)OR^1$  (ここで  $R^1$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、  
 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル)；

-  $OR^2$  および -  $SR^2$  (ここで  $R^2$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキ  
 ル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル)；

-  $C(=O)NH_2$ 、-  $C(=O)NHMe$ 、-  $C(=O)NHEt$ 、-  $C(=O)$   
 $NMe_2$ 、-  $C(=O)$  モルホリノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ  
 (piperizino)；

-  $NH_2$ 、-  $NHMe$ 、-  $NMe_2$ 、-  $NHEt$ 、-  $NEt_2$ 、モルホリノ、ピペリ  
 ジノ、ピペラジノ；

-  $NHC(=O)Me$ 、-  $NMeC(=O)Me$ 、-  $NHC(=O)Et$ 、-  $NMe$   
 $C(=O)Et$ ；

-  $S(=O)R^9$  または -  $S(=O)_2R^9$  (ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$   
 アリール、または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル)；

- F、- Cl、- Br、または - I；および

- CN；から選択される基であり、

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シ  
 クロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$   
 アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独  
 立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P5}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH - でもよい；

A - L は独立して A -  $NR^N$  -  $C(=X)$  -  $NR^N$  - ；

X は独立して = O または = S；

各  $R^N$  は独立して - H、飽和脂肪族  $C_{1-3}$  アルキル、または脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニ  
 ル；

A は独立して：

10

20

30

40

50

C<sub>6-14</sub> カルボアリール、  
 C<sub>5-14</sub> ヘテロアリール、  
 C<sub>3-12</sub> 炭素環式、または  
 C<sub>3-12</sub> ヘテロ環式；  
 かつ独立して非置換または置換である。

【請求項 4 2】

J が独立して - O - である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 3】

J が独立して - N R<sup>N 1</sup> - である、請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

Q が - O - である、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 4 5】

Q が - S - である、請求項 4 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 6】

基 R<sup>N</sup> のそれぞれが独立して - H または - Me である、請求項 4 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

基 A - L - が独立して A - N H - C ( = X ) - N H - である、請求項 4 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

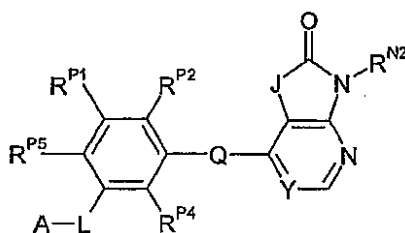
基 A - L - が独立して A - N H - C ( = O ) - N H - である、請求項 4 1 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 4 9】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】



30

式中、

J は独立して - O - または - N R<sup>N 1</sup> - ；

R<sup>N 1</sup> は、存在するならば独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1-5</sub> アルキル、

脂肪族 C<sub>2-5</sub> アルケニル、

脂肪族 C<sub>2-5</sub> アルキニル、

飽和 C<sub>3-6</sub> シクロアルキル、

C<sub>3-6</sub> シクロアルケニル；

C<sub>6</sub> カルボアリール；

C<sub>5-6</sub> ヘテロアリール；および

C<sub>5-6</sub> ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

R<sup>N 2</sup> は、独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1-5</sub> アルキル、

脂肪族 C<sub>2-5</sub> アルケニル、

脂肪族 C<sub>2-5</sub> アルキニル、

40

50

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル、

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

$C_6$  カルボアリール；

$C_{5-6}$  ヘテロアリール；および

$C_{5-6}$  ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

Y は独立して - CH = ；

Q は独立して - O - または - S - ；

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H または以下：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル；

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル；

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

10

- C ( = O ) OR<sup>1</sup> ( ここで R<sup>1</sup> は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ) ；

- OR<sup>2</sup> および - SR<sup>2</sup> ( ここで R<sup>2</sup> は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ) ；

20

- C ( = O ) NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> ( ここで R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して - H ；または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル；あるいは R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が、これらが結合する窒素原子と一緒に becoming 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している ) ；

- NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ( ここで R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ独立して - H ；または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル；あるいは R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> が、これらが結合する窒素原子と一緒に becoming 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している ) ；

30

- NR<sup>7</sup>C ( = O ) R<sup>8</sup> ( ここで： R<sup>7</sup> は - H または  $C_{1-3}$  アルキル；R<sup>8</sup> は  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ) ；

- S ( = O ) R<sup>9</sup> または - S ( = O )<sub>2</sub> R<sup>9</sup> ( ここで R<sup>9</sup> は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、または  $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル ) ；

- F、- Cl、- Br、または - I ；および

- CN ；から選択される基であり、

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH - でもよい；

$R^{P5}$  は独立して - H または以下：

40

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル；

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル；

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

- C ( = O ) OR<sup>1</sup> ( ここで R<sup>1</sup> は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ) ；

- OR<sup>2</sup> および - SR<sup>2</sup> ( ここで R<sup>2</sup> は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ) ；

50

- C ( = O ) N H <sub>2</sub>、 - C ( = O ) N H M e、 - C ( = O ) N H E t、 - C ( = O ) N M e <sub>2</sub>、 - C ( = O ) モルホリノ、 - C ( = O ) ピペリジノ、 - C ( = O ) ピペリジノ ( piperizino ) ;

- N H <sub>2</sub>、 - N H M e、 - N M e <sub>2</sub>、 - N H E t、 - N E t <sub>2</sub>、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ ;

- N H C ( = O ) M e、 - N M e C ( = O ) M e、 - N H C ( = O ) E t、 - N M e C ( = O ) E t ;

- S ( = O ) R <sup>9</sup> または - S ( = O ) <sub>2</sub> R <sup>9</sup> ( ここで R <sup>9</sup> は C <sub>1</sub> - <sub>7</sub> アルキル、C <sub>5</sub> - <sub>12</sub> アリール、または C <sub>5</sub> - <sub>12</sub> アリール - C <sub>1</sub> - <sub>7</sub> アルキル ) ;

- F、 - C l、 - B r、または - I ; および

- C N ; から選択される基であり、

これらの C <sub>1</sub> - <sub>5</sub> アルキル、C <sub>2</sub> - <sub>5</sub> アルケニル、C <sub>2</sub> - <sub>5</sub> アルキニル、C <sub>3</sub> - <sub>6</sub> シクロアルキル、C <sub>3</sub> - <sub>6</sub> シクロアルケニル、C <sub>5</sub> - <sub>12</sub> アリール - C <sub>1</sub> - <sub>7</sub> アルキル、C <sub>5</sub> - <sub>12</sub> アリール、C <sub>3</sub> - <sub>12</sub> ヘテロシクリル、および C <sub>1</sub> - <sub>7</sub> アルキルのそれぞれは独立して非置換または置換であり ;

そしてさらに R <sup>P1</sup> と R <sup>P5</sup> が一緒になって - C H = C H - C H = C H - でもよい ;

A - L は独立して A - C ( = X ) - N R <sup>N</sup> - ;

X は独立して = O または = S ;

各 R <sup>N</sup> は独立して - H、飽和脂肪族 C <sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキル、または脂肪族 C <sub>2</sub> - <sub>3</sub> アルケニル ;

A は独立して :

C <sub>6</sub> - <sub>14</sub> カルボアリール、

C <sub>5</sub> - <sub>14</sub> ヘテロアリール、

C <sub>3</sub> - <sub>12</sub> 炭素環式、または

C <sub>3</sub> - <sub>12</sub> ヘテロ環式 ;

かつ独立して非置換または置換である。

#### 【請求項 50】

J が独立して - O - である、請求項 49 に記載の化合物。

#### 【請求項 51】

J が独立して - N R <sup>N1</sup> - である、請求項 49 に記載の化合物。

#### 【請求項 52】

Q が - O - である、請求項 49 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 53】

Q が - S - である、請求項 49 ~ 51 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 54】

基 R <sup>N</sup> のそれぞれが独立して - H または - M e である、請求項 49 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 55】

基 A - L - が独立して A - C ( = X ) - N H - である、請求項 49 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 56】

基 A - L - が独立して A - C ( = O ) - N H - である、請求項 49 ~ 53 のいずれか 1 項に記載の化合物。

#### 【請求項 57】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物 :

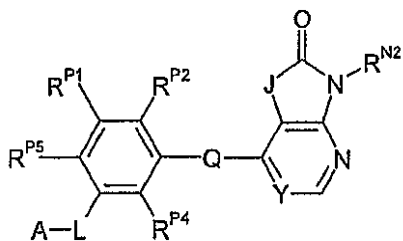
10

20

30

40

## 【化 5】



式中、

J は独立して - O - または - N R<sup>N 1</sup> - ;

10

R<sup>N 1</sup> は、存在するならば独立して - H または以下から選択される基であって :

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル ;

C<sub>6</sub> カルボアリール ;

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリール ; および

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロ環式 ;

かつ、独立して非置換または置換 ;

20

R<sup>N 2</sup> は、独立して - H または以下から選択される基であって :

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル ;

C<sub>6</sub> カルボアリール ;

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリール ; および

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロ環式 ;

かつ、独立して非置換または置換 ;

30

Y は独立して - C H = ;

Q は独立して - O - または - S - ;

R<sup>P 1</sup>、R<sup>P 2</sup>、および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して - H または以下 :

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル ;

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル ;

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル ;

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル ;

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル ;

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 ハロアルキル ;

- C ( = O ) O R<sup>1</sup> ( ここで R<sup>1</sup> は - H、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、  
C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル、または C<sub>1</sub> - 7 アルキル ) ;

40

- O R<sup>2</sup> および - S R<sup>2</sup> ( ここで R<sup>2</sup> は - H、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、  
C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル、または C<sub>1</sub> - 7 アルキル ) ;

- C ( = O ) N R<sup>3</sup> R<sup>4</sup> ( ここで R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して - H ; または C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル、  
または C<sub>1</sub> - 7 アルキル ; あるいは R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が、これらが結合する窒素原子と一緒に  
なって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している ) ;

- N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> ( ここで R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ独立して - H ; または C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール - C<sub>1</sub> - 7 アルキル、C<sub>5</sub> - 1<sub>2</sub> アリール、C<sub>3</sub> - 1<sub>2</sub> ヘテロシクリル、または C<sub>1</sub> - 7 アルキル ; あるいは R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> が、これらが結合する窒素原子と一緒に  
なって 3 ~

50

7 環原子を持つ環を形成している) ;

-  $\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$  (ここで:  $\text{R}^7$  は - H または  $\text{C}_{1-3}$  アルキル;  $\text{R}^8$  は  $\text{C}_{5-12}$  アリール -  $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $\text{C}_{1-7}$  アルキル) ;

-  $\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$  または -  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$  (ここで  $\text{R}^9$  は  $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、または  $\text{C}_{5-12}$  アリール -  $\text{C}_{1-7}$  アルキル) ;

- F、- Cl、- Br、または - I ; および

- CN ; から選択される基であり、

これらの  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{C}_{2-5}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-5}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルケニル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール -  $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $\text{C}_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独立して非置換または置換であり ;

そしてさらに  $\text{R}^{\text{P}1}$  と  $\text{R}^{\text{P}2}$  が一緒になって -  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  でもよい ;

$\text{R}^{\text{P}5}$  は独立して - H または以下 :

脂肪族飽和  $\text{C}_{1-5}$  アルキル ;

脂肪族  $\text{C}_{2-5}$  アルケニル ;

脂肪族  $\text{C}_{2-5}$  アルキニル ;

飽和  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル ;

$\text{C}_{3-6}$  シクロアルケニル ;

脂肪族飽和  $\text{C}_{1-5}$  ハロアルキル ;

-  $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$  (ここで  $\text{R}^1$  は - H、 $\text{C}_{5-12}$  アリール -  $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $\text{C}_{1-7}$  アルキル) ;

-  $\text{OR}^2$  および -  $\text{SR}^2$  (ここで  $\text{R}^2$  は - H、 $\text{C}_{5-12}$  アリール -  $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $\text{C}_{1-7}$  アルキル) ;

-  $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、-  $\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、-  $\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$ 、-  $\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 、-  $\text{C}(=\text{O})$  モルホリノ、-  $\text{C}(=\text{O})$  ピペリジノ、-  $\text{C}(=\text{O})$  ピペリジノ (piperizino) ;

-  $\text{NH}_2$ 、-  $\text{NHMe}$ 、-  $\text{NMe}_2$ 、-  $\text{NHEt}$ 、-  $\text{NEt}_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ ;

-  $\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ 、-  $\text{NMeC}(=\text{O})\text{Me}$ 、-  $\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$ 、-  $\text{NMeC}(=\text{O})\text{Et}$  ;

-  $\text{S}(=\text{O})\text{R}^9$  または -  $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^9$  (ここで  $\text{R}^9$  は  $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、または  $\text{C}_{5-12}$  アリール -  $\text{C}_{1-7}$  アルキル) ;

- F、- Cl、- Br、または - I ; および

- CN ; から選択される基であり、

これらの  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{C}_{2-5}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-5}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルケニル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール -  $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $\text{C}_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独立して非置換または置換であり ;

そしてさらに  $\text{R}^{\text{P}1}$  と  $\text{R}^{\text{P}5}$  が一緒になって -  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  でもよい ;

A - L は独立して A -  $\text{NR}^{\text{N}}-\text{C}(=\text{X})-$  ;

X は独立して = O または = S ;

各  $\text{R}^{\text{N}}$  は独立して - H、飽和脂肪族  $\text{C}_{1-3}$  アルキル、または脂肪族  $\text{C}_{2-3}$  アルケニル ;

A は独立して :

$\text{C}_{6-14}$  カルボアリール、

$\text{C}_{5-14}$  ヘテロアリール、

$\text{C}_{3-12}$  炭素環式、または

$\text{C}_{3-12}$  ヘテロ環式 ;

かつ独立して非置換または置換である。



## 【請求項 58】

J が独立して - O - である、請求項 57 記載の化合物。

## 【請求項 59】

J が独立して - N R<sup>N1</sup> - である、請求項 57 に記載の化合物。

## 【請求項 60】

Q が - O - である、請求項 57 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 61】

Q が - S - である、請求項 57 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 62】

基 R<sup>N</sup> のそれぞれが独立して - H または - Me である、請求項 57 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

## 【請求項 63】

基 A - L - が独立して A - NH - C ( = X ) - である、請求項 57 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 64】

基 A - L - が独立して A - NH - C ( = O ) - である、請求項 57 ~ 61 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 65】

R<sup>N1</sup> が存在するならば、独立して - H または以下：

- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu； 20

- CH = CH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - CH = CH<sub>2</sub>；

- C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> -；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル；

シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル；

フェニル；

ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾール；

ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、およびモルホリニル；

から選択される基であり、かつ、これらは独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の化合物。 30

## 【請求項 66】

R<sup>N1</sup> が存在するならば、独立して - H または以下：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - <sub>3</sub> アルキル、および

脂肪族 C<sub>2</sub> - <sub>3</sub> アルケニル、

から選択される基であり、かつ、これらは独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 67】

R<sup>N1</sup> が存在するならば、独立して - H または以下：

- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu； 40

- CH = CH<sub>2</sub>、および - CH<sub>2</sub> - CH = CH<sub>2</sub>；

から選択される基であり、かつ、これらは独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 64 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 68】

R<sup>N1</sup> 上の置換基が、存在するならば、以下：

(1) カルボン酸；(2) エステル；(3) アミドもしくはチオアミド；(4) アシル；(5) ハロ；(6) シアノ；(7) ニトロ；(8) ヒドロキシ；(9) エーテル；(10) チオール；(11) チオエーテル；(12) アシルオキシ；(13) カルバマート；(14) アミノ；(15) アシルアミノもしくはチオアシルアミノ；(16) アミノアシルアミノもしくはアミノチオアシルアミノ；(17) スルホンアミノ；(18) スルホニ 50

ル；(19)スルホナート；(20)スルホンアミド；(21) $C_{5-20}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル；(22) $C_{5-20}$ アリール；(23) $C_{3-20}$ ヘテロシクリル；(24) $C_{1-7}$ アルキル；(25)オキソ；(26)イミノ；(27)ヒドロキシイミノ；および(28)ホスフェート

から選択される、請求項1～67のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項69】

$R^{N1}$ 上の置換基が、存在するならば、以下：(3)アミドまたはチオアミド；(4)アシル；(8)ヒドロキシ；(9)エーテル；(14)アミノ；(18)スルホニル；(22) $C_{5-20}$ アリール；および(23) $C_{3-20}$ ヘテロシクリルから選択される、請求項1～67のいずれか1項に記載の化合物。

10

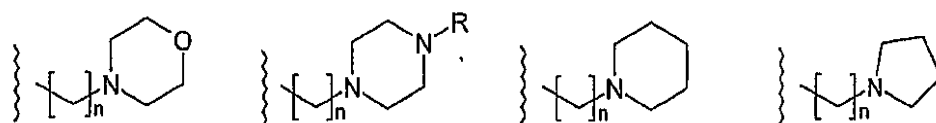
【請求項70】

$R^{N1}$ が存在するならば、独立して-Hまたは $-(CH_2)_n-R$ であって、ここでnが独立して1、2、または3、かつRが独立して-Hまたは1置換基である、請求項1～67のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項71】

$R^{N1}$ が存在するならば、以下の基から選択され、ここでnが独立して1、2、または3、かつRが独立して-Hまたは $C_{1-3}$ アルキルである、請求項1～64のいずれか1項に記載の化合物。

【化6】

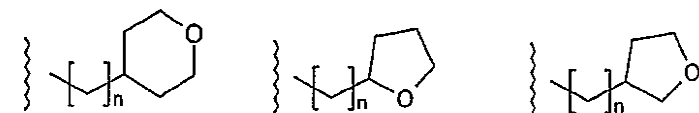


20

【請求項72】

$R^{N1}$ が存在するならば、以下の基から選択され、ここでnが独立して1、2、または3である、請求項1～64のいずれか1項に記載の化合物。

【化7】

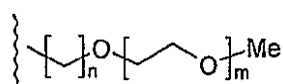


30

【請求項73】

$R^{N1}$ が存在するならば、以下の基から選択され、ここでnが独立して1、2、または3、かつmが独立して0、1、2、または3である、請求項1～64のいずれか1項に記載の化合物。

【化8】



【請求項74】

$R^{N1}$ が存在するならば非置換である、請求項1～67のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項75】

$R^{N1}$ が存在するならば、独立して-Hまたは-Meである、請求項1～64のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項76】

$R^{N1}$ が存在するならば、独立して-Meである、請求項1～64のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項77】

$R^{N1}$ が存在するならば、独立して-Hである、請求項1～64のいずれか1項に記載

50

の化合物。

【請求項 78】

$R^{N2}$  が存在するならば、独立して - H または以下：

脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル、および

脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニル、

から選択される基であり、かつ、これらは独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 79】

$R^{N2}$  が存在するならば、独立して - H または - Me である、請求項 1 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 80】

$R^{N2}$  が存在するならば、独立して - Me である、請求項 1 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 81】

$R^{N2}$  が存在するならば、独立して - H である、請求項 1 ~ 77 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 82】

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H または以下：

- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu；

-  $CH=CH_2$ 、-  $CH_2-CH=CH_2$ ；

-  $C(CH_3)_2$ 、-  $CH_2-C(CH_3)_2$ ；

シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル；

シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル；

-  $CF_3$ 、-  $CH_2CF_3$ 、-  $CF_2CF_3$ ；

-  $C(=O)OH$ 、-  $C(=O)OMe$ 、-  $C(=O)OEt$ ；

- OH、- OMe、- OEt、- SH、- SMe、- SEt；

-  $C(=O)NH_2$ 、-  $C(=O)NHMe$ 、-  $C(=O)NHEt$ 、-  $C(=O)$

$NMe_2$ 、

-  $C(=O)$  モルホリノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ (piperizino)；

30

-  $NH_2$ 、-  $NHMe$ 、-  $NMe_2$ 、-  $NHEt$ 、-  $NEt_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ；

-  $NHC(=O)Me$ 、-  $NMeC(=O)Me$ 、-  $NHC(=O)Et$ 、-  $NMeC(=O)Et$ ；

- F、- Cl、- Br、または - I；および

- CN；から選択される基であり、

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって -  $CH=CH-CH=CH-$  でもよく；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P5}$  が一緒になって -  $CH=CH-CH=CH-$  でもよい、

請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 83】

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H または以下：

脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニル、

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル、

-  $S(=O)R^9$  および -  $S(=O)_2R^9$  (ここで  $R^9$  は脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル)；

- F、- Cl、ならびに

-  $SR^2$  (ここで  $R^2$  は脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル)

から選択される基である、請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 84】

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H または以下：

脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニル、

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル、および

- F、- Cl

から選択される基である、請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 85】

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H、- Me、-  $CF_3$ 、-  $S(=O)Me$ 、-  $S(=O)_2Me$ 、- F、- Cl、または - SMe である、請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 86】

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H、- Me、-  $CF_3$ 、- F、または - Cl である、請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 87】

$R^{P1}$  および  $R^{P2}$  がそれぞれ独立して - H 以外であって、 $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H である、請求項 1 ~ 86 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 88】

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H である、請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 89】

$R^{P1}$  および  $R^{P2}$  が一緒になって -  $CH=CH-CH=CH-$  であり；そして  $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H である、

請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 90】

$R^{P1}$  および  $R^{P5}$  が一緒になって -  $CH=CH-CH=CH-$  であり；そして  $R^{P2}$  および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H である、

請求項 1 ~ 81 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 91】

A が独立して  $C_{6-14}$  カルボアリールまたは  $C_{5-14}$  ヘテロアリールであって、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 92】

A が独立して単環式もしくは二環式  $C_{6-10}$  カルボアリールまたは単環式もしくは二環式  $C_{5-10}$  ヘテロアリールであって、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 93】

A が独立して単環式  $C_6$  カルボアリールまたは単環式  $C_{5-6}$  ヘテロアリールであって、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 94】

A が独立して：フェニル、ナフチル、ピロリル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、キノリニル、またはイソキノリニル；であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 95】

A が独立して：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、またはイソキノリニル；であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 96】

50

A が独立して：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、またはベンゾチアジアゾリル；であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 97】

A が独立して：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、またはピリジニル；であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 98】

A が独立してフェニルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 99】

A が独立してピラゾリルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 100】

A が独立してナフチルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 101】

A が独立してピリジニルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 102】

A が独立して飽和  $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{3-12}$  シクロアルケニル、または  $C_{3-12}$  ヘテロ環式であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 103】

A が独立して飽和  $C_{5-8}$  シクロアルキル、 $C_{5-8}$  シクロアルケニル、または  $C_{5-8}$  ヘテロ環式であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 104】

A が独立して単環式飽和  $C_{5-8}$  シクロアルキル、単環式  $C_{5-8}$  シクロアルケニル、または単環式  $C_{5-8}$  ヘテロ環式であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 105】

A が独立して：シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはピペルジニル (piperiziny) であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 ~ 90 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 106】

A 上の置換基が、存在するならば、独立して以下：

(1) カルボン酸；(2) エステル；(3) アミドもしくはチオアミド；(4) アシル；(5) ハロ；(6) シアノ；(7) ニトロ；(8) ヒドロキシ；(9) エーテル；(10) チオール；(11) チオエーテル；(12) アシルオキシ；(13) カルバマート；(14) アミノ；(15) アシルアミノもしくはチオアシルアミノ；(16) アミノアシルアミノもしくはアミノチオアシルアミノ；(17) スルホンアミノ；(18) スルホニル；(19) スルホナート；(20) スルホンアミド；(21)  $C_{5-20}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル；(22)  $C_{5-20}$  アリール；(23)  $C_{3-20}$  ヘテロシクリル；(24)  $C_{1-7}$  アルキル；(25) オキソ；(26) イミノ；(27) ヒドロキシイミノ；および(28) ホスフェート；

から選択され、そしてさらに、隣接する 2 つの置換基が、存在するならば、一緒になって -OCH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、または -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- を形成してもよい、請求項 1 ~ 105 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 107】

10

20

30

40

50

A上の置換基が、存在するならば、独立して以下：

(1)カルボン酸；(2)エステル；(3)アミドもしくはチオアミド；(4)アシル；(5)ハロ；(6)シアノ；(7)ニトロ；(8)ヒドロキシ；(9)エーテル；(10)チオール；(11)チオエーテル；(12)アシルオキシ；(13)カルバマート；(14)アミノ；(15)アシルアミノもしくはチオアシルアミノ；(16)アミノアシルアミノもしくはアミノチオアシルアミノ；(17)スルホンアミノ；(18)スルホニル；(19)スルホナート；(20)スルホンアミド；(21)C<sub>5</sub>-<sub>20</sub>アリール-C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル；(22)C<sub>5</sub>-<sub>20</sub>アリール；(23)C<sub>3</sub>-<sub>20</sub>ヘテロシクリル；(24)C<sub>1</sub>-<sub>7</sub>アルキル；(25)オキソ；(26)イミノ；(27)ヒドロキシイミノ；(28)ホスフェート

10

から選択される、請求項1～105のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項108】

A上の置換基が、存在するならば、独立して：

-G<sup>1</sup>または-G<sup>2</sup>から選択され、そしてさらに、隣接する2つの置換基が、存在するならば、一緒になって-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-を形成していてもよく、

ここで：

-G<sup>1</sup>はそれぞれ独立して：-F、-Cl、-Br、-I、-R<sup>Z</sup>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sup>Z</sup>、-SR<sup>Z</sup>、-OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-SCF<sub>3</sub>、-SCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>Z</sup>、-NR<sup>Z</sup><sub>2</sub>、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-メチル-ピペラジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ；ここでR<sup>Z</sup>はそれぞれ飽和脂肪族C<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルまたは飽和C<sub>3</sub>-<sub>6</sub>シクロアルキル；であり、そして

20

-G<sup>2</sup>はそれぞれ独立して：フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、または-CH<sub>2</sub>-フェニル；ここでフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、およびイミダゾリルはそれぞれ場合によって1以上の基-G<sup>1</sup>で置換されている、請求項1～105のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項109】

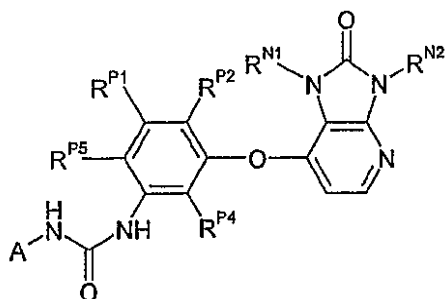
Aが非置換である、請求項1～105のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項110】

30

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N-オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項1に記載の化合物。

【化9】

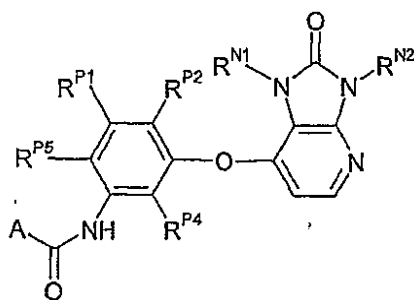


40

【請求項111】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N-オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項1に記載の化合物。

## 【化 1 0】

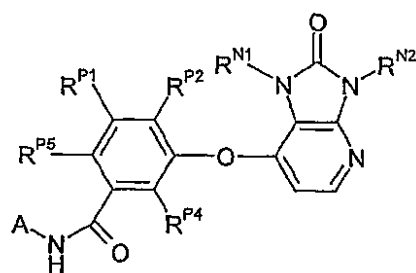


## 【請求項 1 1 2】

10

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【化 1 1】



20

## 【請求項 1 1 3】

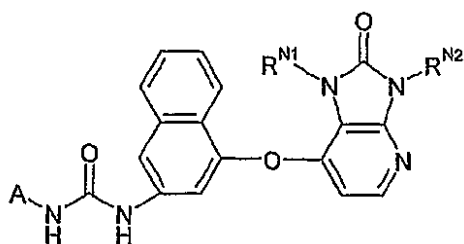
$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H、- Me、-  $CF_3$ 、- F、- Cl、または - SMe である、請求項 1 0 9 または 1 1 0 に記載の化合物。

## 【請求項 1 1 4】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【化 1 2】

30

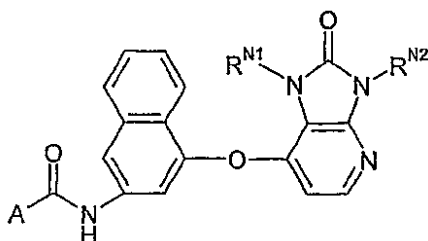


## 【請求項 1 1 5】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

40

## 【化 1 3】

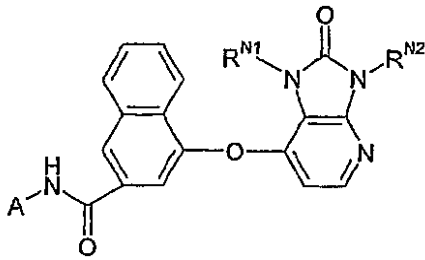


## 【請求項 1 1 6】

50

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 4】

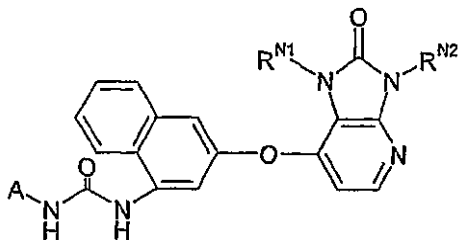


10

【請求項 1 1 7】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 5】

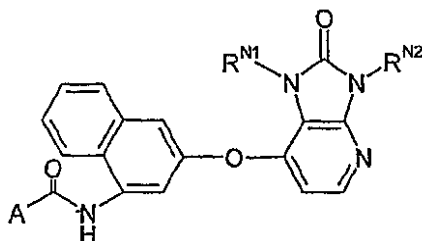


20

【請求項 1 1 8】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 6】

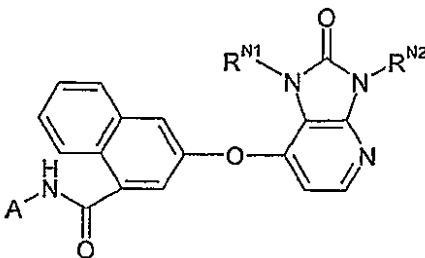


30

【請求項 1 1 9】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【化 1 7】



40

【請求項 1 2 0】

A が独立して：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、またはイソキノリニル；であり、かつ独立し

50



て非置換または置換である、請求項 1 1 0 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2 1】

A が独立して：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、またはベンゾチアジアゾリル；であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 1 0 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

A が独立して：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、またはピリジニル；であり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 1 0 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2 3】

A が独立してフェニルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 1 0 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 1 2 4】

A が独立してピラゾリルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 1 0 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2 5】

A が独立してナフチルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 1 0 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2 6】

A が独立してピリジニルであり、かつ独立して非置換または置換である、請求項 1 1 0 ~ 1 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 2 7】

A が独立して非置換であるか、または以下：

- F、- Cl、- Br、- I；
- OH；
- OMe、- OEt、- OCF<sub>3</sub>；
- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NHEt、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ；
- Me、- Et、および - CF<sub>3</sub>

から選択される 1 以上の置換基で置換されている、請求項 1 1 0 ~ 1 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 1 2 8】

R<sup>N1</sup> が独立して - H または - Me である、請求項 1 1 0 ~ 1 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

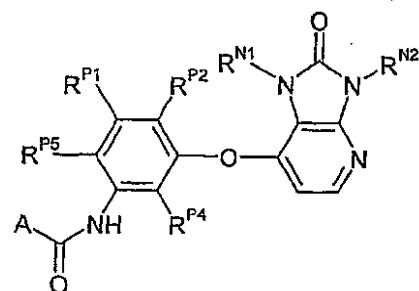
【請求項 1 2 9】

R<sup>N2</sup> が独立して - H または - Me である、請求項 1 1 0 ~ 1 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3 0】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物：

40



式中：

R<sup>N1</sup> は独立して - H または - Me；

50

$R^{N2}$  は独立して - H または - Me ;

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P4}$  および  $R^{P5}$  はそれぞれ独立して - H または - F ; そして

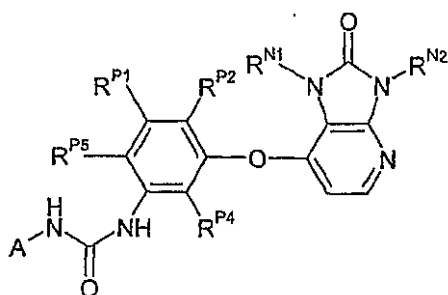
A は独立してフェニルまたはピラゾリルであり ; かつ独立して非置換であるか、または以下 : - F、- Cl、- Br、- I、-  $R^{ZZ}$ 、-  $CF_3$ 、- OH、-  $OR^{ZZ}$ 、-  $OCF_3$ 、-  $OCF_2CF_2H$ 、-  $SCF_3$ 、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、および - Ph ; から選択される 1 以上の基で置換され、ここで -  $R^{ZZ}$  はそれぞれ独立して飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルであり ; そして - Ph はフェニルであって、独立して非置換であるか、または以下 : - F、- Cl、- Br、- I、-  $R^{ZZ}$ 、-  $CF_3$ 、- OH、-  $OR^{ZZ}$ 、および -  $OCF_3$  から選択される 1 以上の基で置換されている。

【請求項 131】

10

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物 :

【化 19】



20

式中 :

$R^{N1}$  は独立して - H または - Me ;

$R^{N2}$  は独立して - H または - Me ;

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P4}$  および  $R^{P5}$  はそれぞれ独立して - H または - F ; そして

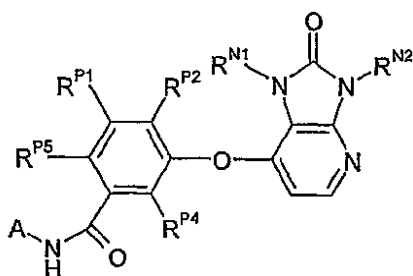
A は独立してフェニルまたはピラゾリルであり ; かつ独立して非置換であるか、または以下 : - F、- Cl、- Br、- I、-  $R^{ZZ}$ 、-  $CF_3$ 、- OH、-  $OR^{ZZ}$ 、-  $OCF_3$ 、-  $OCF_2CF_2H$ 、-  $SCF_3$ 、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、および - Ph ; から選択される 1 以上の基で置換され、ここで -  $R^{ZZ}$  はそれぞれ独立して飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキルであり ; そして - Ph はフェニルであって、独立して非置換であるか、または以下 : - F、- Cl、- Br、- I、-  $R^{ZZ}$ 、-  $CF_3$ 、- OH、-  $OR^{ZZ}$ 、および -  $OCF_3$  ; から選択される 1 以上の基で置換されている。

30

【請求項 132】

次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物 :

【化 20】



40

式中 :

$R^{N1}$  は独立して - H または - Me ;

$R^{N2}$  は独立して - H または - Me ;

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H または - F ; そして

50

Aは独立してフェニルまたはピラゾリルであり；かつ独立して非置換であるか、または以下：-F、-Cl、-Br、-I、-R<sup>ZZ</sup>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sup>ZZ</sup>、-OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-SCF<sub>3</sub>、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、および-Ph；から選択される1以上の基で置換され、ここで-R<sup>ZZ</sup>はそれぞれ独立して飽和脂肪族C<sub>1-4</sub>アルキルであり；そして-Phはフェニルであって、独立して非置換であるか、または以下：-F、-Cl、-Br、-I、-R<sup>ZZ</sup>、-CF<sub>3</sub>、-OH、-OR<sup>ZZ</sup>、および-OCF<sub>3</sub>；から選択される1以上の基で置換されている。

【請求項133】

分子量が300～1000である、請求項1～132のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項134】

10

請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物および医薬として許容される担体もしくは希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項135】

請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物と、医薬として許容される担体もしくは希釈剤とを混合することを含む、医薬組成物の調製方法。

【請求項136】

細胞中のRAF活性を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物の有効量を前記細胞に接触させることを含む方法。

【請求項137】

20

細胞増殖を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物の有効量を前記細胞に接触させることを含む方法。

【請求項138】

ヒトまたは動物体を治療により処置する方法において使用するための、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項139】

RAFの阻害によって改善されるヒトまたは動物体の疾病または病態を治療により処置する方法において使用するための、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項140】

30

ヒトまたは動物体の増殖性病態を治療により処置する方法において使用するための、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項141】

RAFの阻害によって改善されるヒトまたは動物体の疾病または病態の治療において使用するための医薬の製造における、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項142】

増殖性病態の治療において使用するための医薬の製造における、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項143】

40

RAFの阻害によって改善される疾病または病態の治療方法であって、治療を必要とする患者に、治療上有効な量の請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項144】

増殖性病態の治療方法であって、治療を必要とする患者に、治療上有効な量の請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般的に増殖性病態、がん、その他を治療するための治療用化合物の分野、

50

より特定すると、一定のイミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オン化合物およびその類似体であって、中でもRAF（例えば、B-RAF）活性を阻害するもの、に関する。本発明は、こうした化合物を含む医薬組成物、そして、RAF（例えば、BRAF）活性を阻害するため、受容体チロシンキナーゼ（RTK）活性を阻害するため、細胞増殖を阻害するため、さらにRAF、RTK、その他の阻害によって改善される疾病および病態、ならびにがん（例えば、結腸直腸がん、メラノーマ）、その他などの増殖性病態の治療における、*in vitro*および*in vivo*の両方での、こうした化合物および組成物の使用にも関する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

本発明および本発明に関わる分野の状況をさらに完全に記載かつ開示するために、多数の特許および刊行物を本明細書中に引用している。これらの参考文献のそれぞれは、個別の参考文献が特定のかつ個別に、参照として組み込まれるものと同等に、本開示中に完全に参照として組み入れるものとする。

#### 【0003】

この明細書全体およびこれに添付する特許請求の範囲を含めて、文脈からそれ以外である必要がある場合以外は、用語「含む」（comprise）ならびに三人称単数（comprises）および進行形（comprising）などのその変化形は、指定された整数もしくはステップまたは整数もしくはステップの群を含むが、その他の整数もしくはステップまたは整数もしくはステップの群のいずれをも排除するものではないものと解釈すべきである。

#### 【0004】

明細書および添付する特許請求の範囲で使用する、単数形「a」「an」および「the」は、文脈から明確にその他を意味している以外は、複数を含むことに留意すべきである。こうして、例えば、「医薬用担体」の意味には、2以上のこうした担体の混合物が含まれる、などである。

#### 【0005】

範囲は本明細書では、「約」+特定の1数値から、および/または「約」+別の特定の数値まで、として表現されることが多い。こうした範囲を表現する際に、別の実施形態では特定の1数値から、および/または別の特定の1数値まで、が含まれる。同様に、数値を先行詞「約」の使用によって、数値を概数として表現する場合、その特定の数値は別の実施形態を形成するものと解釈すべきである。

#### 【0006】

#### RAF、増殖性病態、およびがん

細胞成長および分化を直接または間接的に制御する遺伝子の突然変異ががんの主要な原因であると、一般的に考えられている。悪性腫瘍は、がん細胞に特徴的な、成長制御の喪失、すなわち継続的なレギュレートされない増殖、周囲組織を侵襲する能力、および別の器官部位に転移する能力、をもたらす、一連の段階的、進行性の変化を通じて、発生する。注意深く制御された*in vitro*研究によって、正常および新生物性細胞の成長を特徴付ける因子が確認され、また細胞成長および分化を制御する特異的タンパク質の同定がなされた。

#### 【0007】

RAFはras-GTPアーゼのキーとなる下流標的であって、raf-MEK-ERKを構成するMAPキナーゼカスケードの活性化を仲介する。活性化されたERKはキナーゼであって、その後、特にこの経路の成長、生存および転写機能を仲介する役割を持つ多数のタンパク質を標的とする。これらとして、転写因子ELK1、C-JUN、Etsファミリー（Ets1、2、および7を含む）、ならびにFOSファミリーが含まれる。ras-raf-MEK-ERKシグナル伝達経路は、EGF、PDGF、KGFその他などの成長因子を含む多くの細胞刺激に応答して活性化される。この経路は成長因子の作用について主要な標的であるので、raf-MEK-ERKの活性は、多くの因子依存性腫瘍中でアップレギュレートされることがわかった。全腫瘍の約20%がrasタンパク

10

20

30

40

50

質中の1つに活性化性の突然変異をしていたという観察は、この経路が腫瘍発生において概してさらに重要であることを意味している。ヒト腫瘍ではこの経路の別の成分の活性化性の突然変異も起きていることの証拠も出てきている。

#### 【0008】

R A F 発がん遺伝子ファミリーとして、A - R A F、B - R A F および C - R A F ( R a f - 1 とも称される ) という名称の3種の高度に保存された遺伝子が含まれる。R A F 遺伝子は、細胞増殖をレギュレートするシグナル伝達プロセス中で重要な調節役割を持つタンパク質キナーゼをコードする。R A F 遺伝子は高度に保存されたセリン・トレオニン特異的タンパク質キナーゼをコードし、これは R a s 小グアニン・ヌクレオチド結合性タンパク質への直接の結合後、原形質膜に補給され、これが R A F 活性化の開始事象となる。R A F タンパク質は受容体チロシンキナーゼ、p 2 1 R a s、R A F タンパク質キナーゼ、M e k 1 ( E R K 活性化因子または M A P K K ) キナーゼおよび E R K ( M A P K ) キナーゼで構成されることが確実なシグナル伝達経路の一部であって、これは結局は転写因子を含むいくつかの細胞基質をリン酸化する。この経路を介したシグナル作用は別種の細胞中での分化、増殖または発がん性トランスフォームを仲介することができる。こうして、R A F キナーゼは、複数の成長因子をその総合的作用である細胞増殖と連携させるという、正常細胞シグナル伝達経路での基本的な役割を持つことが確実である。R A F タンパク質は r a s タンパク質機能の直接の下流のエフェクターであるので、R A F キナーゼを標的とする療法は r a s 依存性腫瘍の治療に有用であることが確実である。

10

#### 【0009】

R A F キナーゼは別様にレギュレートされ、かつ発現する。C - R A F は最も十分にキャラクタライズされており、試験したすべての器官およびすべての細胞系で発現する。A - R A F および B - R A F も普遍性であるとみられるが、それぞれ泌尿生殖器および脳で最も高度に発現する。B - R A F は神経組織で高度に発現するので、これらの組織に限定されると考えられたこともあったが、その後より広範に発現することがわかってきている。全 R A F タンパク質が活性な R a s に結合することができるが、B - r a f が発がん性 R a s によって最も強力に活性化され、トランスフォームされた細胞中の発がん性 R a s の主要な標的であるものと見られる。

20

#### 【0010】

最近の証拠から、以下を含む多数の異種腫瘍中で B - R A F の突然変異性活性化が見られることが示されている：65%超の悪性メラノーマ、10%超の結腸直腸がん（非特許文献1；非特許文献2）、卵巣がん（非特許文献3）および甲状腺乳頭がん（非特許文献4；非特許文献5）。一群の各種 B - R A F 突然変異が各種腫瘍中で同定され、最も共通するのは、このキナーゼドメインのいわゆる活性化ループ中の V 6 0 0 E 突然変異である（非特許文献1）。

30

#### 【0011】

ヒトがんに関係することがわかった B - R A F のその他の突然変異は必ずしも B - R A F を直接活性化しないが、r a s - r a f - M E K - E R K 経路の活性はアップレギュレートする。その機序は完全には解明されていないが、A - R A F などの別の R A F 異性体とのクロストークが関与するようである（非特許文献6）。こうしたケースでは、R A F 活性の阻害はがん治療での有益な目標であり続けるはずである。

40

#### 【0012】

B - R A F と一定のがんとの関わりに加えて、R A F 活性のより広範な阻害が抗腫瘍療法で有益であり得ることを示す顕著な量の証拠がある。B - R A F のレベルでの経路のブロックが、腫瘍原性 r a s 突然変異に起因し、またこの経路を経由する成長因子の作用に関係する腫瘍中での、この経路のアップレギュレーションへの対抗に有効であると見られる。D r o s o p h i l a および C . e l e g a n s での遺伝子の証拠から、R A F 相同体が分化時の r a s 依存性作用に必須であることが示される（非特許文献7）。構成的に活性な M E K の N I H 3 T 3 細胞中への導入がトランスフォーム作用を持ち、一方優性阻害性 M E K タンパク質の発現は、r a s 形質導入細胞系の腫瘍原性を抑制することができ

50

る（非特許文献 8；非特許文献 9）。優性阻害性 r a f タンパク質の発現は、アンチセンスオリゴヌクレオチド構築物を使用する r a f 発現の抑制と同様に、r a s 依存性シグナル作用を阻害することもわかった（非特許文献 10；非特許文献 11）。

#### 【 0 0 1 3 】

これおよびその他の証拠が、R A F（例えば、B - R A F）活性の阻害ががんの治療に有益であること、そして R A F（例えば、B - R A F）活性の阻害が構成的に活性化された B - r a f 突然変異を含むがんにて特に有益になりそうであることを示唆している。

#### 【 0 0 1 4 】

r a f - M E K - E R K 経路は多くの受容体および刺激の下流で機能し、細胞機能のレギュレーションに広い役割を持つことを示している。この理由から、R A F の阻害剤はこの経路を通るシグナル作用のアップレギュレーションに関係するその他の疾病症状に有用性が見つかるかもしれない。r a f - M E K - E R K 経路はトランスフォームされていない細胞の成長因子の作用に対する正常応答の重要な成分でもある。したがって、R A F の阻害剤は、正常組織の不適切または過剰な増殖がある疾病での用途があるかもしれない。これらとして、限定するわけではないが糸球体腎炎および乾癬が含まれる。R A F が一部となっている細胞シグナル伝達経路は、組織移植片拒絶、エンドトキシンショック、および糸球体腎炎などの、T - 細胞増殖（T - 細胞活性化および成長）に特徴がある炎症性不全症にも関係があった。

#### 【 0 0 1 5 】

R A F（例えば、B - R A F）はがんなどの過剰増殖性不全症において、有効な治療上の標的であることが示された。R A F（例えば、B - R A F）の活性化された変異体は哺乳動物細胞をトランスフォームして、これらにがん細胞の特徴を持たせるようにし、またこれらの細胞の成長はこの突然変異体 R A F（例えば、B - R A F）タンパク質に依存性となる。突然変異体形態の R A F（例えば、B - R A F）を発現するヒトがん細胞系中の R A F（例えば、B - R A F）活性の阻害はそれらの成長をブロックして、結局はそれらの死を誘導する。

#### 【 0 0 1 6 】

### 血管新生

慢性増殖性疾病は激しい血管新生を伴うことが多く、これは炎症性および/もしくは増殖性状態の原因となるか、これを維持し、または血管の侵襲性増殖を経て組織の破壊をもたらすことがある（非特許文献 12；非特許文献 13；非特許文献 14）。

#### 【 0 0 1 7 】

血管新生は一般的に、新しい、もしくは代替の血管の発生、または新血管形成を述べるために使用される。これは胚中に脈管構造が樹立されるための、必要な生理的正常プロセスである。一般的に、大部分の正常な成体組織では血管新生は発生しない。その例外は、排卵、月経および創傷治癒の部位である。しかし、多くの疾病は持続性かつ調節されない血管新生に特徴がある。例えば、関節炎では、新しい毛細血管が関節を侵襲し、軟骨を破壊する（非特許文献 15）。糖尿病（および各種の眼疾患）では、新たな血管が眼内斑もしくは網膜またはその他の眼構造を侵襲し、また失明の原因となり得る（非特許文献 16）。アテローム性動脈硬化の過程は血管新生と連携されるものである（非特許文献 17）。腫瘍成長および転移は血管新生依存性であることがわかった（非特許文献 18；非特許文献 19；非特許文献 20）。

#### 【 0 0 1 8 】

腫瘍疾患での血管新生の関与の認識に伴って、血管新生の阻害剤を同定し、また開発するための研究が出てきた。これらの阻害剤は一般的に以下などの、血管新生カスケード中の別々の標的に対応して分類される：血管新生シグナルによる内皮細胞の活性化；分解酵素の合成および放出；内皮細胞の遊走；内皮細胞の増殖；ならびに毛細管の形成。したがって、血管新生は多くの段階で発生するので、こうした多用な段階で血管新生をブロックする作用を持つ化合物を発見および開発するための試みが進行中である。

#### 【 0 0 1 9 】

血管新生の阻害剤が多様な機序で作用し、以下などの疾病に有益であることを教示する刊行物がある：がんおよび転移（非特許文献 2 1；非特許文献 2 2）；眼疾患（非特許文献 2 3）；関節炎（非特許文献 2 4；非特許文献 2 5）；ならびに血管腫（非特許文献 2 6）。

#### 【 0 0 2 0 】

##### R T K

受容体チロシンキナーゼ（R T K）は細胞の原形質膜を通る生化学シグナルの透過において重要である。これらの膜貫通分子はその特徴として、原形質膜内の 1 セグメントを経て細胞内チロシンキナーゼドメインと接合される細胞外リガンド結合性ドメインで構成されている。リガンドの受容体への結合の結果、受容体と結合したチロシンキナーゼ活性の刺激が起き、これによってその受容体およびその他の細胞内タンパク質の両方のチロシン残基のリン酸化が導かれ、多様な細胞応答がもたらされる。現在までに、アミノ酸配列の相同性で定義される、少なくとも 1 9 種の別種の R T K サブファミリーが同定されている。

10

#### 【 0 0 2 1 】

##### F G F R

シグナル作用ポリペプチドの線維芽細胞成長因子（F G F）ファミリーは、細胞分裂、創傷治癒、細胞分化および血管新生、ならびに発生を含む、多様な系列の生理学的機能をレギュレートする。正常および悪性の細胞成長ならびに増殖は、これらの細胞外シグナル作用分子の局部的濃度の変化に影響を受ける。これらは自己分泌性、および傍分泌性因子として作用する。自己分泌性 F G F シグナル作用は、ステロイドホルモン依存性がんの進行およびホルモン非依存性状態に特に重要であると見られる（非特許文献 2 7）。

20

#### 【 0 0 2 2 】

F G F およびその受容体はいくつかの組織および細胞系中で増加したレベルで発現し、その過剰発現は悪性表現型の原因となることが確実である。さらに、多数の発がん遺伝子は成長因子受容体をコードする遺伝子の相同体であり、ヒト臓器がん中では F G F 依存性シグナル作用の異常活性化の可能性がある（非特許文献 2 8）。

#### 【 0 0 2 3 】

その 2 つの原型の例が酸性線維芽細胞成長因子（a F G F または F G F 1）および塩基性線維芽細胞成長因子（b F G F または F G F 2）であり、現在までに、少なくとも 2 0 種の異なる F G F ファミリーメンバーが同定されている。F G F に対する細胞応答は、1 ~ 4 の番号がついた（F G F R - 1 ~ F G F R - 4）4 タイプの高親和性膜貫通チロシンキナーゼ線維芽細胞成長因子受容体を介して伝達される。リガンド結合時に、この受容体は二量体化し、特定の細胞質チロシン残基を自己またはトランスリン酸化して、細胞内シグナルを伝達し、最終的には核転写因子エフェクターまで到達する。

30

#### 【 0 0 2 4 】

F G F R - 1 経路の混乱は腫瘍細胞増殖に影響するはずである。なぜならば、このキナーゼは増殖性内皮細胞の他に多くの腫瘍型で活性化されるからである。腫瘍関連脈管構造中での F G F R - 1 の過剰発現および活性化は、腫瘍血管新生中のこれらの分子の役割を示唆してきた。

40

#### 【 0 0 2 5 】

F G F R - 2 は酸性および / または塩基性線維芽細胞成長因子と、またケラチン生成細胞成長因子リガンドとも高親和性である。F G F R - 2 は骨芽細胞の成長および分化中に、F G F の強力な骨原性効果をも伝播する。複雑な機能の変更をもたらす F G F R - 2 の突然変異は、頭蓋縫合の異常な骨化（頭蓋骨癒合症）を誘発することが示され、これは膜内骨形成における F G F R シグナル作用の重要な役割を意味している。例えば、早期頭蓋骨癒合骨形成に特徴がある A p e r t （A P）症候群では、大部分の症例で F G F R - 2 の機能獲得を引き起こすポイント突然変異が関わっている（非特許文献 2 9）。

#### 【 0 0 2 6 】

A p e r t 、C r o u z o n 、J a c k s o n - W e i s s 、B e a r e - S t e v e

50

nson cutis gyrata、およびパイファー症候群を含む、ヒト骨格発生の重症異常のいくつかは、FGFR-2中の突然変異の出現と関係がある。全部ではないが、パイファー症候群(PS)の大部分の症例は、FGFR-2遺伝子のde novo突然変異にも原因があり(非特許文献30;非特許文献31)、最近になって、FGFR-2中の突然変異はリガンド特異性を支配している基本的な基準から逸脱させることが示された。すなわち、線維芽細胞成長因子受容体、FGFR2cおよびFGFR2bの2つの突然変異スプライシング型が、異型のFGFリガンドに結合して活性化される能力を獲得していた。このリガンド特異性の喪失は異常なシグナル作用をもたらすので、これらの疾病症候群の深刻な表現型はFGFR-2の異所性リガンド依存活性化の結果であることが示唆される(非特許文献32)。

10

#### 【0027】

染色体転座またはポイント突然変異などのFGFR-3受容体チロシンキナーゼが活性化する突然変異は、多発性骨髄腫ならびに膀胱および頸がんに関係がある、無秩序な、構成的に活性なFGFR-3受容体を産生させる(非特許文献33)。したがって、FGFR-3の阻害は多発性骨髄腫、膀胱および頸がんの治療に有用であるものと見られる。

#### 【0028】

#### VEGFR

ポリペプチドである血管内皮成長因子(VEGF)は内皮細胞をin vitroで細胞分裂させ、また血管新生応答をin vivoで刺激する。VEGFは不適切な血管新生とも関連があるとされた(非特許文献34)。VEGFR(群)はタンパク質チロシンキナーゼ(PTK)である。PTKは細胞成長および分化のレギュレーションに關与するタンパク質の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する(非特許文献35;非特許文献36;非特許文献37;非特許文献38;非特許文献39)。

20

#### 【0029】

VEGFの以下の3種のPTK受容体が同定されている:VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(Flk-1またはKDR)、およびVEGFR-3(Flt-4)。これらの受容体は血管新生に關与し、またシグナル伝達を実行する(非特許文献40)。

#### 【0030】

特に対象となるのは、主として内皮細胞で発現する膜貫通受容体PTKである、VEGFR-2である。VEGFによるVEGFR-2の活性化は、腫瘍血管新生を開始するシグナル伝達経路中の重要なステップである。VEGF発現は腫瘍細胞にとって構成性であり、一定の刺激に応答してアップレギュレートもされる。こうした刺激の1つが低酸素症であり、この場合腫瘍および関連宿主組織の両方で、VEGF発現がアップレギュレートされる。VEGFリガンドはVEGFR-2を、その細胞外VEGF結合部位との結合によって活性化する。これはVEGFRの受容体の二量体化およびVEGFR-2の細胞内キナーゼドメインのチロシン残基の自己リン酸化を導く。このキナーゼドメインはATPからチロシン残基にリン酸を転移させる作用をし、それによってVEGFR-2の下流のシグナル性タンパク質との結合部位を供給し、最終的に血管新生の開始を導く(非特許文献41)。

30

40

#### 【0031】

VEGFR-2のキナーゼドメイン結合部位での阻害はチロシン残基のリン酸化をブロックするので、血管新生の開始を中断させるのに役立つ。

#### 【0032】

#### TIE

内皮特異的受容体チロシンキナーゼTIE-2のリガンドの1つ、アンジオポイエチン1(Ang1)は新規血管新生因子である(非特許文献42;非特許文献43;特許文献1;特許文献2;特許文献3;および特許文献4)。頭字語TIEは「IgおよびEGF相同性ドメインを含有するチロシンキナーゼ」を表している。TIEは、血管内皮細胞および初期造血細胞のみで発現する、受容体チロシンキナーゼの1クラスを同定するために

50



使用される。典型的には、T I E 受容体キナーゼはE G F様ドメインおよびイムノグロブリン ( I G ) 様ドメインの存在に特徴があり、これらは細胞外フォールディングユニットで構成されており、鎖内ジスルフィド結合によって安定化されている ( 非特許文献 4 4 ) 。血管発生の初期段階に機能するV E G Fとは違って、A n g 1およびその受容体T I E - 2は血管発生の後期段階、すなわち血管リモデリング ( リモデリングは血管内腔の形成を表す ) および成熟中に機能する ( 非特許文献 4 5 ; 非特許文献 4 6 ; 非特許文献 4 7 ) 。

#### 【 0 0 3 3 】

結論として、T I E - 2の阻害は血管新生によって開始される新しい血管系のリモデリングおよび成熟を混乱させ、それによって血管新生過程を混乱させるのに役立つことが期待される。

#### 【 0 0 3 4 】

##### E p h

受容体チロシンキナーゼ ( R T K ) の最大のサブファミリーである、E p hファミリー、およびそのリガンド ( エフリン ) は、生理的および病理的血管形成過程で重要な役割を持つ。E p h ( 受容体 ) およびエフリン ( リガンド ) の両方は、2つのグループ、AおよびBサブファミリーに分けられる ( E p h N o m e n c l a t u r e C o m m i t t e e , 1 9 9 7 ) 。エフリンリガンドのE p h受容体への結合は細胞 - 細胞相互作用に依存する。エフリンとE p hの相互作用は双方向性シグナル作用によって機能することが最近示された。エフリンのE p h受容体への結合は、E p h受容体の細胞質ドメイン中の特定のチロシン残基の位置でリン酸化を開始する。E p h受容体の結合に应答して、エフリンリガンドもチロシンリン酸化、いわゆる「逆行」シグナル作用を受ける ( 非特許文献 4 8 ; 非特許文献 4 9 ) 。

#### 【 0 0 3 5 】

E p h R T Kおよびそのエフリンリガンドは胚血管発生時に重要な役割を持つ。特異的E p h受容体およびリガンド ( エフリン - B 2を含む ) の混乱は欠陥のあるリモデリング、組織化、および新芽形成を導き、胚の死をもたらす ( 非特許文献 5 0 ; 非特許文献 5 1 ; 非特許文献 5 2 ; 非特許文献 5 3 ) 。E p h / エフリンシステムの統合された発現が胚性血管構造の表現型を決定する : エフリン - B 2は動脈内皮細胞 ( E C ) 上に存在するが、一方E p h B 4は静脈E C上に存在する ( 非特許文献 5 4 ; 非特許文献 5 5 ) 。最近、特異的E p hおよびエフリンが腫瘍成長および血管新生に関わるとされた。

#### 【 0 0 3 6 】

E p hおよびエフリンは多くのヒト腫瘍中で過剰発現することがわかった。特に、E p h B 2の役割が以下で同定された : 小細胞肺癌 ( 非特許文献 5 6 ) 、ヒト神経芽細胞腫 ( 非特許文献 5 7 ) および結腸直腸がん ( 非特許文献 5 8 ) 、そしてE p hおよびエフリン ( E p h B 2を含む ) の高発現レベルが、より悪性および転移性腫瘍と関連性があることがわかった ( 非特許文献 5 9 ) 。

#### 【 0 0 3 7 】

結論として、E p h B 2の阻害は、血管新生を、特に、過剰発現が出現する一定の腫瘍中で混乱させるのに役立つことが期待される。

【非特許文献 1】Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954

【非特許文献 2】Rajagopalan, H. et al., 2002, Nature, Vol. 418, p. 934

【非特許文献 3】Singer, G., et al., 2003, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 95, pp. 484-486

【非特許文献 4】Brose, M., et al., 2002, Cancer Res., Vol. 62, pp. 6997-7000

【非特許文献 5】Cohen, Y., et al., 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 44, pp. 2876-2878

【非特許文献 6】Wan, P., et al., 2004, Cell, Vol. 116, pp. 855-867

【非特許文献 7】Dickson, B., et al., 1993, Nature, Vol. 360, pp. 600-603

【非特許文献 8】Mansour, S.J., et al., 1994, Science, Vol. 265, pp. 966-970

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 9】Cowely, S., et al., 1994, Cell, Vol. 77, pp. 841-852
- 【非特許文献 10】Koch, W., et al., 1991, Nature, Vol. 349, pp. 426-428
- 【非特許文献 11】Bruder, T.T., et al., 1992, Genes and Development, Vol. 6, pp. 545-556
- 【非特許文献 12】Folkman, 1997, EXS, Vol. 79, pp. 1-81
- 【非特許文献 13】Folkman, 1995, Nature Medicine, Vol. 1, pp. 27-31
- 【非特許文献 14】Folkman and Shing, 1992, J. Biol. Chem., Vol. 267, p. 10931
- 【非特許文献 15】Colville-Nash and Scott, 1992, Ann. Rhum. Dis., Vol. 51, p. 91
- 9
- 【非特許文献 16】Brooks et al., 1994, Cell, Vol. 79, p. 1157 10
- 【非特許文献 17】Kahlon et al., 1992, Can. J. Cardiol., Vol. 8, p. 60
- 【非特許文献 18】Folkman, 1992, Cancer Biol., Vol. 3, p. 65
- 【非特許文献 19】Denekamp, 1993, Br. J. Rad., Vol. 66, p. 181
- 【非特許文献 20】Fidler and Ellis, 1994, Cell, Vol. 79, p. 185
- 【非特許文献 21】O'Reilly et al., 1994, Cell, Vol. 79, p. 315
- 【非特許文献 22】Ingber et al., 1990, Nature, Vol. 348, p. 555
- 【非特許文献 23】Friedlander et al., 1995, Science, Vol. 270, p. 1500
- 【非特許文献 24】Peacock et al., 1992, J. Exp. Med., Vol. 175, p. 1135
- 【非特許文献 25】Peacock et al., 1995, Cell. Immun., Vol. 160, p. 178
- 【非特許文献 26】Taraboletti et al., 1995, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 87, p. 2 20
- 93
- 【非特許文献 27】Powers et al., 2000, Endocr. Relat. Cancer, Vol. 7, pp. 165-19
- 7
- 【非特許文献 28】Ozawa et al., 2001, Teratog. Carcinog. Mutagen., Vol. 21, pp. 27-44
- 【非特許文献 29】Lemonnier et al., 2001, J. Bone Miner. Res., Vol. 16, pp. 832-845
- 【非特許文献 30】Meyers et al., 1996, Am. J. Hum. Genet., Vol. 58, pp. 491-498
- 【非特許文献 31】Plomp et al., 1998, Am. J. Med. Genet., Vol. 75, 245-251
- 【非特許文献 32】Yu et al., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., Vol. 97, pp. 1 30
- 4536-14541
- 【非特許文献 33】Powers, C.J., et al., 2000, Endocr. Rel. Cancer, Vol. 7, p. 16
- 5
- 【非特許文献 34】Pinedo, H.M., et al., 2000, The Oncologist, Vol. 5(90001), pp. 1-2
- 【非特許文献 35】Wilks, A.F., 1990, Progress in Growth Factor Research, Vol. 2, pp. 97-111
- 【非特許文献 36】Courtneidge, S.A., 1993, Dev. Suppl., pp. 57-64
- 【非特許文献 37】Cooper, J.A., 1994, Semin. Cell Biol., Vol. 5(6), pp. 377-387
- 【非特許文献 38】Paulson, R.F., 1995, Semin. Immunol., Vol. 7(4), pp. 267-277 40
- 【非特許文献 39】Chan, A.C., 1996, Curr. Opin. Immunol., Vol. 8(3), pp. 394-401
- 【非特許文献 40】Mustonen, T., et al., 1995, J. Cell Biol., Vol. 129, pp. 895-8
- 98
- 【非特許文献 41】McMahon, G., 2000, The Oncologist, Vol. 5(90001), pp. 3-10
- 【非特許文献 42】Davis et al., 1996, Cell, Vol. 87, pp. 1161-1169
- 【非特許文献 43】Partanen et al., 1992, Mol. Cell Biol., Vol. 12, pp. 1698-1707
- 【非特許文献 44】Partanen et al., 1999, Curr. Topics Microbiol. Immunol., Vol. 237, pp. 159-172
- 【非特許文献 45】Yancopoulos et al., 1998, Cell, Vol. 93, pp. 661-664
- 【非特許文献 46】Peters, K. G., 1998, Circ. Res., Vol. 83(3), pp. 342-343 50

- 【非特許文献 4 7】Suri et al., 1996, Cell, Vol. 87, pp. 1171-1180  
 【非特許文献 4 8】Holland, S.J., et al., 1996, Nature, Vol. 383, pp. 722-725  
 【非特許文献 4 9】Bruckner et al., 1997, Science, Vol. 275, pp. 1640-1643  
 【非特許文献 5 0】Wang, H.U., et al., 1998, Cell, Vol. 93, pp. 741-753  
 【非特許文献 5 1】Adams, R.H., et al., 1999, Genes Dev, Vol. 13, pp. 295-306  
 【非特許文献 5 2】Gale and Yancopoulos, 1999, Genes Dev, Vol. 13, pp. 1055-1066  
 【非特許文献 5 3】Helbling, P.M., et al., 2000, Development, Vol. 127, pp. 269-2

78

- 【非特許文献 5 4】Gale and Yancopoulos, 1999, Genes Dev, Vol. 13, pp. 1055-1066  
 【非特許文献 5 5】Shin, D., et al., 2001, Dev Biol, Vol. 230, pp. 139-150  
 【非特許文献 5 6】Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, pp. 455-460  
 【非特許文献 5 7】Tang, X.X., et al., 1999, Clin Cancer Res, Vol. 5, pp. 1491-14

96

- 【非特許文献 5 8】Liu, W., et al., 2004, Brit. J. Canc., Vol. 90, pp. 1620-1626  
 【非特許文献 5 9】Nakamoto, M. and Bergemann, A.D., 2002, Microsc. Res Tech, Vol. 59, pp. 58-67

- 【特許文献 1】米国特許第 5 , 5 2 1 , 0 7 3 号明細書  
 【特許文献 2】米国特許第 5 , 8 7 9 , 6 7 2 号明細書  
 【特許文献 3】米国特許第 5 , 8 7 7 , 0 2 0 号明細書  
 【特許文献 4】米国特許第 6 , 0 3 0 , 8 3 1 号明細書

10

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0038】

本発明者らは、例えば、R A F（例えば、B - R A F）活性を阻害し、かつ／または、例えば、増殖性病態、がん、その他の治療に有用な、化合物を発見した。

【0039】

例えば、増殖性病態（例えば、がん）のための、以下の利便性の 1 以上を提供する、さらに別の、そしてさらに良い治療法に対する必要性が認識されている：

- (a) 活性の改善；
- (b) 効力の改善；
- (c) 特異性の改善；
- (d) 毒性（例えば、細胞毒性）の低下；
- (e) その他の療法（例えば、化学療法剤）の活性の補完；
- (f) 望ましくない副作用の強度の低下；
- (g) 望ましくない副作用の減少；
- (h) 投与方法（例えば、経路、時間、コンプライアンス）の簡潔化；
- (i) 必要な投与量の低下；
- (j) 必要な投与頻度の低下；
- (k) 合成、精製、取り扱い、保存、その他の容易性の向上；
- (l) 合成、精製、取り扱い、保存、その他のコストの低減。

30

40

【0040】

このように、本発明の目的の 1 つは、上記の利便性の 1 以上をもたらす活性化合物の提供である。

【課題を解決するための手段】

【0041】

本発明の 1 態様は、本明細書に記載する活性化合物、特定すると、一定のイミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オンおよびオキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オン化合物ならびにその類似体に関する。

【0042】

本発明の別の態様は、本明細書に記載する活性化合物と医薬として許容される担体また

50

は希釈剤を含む、組成物（例えば、医薬組成物）に関する。

【0043】

本発明の別の態様は、細胞内のRAF（例えば、B-RAF）活性を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、その細胞と有効量の本明細書に記載する活性化合物を接触させることを含む方法に関する。

【0044】

本発明の別の態様は、細胞内のFGFR、Tie、VEGFRおよび/またはEph活性などの受容体チロシンキナーゼ（RTK）活性、例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2および/またはEphB2活性を*in vitro*または*in vivo*で阻害する方法であって、その細胞と有効量の本明細書に記載する活性化合物を接触させることを含む方法に関する。

10

【0045】

本発明の別の態様は、*in vitro*または*in vivo*で細胞増殖（例えば、細胞の増殖）をレギュレート（例えば、阻害）するか、細胞周期の進行を阻害するか、アポトーシスを推進するか、またはこれらの1以上を組み合わせた方法であって、細胞群（またはその細胞）と有効量の本明細書に記載する活性化合物を接触させることを含む方法に関する。

【0046】

本発明の別の態様は、治療が必要な対象体に、治療上有効な量の、好ましくは医薬組成物の形態の、本明細書に記載する活性化合物を投与することを含む、治療方法に関する。

20

【0047】

本発明の別の態様は、薬物療法によるヒトまたは動物体の治療方法で使用するための、本明細書に記載する活性化合物に関する。

【0048】

本発明の別の態様は、治療での使用のための医薬の製造における、本明細書に記載する活性化合物の使用に関する。

【0049】

一実施形態において、治療とは、RAF（例えば、B-RAF）のアップレギュレーションおよび/または活性化に特徴があり、かつ/あるいはRAF（例えば、B-RAF）の阻害によって改善される、疾病または病態（例えば、がん）の治療である。

30

【0050】

一実施形態において、治療とは、受容体チロシンキナーゼ（RTK）のアップレギュレーションおよび/または活性化に特徴があり、かつ/あるいは受容体チロシンキナーゼ（RTK）の阻害によって改善される、疾病または病態（例えば、がん）の治療である。RTKの例として、FGFR、Tie、VEGFRおよび/またはEph、例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2および/またはEphB2が含まれる。

【0051】

一実施形態において、治療とは、不適切、過剰、かつ/または望ましくない血管新生に特徴がある、疾病または病態の治療である。

40

【0052】

一実施形態において、治療とは、増殖性病態、例えば、がんの治療である。

【0053】

本発明の別の態様は、（a）好ましくは好適な容器中の、かつ/または好適に包装した医薬組成物として提供する、本明細書に記載する活性化合物；および（b）例えば、その活性化合物の投与方法の指示を書いた使用説明書、を含むキットに関する。

【0054】

本発明の別の態様は、本明細書に記載する合成方法、または本明細書に記載する合成方法を含む方法によって取得可能な化合物に関する。

【0055】

50

本発明の別の態様は、本明細書に記載する合成方法、または本明細書に記載する合成方法を含む方法によって取得された化合物に関する。

【 0 0 5 6 】

本発明の別の態様は、本明細書に記載する合成方法中での使用に好適な、本明細書に記載する新規中間体に関する。

【 0 0 5 7 】

本発明の別の態様は、本明細書に記載する合成方法中での、本明細書に記載するこうした新規中間体の使用に関する。

【 0 0 5 8 】

当業者には理解されるように、本発明の 1 態様の様相および好ましい実施形態は本発明の別の態様にも関わるものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 5 9 】

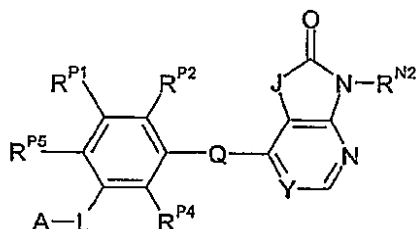
本発明の 1 態様は、「イミダゾ[ 4 , 5 - b ]ピリジン - 2 - オンおよびオキサゾロ[ 4 , 5 - b ]ピリジン - 2 - オン化合物ならびにその類似体」として記載することができる化合物、そしてこれらの驚くべき予期しない R A F (例えば、B - R A F) 阻害性、抗増殖性、および抗がん特性に関わるものである。

【 0 0 6 0 】

化合物

本発明の 1 態様は、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物に関する：

【化 1】



30

【 0 0 6 1 】

式中、

J は独立して - O - または - N R<sup>N 1</sup> - ；

R<sup>N 1</sup> は、存在するならば独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>6</sub> カルボアリール；

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロアリール；および

C<sub>5</sub> - 6 ヘテロ環式；

かつ、独立して非置換または置換；

R<sup>N 2</sup> は、独立して - H または以下から選択される基であって：

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - 5 アルキル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルケニル、

脂肪族 C<sub>2</sub> - 5 アルキニル、

飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル、

C<sub>3</sub> - 6 シクロアルケニル；

C<sub>6</sub> カルボアリール；

40

50

$C_{5-6}$  ヘテロアリアル ; および

$C_{5-6}$  ヘテロ環式 ;

かつ、独立して非置換または置換 ;

Y は独立して  $-CH =$  または  $-N =$  ;

Q は独立して  $-(CH_2)_j - M - (CH_2)_k -$  であって、ここで :

j は独立して 0、1 または 2 ;

k は独立して 0、1、または 2 ;

j + k は 0、1、または 2 ;

M は独立して  $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-NH -$ 、 $-NMe -$ 、または  $-CH_2 -$  ;

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して  $-H$  または以下 :

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル、

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル、

$C_{3-6}$  シクロアルケニル ;

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル ;

$-C(=O)OR^1$ 、

ここで  $R^1$  は  $-H$ 、 $C_{5-12}$  アリール  $-C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ;

$-OR^2$  および  $-SR^2$ 、

ここで  $R^2$  は  $-H$ 、 $C_{5-12}$  アリール  $-C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ;

$-C(=O)NR^3R^4$ 、

ここで  $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して  $-H$  ; または  $C_{5-12}$  アリール  $-C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル ; あるいは  $R^3$  と  $R^4$  が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している ;

$-NR^5R^6$ 、

ここで  $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して  $-H$  ; または  $C_{5-12}$  アリール  $-C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル ; あるいは  $R^5$  と  $R^6$  が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している ;

$-NR^7C(=O)R^8$ 、

ここで :

$R^7$  は  $-H$  または  $C_{1-3}$  アルキル ;

$R^8$  は  $C_{5-12}$  アリール  $-C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル ;

$-S(=O)R^9$  または  $-S(=O)_2R^9$ 、

ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、または  $C_{5-12}$  アリール  $-C_{1-7}$  アルキル ;

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または  $-I$  ;

$-CN$  ; から選択される基であり、

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール  $-C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルは独立して非置換または置換であり ;

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって  $-CH = CH - CH = CH -$  でもよい ;

$R^{P5}$  は独立して  $-H$  または以下 :

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル、

10

20

30

40

50

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル、  
 飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル、  
 $C_{3-6}$  シクロアルケニル；  
 脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；  
 -  $C(=O)OR^1$ 、  
 ここで  $R^1$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール  
 、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；  
 -  $OR^2$  および -  $SR^2$ 、  
 ここで  $R^2$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール  
 、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；  
 -  $C(=O)NH_2$ 、-  $C(=O)NHMe$ 、-  $C(=O)NH Et$ 、-  $C(=O)$   
 $NMe_2$ 、  
 -  $C(=O)$  モルホリノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ、-  $C(=O)$  ピペリジノ (pipe  
 rizino)；  
 -  $NH_2$ 、-  $NHMe$ 、-  $NMe_2$ 、-  $NH Et$ 、-  $NEt_2$ 、  
 モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ；  
 -  $NHC(=O)Me$ 、-  $NMeC(=O)Me$ 、-  $NHC(=O)Et$ 、-  $NMe$   
 $C(=O)Et$ ；  
 -  $S(=O)R^9$  または -  $S(=O)_2R^9$ 、  
 ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、または  $C_{5-12}$  アリール  
 -  $C_{1-7}$  アルキル；  
 - F、- Cl、- Br、または - I；  
 - CN；から選択される基であり、  
 これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シ  
 クロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C$   
 $_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独  
 立して非置換または置換であり；  
 そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P5}$  が一緒になって -  $CH=CH-CH=CH-$  でもよい；  
 L は独立して：  
 一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；  
 ここで：  
 各リンカー部分は独立して -  $CH_2-$ 、-  $NR^N-$ 、-  $C(=X)-$ 、または -  $S$   
 $(=O)_2-$  であり；  
 1 個のリンカー部分が -  $NR^N-$  であるか、  
 または 2 個のリンカー部分が -  $NR^N-$  であり；  
 あるいは：1 個のリンカー部分が -  $C(=X)-$  で、かついずれのリンカー部分  
 も -  $S(=O)_2-$  でないか、  
 または 1 個のリンカー部分が -  $S(=O)_2-$  で、かついずれのリンカー部分も  
 -  $C(=X)-$  でない、のいずれか；  
 隣接する 2 個のリンカー部分が -  $NR^N-$  ではない；  
 X は独立して = O または = S；  
 各  $R^N$  は独立して - H、飽和脂肪族  $C_{1-3}$  アルキル、または脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニ  
 ル；  
 A は独立して：  
 $C_{6-14}$  カルボアリール、  
 $C_{5-14}$  ヘテロアリール、  
 $C_{3-12}$  炭素環式、  
 $C_{3-12}$  ヘテロ環式；  
 かつ独立して非置換または置換である。

この化合物を便宜的に「メタ」と記載することができる。これは基 - Q - と A - L - の相対的配向性によるものである。比較のため、例えば、国際公開第 2006/043090 号パンフレット(2006 年 4 月 27 日公開)を参照されたい。

【0063】

基 Y

基 Y は独立して - CH = または - N = である。

一実施形態において、Y は独立して - CH = である。

一実施形態において、Y は独立して - N = である。

【0064】

基 J

基 J は独立して - O - または - NR<sup>N1</sup> - である。

一実施形態において、J は独立して - O - である。

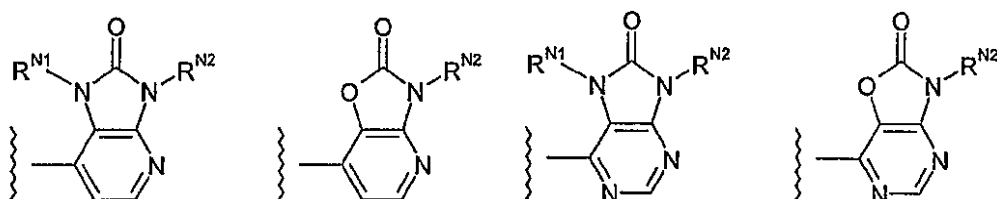
一実施形態において、J は独立して - NR<sup>N1</sup> - である。

【0065】

二環式アリール - オン基

一実施形態において、二環式アリール - オン基は以下から選択される：

【化 2】

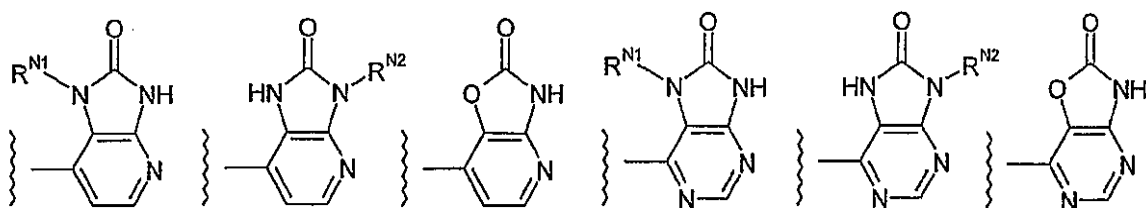


20

【0066】

例えば：

【化 3】

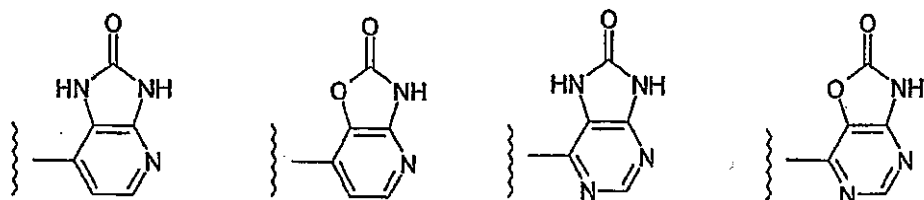


30

【0067】

例えば：

【化 4】

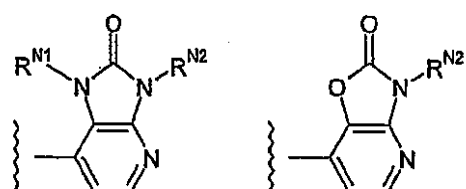


40

【0068】

一実施形態において、二環式アリール - オン基は以下から選択される：

【化 5】



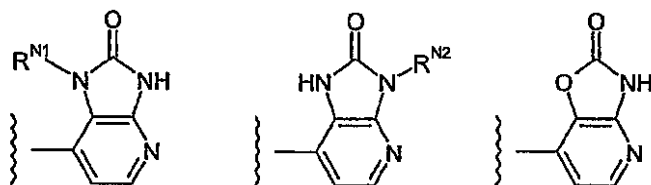
50



【 0 0 6 9 】

例えば：

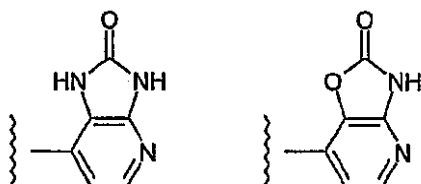
【 化 6 】



【 0 0 7 0 】

例えば：

【 化 7 】



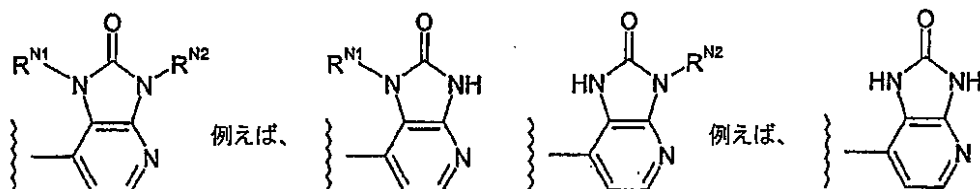
10

【 0 0 7 1 】

一実施形態において、二環式アリール - オン基 (「 1 - ( 場合によって置換された ) - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル」基 ) は以下である：

20

【 化 8 】

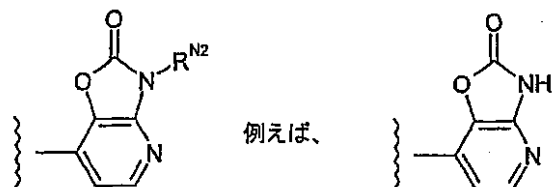


【 0 0 7 2 】

一実施形態において、二環式アリール - オン基 (「 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - オキサゾロ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル」基 ) は以下である：

30

【 化 9 】



【 0 0 7 3 】

基  $R^{N1}$ 

40

基  $R^{N1}$  は、存在するならば独立して - H または以下から選択される基である：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

( 例えば、 - Me、 - Et、 - nPr、 - iPr、 - nBu、 - iBu、 - sBu、 - tBu )

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル；

( 例えば、 - CH = CH<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub> - CH = CH<sub>2</sub> )

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル；

( 例えば、 - C ≡ CH、 - CH<sub>2</sub> - C ≡ CH )

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

50

(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)

C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルケニル ;

(例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル)

C<sub>6</sub> カルボアリール ;

(例えば、フェニル)

C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアリール ;

(例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾール)

C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロ環式 ;

(例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル)

かつ、独立して非置換または置換されている。

#### 【0074】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して - H または以下から選択される基である :

脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル ;

(例えば、- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu)

脂肪族 C<sub>2</sub> - C<sub>5</sub> アルケニル ;

(例えば、- CH=CH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)

かつ、独立して非置換または置換されている。

#### 【0075】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して - H または脂肪族飽和 C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルである。

#### 【0076】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して - H または - Me である。

#### 【0077】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して - Me である。

#### 【0078】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して - H である。

#### 【0079】

基 R<sup>N1</sup> 上の置換基

基 R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して非置換または置換されている。

#### 【0080】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して非置換である。

#### 【0081】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して置換されている。

#### 【0082】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>は存在するならば、独立して非置換であるか、または1以上(例えば、1、2、もしくは3)の置換基で置換されている。

#### 【0083】

一実施形態において、R<sup>N1</sup>上の置換基は存在するならば、下記の見出し「基 A 上の置換基」として記載する置換基から選択される。

#### 【0084】

一実施形態において、置換基は下記の見出し「基 A 上の置換基」として記載するような、以下から選択される : (3) アミドまたはチオアミド ; (4) アシル ; (8) ヒドロキシ ; (9) エーテル ; (14) アミノ ; (18) スルホニル ; (22) C<sub>5</sub> - C<sub>20</sub> アリール ; (23) C<sub>3</sub> - C<sub>20</sub> ヘテロシクリル。

10

20

30

40

50

## 【0085】

例えば、一実施形態において、置換基は以下から選択される：

(3) - (C=O)NH<sub>2</sub>、- (C=O)NMe<sub>2</sub>、- (C=O)NEt<sub>2</sub>、- (C=O)N(iPr)<sub>2</sub>、- (C=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>；

- (C=O)-モルホリノ、- (C=O)NHPh、- (C=O)NHCH<sub>2</sub>Ph；

(4) - C(=O)H、- (C=O)Me、- (C=O)Et、- (C=O)(tBu)、  
- (C=O)-cHex、- (C=O)Ph；- (C=O)CH<sub>2</sub>Ph；

(8) - OH；

(9) - OMe、- OEt、- O(iPr)、- O(tBu)、- OPh、- OCH<sub>2</sub>Ph；

- OCF<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt；

- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>；

- OPh-Me、- OPh-OH、- OPh-OMe、- OPh-F、- OPh-Cl、  
- OPh-Br、- OPh-I；

(14) - NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NHEt、- NH(iPr)、- NMe<sub>2</sub>、- NEt<sub>2</sub>、  
- N(iPr)<sub>2</sub>、- N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>；

- NHPh、- NHCH<sub>2</sub>Ph；ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ；

(18) - SO<sub>2</sub>Me、- SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>Et、- SO<sub>2</sub>Ph、- SO<sub>2</sub>PhMe、  
- SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph；

(22) - Ph、- Ph-Me、- Ph-OH、- Ph-OMe、- Ph-NH<sub>2</sub>、- Ph-F、  
- Ph-Cl、- Ph-Br、- Ph-I；

ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル；フラニル、チオフェニル、  
ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル；

(23) ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、  
アゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、アゼチジニル。

## 【0086】

一実施形態において、置換基は独立して（場合によってさらに）下記の見出し「基A上の置換基」で定義するものから選択される。

## 【0087】

一実施形態において、置換基は独立して（場合によってさらに）見出し「いくつかの好ましい実施形態」で例示する置換基から選択される。

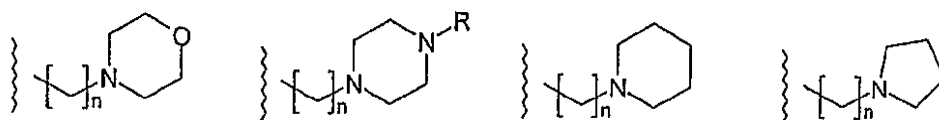
## 【0088】

R<sup>N1</sup>基のその他の例として - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - Rが含まれる。ここでnは独立して1、2、または3、そしてRは独立して - HまたはR<sup>N1</sup>上の置換基であり、これらを以下に記載する。

## 【0089】

(14) アミノで置換されたR<sup>N1</sup>基（ここでR<sup>N1</sup>は - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - 、nは独立して1、2、または3）のその他の例として以下が含まれる（ここでRは例えば独立して - HまたはC<sub>1-3</sub>アルキル）：

## 【化10】



## 【0090】

(23) C<sub>3-20</sub>ヘテロシクリルで置換されたR<sup>N1</sup>基（ここでR<sup>N1</sup>は - (CH<sub>2</sub>

10

20

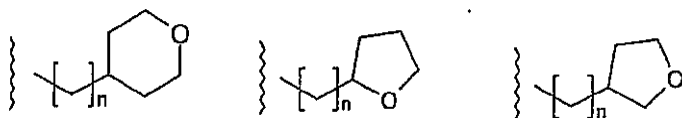
30

40

50

)  $n$  -、 $n$  は独立して 1、2、または 3 ) のその他の例として以下が含まれる :

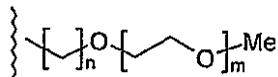
【化 1 1】



【0091】

(9) エーテルで置換された  $R^{N1}$  基 (ここで  $R^{N1}$  は  $-(CH_2)_n-$ 、 $n$  は独立して 1、2、または 3 ) のその他の例として以下が含まれる (ここで  $m$  は独立して 0、1、2、または 3 ) :

【化 1 2】



【0092】

基  $R^{N2}$

基  $R^{N2}$  は独立して  $R^{N1}$  についての定義の通りである。

【0093】

例えば :

一実施形態において、 $R^{N2}$  は独立して  $-H$  または脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキルである

10

20

【0094】

一実施形態において、 $R^{N2}$  は独立して  $-H$  または  $-Me$  である。

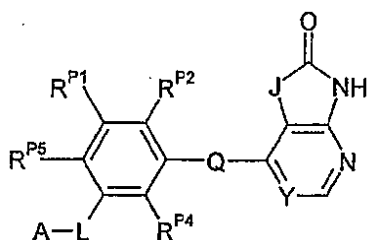
【0095】

一実施形態において、 $R^{N2}$  は独立して  $-Me$  である。

【0096】

一実施形態において、 $R^{N2}$  は独立して  $-H$ 、例えば、以下の場合である :

【化 1 3】



30

【0097】

基 Q

基 Q は独立して  $-(CH_2)_j-M-(CH_2)_k-$ 、ここで :

$j$  は独立して 0、1 または 2 ;

$k$  は独立して 0、1、または 2 ;

$j+k$  は 0、1、または 2 ;そして

M は独立して  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-NMe-$ 、または  $-CH_2-$ 。

40

【0098】

一実施形態において、M は独立して  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または  $-NMe-$  である。

【0099】

一実施形態において、M は独立して  $-O-$  または  $-S-$  である。

【0100】

一実施形態において、M は独立して  $-O-$  である。

【0101】

50

－実施形態において、Mは独立して - S - である。

【0102】

－実施形態において、jは独立して0または1である。

【0103】

－実施形態において、jは独立して0である。

【0104】

－実施形態において、kは独立して0または1である。

【0105】

－実施形態において、kは独立して0である。

【0106】

－実施形態において、j + kは独立して0、1、または2である。

10

【0107】

－実施形態において、j + kは独立して0または1である。

【0108】

－実施形態において、j + kは独立して0である。

【0109】

－実施形態において、j + kは独立して1である。

【0110】

－実施形態において、j + kは独立して2である。

20

【0111】

－実施形態において、jは0、かつkは0である。

【0112】

－実施形態において、Qは独立して - O - である。

【0113】

－実施形態において、Qは独立して - S - である。

【0114】

基  $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および  $R^{P4}$

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H または以下から選択される基である：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

30

(例えば、- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu)

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル；

(例えば、- CH=CH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>)

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル；

(例えば、- C≡CH、- CH<sub>2</sub>-C≡CH)

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

(例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル)

40

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

(例えば、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)

- C(=O)OR<sup>1</sup>、

ここでR<sup>1</sup>は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

(例えば、- C(=O)OH、- C(=O)OMe、- C(=O)OEt)

- OR<sup>2</sup> および - SR<sup>2</sup>、

ここでR<sup>2</sup>は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

50

(例えば、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ ； $-SH$ 、 $-SMe$ 、 $-SEt$ )

$-C(=O)NR^3R^4$ 、

ここで $R^3$ および $R^4$ はそれぞれ独立して $-H$ ；または $C_{5-12}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{5-12}$ アリール、 $C_{3-12}$ ヘテロシクリル、もしくは $C_{1-7}$ アルキル；あるいは $R^3$ と $R^4$ が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって3～7環原子を持つ環を形成している；

(例えば、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHMe$ 、 $-C(=O)NHEt$ 、 $-C(=O)NMe_2$ 、 $-C(=O)$ モルホリノ、 $-C(=O)$ ピペリジノ、 $-C(=O)$ ピペリジノ(piperizino))

$-NR^5R^6$ 、

ここで $R^5$ および $R^6$ はそれぞれ独立して $-H$ ；または $C_{5-12}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{5-12}$ アリール、 $C_{3-12}$ ヘテロシクリル、もしくは $C_{1-7}$ アルキル；あるいは $R^5$ と $R^6$ が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって3～7環原子を持つ環を形成している；

(例えば、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-NEt_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ)

$-NR^7C(=O)R^8$ 、

ここで：

$R^7$ は $-H$ または $C_{1-3}$ アルキル；

$R^8$ は $C_{5-12}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{5-12}$ アリール、 $C_{3-12}$ ヘテロシクリル、または $C_{1-7}$ アルキル；

(例えば、 $-NHC(=O)Me$ 、 $-NMeC(=O)Me$ 、 $-NHC(=O)Et$ 、 $-NMeC(=O)Et$ )

$-S(=O)R^9$ または $-S(=O)_2R^9$ 、

ここで $R^9$ は $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{5-12}$ アリール、または $C_{5-12}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル；

(例えば、 $-S(=O)Me$ 、 $-S(=O)_2Me$ 、 $-S(=O)_2Et$ 、 $-S(=O)_2Et$ )

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ ；

$-CN$ ；

これらの $C_{1-5}$ アルキル、 $C_{2-5}$ アルケニル、 $C_{2-5}$ アルキニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルケニル、 $C_{5-12}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル、 $C_{5-12}$ アリール、 $C_{3-12}$ ヘテロシクリル、および $C_{1-7}$ アルキルはそれぞれ独立して非置換または置換であり；

そしてさらに $R^{P1}$ と $R^{P2}$ が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ でもよい。

#### 【0115】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および $R^{P4}$ はそれぞれ独立して $-H$ または以下から選択される基である：

脂肪族飽和 $C_{1-5}$ アルキル；

(例えば、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 、 $-tBu$ )

脂肪族 $C_{2-5}$ アルケニル；

(例えば、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ )

脂肪族 $C_{2-5}$ アルキニル；

(例えば、 $-C\equiv CH$ 、 $-CH_2-C\equiv CH$ )

飽和 $C_{3-6}$ シクロアルキル；

(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)

$C_{3-6}$ シクロアルケニル；

(例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル)

10

20

30

40

50

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

(例えば、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ )

$-C(=O)OR^1$ 、

ここで  $R^1$  は  $-H$ 、 $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

(例えば、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 $-C(=O)OEt$ )

$-OR^2$ 、

ここで  $R^2$  は  $-H$ 、 $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

(例えば、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ )

$-SR^2$ 、

ここで  $R^2$  は  $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

(例えば、 $-SMe$ 、 $-SEt$ )

$-C(=O)NR^3R^4$ 、

ここで  $R^3$  および  $R^4$  はそれぞれ独立して  $-H$ ；または  $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル；あるいは  $R^3$  と  $R^4$  が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している；

(例えば、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHMe$ 、 $-C(=O)NHEt$ 、 $-C(=O)NMe_2$ 、 $-C(=O)$  モルホリノ、 $-C(=O)$  ピペリジノ、 $-C(=O)$  ピペリジノ (piperizino))

$-NR^5R^6$ 、

ここで  $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ独立して  $-H$ ；または  $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $C_{1-7}$  アルキル；あるいは  $R^5$  と  $R^6$  が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している；

(例えば、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-NEt_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ)

$-NR^7C(=O)R^8$ 、

ここで：

$R^7$  は  $-H$  または  $C_{1-3}$  アルキル；

$R^8$  は  $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

(例えば、 $-NHC(=O)Me$ 、 $-NMeC(=O)Me$ 、 $-NHC(=O)Et$ 、 $-NMeC(=O)Et$ )

$-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または  $-I$ ；

$-CN$ ；

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルはそれぞれ独立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  でもよい。

#### 【0116】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して  $-H$  または以下から選択される基である：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

(例えば、 $-Me$ 、 $-Et$ 、 $-nPr$ 、 $-iPr$ 、 $-nBu$ 、 $-iBu$ 、 $-sBu$ 、 $-tBu$ )

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル；

10

20

30

40

50

(例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ )

脂肪族  $\text{C}_{2-5}$  アルキニル；

(例えば、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ )

飽和  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル；

(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)

$\text{C}_{3-6}$  シクロアルケニル；

(例えば、シクロプロベニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル)

脂肪族飽和  $\text{C}_{1-5}$  ハロアルキル；

(例えば、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ )

$-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^1$ 、

ここで  $\text{R}^1$  は  $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{5-12}$  アリール- $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $\text{C}_{1-7}$  アルキル；

(例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ )

$-\text{OR}^2$ 、

ここで  $\text{R}^2$  は  $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{5-12}$  アリール- $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $\text{C}_{1-7}$  アルキル；

(例えば、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OEt}$ )

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、

ここで  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  はそれぞれ独立して  $-\text{H}$ ；または  $\text{C}_{5-12}$  アリール- $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $\text{C}_{1-7}$  アルキル；あるいは  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  が、これらが結合する窒素原子と一緒になって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している；

(例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHMe}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHEt}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$  モルホリノ、 $-\text{C}(=\text{O})$  ピペリジノ、 $-\text{C}(=\text{O})$  ピペリジノ (piperizino))

$-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、

ここで  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  はそれぞれ独立して  $-\text{H}$ ；または  $\text{C}_{5-12}$  アリール- $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、もしくは  $\text{C}_{1-7}$  アルキル；あるいは  $\text{R}^5$  と  $\text{R}^6$  が、これらが結合する窒素原子と一緒になって 3 ~ 7 環原子を持つ環を形成している；

(例えば、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHMe}$ 、 $-\text{NMe}_2$ 、 $-\text{NHEt}$ 、 $-\text{NEt}_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ)

$-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、

ここで：

$\text{R}^7$  は  $-\text{H}$  または  $\text{C}_{1-3}$  アルキル；

$\text{R}^8$  は  $\text{C}_{5-12}$  アリール- $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $\text{C}_{1-7}$  アルキル；

(例えば、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$ 、 $-\text{NMeC}(=\text{O})\text{Et}$ )

$-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または  $-\text{I}$ ；

$-\text{CN}$ ；

これらの  $\text{C}_{1-5}$  アルキル、 $\text{C}_{2-5}$  アルケニル、 $\text{C}_{2-5}$  アルキニル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{3-6}$  シクロアルケニル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール- $\text{C}_{1-7}$  アルキル、 $\text{C}_{5-12}$  アリール、 $\text{C}_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $\text{C}_{1-7}$  アルキルはそれぞれ独立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $\text{R}^{\text{P}1}$  と  $\text{R}^{\text{P}2}$  が一緒になって  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  でもよい。

【0117】

$\text{R}^{\text{P}1}$ 、 $\text{R}^{\text{P}2}$ 、および  $\text{R}^{\text{P}4}$  上の任意の置換基の例として、上記の見出し「基  $\text{R}^{\text{N}1}$  上の置換基」、および / または以下の見出し「基 A 上の置換基」として記載したものが含

10

20

30

40

50

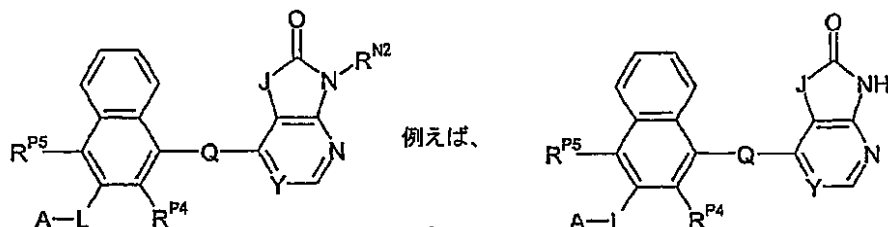


まれる。

【0118】

$R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  である場合、これらが結合している原子と一緒に、中核フェニレン環と縮合したベンゼン環を形成し、ともにナフチル基を形成している。こうして、一実施形態において、化合物は、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N-オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される：

【化14】



10

【0119】

一実施形態において、 $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  であって、 $R^{P5}$  と  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して本明細書で定義する通りである。

【0120】

一実施形態において、 $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  であって、 $R^{P5}$  と  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して  $-H$  である。

20

【0121】

一実施形態において、 $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって  $-CH=CH-CH=CH-$  である選択肢は除外される。

【0122】

基  $R^{P5}$

一実施形態において、 $R^{P5}$  は独立して  $-H$  または以下から選択される基である：

$R^{P5}$  は独立して  $-H$  または以下から選択される基である：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル、

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル、

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル、

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

$-C(=O)OR^1$ 、

ここで  $R^1$  は  $-H$ 、 $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

$-OR^2$  および  $-SR^2$ 、

ここで  $R^2$  は  $-H$ 、 $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

$-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHMe$ 、 $-C(=O)NHEt$ 、 $-C(=O)NMe_2$ 、 $-C(=O)$  モルホリノ、 $-C(=O)$  ピペリジノ、 $-C(=O)$  ピペリジノ (piperizino)；

$-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-NEt_2$ 、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ；

$-NHC(=O)Me$ 、 $-NMeC(=O)Me$ 、 $-NHC(=O)Et$ 、 $-NMeC(=O)Et$ ；

$-S(=O)R^9$  または  $-S(=O)_2R^9$ 、

ここで  $R^9$  は  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、または  $C_{5-12}$  アリール- $C_{1-7}$  アルキル；

30

40

50

- F、- Cl、- Br、または - I ;
- CN ;

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルのそれぞれは独立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P5}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH - でもよい。

#### 【0123】

一実施形態において、 $R^{P5}$  は独立して - H または以下から選択される基である：

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  アルキル；

(例えば、- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu)

脂肪族  $C_{2-5}$  アルケニル；

(例えば、- CH = CH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub> - CH = CH<sub>2</sub>)

脂肪族  $C_{2-5}$  アルキニル；

(例えば、- C≡CH、- CH<sub>2</sub> - C≡CH)

飽和  $C_{3-6}$  シクロアルキル；

(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)

$C_{3-6}$  シクロアルケニル；

(例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル)

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル；

(例えば、- CF<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)

- C(=O)OR<sup>1</sup>、

ここで  $R^1$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

(例えば、- C(=O)OH、- C(=O)OMe、- C(=O)OEt)

- OR<sup>2</sup>、

ここで  $R^2$  は - H、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、または  $C_{1-7}$  アルキル；

(例えば、- OH、- OMe、- OEt)

- C(=O)NH<sub>2</sub>、- C(=O)NHMe、- C(=O)NHEt、- C(=O)NMe<sub>2</sub>、- C(=O)モルホリノ、- C(=O)ピペリジノ、- C(=O)ピペリジノ (piperizino)；

- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NMe<sub>2</sub>、- NHEt、- NEt<sub>2</sub>、モルホリノ、ピペリジノ、ピペラジノ；

- NHC(=O)Me、- NMeC(=O)Me、- NHC(=O)Et、- NMeC(=O)Et；

- F、- Cl、- Br、または - I；

- CN；

これらの  $C_{1-5}$  アルキル、 $C_{2-5}$  アルケニル、 $C_{2-5}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルケニル、 $C_{5-12}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{5-12}$  アリール、 $C_{3-12}$  ヘテロシクリル、および  $C_{1-7}$  アルキルはそれぞれ独立して非置換または置換であり；

そしてさらに  $R^{P1}$  と  $R^{P2}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH - でもよい。

#### 【0124】

$R^{P5}$  上の任意の置換基の例として、上記の見出し「基  $R^{N1}$  上の置換基」、および / または以下の見出し「基 A 上の置換基」として記載したものが含まれる。

#### 【0125】

$R^{P1}$  と  $R^{P5}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH - である場合、これらが結合

10

20

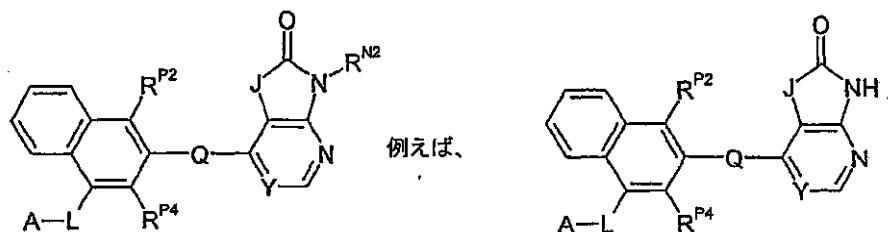
30

40

50

している原子と一緒にあって、中核フェニレン環と縮合したベンゼン環を形成し、ともにナフチル基を形成している。こうして、一実施形態において、化合物は、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される：

【化 15】



10

【0126】

一実施形態において、 $R^{P1}$ と $R^{P5}$ が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ であって、 $R^{P2}$ と $R^{P4}$ がそれぞれ独立して本明細書で定義する通りである。

【0127】

一実施形態において、 $R^{P1}$ と $R^{P5}$ が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ であって、 $R^{P2}$ と $R^{P4}$ がそれぞれ独立して $-H$ である。

【0128】

一実施形態において、 $R^{P1}$ と $R^{P5}$ が一緒になって $-CH=CH-CH=CH-$ である選択肢は除外される。

20

【0129】

基  $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して  $-H$  または以下から選択される基である：

- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu；
- $CH=CH_2$ 、-  $CH_2-CH=CH_2$ ；
- $C(CH_3)_2$ 、-  $CH_2-C(CH_3)_2$ ；
- シクロプロピル、シクロブチル；
- シクロプロペニル、シクロブテニル；
- $CF_3$ 、-  $CH_2CF_3$ 、-  $CF_2CF_3$ ；
- $S(=O)Me$ 、-  $S(=O)_2Me$ 、-  $S(=O)_2Et$ 、-  $S(=O)_2Et$ ；
- F、- Cl、- Br、または - I；
- CN；および
- $SR^2$ 、ここで  $R^2$  は脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキルである。

30

【0130】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して  $-H$  または以下から選択される基である：

- Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu；
- $CH=CH_2$ 、-  $CH_2-CH=CH_2$ ；
- $C(CH_3)_2$ 、-  $CH_2-C(CH_3)_2$ ；
- シクロプロピル、シクロブチル；
- シクロプロペニル、シクロブテニル；
- $CF_3$ 、-  $CH_2CF_3$ 、-  $CF_2CF_3$ ；
- F、- Cl、- Br、または - I；および
- CN。

40

【0131】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して  $-H$  または以下から選択される基である：

50

脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニル、

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル、

-  $S(=O)R^9$  および -  $S(=O)_2R^9$ 、ここで  $R^9$  は脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル；

- F、- Cl、ならびに

-  $SR^2$ 、ここで  $R^2$  は脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル。

【0132】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H または以下から選択される基である：

脂肪族飽和  $C_{1-3}$  アルキル、

脂肪族  $C_{2-3}$  アルケニル、

脂肪族飽和  $C_{1-5}$  ハロアルキル、および

- F、- Cl。

【0133】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H または以下から選択される基である：

- Me、- Et、- nPr、- iPr；

-  $CH=CH_2$ 、-  $CH_2-CH=CH_2$ ；

-  $CF_3$ ；

-  $S(=O)Me$ 、-  $S(=O)_2Me$ ；

- F、- Cl；および

- SMe、SEt。

【0134】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H または以下から選択される基である：

- Me、- Et、- nPr、- iPr；

-  $CH=CH_2$ 、-  $CH_2-CH=CH_2$ ；

-  $CF_3$ ；および

- F、- Cl。

【0135】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H、- Me、-  $CF_3$ 、-  $S(=O)Me$ 、-  $S(=O)_2Me$ 、- F、- Cl、または - SMe である。

【0136】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H、- Me、-  $CF_3$ 、- F、または - Cl である。

【0137】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P2}$  はそれぞれ独立して上記定義の通りであり、そして  $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H である。

【0138】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P2}$  はそれぞれ独立して上記定義の通りであるが、- H 以外であり、そして  $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H である。

【0139】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P5}$  はそれぞれ独立して上記定義の通りであり、そして  $R^{P2}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H である。

【0140】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P5}$  はそれぞれ独立して上記定義の通りであるが、- H 以外であり、そして  $R^{P2}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H である。

【0141】

10

20

30

40

50

一実施形態において、 $R^{P2}$  および  $R^{P5}$  はそれぞれ独立して上記定義の通りであり、そして  $R^{P1}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H である。

【0142】

一実施形態において、 $R^{P2}$  および  $R^{P5}$  はそれぞれ独立して上記定義の通りであるが、- H 以外であり、そして  $R^{P1}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H である。

【0143】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  の中の3個のみが独立して上記定義の通りであるが、- H 以外であり、そして残りの1つは独立して - H である。

【0144】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  の中の1個のみが独立して上記定義の通りであるが、- H 以外であり、そして残りのそれぞれは独立して - H である。

10

【0145】

一実施形態において、 $R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$ 、および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H である。

【0146】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P2}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH であり、そして  $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して本明細書で定義する通りである。

【0147】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P2}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH であり、そして  $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H である。

20

【0148】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P5}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH であり、そして  $R^{P2}$  および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して本明細書で定義する通りである。

【0149】

一実施形態において、 $R^{P1}$  および  $R^{P5}$  が一緒になって - CH = CH - CH = CH であり、そして  $R^{P2}$  および  $R^{P4}$  がそれぞれ独立して - H である。

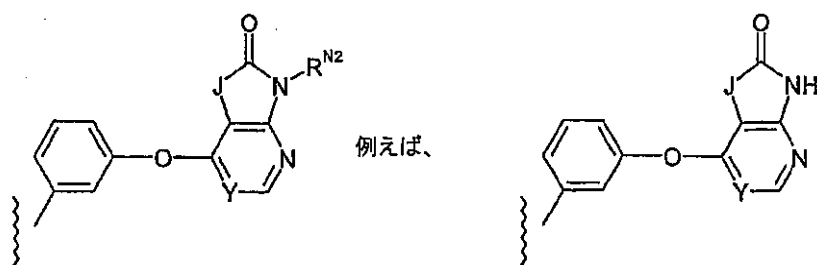
【0150】

右側モチーフ

一実施形態において、右側モチーフは以下である：

30

【化16】

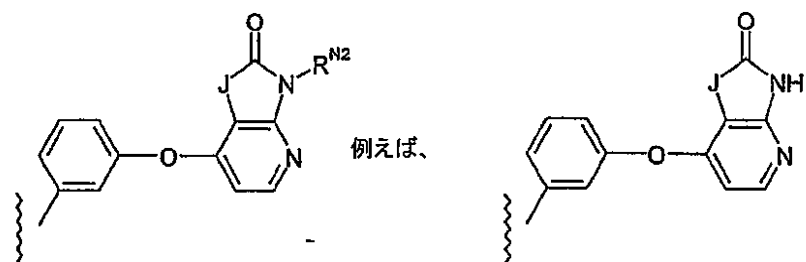


【0151】

40

一実施形態において、右側モチーフは以下である：

【化17】

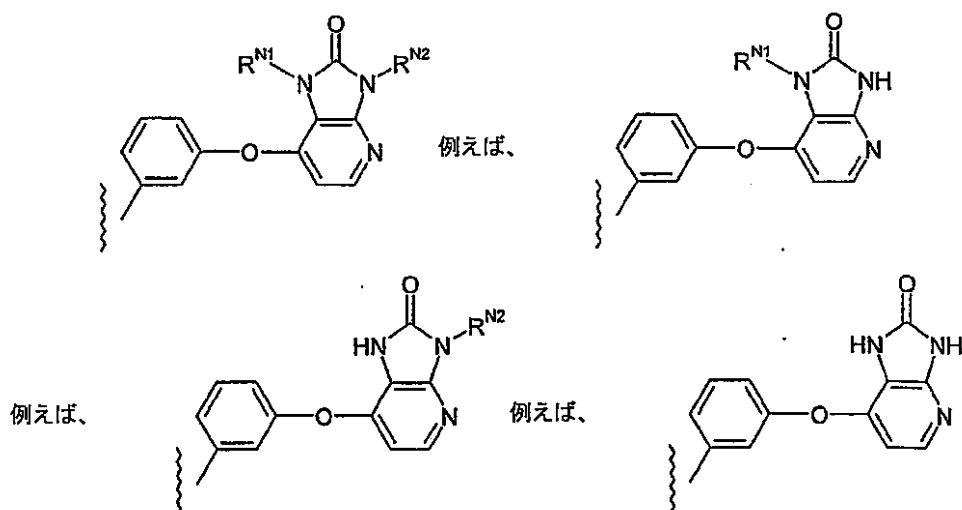


【0152】

50

一実施形態において、右側モチーフは以下である：

【化 18】

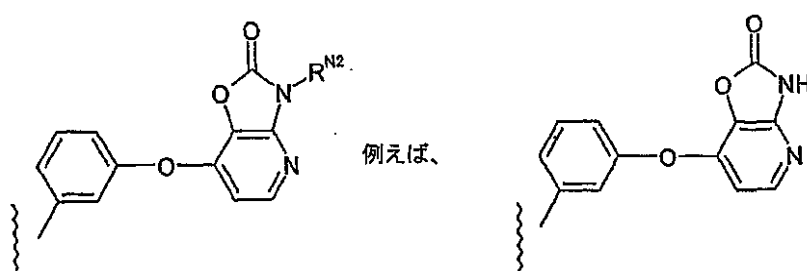


10

【0153】

一実施形態において、右側モチーフは以下である：

【化 19】



20

【0154】

リンカー基 L

リンカー基 L は独立して以下である：

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

ここで：

各リンカー部分は独立して -CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>N</sup>-、-C(=X)-、または -S(=O)<sub>2</sub>- であるが；

リンカー部分の 1 個のみが -NR<sup>N</sup>-、

またはリンカー部分の 2 個のみが -NR<sup>N</sup>- のいずれか；

あるいは：リンカー部分の 1 個のみが -C(=X)- で、かついずれのリンカー部分も -S(=O)<sub>2</sub>- でないか、

またはリンカー部分の 1 個のみが -S(=O)<sub>2</sub>- で、かついずれのリンカー部分も -C(=X)- でない、のいずれかであって；

隣接する 2 個のリンカー部分が -NR<sup>N</sup>- ではない。

30

40

【0155】

一実施形態において、リンカー基 L は独立して以下である：

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

ここで：

各リンカー部分は独立して -CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>N</sup>-、または -C(=X)- であるが；

リンカー部分の 1 個のみが -NR<sup>N</sup>-、

またはリンカー部分の 2 個のみが -NR<sup>N</sup>- のいずれか；

リンカー部分の 1 個のみが -C(=X)-；

50

隣接する 2 個のリンカー部分が - N R<sup>N</sup> - ではない；

あるいは：

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

ここで：

各リンカー部分は独立して - C H<sub>2</sub> -、- N R<sup>N</sup> -、または - S ( = O )<sub>2</sub> - であるが；

リンカー部分の 1 個のみが - N R<sup>N</sup> -、

またはリンカー部分の 2 個のみが - N R<sup>N</sup> - のいずれか；

リンカー部分の 1 個のみが - S ( = O )<sub>2</sub> -；

隣接する 2 個のリンカー部分が - N R<sup>N</sup> - ではない。

10

#### 【 0 1 5 6 】

リンカー基 L：アミド、尿素、その他

一実施形態において、L は独立して以下である：

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；

ここで：

各リンカー部分は独立して - C H<sub>2</sub> -、- N R<sup>N</sup> -、または - C ( = X ) - であるが；

リンカー部分の 1 個のみが - N R<sup>N</sup> -、

またはリンカー部分の 2 個のみが - N R<sup>N</sup> - のいずれか；

リンカー部分の 1 個のみが - C ( = X ) -；

隣接する 2 個のリンカー部分が - N R<sup>N</sup> - ではない。

20

#### 【 0 1 5 7 】

語句「隣接する 2 個のリンカー部分が - N R<sup>N</sup> - ではない」とは、- N R<sup>N</sup> - N R<sup>N</sup> - C ( = X ) - の可能性を除外することを想定している。

#### 【 0 1 5 8 】

一実施形態において、リンカー部分の 1 個のみが - N R<sup>N</sup> - である。

#### 【 0 1 5 9 】

一実施形態において、リンカー部分の 2 個のみが - N R<sup>N</sup> - である。

#### 【 0 1 6 0 】

一実施形態において、リンカー部分のいずれも - C H<sub>2</sub> - でない。

30

#### 【 0 1 6 1 】

一実施形態において、リンカー部分の 1 個のみが - C H<sub>2</sub> - である。

#### 【 0 1 6 2 】

一実施形態において、リンカー部分の 2 個のみが - C H<sub>2</sub> - である。

#### 【 0 1 6 3 】

一実施形態において、リンカー基 L として、基 - N R<sup>N</sup> - C ( = X ) - または - C ( = X ) - N R<sup>N</sup> - (例えば、- N R<sup>N</sup> - C ( = X ) -、- N R<sup>N</sup> - C ( = X ) - N R<sup>N</sup> -、- N R<sup>N</sup> - C H<sub>2</sub> - C ( = X ) - N R<sup>N</sup> -、その他の中の基として) が含まれる。

#### 【 0 1 6 4 】

一実施形態において、リンカー基 L として基 - N R<sup>N</sup> - C ( = X ) - N R<sup>N</sup> - (例えば、- N R<sup>N</sup> - C ( = X ) - N R<sup>N</sup> -、- N R<sup>N</sup> - C ( = X ) - N R<sup>N</sup> - C H<sub>2</sub> -、その他の中の基として) が含まれる。

40

#### 【 0 1 6 5 】

一実施形態において、リンカー基 L は一連の 2 または 3 個のリンカー部分で形成されている。

#### 【 0 1 6 6 】

一実施形態において、リンカー基 L は一連の 3 または 4 個のリンカー部分で形成されている。

#### 【 0 1 6 7 】

一実施形態において、リンカー基 L は一連の 2 個のリンカー部分で形成されている。

50

## 【 0 1 6 8 】

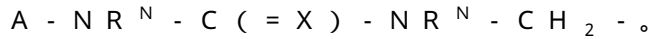
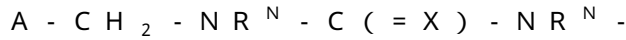
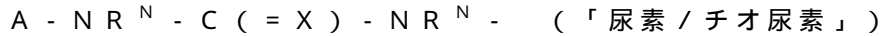
一実施形態において、リンカー基 L は一連の 3 個のリンカー部分で形成されている。

## 【 0 1 6 9 】

一実施形態において、リンカー基 L は一連の 4 個のリンカー部分で形成されている。

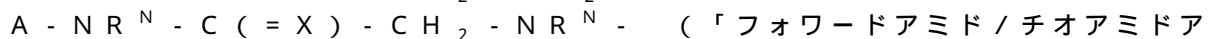
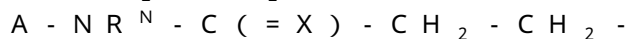
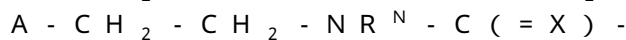
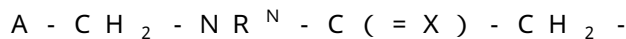
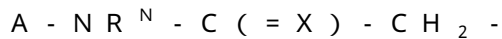
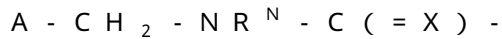
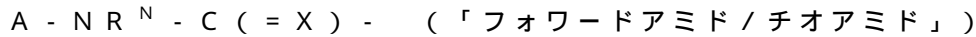
## 【 0 1 7 0 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：

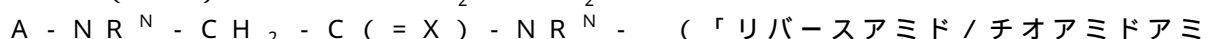
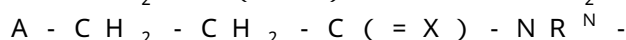
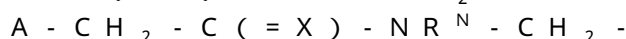
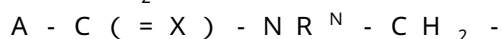
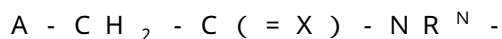
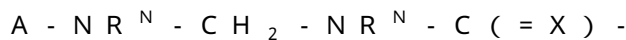


## 【 0 1 7 1 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：



ミン」)

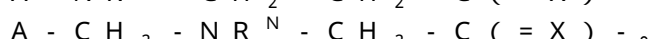
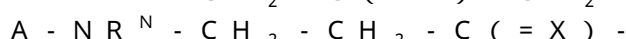
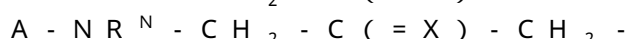
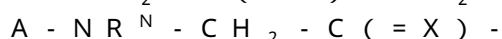
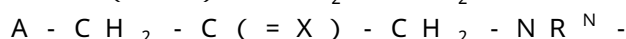
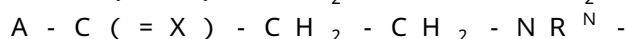
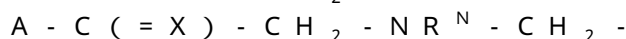
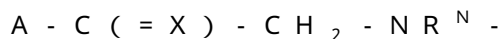


ン」)



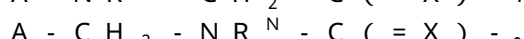
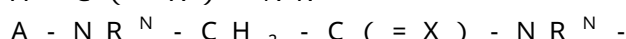
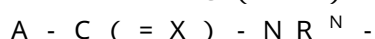
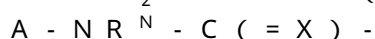
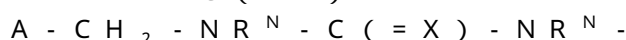
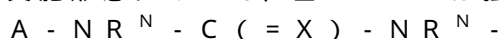
## 【 0 1 7 2 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：



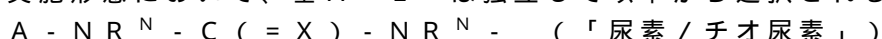
## 【 0 1 7 3 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：

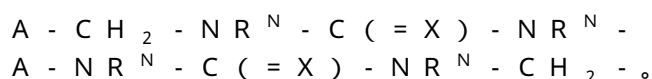


## 【 0 1 7 4 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：





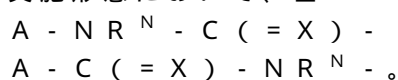


【0175】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - NR^N - C(=X) - NR^N -$  である。

【0176】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：



【0177】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - C(=X) - NR^N -$  である。

10

【0178】

一実施形態において、X は = O である（「尿素」、「アミド」、その他）。

【0179】

一実施形態において、X は = S である（「チオ尿素」、「チオアミド」、その他）。

【0180】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - NR^N - C(=O) - NR^N -$  である。

【0181】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - NH - C(=O) - NH -$  である。

20

【0182】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - C(=O) - NR^N -$  である。

【0183】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - C(=O) - NH -$  である。

【0184】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - NR^N - C(=O) -$  である。

【0185】

一実施形態において、基 A - L - は独立して  $A - NH - C(=O) -$  である。

【0186】

リンカー基 L：スルホンアミドその他

30

一実施形態において、L は独立して以下である：

一連の 2、3、もしくは 4 個のリンカー部分で形成されるリンカー基であって；  
ここで：

各リンカー部分は独立して  $-CH_2-$ 、 $-NR^N-$ 、または  $-S(=O)_2-$  であるが；

リンカー部分の 1 個のみが  $-NR^N-$ 、  
またはリンカー部分の 2 個のみが  $-NR^N-$  のいずれか；  
リンカー部分の 1 個のみが  $-S(=O)_2-$ ；  
隣接する 2 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  ではない。

40

【0187】

語句「隣接する 2 個のリンカー部分が  $-NR^N-$  ではない」とは、 $-NR^N - NR^N - S(=O)_2 -$  の可能性を除外することを想定している。

【0188】

一実施形態において、リンカー部分の 1 個のみが  $-NR^N-$  である。

【0189】

一実施形態において、リンカー部分の 2 個のみが  $-NR^N-$  である。

【0190】

一実施形態において、リンカー部分のいずれも  $-CH_2-$  でない。

【0191】

一実施形態において、リンカー部分の 1 個のみが  $-CH_2-$  である。

50

## 【 0 1 9 2 】

一実施形態において、リンカー部分の 2 個のみが  $-CH_2-$  である。

## 【 0 1 9 3 】

一実施形態において、リンカー基 L として、基  $-NR^N-S(=O)_2-$  または  $-S(=O)_2-NR^N-$  (例えば、 $-NR^N-S(=O)_2-$ 、 $-NR^N-S(=O)_2-NR^N-$ 、 $-NR^N-CH_2-S(=O)_2-NR^N-$ 、その他の中の基として) が含まれる。

## 【 0 1 9 4 】

一実施形態において、リンカー基 L として基  $-NR^N-S(=O)_2-NR^N-$  (例えば、 $-NR^N-S(=O)_2-NR^N-$ 、 $-NR^N-S(=O)_2-NR^N-CH_2-$ 、その他の中の基として) が含まれる。

10

## 【 0 1 9 5 】

一実施形態において、リンカー基 L、は一連の 2 または 3 個のリンカー部分で形成されている。

## 【 0 1 9 6 】

一実施形態において、リンカー基 L、は一連の 3 または 4 個のリンカー部分で形成されている。

## 【 0 1 9 7 】

一実施形態において、リンカー基 L、は一連の 2 個のリンカー部分で形成されている。

## 【 0 1 9 8 】

一実施形態において、リンカー基 L、は一連の 3 個のリンカー部分で形成されている。

20

## 【 0 1 9 9 】

一実施形態において、リンカー基 L、は一連の 4 個のリンカー部分で形成されている。

## 【 0 2 0 0 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：

A -  $NR^N-S(=O)_2-NR^N-$  (「スルファミド」)

A -  $CH_2-NR^N-S(=O)_2-NR^N-$

A -  $NR^N-S(=O)_2-NR^N-CH_2-$ 。

## 【 0 2 0 1 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：

30

A -  $NR^N-S(=O)_2-$  (「フォワードスルホンアミド」)

A -  $NR^N-S(=O)_2-CH_2-$

A -  $CH_2-NR^N-S(=O)_2-$

A -  $CH_2-NR^N-S(=O)_2-CH_2-$

A -  $CH_2-CH_2-NR^N-S(=O)_2-$

A -  $NR^N-S(=O)_2-CH_2-CH_2-$

A -  $NR^N-S(=O)_2-CH_2-NR^N-$  (「フォワードスルホンアミドアミン」)

A -  $NR^N-CH_2-NR^N-S(=O)_2-$

A -  $S(=O)_2-NR^N-$  (「リバーススルホンアミド」)

40

A -  $S(=O)_2-NR^N-CH_2-$

A -  $CH_2-S(=O)_2-NR^N-$

A -  $CH_2-S(=O)_2-NR^N-CH_2-$

A -  $CH_2-CH_2-S(=O)_2-NR^N-$

A -  $S(=O)_2-NR^N-CH_2-CH_2-$

A -  $S(=O)_2-NR^N-CH_2-NR^N-$  (「リバーススルホンアミドアミン」)

A -  $NR^N-CH_2-S(=O)_2-NR^N-$ 。

## 【 0 2 0 2 】

一実施形態において、基 A - L - は独立して以下から選択される：

50

$A - NR^N - S(=O)_2 - NR^N -$   
 $A - NR^N - S(=O)_2 -$   
 $A - S(=O)_2 - NR^N -$   
 $A - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 - NR^N -$   
 $A - CH_2 - NR^N - S(=O)_2 -$ 。

## 【0203】

一実施形態において、基  $A - L -$  は独立して以下から選択される：

$A - NR^N - S(=O)_2 -$   
 $A - S(=O)_2 - NR^N -$ 。

## 【0204】

一実施形態において、基  $A - L -$  は独立して  $A - S(=O)_2 - NR^N -$  である。

## 【0205】

一実施形態において、基  $A - L -$  は独立して  $A - S(=O)_2 - NH -$  である。

## 【0206】

基  $R^N$ 

基  $R^N$  はそれぞれ独立して  $-H$ 、飽和  $C_{1-3}$  アルキル、または  $C_{2-3}$  アルケニルである。

## 【0207】

一実施形態において、基  $R^N$  はそれぞれ独立して  $-H$  または飽和  $C_{1-3}$  アルキルである。

## 【0208】

一実施形態において、基  $R^N$  はそれぞれ独立して  $-H$  または  $-Me$  である。

## 【0209】

一実施形態において、基  $R^N$  はそれぞれ独立して  $-H$  である。

## 【0210】

例えば：

一実施形態において、基  $A - L -$  は独立して  $A - NH - C(=X) - NH -$  である。

## 【0211】

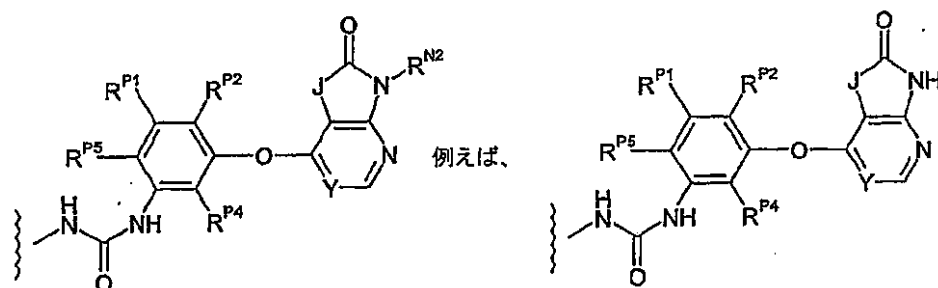
一実施形態において、基  $A - L -$  は独立して  $A - NH - C(=O) - NH -$  である。

## 【0212】

いくつかの好ましいクラスの化合物：尿素

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化20】



## 【0213】


特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

10

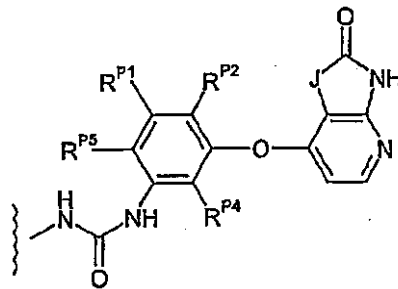
20

30

40

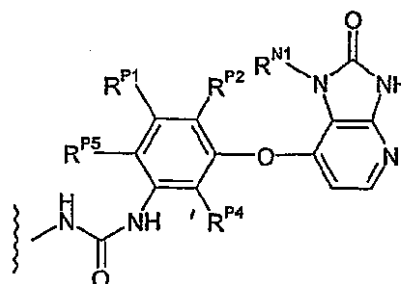


例えは、



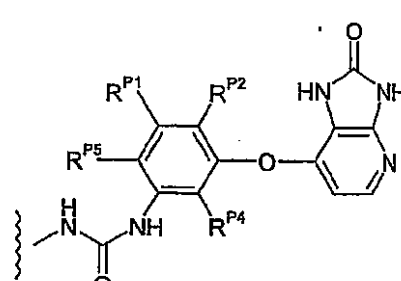
10

例えば、




20

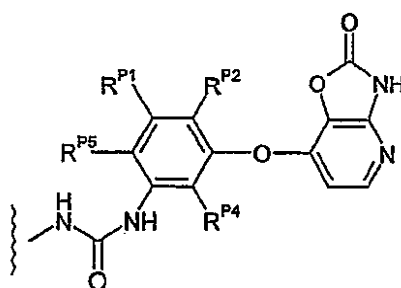
例え、



30



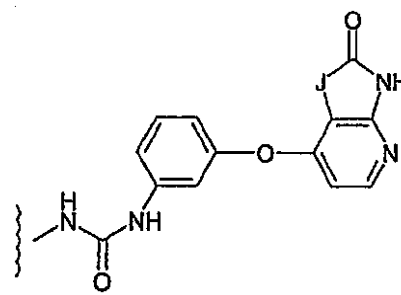
例えは、



40

例えば、

The chemical structure shows a polymer chain (represented by a wavy line) connected to an amide group (-NH-C(=O)-NH-). This amide group is linked to a benzene ring. The benzene ring is connected via an ether bridge (-O-) to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a substituent  $R^{N2}$  on the nitrogen atom.

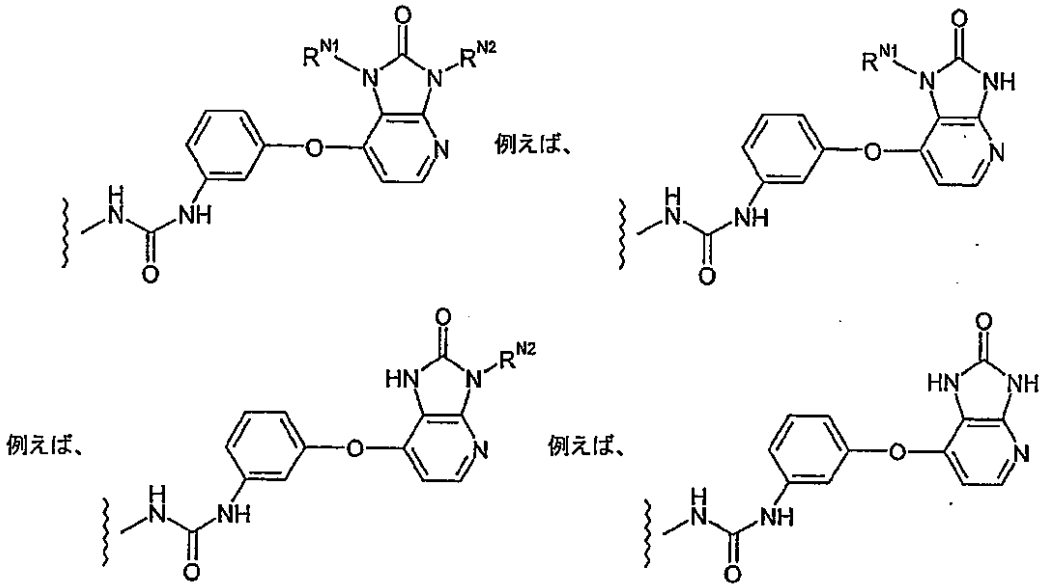


50

## 【 0 2 1 7 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【 化 2 5 】

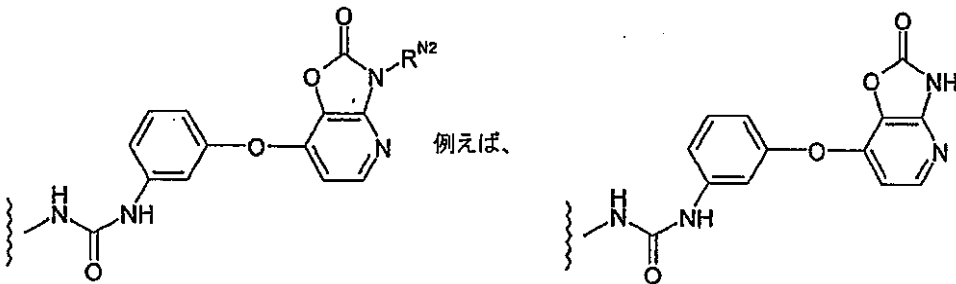


10

## 【 0 2 1 8 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【 化 2 6 】



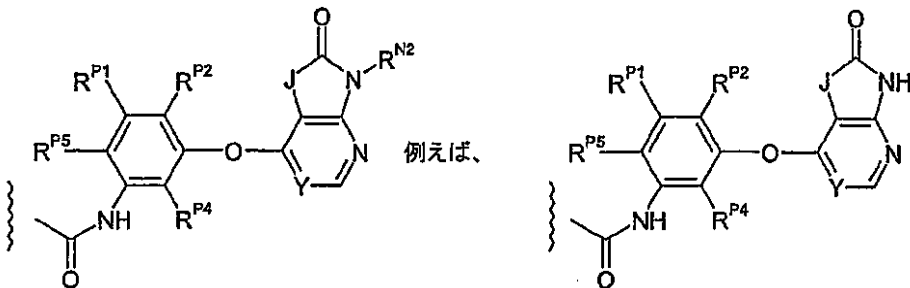
30

## 【 0 2 1 9 】

いくつかの好ましいクラスの化合物：アミド

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【 化 2 7 】

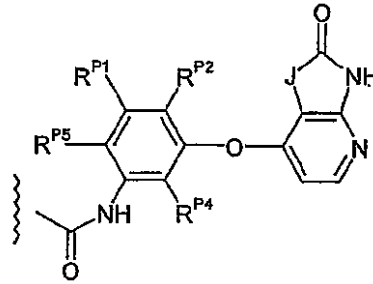
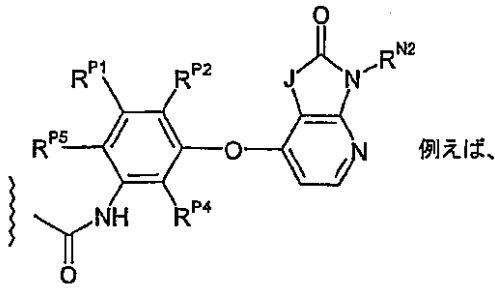


40

## 【 0 2 2 0 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化 2 8】

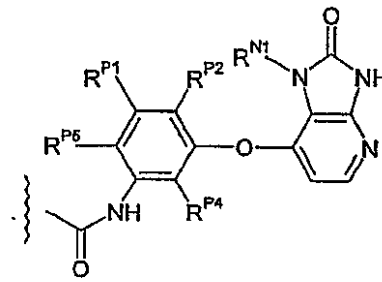
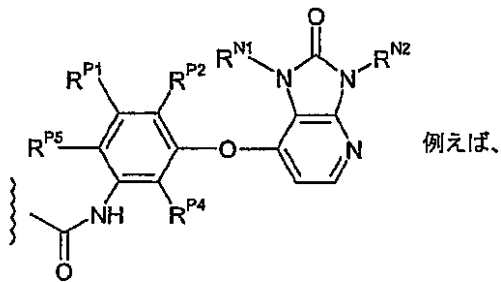


## 【 0 2 2 1】

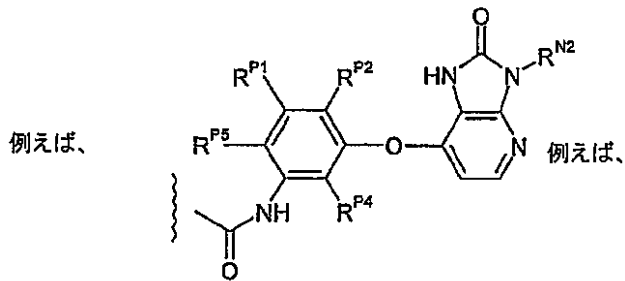
10

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化 2 9】



20

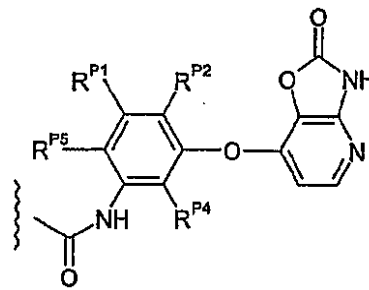
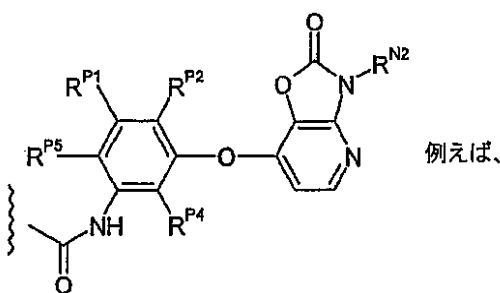


## 【 0 2 2 2】

30

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化 3 0】

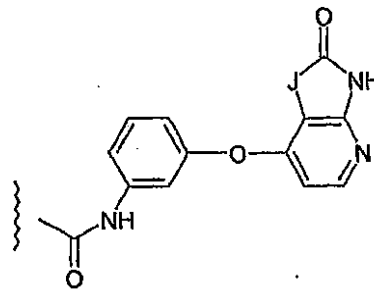
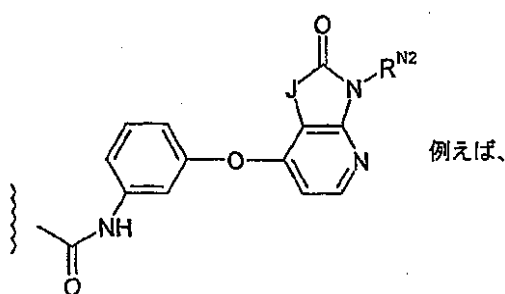


40

## 【 0 2 2 3】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化 3 1】

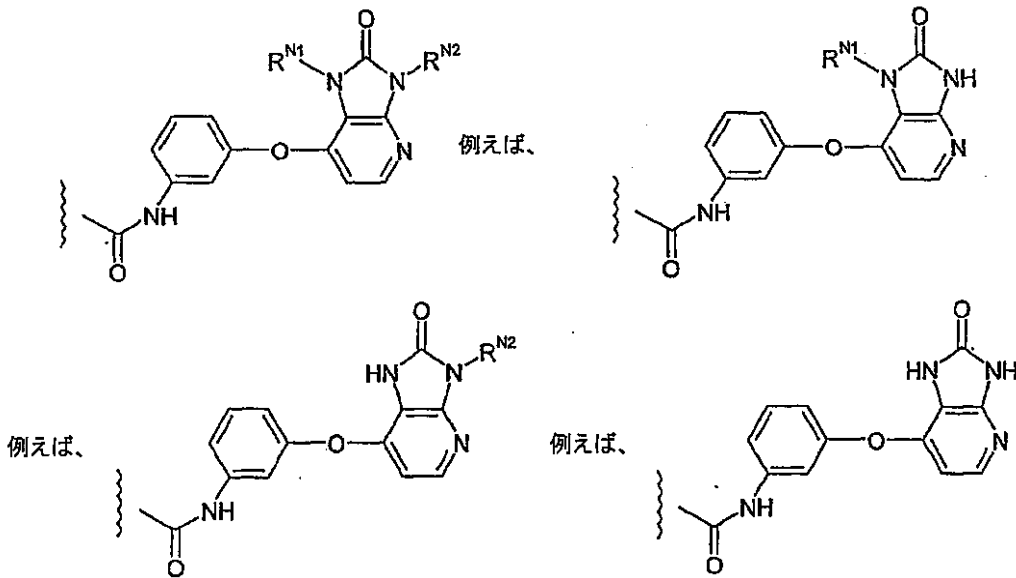


50

## 【 0 2 2 4 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【 化 3 2 】

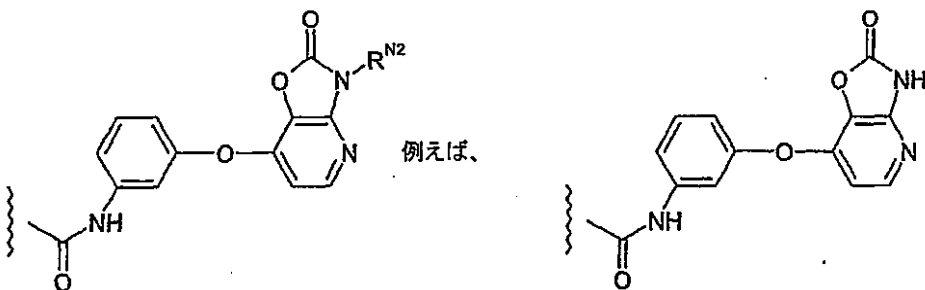


10

## 【 0 2 2 5 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【 化 3 3 】



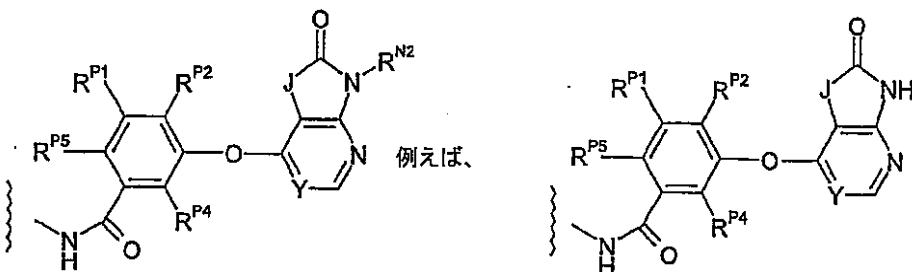
30

## 【 0 2 2 6 】

いくつかの好ましいクラスの化合物：リバースアミド

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【 化 3 4 】

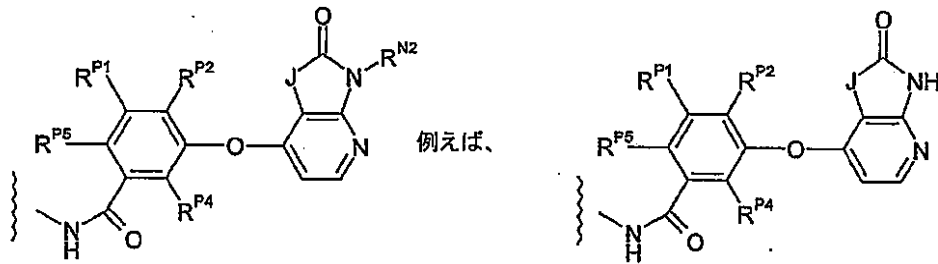


40

## 【 0 2 2 7 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化 3 5】

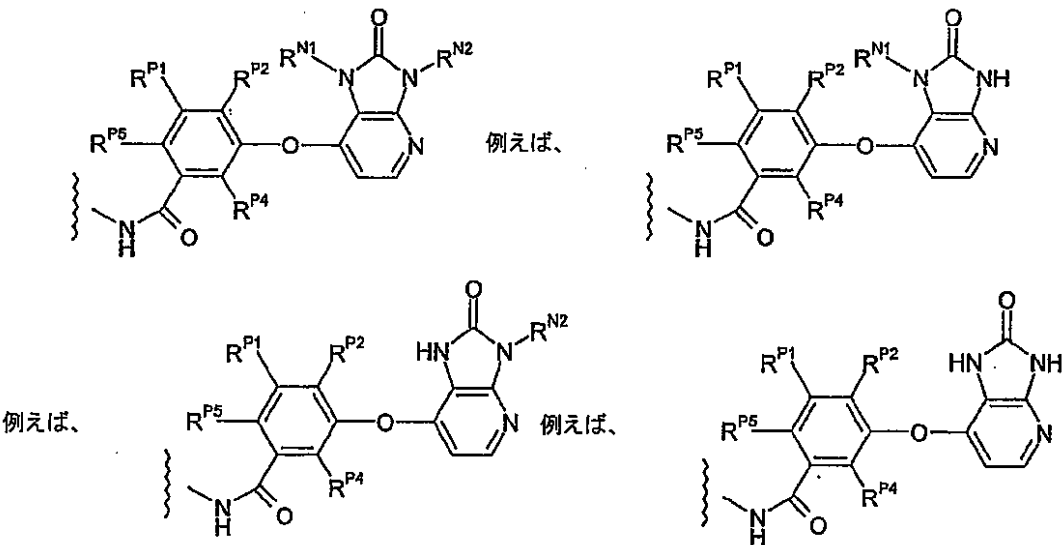


## 【 0 2 2 8 】

10

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化 3 6】



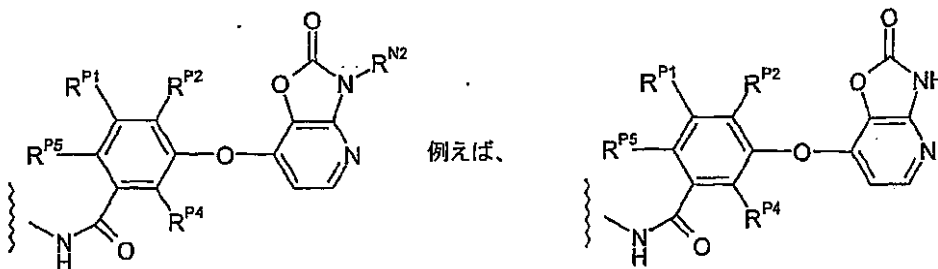
20

## 【 0 2 2 9 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

## 【化 3 7】

30

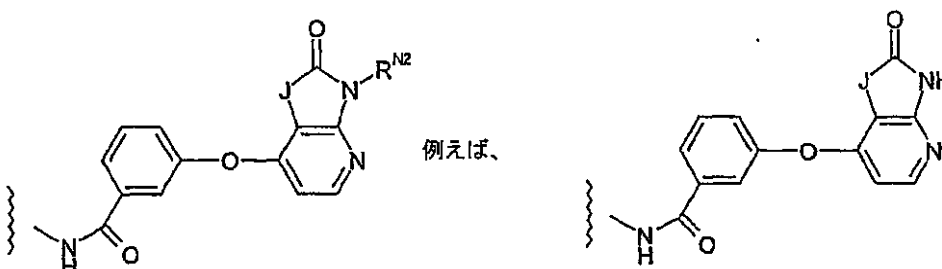


## 【 0 2 3 0 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

40

## 【化 3 8】



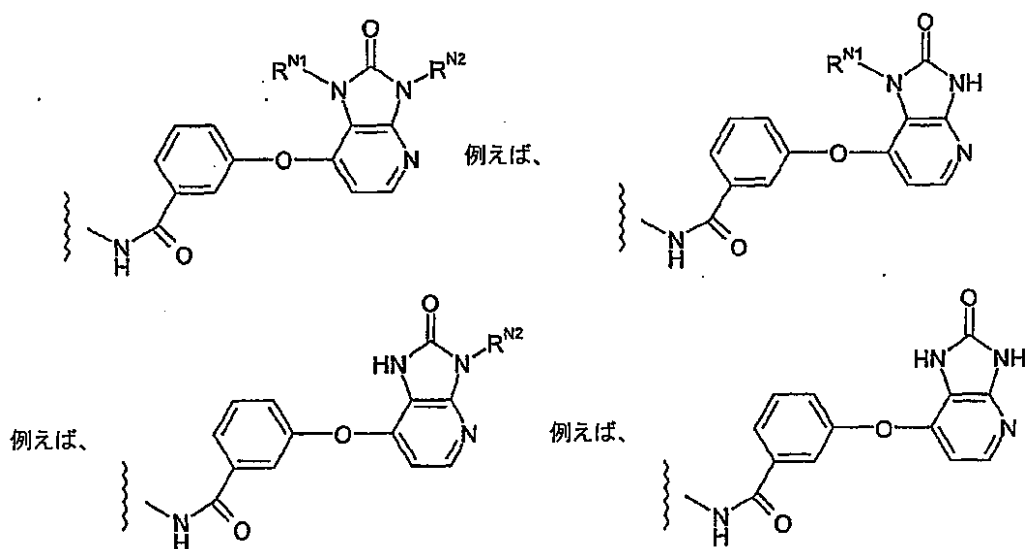
## 【 0 2 3 1 】

50



特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

【化 3 9】

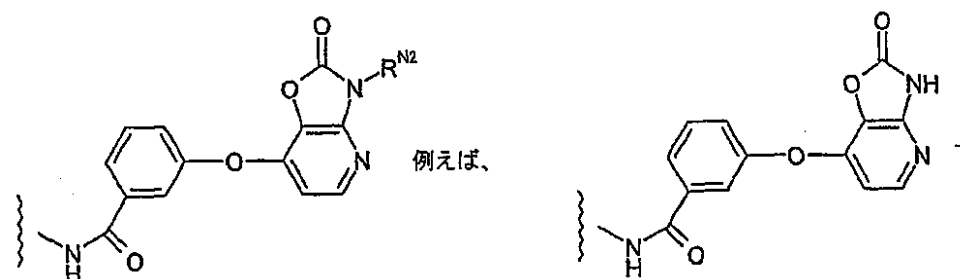


10

【 0 2 3 2 】

特に好ましいクラスの化合物は以下のモチーフを持つ：

【化 4 0】



20

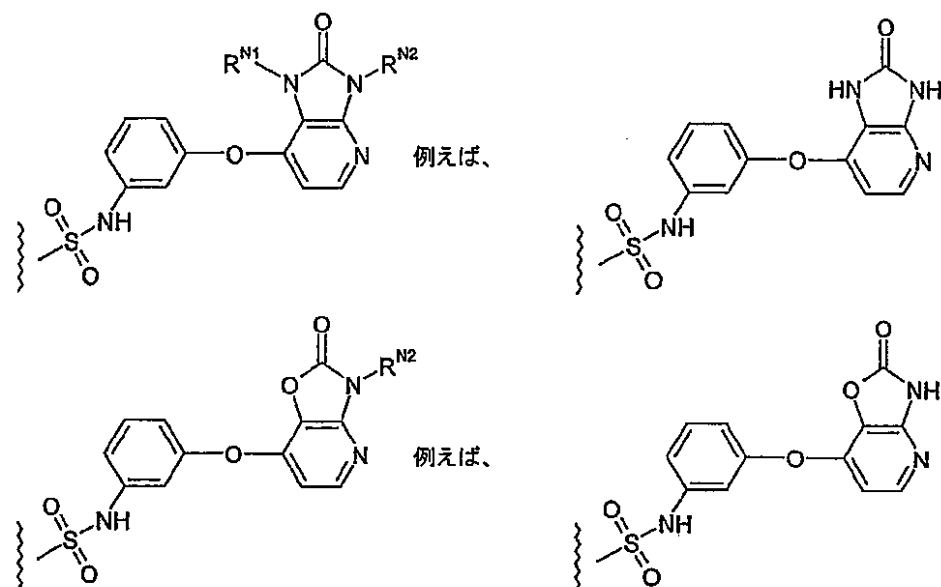
【 0 2 3 3 】

いくつかの好ましいクラスの化合物：スルホンアミド

30

一実施形態において、見出し「いくつかの好ましいクラスの化合物：尿素」で上に示した構造中の  $-NH-C(=O)-NH-$  基を、例えば以下のように、 $-S(=O)_2NH-$  に置き換える：

【化 4 1】



40

50

## 【0234】

## 基 A

基 A は独立して：

$C_{6-14}$  カルボアリール、

$C_{5-14}$  ヘテロアリール、

$C_{3-12}$  炭素環式、または

$C_{3-12}$  ヘテロ環式；

かつ独立して非置換または置換である。

## 【0235】

一実施形態において、A は独立して  $C_{6-14}$  カルボアリールまたは  $C_{5-14}$  ヘテロアリール、かつ独立して非置換または置換である。 10

## 【0236】

一実施形態において、A は独立して  $C_{6-12}$  カルボアリールまたは  $C_{5-12}$  ヘテロアリール、かつ独立して非置換または置換である。

## 【0237】

一実施形態において、A は独立して  $C_{6-10}$  カルボアリールまたは  $C_{5-10}$  ヘテロアリール、かつ独立して非置換または置換である。

## 【0238】

一実施形態において、A は独立して単環式もしくは二環式（例えば、「5-6」縮合環、「6-6」縮合環） $C_{6-10}$  カルボアリールまたは単環式もしくは二環式  $C_{5-10}$  ヘテロアリール（例えば、1、2、3、4、または5個の芳香環ヘテロ原子、例えば、窒素および酸素から選択されるもの、を持つ）、かつ独立して非置換または置換である。 20

## 【0239】

一実施形態において、A は独立して単環式  $C_6$  カルボアリールまたは単環式  $C_{5-6}$  ヘテロアリール（例えば、1、2、または3個の芳香環ヘテロ原子、例えば、窒素および酸素から選択されるもの、を持つ）、かつ独立して非置換または置換である。

## 【0240】

一実施形態において、A は独立して以下から誘導される：ベンゼン（すなわち、フェニル）、ナフタレン（すなわち、ナフチル）、フルオレン、ピロール、ピリジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール、ベンゾフラン、クロマン、インドール、イソインドール、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、ベンゾイミダゾール、1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチオフラン、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、キノリン、イソキノリン、ピリドピリジン、キノキサリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン、3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン、ベンゾジアゼピン、カルバゾール、アクリジン；かつ独立して非置換または置換（例えば以下が含まれる：1,3-ジヒドロベンゾイミダゾール-2-オン；1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン、その他）。 30

## 【0241】

本文との関係で使用する語句「から誘導される」とは、親化合物と同一の環原子を同一の配向/立体配置で持つものであって、カルボニル置換、およびその他の置換誘導体を含む基に関する。例えば、1-メチル-1H-ピロリルは「ピロール」から誘導される。最も単純な事例では、語句「独立して～から誘導される」は「独立して～の環原子の1つから水素原子1個を除去することによって取得される一価、単座部分分子」と言い代えることができる。 40

## 【0242】

一実施形態において、A は独立して以下から誘導される：ベンゼン、ナフタレン、ピロール、ピリジン、フラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアジアゾール、ベンゾチアジアゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチ 50

アゾール、イミダゾール、ピラゾール、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラゾール、キノリン、イソキノリン；かつ独立して非置換または置換である。

【0243】

一実施形態において、Aは独立して以下である：フェニル、ナフチル、ピロリル、ピリジニル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラゾリル、キノリニル、イソキノリニル；かつ独立して非置換または置換である。

【0244】

一実施形態において、Aは独立して以下である：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニル；かつ独立して非置換または置換である。

10

【0245】

一実施形態において、Aは独立して以下である：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル；かつ独立して非置換または置換である。

【0246】

一実施形態において、Aは独立して以下である：フェニル、ナフチル、ピラゾリル、およびピリジニル；かつ独立して非置換または置換である。

【0247】

一実施形態において、Aは独立してフェニルであり、かつ独立して非置換または置換である。

20

【0248】

一実施形態において、Aは独立してピラゾリルであり、かつ独立して非置換または置換である。

【0249】

一実施形態において、Aは独立してピリジニルであり、かつ独立して非置換または置換である。

【0250】

一実施形態において、Aは独立してナフチルであり、かつ独立して非置換または置換である。

30

【0251】

一実施形態において、Aは独立して $C_{3-12}$ 炭素環（例えば、飽和 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル）または $C_{3-12}$ ヘテロ環であり、かつ独立して非置換または置換である。

【0252】

一実施形態において、Aは独立して $C_{5-10}$ 炭素環（例えば、飽和 $C_{5-10}$ シクロアルキル、 $C_{5-10}$ シクロアルケニル）または $C_{5-10}$ ヘテロ環であり、かつ独立して非置換または置換である。

【0253】

一実施形態において、Aは独立して単環式もしくは二環式 $C_{3-12}$ 炭素環（例えば、飽和 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{3-12}$ シクロアルケニル）または単環式もしくは二環式 $C_{3-12}$ ヘテロ環であり、かつ独立して非置換または置換である。

40

【0254】

一実施形態において、Aは独立して $C_{5-8}$ 炭素環（例えば、飽和 $C_{5-8}$ シクロアルキル、 $C_{5-8}$ シクロアルケニル）または $C_{5-8}$ ヘテロ環であり、かつ独立して非置換または置換である。

【0255】

一実施形態において、Aは独立して単環式 $C_{5-8}$ 炭素環（例えば、飽和 $C_{5-8}$ シクロアルキル、 $C_{5-8}$ シクロアルケニル）または単環式 $C_{5-8}$ ヘテロ環（例えば、1、

50

2、または3個のヘテロ環原子、例えば窒素および酸素から選択されるものを持つ)であり、かつ独立して非置換または置換である。

【0256】

一実施形態において、Aは独立して以下から誘導される：シクロペンタン、シクロヘキサン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペルジン(piperzine)；かつ独立して非置換または置換である(例えば、ピペリジノン、ジメチルテトラヒドロピラン、その他を含む)。

【0257】

一実施形態において、Aは独立して以下である：シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペルジニル(piperziny)；かつ独立して非置換または置換である(例えば、ピペリジノニル、ジメチルテトラヒドロピラニル、その他を含む)。

10

【0258】

一実施形態において、Aは独立して見出し「いくつかの好ましい実施形態」に例示するもの(コア基)から選択され、かつ独立して非置換であるか、または、例えば、独立して見出し「いくつかの好ましい実施形態」に例示する置換基から選択される1以上の置換基で置換されている。

【0259】

基A上の置換基

基Aは独立して非置換または置換である。

20

【0260】

一実施形態において、Aは独立して非置換である。

【0261】

一実施形態において、Aは独立して置換されている。

【0262】

一実施形態において、Aは独立して非置換であるか、または1以上(例えば、1~5；1~4；1~3；1もしくは2；2~5；2~4；2もしくは3；1；2；3；4；5)の置換基で置換されている。

【0263】

一実施形態において、置換基は独立して以下から選択される：

30

(1)カルボン酸；(2)エステル；(3)アミドもしくはチオアミド；(4)アシル；(5)ハロ；(6)シアノ；(7)ニトロ；(8)ヒドロキシ；(9)エーテル；(10)チオール；(11)チオエーテル；(12)アシルオキシ；(13)カルバマート；(14)アミノ；(15)アシルアミノもしくはチオアシルアミノ；(16)アミノアシルアミノもしくはアミノチオアシルアミノ；(17)スルホンアミノ；(18)スルホニル；(19)スルホナート；(20)スルホンアミド；(21) $C_{5-20}$ アリール- $C_{1-7}$ アルキル；(22) $C_{5-20}$ アリール；(23) $C_{3-20}$ ヘテロシクリル；(24) $C_{1-7}$ アルキル；(25)オキソ；(26)イミノ；(27)ヒドロキシイミノ；(28)ホスフェート。

【0264】

40

一実施形態において、その上、隣接する2個の置換基は、存在するならば、一緒になって、 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、または $-OCH_2CH_2CH_2O-$ を形成していてもよい。

【0265】

一実施形態において、置換基は独立して以下から選択される：

(1) $-C(=O)OH$ ；

(2) $-C(=O)OR^1$ 、ここで $R^1$ は独立して(21)、(22)、(23)もしくは(24)で定義の通り；

(3) $-C(=O)NR^2R^3$ または $-C(=S)NR^2R^3$ 、ここで $R^2$ および $R^3$ はそれぞれ独立して $-H$ ；または(21)、(22)、(23)もしくは(24)で定義

50

の通り；あるいは  $R^2$  および  $R^3$  はこれらが結合した窒素原子と一緒にあって、3～7環原子を持つ環を形成している；

(4) -  $C(=O)R^4$ 、ここで  $R^4$  は独立して - H、または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

(5) - F、- Cl、- Br、- I；

(6) - CN；

(7) -  $NO_2$ ；

(8) - OH；

(9) -  $OR^5$ 、ここで  $R^5$  は独立して (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

10

(10) - SH；

(11) -  $SR^6$ 、ここで  $R^6$  は独立して (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

(12) -  $OC(=O)R^7$ 、ここで  $R^7$  は独立して (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

(13) -  $OC(=O)NR^8R^9$ 、ここで  $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立して - H；または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；あるいは  $R^8$  および  $R^9$  はこれらが結合した窒素原子と一緒にあって、3～7環原子を持つ環を形成している；

(14) -  $NR^{10}R^{11}$ 、ここで  $R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれぞれ独立して - H；または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；あるいは  $R^{10}$  および  $R^{11}$  はこれらが結合した窒素原子と一緒にあって、3～7環原子を持つ環を形成している；

20

(15) -  $NR^{12}C(=O)R^{13}$  または -  $NR^{12}C(=S)R^{13}$ 、ここで  $R^{12}$  は独立して - H；または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；そして  $R^{13}$  は独立して - H、または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

(16) -  $NR^{14}C(=O)NR^{15}R^{16}$  または -  $NR^{14}C(=S)NR^{15}R^{16}$ 、ここで  $R^{14}$  は独立して - H；または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；そして  $R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して - H；または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；あるいは  $R^{15}$  および  $R^{16}$  はこれらが結合した窒素原子と一緒にあって、3～7環原子を持つ環を形成している；

30

(17) -  $NR^{17}SO_2R^{18}$ 、ここで  $R^{17}$  は独立して - H；または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；そして  $R^{18}$  は独立して - H、または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

(18) -  $SO_2R^{19}$ 、ここで  $R^{19}$  は独立して (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

(19) -  $OSO_2R^{20}$ 、ここで  $R^{20}$  は独立して (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；

(20) -  $SO_2NR^{21}R^{22}$ 、ここで  $R^{21}$  および  $R^{22}$  はそれぞれ独立して - H；または (21)、(22)、(23) もしくは (24) で定義の通り；あるいは  $R^{21}$  および  $R^{22}$  はこれらが結合した窒素原子と一緒にあって、3～7環原子を持つ環を形成している；

40

(21)  $C_{5-20}$  アリール -  $C_{1-7}$  アルキル、例えば、 $C_{5-20}$  アリールは (22) で定義の通り；非置換であるかまたは例えば (1)～(28) で定義の1以上の基で置換されている；

(22)  $C_{5-20}$  アリール、 $C_{6-20}$  カルボアリールおよび  $C_{5-20}$  ヘテロアリールを含む；非置換であるかまたは例えば (1)～(28) で定義の1以上の基で置換されている；

(23)  $C_{3-20}$  ヘテロシクリル；非置換であるかまたは例えば (1)～(28) で

50

定義の 1 以上の基で置換されている；

( 2 4 )  $C_{1-7}$  アルキル、以下を含む；

飽和  $C_{1-7}$  アルキル；

不飽和  $C_{1-7}$  アルキル、例えば、 $C_{2-7}$  アルケニルおよび  $C_{2-7}$  アルキニル

；

環状  $C_{1-7}$  アルキル、例えば、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルケニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキニル；

脂肪族（線状もしくは分枝状） $C_{1-7}$  アルキル；

非置換  $C_{1-7}$  アルキル；

置換  $C_{1-7}$  アルキル、例えば、( 1 ) ~ ( 2 3 ) および ( 2 5 ) ~ ( 2 8 ) で定義の 1 以上の基で置換されている、

例えば、ハロ -  $C_{1-7}$  アルキル；

例えば、アミノ -  $C_{1-7}$  アルキル（例えば、 $-(CH_2)_w$  - アミノ、 $w$  は 1、2、3、もしくは 4）；

例えば、カルボキシ -  $C_{1-7}$  アルキル（例えば、 $-(CH_2)_w$  - COOH、 $w$  は 1、2、3、もしくは 4）；

例えば、アシル -  $C_{1-7}$  アルキル（例えば、 $-(CH_2)_w$  - C(=O)R<sup>4</sup>、 $w$  は 1、2、3、もしくは 4）；

例えば、ヒドロキシ -  $C_{1-7}$  アルキル（例えば、 $-(CH_2)_w$  - OH、 $w$  は 1、2、3、もしくは 4）；

例えば、 $C_{1-7}$  アルコキシ -  $C_{1-7}$  アルキル（例えば、 $-(CH_2)_w$  - O -  $C_{1-7}$  アルキル、 $w$  は 1、2、3、もしくは 4）；

( 2 5 ) = O；

( 2 6 ) = NR<sup>2 3</sup>、ここで R<sup>2 3</sup> は独立して - H；または ( 2 1 )、( 2 2 )、( 2 3 ) もしくは ( 2 4 ) で定義の通り；

( 2 7 ) = NOH；

( 2 8 ) - P(=O)(OR<sup>2 4</sup>)<sub>2</sub> および - OP(=O)(OR<sup>2 4</sup>)<sub>2</sub>、ここで R<sup>2 4</sup> はそれぞれ独立して - H；または ( 2 1 )、( 2 2 )、( 2 3 ) もしくは ( 2 4 ) で定義の通り。

#### 【 0 2 6 6 】

一実施形態において、その上、隣接する 2 個の置換基は、存在するならば、一緒になって、 $-OCH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、または  $-OCH_2CH_2CH_2O-$  を形成していてもよい。

#### 【 0 2 6 7 】

一実施形態において、置換基は独立して以下から選択される：

( 1 ) - C(=O)OH；

( 2 ) - C(=O)OMe、 $-C(=O)OEt$ 、 $-C(=O)O(iPr)$ 、 $-C(=O)O(tBu)$ ； $-C(=O)O(cPr)$ ；

$-C(=O)OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_2OMe$ 、 $-C(=O)OCH_2CH_2OEt$ ；

$-C(=O)OPh$ 、 $-C(=O)OCH_2Ph$ ；

( 3 ) - (C=O)NH<sub>2</sub>、(C=O)NMe<sub>2</sub>、 $-(C=O)NEt_2$ 、 $-(C=O)N(iPr)_2$ 、 $-(C=O)N(CH_2CH_2OH)_2$ ；

$-(C=O)-$  モルホリノ、 $-(C=O)NHPh$ 、 $-(C=O)NHCH_2Ph$ ；

；

( 4 ) - C(=O)H、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)Et$ 、 $-C(=O)(tBu)$ 、 $-C(=O)-cHex$ 、 $-C(=O)Ph$ ； $-C(=O)CH_2Ph$ ；

( 5 ) - F、- Cl、- Br、- I；

( 6 ) - CN；

( 7 ) - NO<sub>2</sub>；

- ( 8 ) - OH ;
- ( 9 ) - OMe、- OEt、- O ( iPr )、- O ( tBu )、- OPh、- OCH<sub>2</sub>Ph ;
- OCF<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H ;
- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt ;
- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N ( iPr )<sub>2</sub> ;
- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - モルホリノ、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - ピペラジノ、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - ピロリジノ ;
- OPh - Me、- OPh - OH、- OPh - OMe、- OPh - F、- OPh - Cl、- OPh - Br、- OPh - I ;
- ( 10 ) - SH ;
- ( 11 ) - SMe、- SEt、- SPh、- SCH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 12 ) - OC ( =O ) Me、- OC ( =O ) Et、- OC ( =O ) ( iPr )、- OC ( =O ) ( tBu ) ; - OC ( =O ) ( cPr ) ;
- OC ( =O ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- OC ( =O ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、- OC ( =O ) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt ;
- OC ( =O ) Ph、- OC ( =O ) CH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 13 ) - OC ( =O ) NH<sub>2</sub>、- OC ( =O ) NHMe、- OC ( =O ) NMe<sub>2</sub>、- OC ( =O ) NHEt、- OC ( =O ) NEt<sub>2</sub>、
- OC ( =O ) NHPh、- OC ( =O ) NCH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 14 ) NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NHEt、- NH ( iPr )、- NMe<sub>2</sub>、- NEt<sub>2</sub>、- N ( iPr )<sub>2</sub>、- N ( CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH )<sub>2</sub> ;
- NHPh、- NHCH<sub>2</sub>Ph ; ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ ;
- ( 15 ) - NH ( C=O ) Me、- NH ( C=O ) Et、- NH ( C=O ) nPr、- NH ( C=O ) Ph、- NHC ( =O ) CH<sub>2</sub>Ph ;
- NMe ( C=O ) Me、- NMe ( C=O ) Et、- NMe ( C=O ) Ph、- NMeC ( =O ) CH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 16 ) - NH ( C=O ) NH<sub>2</sub>、- NH ( C=O ) NHMe、- NH ( C=O ) NHEt、- NH ( C=O ) NPh、- NH ( C=O ) NHCH<sub>2</sub>Ph ;
- NH ( C=S ) NH<sub>2</sub>、- NH ( C=S ) NHMe、- NH ( C=S ) NHEt、- NH ( C=S ) NPh、- NH ( C=S ) NHCH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 17 ) - NHSO<sub>2</sub>Me、- NHSO<sub>2</sub>Et、- NHSO<sub>2</sub>Ph、- NHSO<sub>2</sub>PhMe、- NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph ;
- NMeSO<sub>2</sub>Me、- NMeSO<sub>2</sub>Et、- NMeSO<sub>2</sub>Ph、- NMeSO<sub>2</sub>PhMe、- NMeSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 18 ) - SO<sub>2</sub>Me、- SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- SO<sub>2</sub>Et、- SO<sub>2</sub>Ph、- SO<sub>2</sub>PhMe、- SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 19 ) - OSO<sub>2</sub>Me、- OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- OSO<sub>2</sub>Et、- OSO<sub>2</sub>Ph、- OSO<sub>2</sub>PhMe、- OSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 20 ) - SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NHMe、- SO<sub>2</sub>NHEt、- SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>、- SO<sub>2</sub> - モルホリノ、
- SO<sub>2</sub>NHPh、- SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ph ;
- ( 21 ) - CH<sub>2</sub>Ph、- CH<sub>2</sub>Ph - Me、- CH<sub>2</sub>Ph - OH、- CH<sub>2</sub>Ph - F、- CH<sub>2</sub>Ph - Cl ;
- ( 22 ) - Ph、- Ph - Me、- Ph - OH、- Ph - OMe、- Ph - NH<sub>2</sub>、- Ph - F、- Ph - Cl、- Ph - Br、- Ph - I ;
- ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル ; フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル ;

10

20

30

40

50

(23) ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、  
 ピペラジニル、アゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、  
 モルホリニル、アゼチジニル；

(24) -Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-tBu、  
 -nPe、-iPe、ter-Pe、neo-Pe；

-cPr、-cHex；-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>；

-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、  
 -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、および -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OMe、-CH<sub>2</sub>OEt、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-モルホリノ、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ピペラジノ、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ピロリジノ；

(25) =O；

(26) =NH、=NMe；=NEt；

(27) =NOH；

(28) -OP(=O)(OH)<sub>2</sub>、-P(=O)(OH)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OMe)<sub>2</sub>、  
 -P(=O)(OMe)<sub>2</sub>。

#### 【0268】

一実施形態において、その上、隣接する2個の置換基は、存在するならば、一緒になって、  
 -OCH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、または -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- を形成していてもよい。

#### 【0269】

一実施形態において、置換基は独立して、上記の基(3)、(5)、(6)、(8)、  
 (9)、(14)、(15)、(18)、(20)、(21)、(22)、(23)、(24)、および(25)で定義されるものから選択される。

#### 【0270】

一実施形態において、その上、隣接する2個の置換基は、存在するならば、一緒になって、  
 -OCH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、または -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- を形成していてもよい。

#### 【0271】

一実施形態において、置換基は独立して -G<sup>1</sup> および -G<sup>2</sup> から選択され、そしてさらに、  
 隣接する2個の置換基は、存在するならば、一緒になって、-OCH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、  
 または -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- を形成していてもよく、ここで：

-G<sup>1</sup> はそれぞれ独立して：-F、-Cl、-Br、-I、-R<sup>Z</sup>、-CF<sub>3</sub>、-OH、  
 -OR<sup>Z</sup>、-SR<sup>Z</sup>、-OCF<sub>3</sub>、-OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、-SCF<sub>3</sub>、-SCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H、  
 -NH<sub>2</sub>、-NHR<sup>Z</sup>、-NR<sup>Z</sup><sub>2</sub>、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、N-メチル-  
 ピペラジノ、モルホリノ、またはチオモルホリノ；

ここで R<sup>Z</sup> はそれぞれ飽和脂肪族 C<sub>1</sub> - 6 アルキルもしくは飽和 C<sub>3</sub> - 6 シクロアルキル；

そして

-G<sup>2</sup> はそれぞれ独立して：フェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリ  
 ダジニル、ピロリル、イミダゾリル、または -CH<sub>2</sub>-フェニル；

ここでフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、  
 およびイミダゾリルはそれぞれ場合によって1以上の基 -G<sup>1</sup> で置換されている。

#### 【0272】

一実施形態において、置換基は独立して以下から選択される：

-F、-Cl、-Br、-I；

-OH；

10

20

30

40

50



- OMe、- OEt、- OCF<sub>3</sub> ;
- NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NEt、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ ;
- Me、- Et、および - CF<sub>3</sub>。

## 【0273】

一実施形態において、その上、隣接する2個の置換基は、存在するならば、一緒になつて、- OCH<sub>2</sub>O -、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O -、または - OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O - を形成していてもよい。

## 【0274】

一実施形態において、置換基は独立して上記の見出し「基 R<sup>N1</sup> 上の置換基」で定義したものから選択される。

10

## 【0275】

一実施形態において、置換基は独立して見出し「いくつかの好ましい実施形態」に例示する置換基から選択される。

## 【0276】

一実施形態において、Aは場合によって置換されたフェニルであつて、このフェニル基上の置換基は独立して以下から選択される：

(2) - C(=O)OMe、- C(=O)OEt、- C(=O)O(iPr)、- C(=O)O(tBu) ; - C(=O)O(cPr) ;

- C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、- C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt ;

20

- C(=O)OCH<sub>2</sub>Ph ;

(3) - (C=O)NH<sub>2</sub>、(C=O)NMe<sub>2</sub>、- (C=O)NEt<sub>2</sub>、- (C=O)N(iPr)<sub>2</sub> - (C=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> ;

- (C=O) - モルホリノ、- (C=O)NHPh、- (C=O)NHCH<sub>2</sub>Ph ;

;

(5) - F、- Cl、- Br、- I ;

(6) - CN ;

(8) - OH ;

(9) - OMe、- OEt、- O(iPr)、- O(tBu)、- OPh、- OCH<sub>2</sub>Ph ;

30

- OCF<sub>3</sub>、- OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H ;

- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt ;

- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub> ;

- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - モルホリノ、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - ピペラジノ、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - ピロリジノ ;

- OPh - Me、- OPh - OMe、- OPh - F、- OPh - Cl、- OPh - Br、- OPh - I ;

(11) - SMe、- SEt、- SPh、- SCH<sub>2</sub>Ph ;

(13) - OC(=O)NH<sub>2</sub>、- OC(=O)NHMe、- OC(=O)NMe<sub>2</sub>、- OC(=O)NEt、- OC(=O)NEt<sub>2</sub>、

40

- OC(=O)NHPh、- OC(=O)NCH<sub>2</sub>Ph ;

(14) NH<sub>2</sub>、- NHMe、- NEt、- NH(iPr)、- NMe<sub>2</sub>、- NEt<sub>2</sub>、- N(iPr)<sub>2</sub>、- N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> ;

- NHPh、- NHCH<sub>2</sub>Ph ; ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ ;

(15) - NH(C=O)Me、- NH(C=O)Et、- NH(C=O)nPr、- NH(C=O)Ph、- NHC(=O)CH<sub>2</sub>Ph ;

- NMe(C=O)Me、- NMe(C=O)Et、- NMe(C=O)Ph、- NMeC(=O)CH<sub>2</sub>Ph ;

(17) - NHSO<sub>2</sub>Me、- NHSO<sub>2</sub>Et、- NHSO<sub>2</sub>Ph、- NHSO<sub>2</sub>Ph

50

Me、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph；

(18) -SO<sub>2</sub>Me、-SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>Et、-SO<sub>2</sub>Ph、-SO<sub>2</sub>Ph  
Me、-SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph；

(20) -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHMe、-SO<sub>2</sub>NHEt、-SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、  
-SO<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-モルホリノ、  
-SO<sub>2</sub>NHPh、-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>Ph；

(21) -CH<sub>2</sub>Ph、-CH<sub>2</sub>Ph-Me、-CH<sub>2</sub>Ph-OH、-CH<sub>2</sub>Ph-F  
、-CH<sub>2</sub>Ph-Cl；

(22) -Ph、-Ph-Me、-Ph-OH、-Ph-OMe、-Ph-NH<sub>2</sub>、-  
Ph-F、-Ph-Cl、-Ph-Br、-Ph-I；

ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル；フラニル、チオフェニル、  
ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、  
チアジアゾリル；

(23) ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、  
ピペラジニル、アゼピニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、  
モルホリニル、アゼチジニル；

(24) -Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-iBu、-sBu、-t  
Bu、-nPe、-iPe、ter-Pe、neo-Pe；

-cPr、-cHex、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>；

-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F  
、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、および -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OMe、-CH<sub>2</sub>OEt、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NM  
e<sub>2</sub>；

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt、-CH<sub>2</sub>C  
H<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-モルホリノ、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ピペラジノ、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-ピ  
ロリジノ。

#### 【0277】

一実施形態において、その上、隣接する2個の置換基は、存在するならば、一緒になっ  
て、-OCH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、または -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- を形成  
していてもよい。

#### 【0278】

一実施形態において、Aは場合によって置換されたフェニルであって、このフェニル基  
上の置換基は独立して以下から選択される：

(5) -F、-Cl、-Br、-I；

(8) -OH；

(9) -OMe、-OEt、-O(iPr)、-O(tBu)、-OPh、-OCH<sub>2</sub>P  
h；

-OCF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt；

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；

(14) -NH<sub>2</sub>、-NHMe、-NHEt、-NH(iPr)、-NMe<sub>2</sub>、-NEt  
<sub>2</sub>、-N(iPr)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>；

-NHPh、-NHCH<sub>2</sub>Ph；ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ；

(22) -Ph、-Ph-Me、-Ph-OMe、-Ph-F、-Ph-Cl；

ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル；フラニル、チオフェニル、  
ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、  
チアジアゾリル；

(23) ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、テトラヒドロフラニ  
ル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、アゼチジニル；

10

20

30

40

50

(24) - Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu、- nPe；  
 - cPr、- cHex；- CH=CH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>；  
 - CF<sub>3</sub>、- CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、および  
 - CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；  
 - CH<sub>2</sub>OMe、- CH<sub>2</sub>OEt、- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；  
 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、  
 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>。

## 【0279】

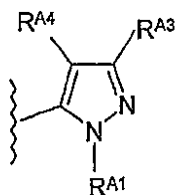
一実施形態において、その上、隣接する2個の置換基は、存在するならば、一緒になって、-OCH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、または-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-を形成していてもよい。

10

## 【0280】

一実施形態において、Aは場合によって置換されたピラゾリルであって、次式で示される：

## 【化42】



20

## 【0281】

式中：

R<sup>A4</sup>はH；

R<sup>A3</sup>は独立して以下から選択される：

(5) - F、- Cl、- Br、- I；

(22) - Ph；

(24) - Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu、- nPe；

30

- cPr、- cHex；

- CF<sub>3</sub>、- CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、および  
 - CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

R<sup>A1</sup>は独立して以下から選択される：

(22) - Ph、- Ph-Me、- Ph-OH、- Ph-OMe、- Ph-NH<sub>2</sub>、  
 - Ph-F、- Ph-Cl、- Ph-Br、- Ph-I；

ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル；フラニル、チオフェニル、  
 ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、  
 チアジアゾリル；

(23) ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼピニル、

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、アゼチジニル；

40

(24) - Me、- Et、- nPr、- iPr、- nBu、- iBu、- sBu、- tBu、- nPe；

- cPr、- cHex；- CH=CH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>；

- CF<sub>3</sub>、- CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、- CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、および  
 - CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>；

- CH<sub>2</sub>OMe、- CH<sub>2</sub>OEt、- CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>；

- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、  
 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>。

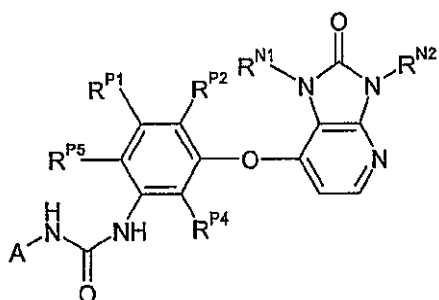
## 【0282】

50

## いくつかの好ましいクラスの化合物

(A) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

【化 4 3】



10

【0283】

式中：

$R^{N1}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{N2}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して本明細書で定義する通り；

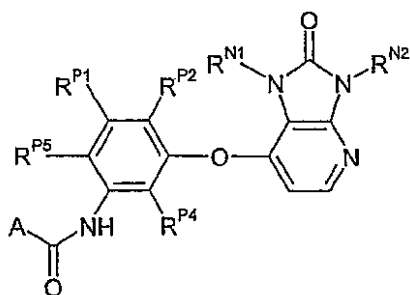
A は独立して本明細書で定義する通り。

【0284】

20

(B) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

【化 4 4】



30

【0285】

式中：

$R^{N1}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{N2}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して本明細書で定義する通り；

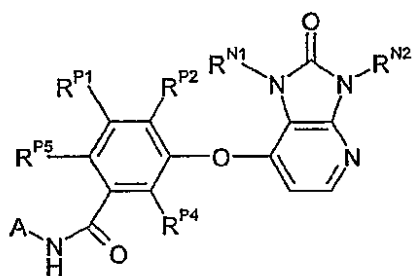
A は独立して本明細書で定義する通り。

【0286】

(C) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

40

## 【化 4 5】



## 【 0 2 8 7 】

10

式中：

R<sup>N 1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N 2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>P 1</sup>、R<sup>P 2</sup>、R<sup>P 5</sup> および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して本明細書で定義する通り；

A は独立して本明細書で定義する通り。

## 【 0 2 8 8 】

(A) から (C) の各クラスについて、以下の実施形態も好ましい実施形態である。

## 【 0 2 8 9 】

一実施形態において、R<sup>P 1</sup>、R<sup>P 2</sup>、R<sup>P 5</sup> および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して - H、  
- Me、- CF<sub>3</sub>、- F、- Cl、または - SMe である。

20

## 【 0 2 9 0 】

一実施形態において、R<sup>P 1</sup>、R<sup>P 2</sup>、R<sup>P 5</sup> および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して - H、  
- Me、- CF<sub>3</sub>、- F、または - Cl である。

## 【 0 2 9 1 】

一実施形態において、R<sup>P 1</sup> および R<sup>P 2</sup> は一緒になって - CH = CH - CH = CH -  
であり、R<sup>P 5</sup> および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して - H である。

## 【 0 2 9 2 】

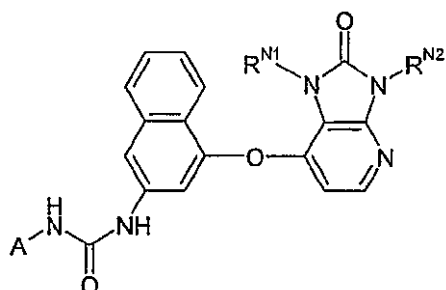
一実施形態において、R<sup>P 1</sup> および R<sup>P 5</sup> は一緒になって - CH = CH - CH = CH -  
であり、R<sup>P 2</sup> および R<sup>P 4</sup> はそれぞれ独立して - H である。

## 【 0 2 9 3 】

30

(D) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容され  
る塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、および  
プロドラッグから選択される化合物である：

## 【化 4 6】



40

## 【 0 2 9 4 】

式中：

R<sup>N 1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N 2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；

A は独立して本明細書で定義する通り。

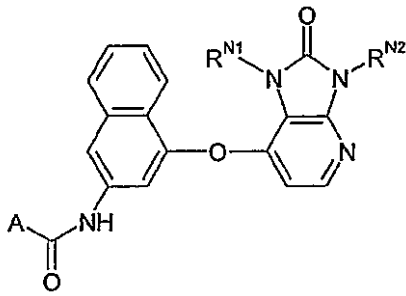
## 【 0 2 9 5 】

(E) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容され  
る塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、および

50

プロドラッグから選択される化合物である：

【化 4 7】



10

【 0 2 9 6 】

式中：

$R^{N1}$  は独立して本明細書で定義する通り；

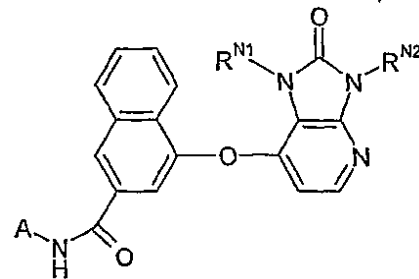
$R^{N2}$  は独立して本明細書で定義する通り；

A は独立して本明細書で定義する通り。

【 0 2 9 7 】

(F) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

【化 4 8】



20

【 0 2 9 8 】

式中：

$R^{N1}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{N2}$  は独立して本明細書で定義する通り；

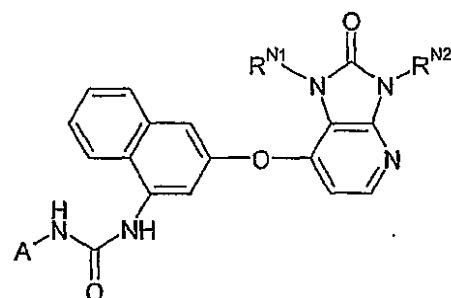
A は独立して本明細書で定義する通り。

30

【 0 2 9 9 】

(G) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

【化 4 9】



40

【 0 3 0 0 】

式中：

$R^{N1}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{N2}$  は独立して本明細書で定義する通り；

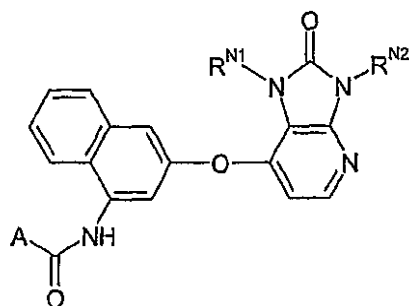
50

A は独立して本明細書で定義する通り。

【0301】

(H) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

【化 5 0】



10

【0302】

式中：

$R^{N1}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{N2}$  は独立して本明細書で定義する通り；

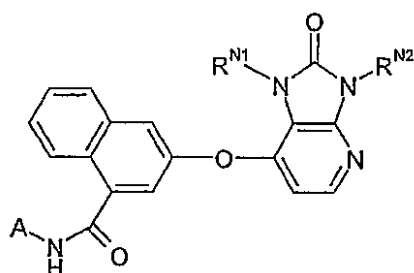
A は独立して本明細書で定義する通り。

【0303】

20

(I) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

【化 5 1】



30

【0304】

式中：

$R^{N1}$  は独立して本明細書で定義する通り；

$R^{N2}$  は独立して本明細書で定義する通り；

A は独立して本明細書で定義する通り。

【0305】

(A) から (I) の各クラスについて、以下の実施形態が特に好ましい。

【0306】

40

一実施形態において、 $R^{N1}$  は独立して - H または - Me である。

【0307】

一実施形態において、 $R^{N1}$  は独立して - H である。

【0308】

一実施形態において、 $R^{N2}$  は独立して - H または - Me である。

【0309】

一実施形態において、 $R^{N2}$  は独立して - H である。

【0310】

一実施形態において、A は独立してフェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、キノリニル、イソキノリニルであり、

50

独立して非置換であるかまたは置換されている。

【0311】

一実施形態において、Aは独立してフェニル、ナフチル、ピラゾリル、ピリジニル、フラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリルであり、独立して非置換であるかまたは置換されている。

【0312】

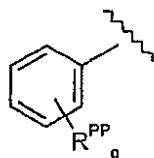
一実施形態において、Aは独立してフェニルであり、独立して非置換であるかまたは置換されている。

【0313】

一実施形態において、Aは次式のフェニル基である：

10

【化52】



【0314】

式中：

gは独立して0、1、2、3、4、または5；

$R^{PP}$ はそれぞれ独立して見出し「基A上の置換基」で定義する置換基。

20

【0315】

一実施形態において、gは独立して0、1、または2である。

【0316】

一実施形態において、gは独立して0である。

【0317】

一実施形態において、gは独立して1である。

【0318】

一実施形態において、gは独立して2である。

【0319】

一実施形態において、 $R^{PP}$ はそれぞれ独立して、(5)ハロ、(9)エーテル(例えば、 $C_{1-7}$ アルコキシ)、または(24) $C_{1-7}$ アルキル、例えば、ハロ- $C_{1-7}$ アルキルを含む、その他、例えば、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、-Me、-CF<sub>3</sub>である。

30

【0320】

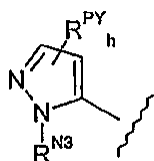
一実施形態において、Aは独立してピラゾリルであり、独立して非置換であるかまたは置換されている。

【0321】

一実施形態において、Aは次式のピラゾリル基である：

【化53】

40



【0322】

式中：

hは独立して0、1または2；

$R^{PY}$ はそれぞれ独立して見出し「基A上の置換基」で定義する置換基；そして

$R^{N3}$ は独立して $R^{N1}$ または $R^{A1}$ について定義の通り。

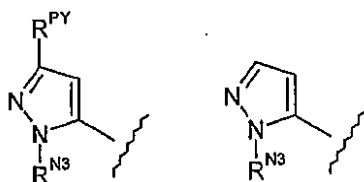
【0323】

50



一実施形態において、Aは次式のピラゾリル基から選択される基である：

【化54】



【0324】

一実施形態において、hは独立して0または1である。

10

【0325】

一実施形態において、hは独立して0である。

【0326】

一実施形態において、hは独立して1である。

【0327】

一実施形態において、hは独立して1、そしてR<sup>PY</sup>は独立して(24)C<sub>1-7</sub>アルキルである。

【0328】

一実施形態において、hは独立して1、そしてR<sup>PY</sup>は独立して飽和C<sub>1-7</sub>アルキルである。

20

【0329】

一実施形態において、R<sup>N3</sup>は独立してR<sup>N1</sup>について定義の通りである。

【0330】

一実施形態において、R<sup>N3</sup>は独立してR<sup>A1</sup>について定義の通りである。

【0331】

一実施形態において、R<sup>N3</sup>は独立して(21)C<sub>5-20</sub>アリール-C<sub>1-7</sub>アルキルまたは(22)C<sub>5-20</sub>アリールであり、かつ独立して非置換であるか、または、例えば、見出し「基A上の置換基」で定義される置換基から選択される、1以上の(例えば、1、2、3、4、その他)置換基、例えば、(5)ハロ、(9)エーテル(例えば、C<sub>1-7</sub>アルコキシ)、(24)C<sub>1-7</sub>アルキル、その他で置換されている。

30

【0332】

一実施形態において、R<sup>N3</sup>は独立してフェニルであり、かつ独立して非置換であるか、または、例えば、見出し「基A上の置換基」で定義される置換基から選択される、1以上の(例えば、1、2、3、4、その他)置換基、例えば、(5)ハロ、(9)エーテル(例えば、C<sub>1-7</sub>アルコキシ)、(24)C<sub>1-7</sub>アルキル、例えば、ハロ-C<sub>1-7</sub>アルキルを含む、その他、例えば、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、-Me、-CF<sub>3</sub>で置換されている。

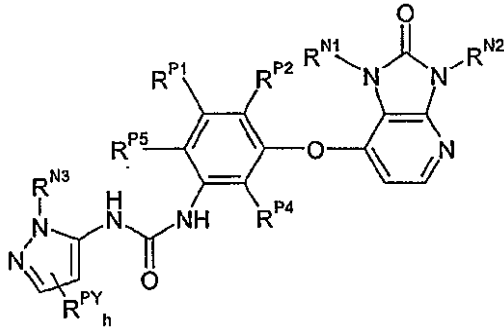
【0333】

例えば：

(J)特に好ましい化合物の1クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N-オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

40

## 【化 5 5】



10

## 【 0 3 3 4】

式中：

R<sup>N1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>、R<sup>P5</sup> および R<sup>P4</sup> はそれぞれ独立して本明細書で定義する通り；

h は独立して 0、1 または 2；

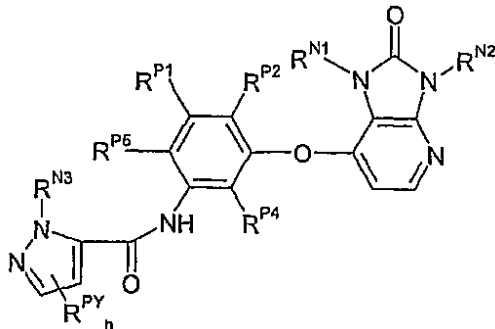
R<sup>PY</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基；R<sup>N3</sup> は独立して R<sup>N1</sup> または R<sup>A1</sup> について定義の通り。

## 【 0 3 3 5】

(K) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である；

20

## 【化 5 6】



30

## 【 0 3 3 6】

式中：

R<sup>N1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>、R<sup>P5</sup> および R<sup>P4</sup> はそれぞれ独立して本明細書で定義する通り；

h は独立して 0、1 または 2；

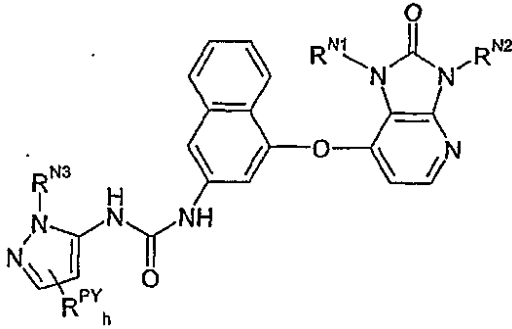
R<sup>PY</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基；R<sup>N3</sup> は独立して R<sup>N1</sup> または R<sup>A1</sup> について定義の通り。

40

## 【 0 3 3 7】

(L) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である；

## 【化 5 7】



10

## 【 0 3 3 8 】

式中：

R<sup>N 1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N 2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；

h は独立して 0、1 または 2；

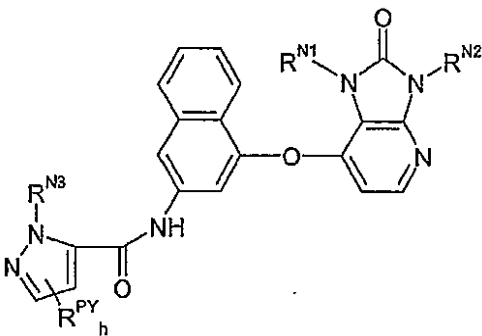
R<sup>P Y</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基；R<sup>N 3</sup> は独立して R<sup>N 1</sup> について定義の通り。

## 【 0 3 3 9 】

(M) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である；

20

## 【化 5 8】



30

## 【 0 3 4 0 】

式中：

R<sup>N 1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N 2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；

h は独立して 0、1 または 2；

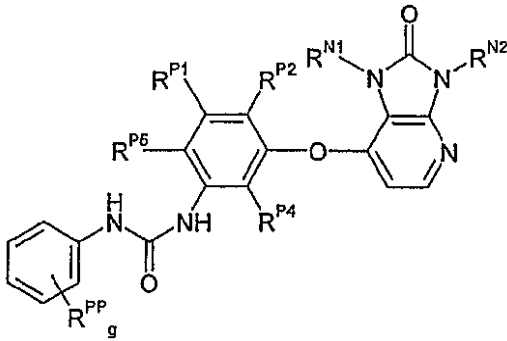
R<sup>P Y</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基；R<sup>N 3</sup> は独立して R<sup>N 1</sup> について定義の通り。

## 【 0 3 4 1 】

(N) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である；

40

## 【化 5 9】



10

## 【 0 3 4 2 】

式中：

R<sup>N1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>、R<sup>P5</sup> および R<sup>P4</sup> はそれぞれ独立して本明細書で定義する通り；

g は独立して 0、1、2、3、4、または 5；

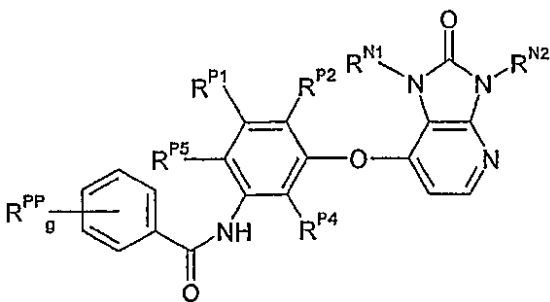
R<sup>PP</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基。

## 【 0 3 4 3 】

(O) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である；

20

## 【化 6 0】



30

## 【 0 3 4 4 】

式中：

R<sup>N1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>、R<sup>P5</sup> および R<sup>P4</sup> はそれぞれ独立して本明細書で定義する通り；

g は独立して 0、1、2、3、4、または 5；

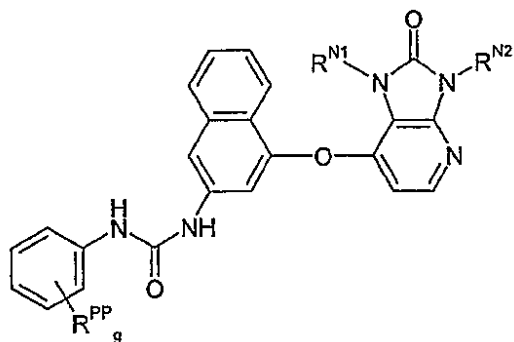
R<sup>PP</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基。

## 【 0 3 4 5 】

(P) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である；

40

## 【化 6 1】



10

## 【 0 3 4 6 】

式中：

R<sup>N1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；

g は独立して 0、1、2、3、4、または 5；

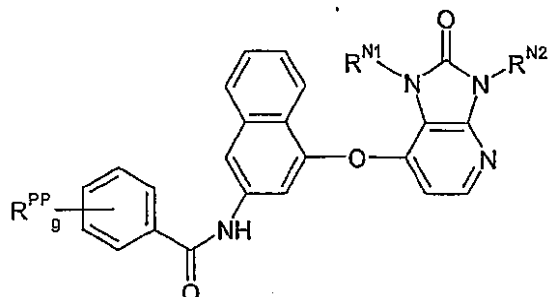
R<sup>PP</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基。

## 【 0 3 4 7 】

(Q) 特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

20

## 【化 6 2】



30

## 【 0 3 4 8 】

式中：

R<sup>N1</sup> は独立して本明細書で定義する通り；R<sup>N2</sup> は独立して本明細書で定義する通り；

g は独立して 0、1、2、3、4、または 5；

R<sup>PP</sup> はそれぞれ独立して見出し「基 A 上の置換基」で定義する置換基。

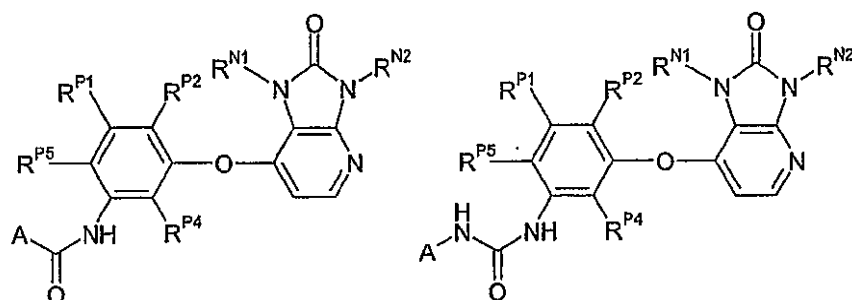
## 【 0 3 4 9 】

特に好ましいクラスの化合物

特に好ましい化合物の 1 クラスは、次式の化合物、ならびにその製薬上許容される塩、溶媒和物、アミド、エステル、エーテル、N - オキシド、化学的保護形態、およびプロドラッグから選択される化合物である：

40

## 【化 6 3】



## 【 0 3 5 0 】

50

式中：

$R^{N1}$  は独立して - H または - Me ；

$R^{N2}$  は独立して - H または - Me ；

$R^{P1}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{P5}$  および  $R^{P4}$  はそれぞれ独立して - H または - F ；そして

A は独立してフェニルまたはピラゾリル；かつ独立して非置換であるか、または以下から選択される 1 以上の基で置換されている： - F、- Cl、- Br、- I、-  $R^{ZZ}$ 、-  $CF_3$ 、- OH、-  $OR^{ZZ}$ 、-  $OCF_3$ 、-  $OCF_2CF_2H$ 、-  $SCF_3$ 、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、および - Ph；ここで -  $R^{ZZ}$  はそれぞれ独立して飽和脂肪族  $C_{1-4}$  アルキル；そして - Ph はフェニルであって、独立して非置換であるか、または以下から選択される 1 以上の基で置換されている： - F、- Cl、- Br、- I、-  $R^{ZZ}$ 、-  $CF_3$ 、- OH、-  $OR^{ZZ}$ 、および -  $OCF_3$ 。

【0351】

#### 分子量

一実施形態において、化合物の分子量は 300 ~ 1000 である。

【0352】

一実施形態において、その範囲の最小値は 325；350；375；400；425；450 である。

【0353】

一実施形態において、その範囲の最大値は 900；800；700；600；500 である。

【0354】

一実施形態において、その範囲は 300 ~ 900 である。

【0355】

一実施形態において、その範囲は 300 ~ 800 である。

【0356】

一実施形態において、その範囲は 300 ~ 700 である。

【0357】

一実施形態において、その範囲は 300 ~ 600 である。

【0358】

一実施形態において、その範囲は 300 ~ 500 である。

【0359】

#### いくつかの好ましい実施形態

上記の実施形態のすべての妥当で適合性がある組み合わせは、組み合わせのそれぞれおよび全部を個別に列挙したものと同程度に、本明細書に明確に開示している。

【0360】

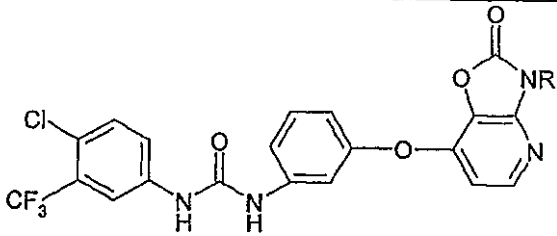
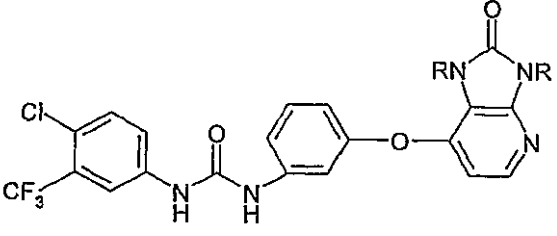
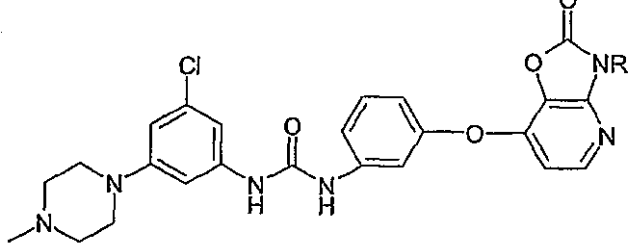
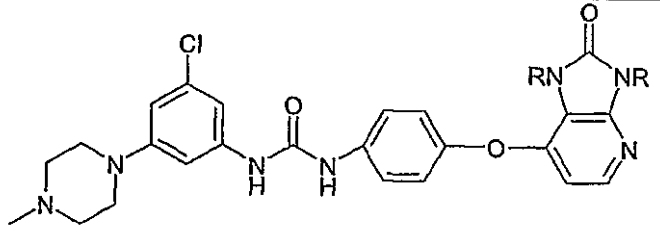
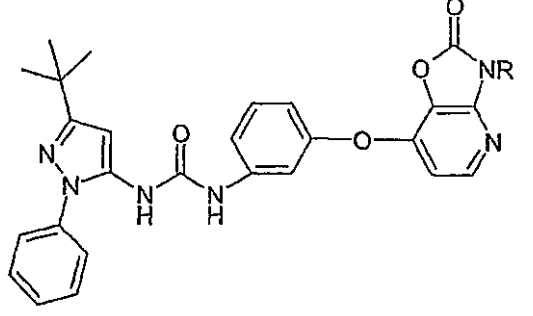
いくつかの好ましい化合物の例（A - L - が A - NH - C(=O) - NH -、Q が - O -、そして Y が - CH = の場合）（ここで各 R は独立して - H または - Me）を以下に示す。

10

20

30

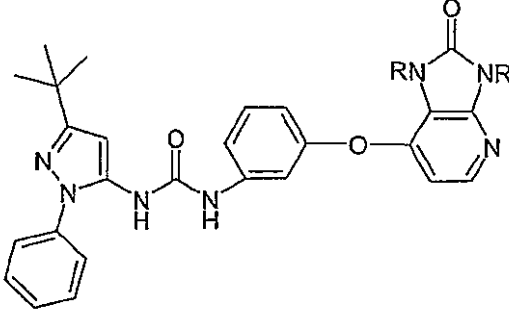
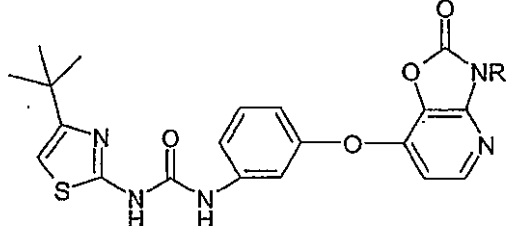
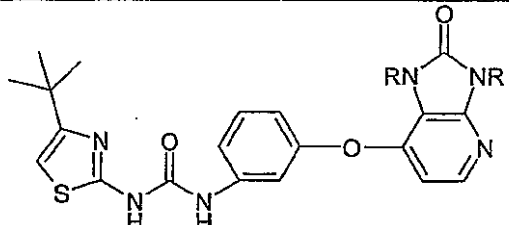
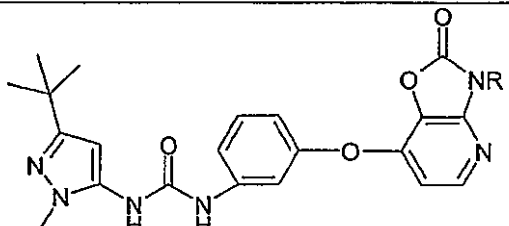
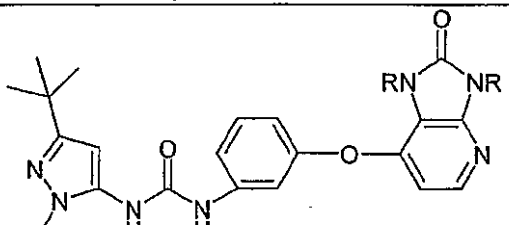
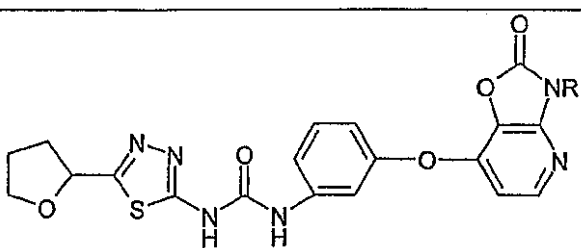
【表 1】

|    |  |
|----|--|
| 1. |    |
| 2. |    |
| 3. |    |
| 4. |  |
| 5. |   |

10

20

30

|     |  |
|-----|--|
| 6.  |     |
| 7.  |     |
| 8.  |     |
| 9.  |   |
| 10. |   |
| 11. |  |

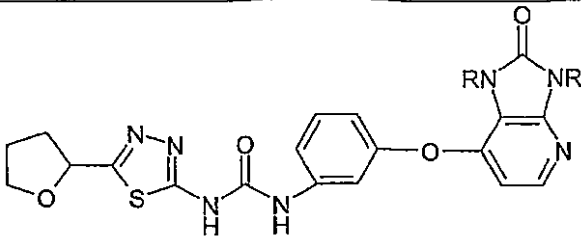
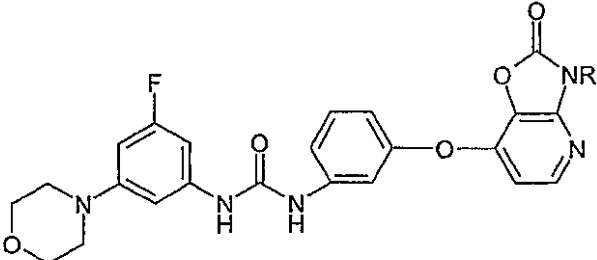
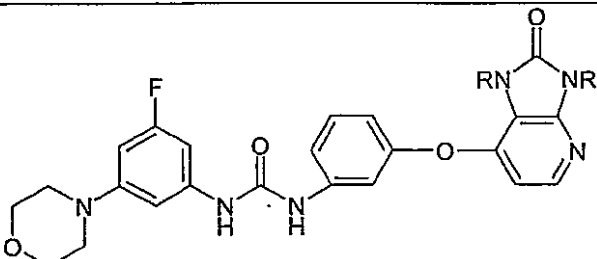
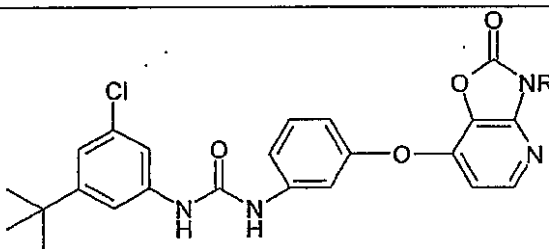
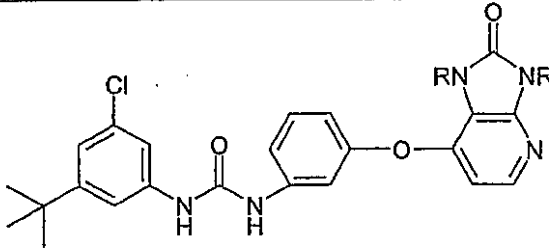
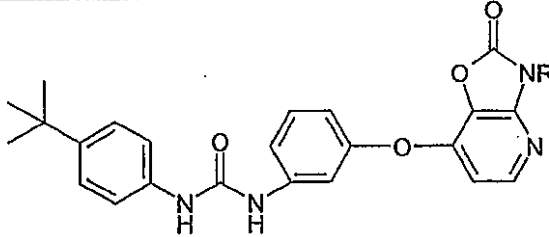
10

20

30

40



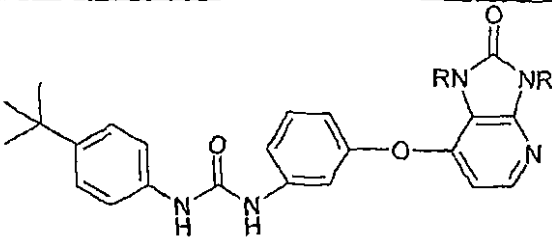
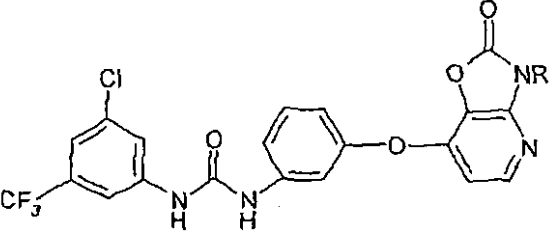
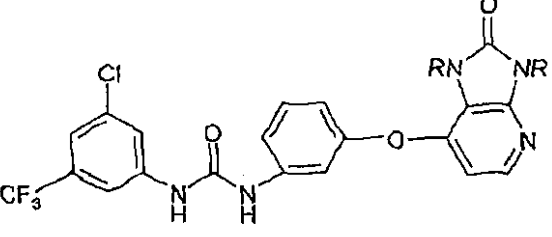
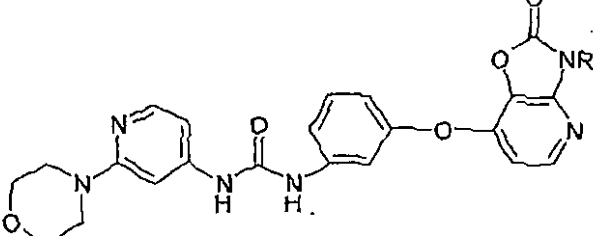
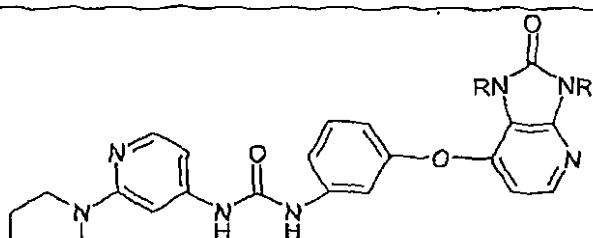
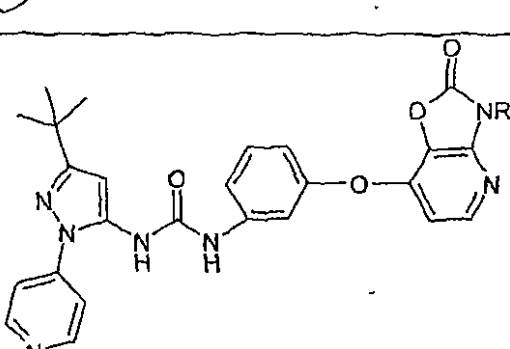
|     |  |
|-----|--|
| 12. |    |
| 13. |    |
| 14. |    |
| 15. |   |
| 16. |  |
| 17. |  |

10

20

30

40

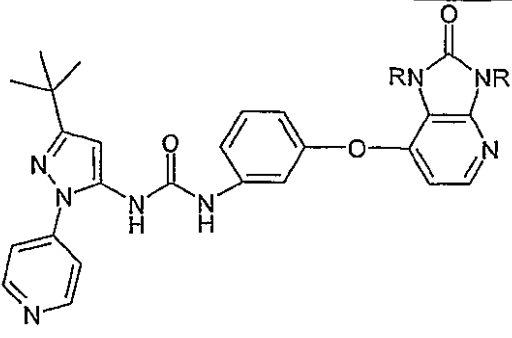
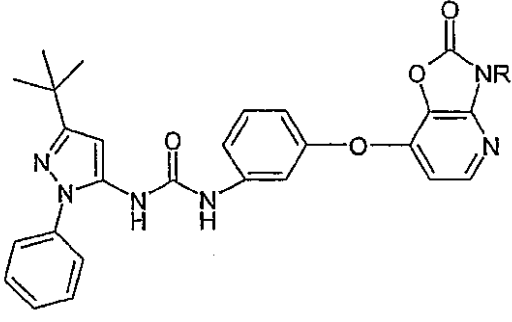
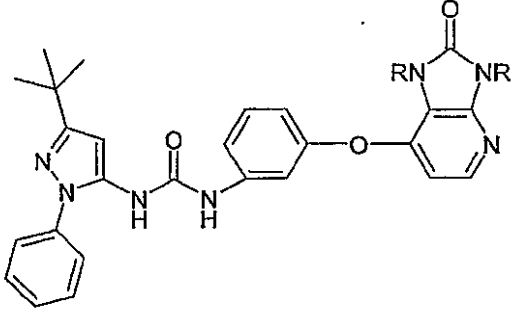
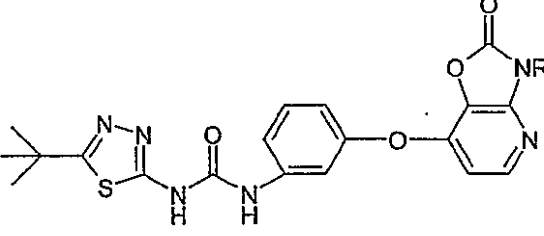
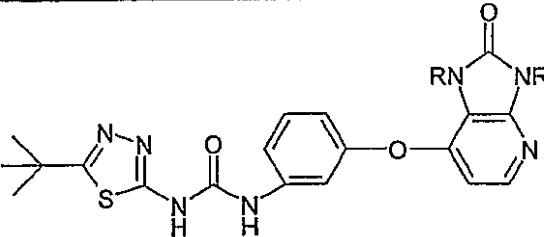
|     |  |
|-----|--|
| 18. |    |
| 19. |    |
| 20. |    |
| 21. |   |
| 22. |  |
| 23. |   |

10

20

30

40

|     |  |
|-----|--|
| 24. |     |
| 25. |     |
| 26. |    |
| 27. |  |
| 28. |  |

10

20

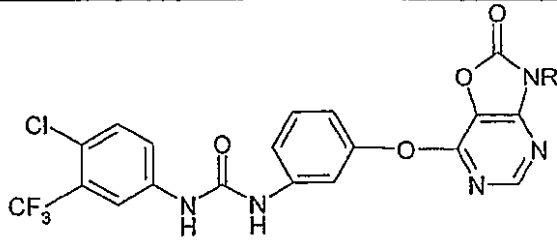
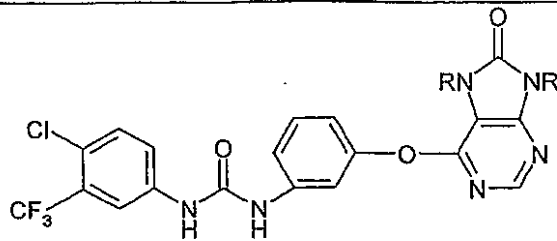
30

40

## 【 0 3 6 1 】

いくつかの好ましい化合物の例 (A - L - が A - NH - C ( = O ) - NH - 、 Q が - O - 、そして Y が - N = の場合) (ここで各 R は独立して - H または - Me ) を以下に示す。

【表 2】

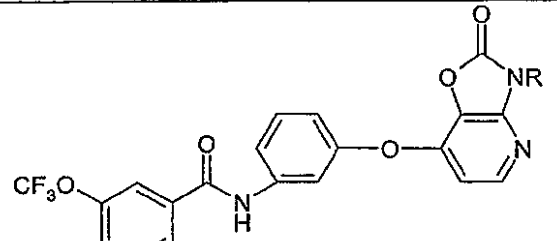
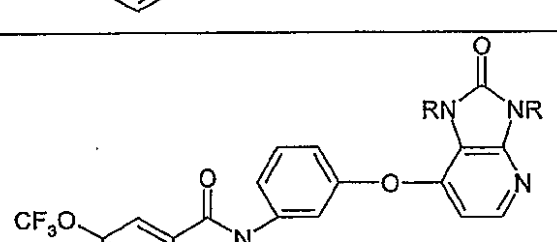
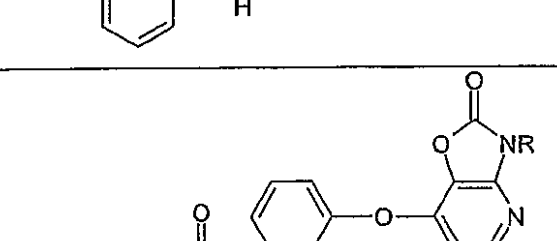
|     |  |
|-----|--|
| 29. |  |
| 30. |  |

10

【0362】

いくつかの好ましい化合物の例 (A - L - が A - C ( = O ) - NH - 、 Q が - O - 、そして Y が - CH = の場合) (ここで各 R は独立して - H または - Me ) を以下に示す。

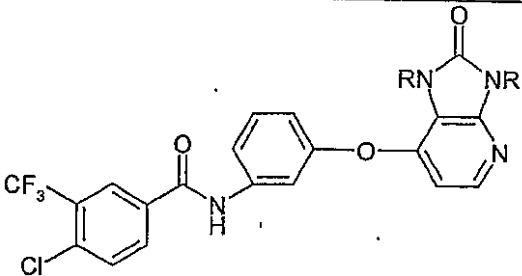
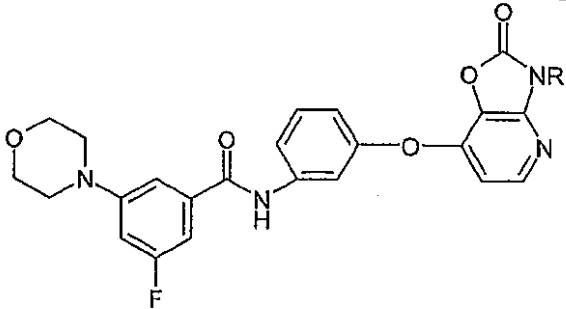
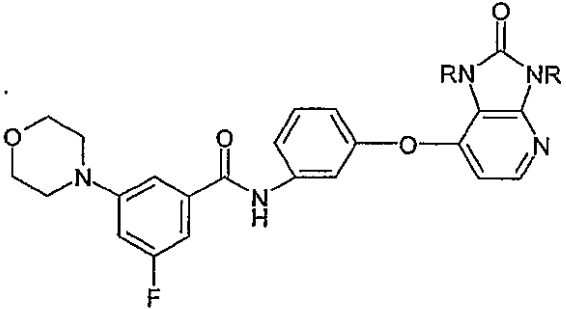
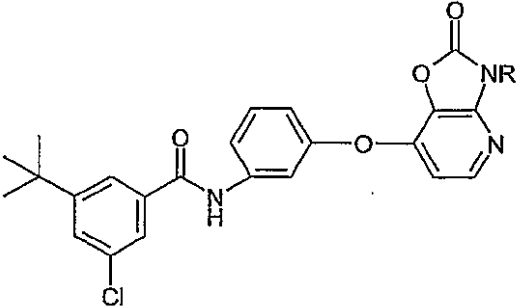
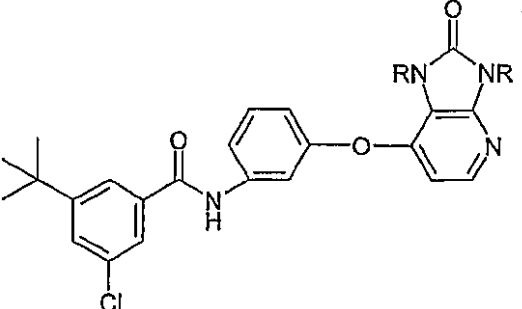
【表 3】

|     |  |
|-----|--|
| 31. |   |
| 32. |  |
| 33. |  |

20

30

40

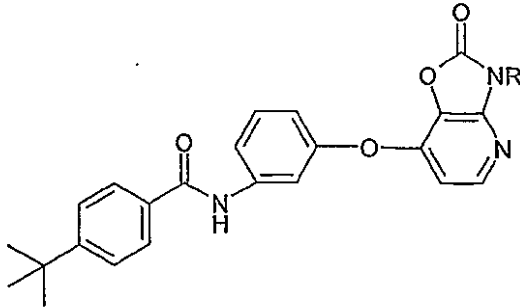
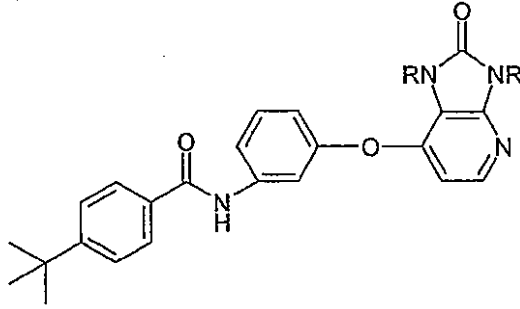
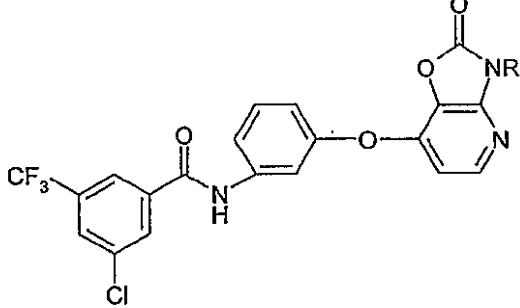
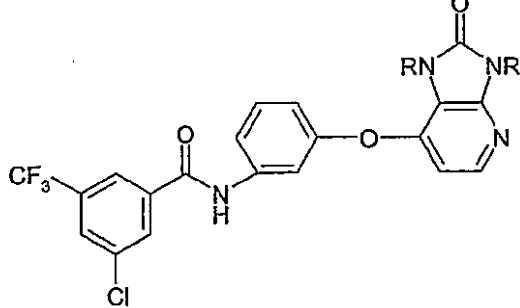
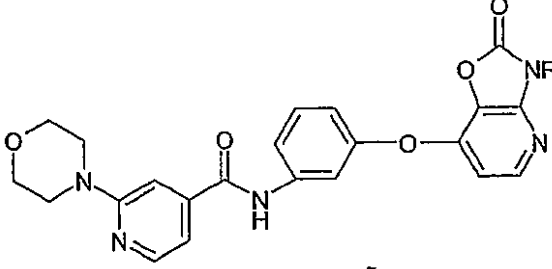
|     |   |
|-----|---|
| 34. |    |
| 35. |   |
| 36. |  |
| 37. |  |
| 38. |  |

10

20

30

40

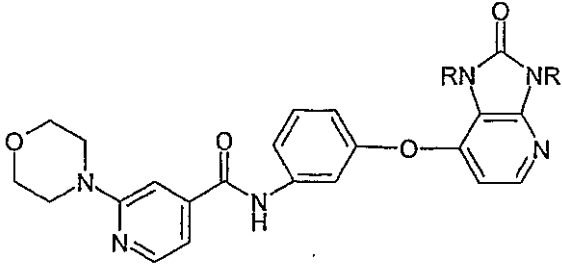
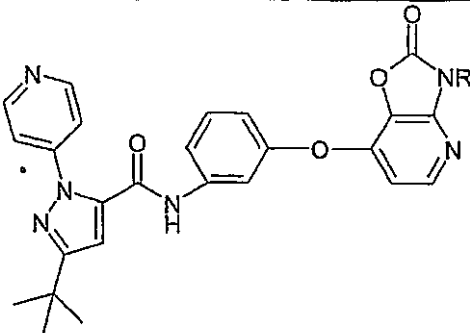
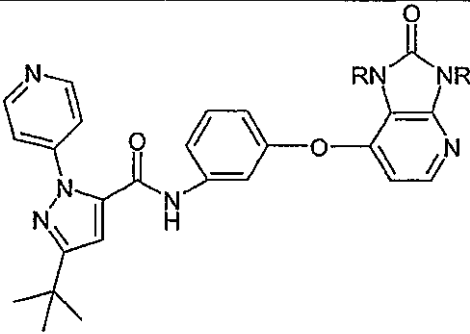
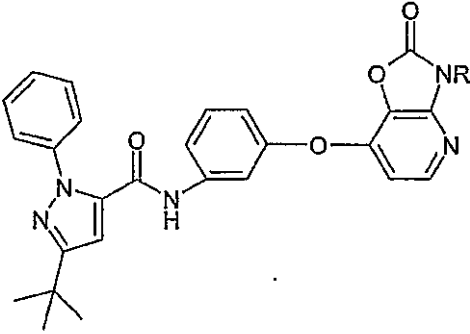
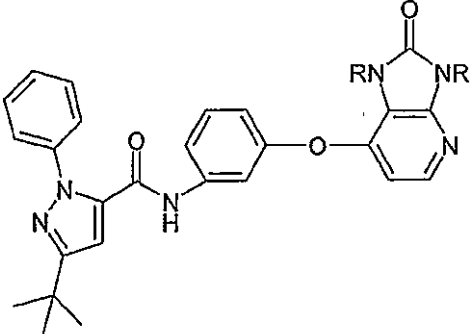
|     |  |
|-----|--|
| 39. |     |
| 40. |     |
| 41. |    |
| 42. |   |
| 43. |  |

10

20

30

40

|     |   |
|-----|---|
| 44. |   |
| 45. |    |
| 46. |   |
| 47. |  |
| 48. |  |

10

20

30

40

|     |  |
|-----|--|
| 49. |  |
| 50. |  |

10

20

30

40

50

## 【 0 3 6 3 】

いくつかの好ましい化合物の例 ( A - L - が A - S ( = O )<sub>2</sub> - NH - 、 Q が - O - 、そして Y が - CH = の場合 ) ( ここで各 R は独立して - H または - Me ) を以下に示す。  
【 表 4 】

|     |  |
|-----|--|
| 51. |  |
| 52. |  |
| 53. |  |
| 54. |  |

## 【 0 3 6 4 】

いくつかの好ましい化合物の例 ( A - L - が A - NH - S ( = O )<sub>2</sub> - NH - 、 Q が -



O -、そして Y が - CH = の場合 ) ( ここで各 R は独立して - H または - Me ) を以下に示す。

【表 5】

|     |  |
|-----|--|
| 55. |  |
| 56. |  |
| 57. |  |
| 58. |  |

10

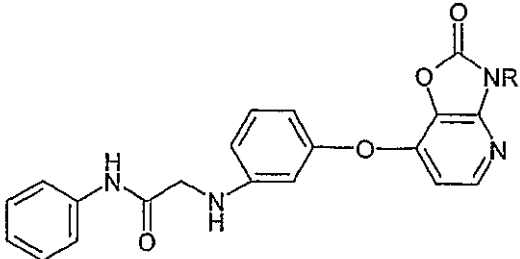
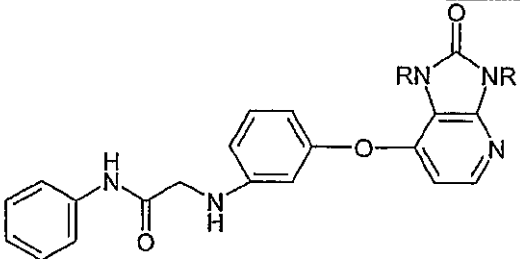
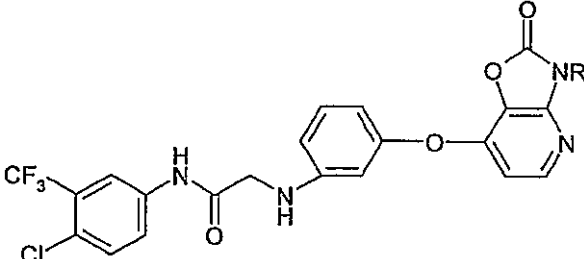
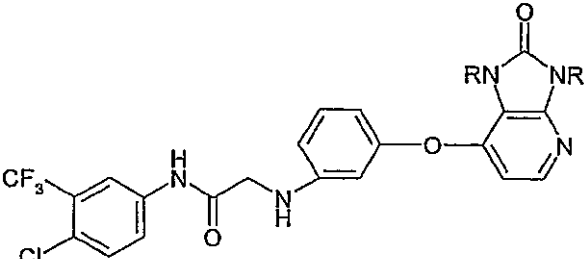
20

30

【 0 3 6 5 】

いくつかの好ましい化合物の例 ( A - L - が A - NH - C ( = O ) - CH<sub>2</sub> - NH -、Q が - O -、そして Y が - CH = の場合 ) ( ここで各 R は独立して - H または - Me ) を以下に示す。

【表 6】

|     |  |
|-----|--|
| 59. |     |
| 60. |     |
| 61. |   |
| 62. |  |

10

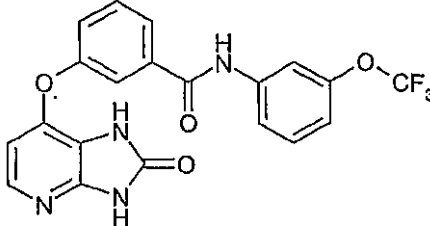
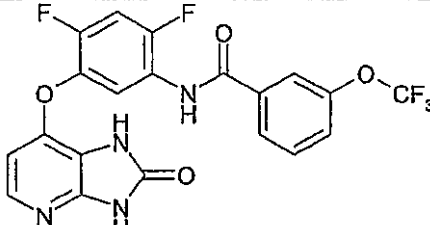
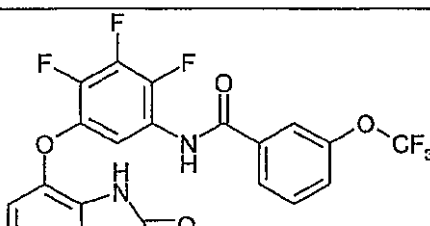
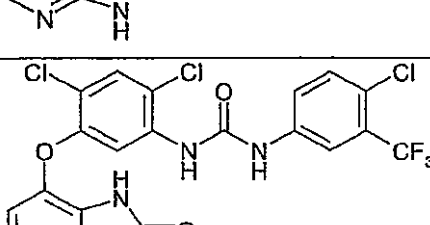
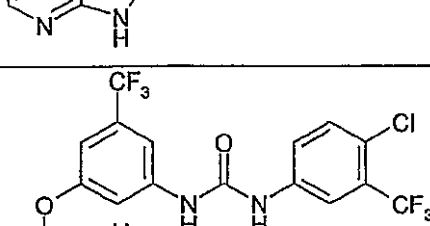
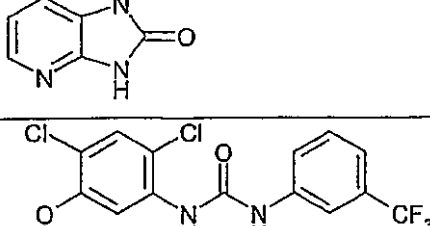
20

30

【 0 3 6 6 】

その他の化合物の例として以下が含まれる：

【表 7】

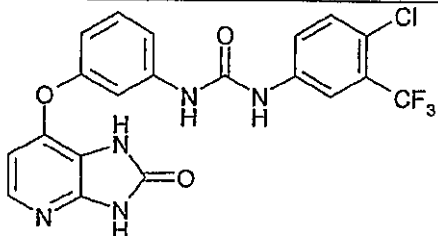
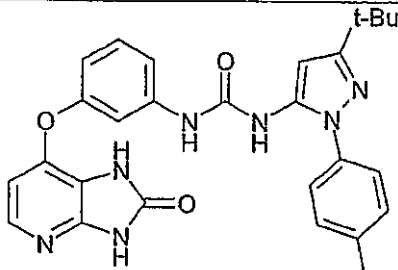
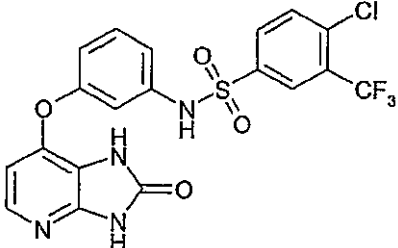
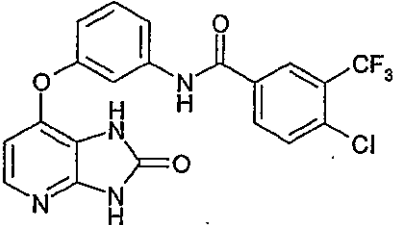
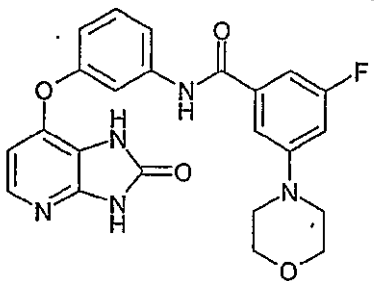
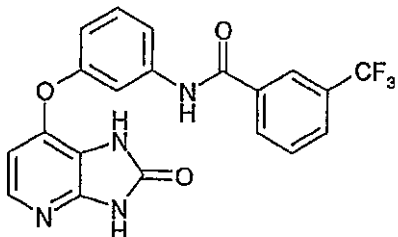
|   |   |          |
|---|---|----------|
| 1 |    | CJS 3256 |
| 2 |    | CJS 3440 |
| 3 |    | CJS 3441 |
| 4 |   | CJS 3513 |
| 5 |  | CJS 3517 |
| 6 |  | CJS 3518 |

10

20

30

40

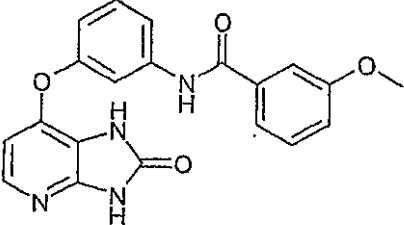
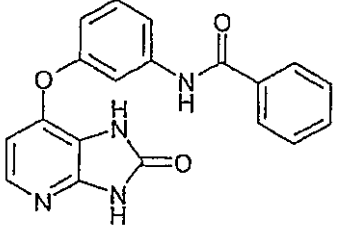
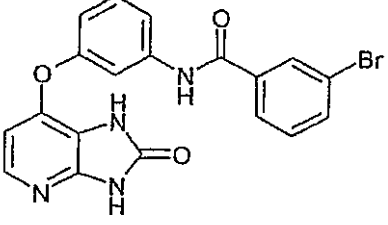
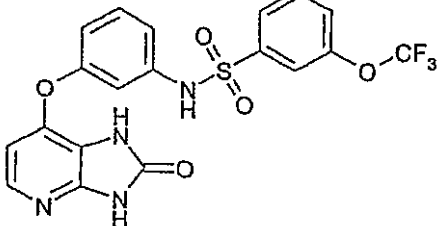
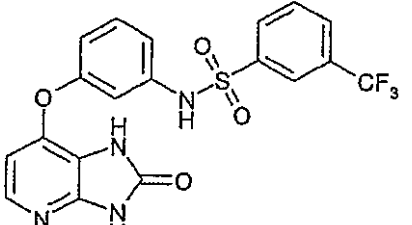
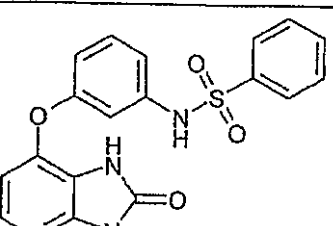
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 7  |    | CJS 3678 |
| 8  |    | CJS 3683 |
| 9  |    | CJS 3684 |
| 10 |  | CJS 3685 |
| 11 |  | CJS 3686 |
| 12 |  | CJS 3687 |

10

20

30

40

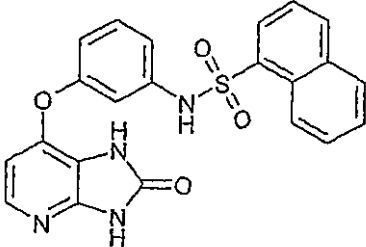
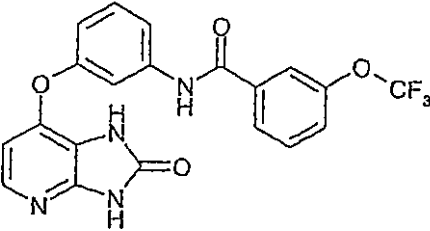
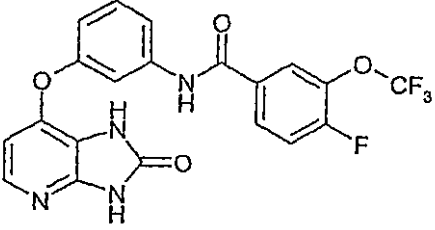
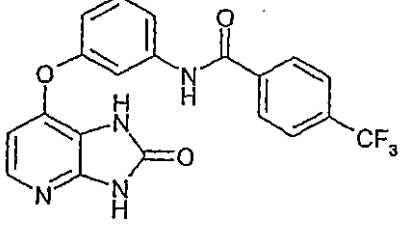
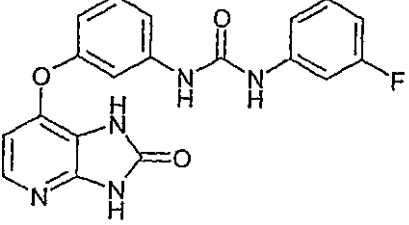
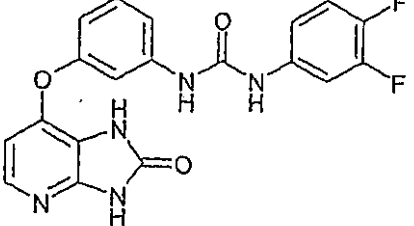
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 13 |    | CJS 3688 |
| 14 |    | CJS 3689 |
| 15 |    | CJS 3690 |
| 16 |   | CJS 3691 |
| 17 |  | CJS 3692 |
| 18 |  | CJS 3693 |

10

20

30

40

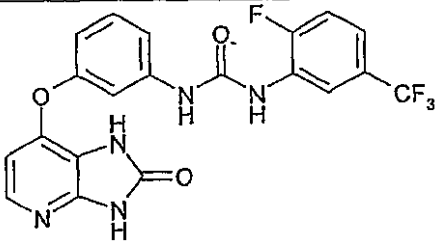
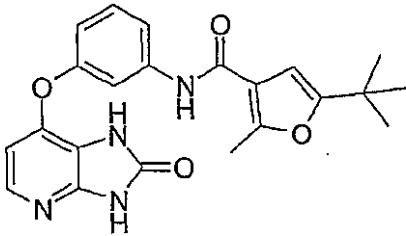
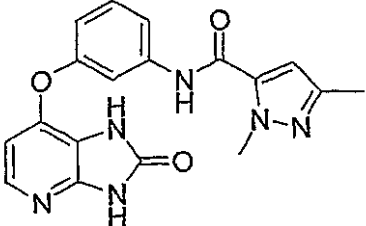
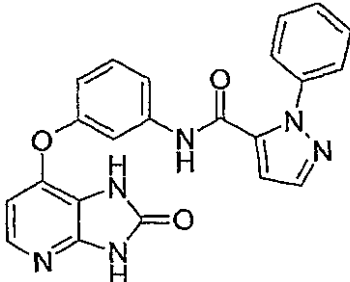
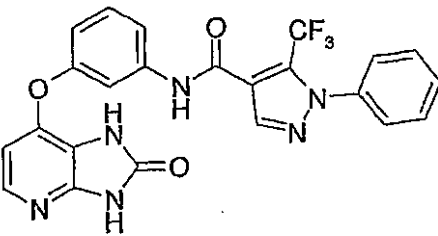
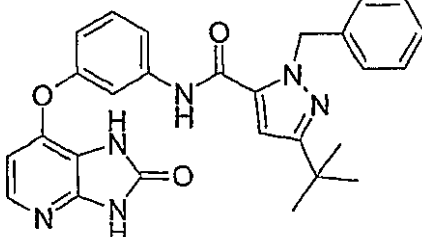
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 19 |    | CJS 3694 |
| 20 |    | CJS 3695 |
| 21 |    | CJS 3696 |
| 22 |   | CJS 3697 |
| 23 |  | CJS 3717 |
| 24 |  | CJS 3720 |

10

20

30

40

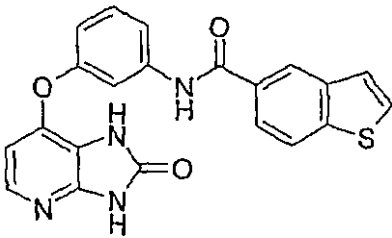
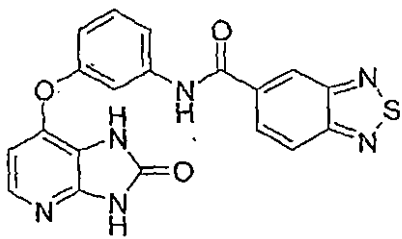
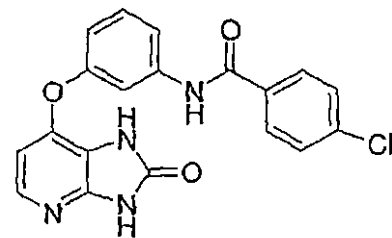
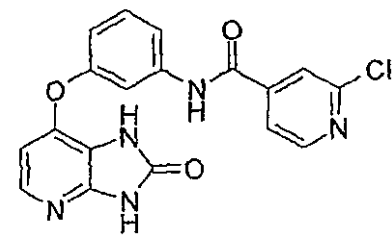
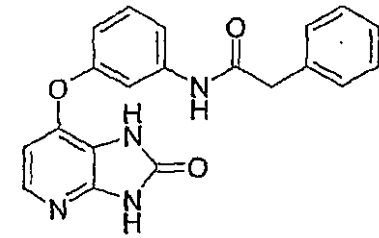
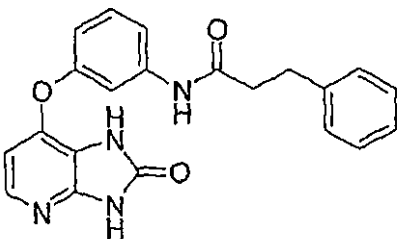
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 25 |    | CJS 3721 |
| 26 |    | CJS 3722 |
| 27 |    | CJS 3724 |
| 28 |   | CJS 3725 |
| 29 |  | CJS 3726 |
| 30 |  | CJS 3727 |

10

20

30

40

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 31 |    | CJS 3728 |
| 32 |    | CJS 3729 |
| 33 |    | CJS 3730 |
| 34 |   | CJS 3731 |
| 35 |  | CJS 3732 |
| 36 |  | CJS 3733 |

10

20

30

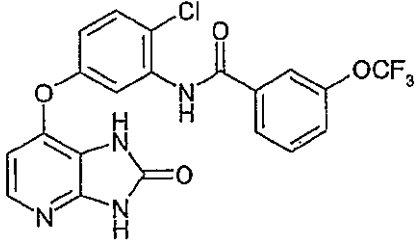
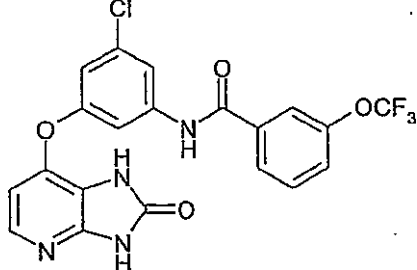
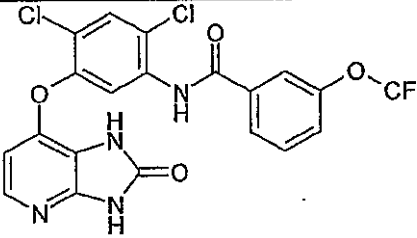
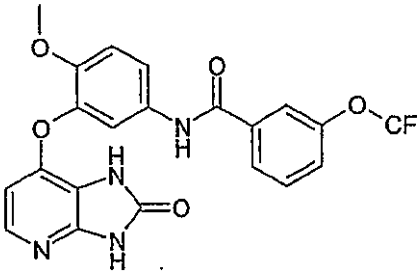
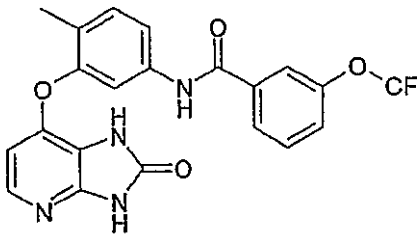
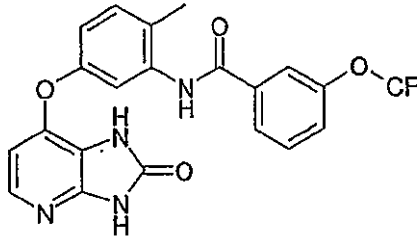
40

【 0 3 6 7 】

その他の化合物の例として以下が含まれる：



【表 8】

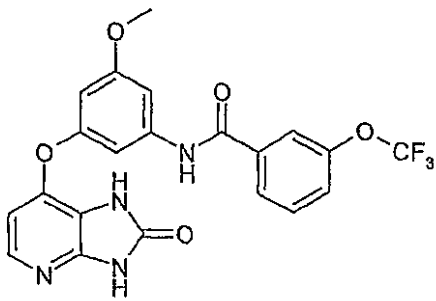
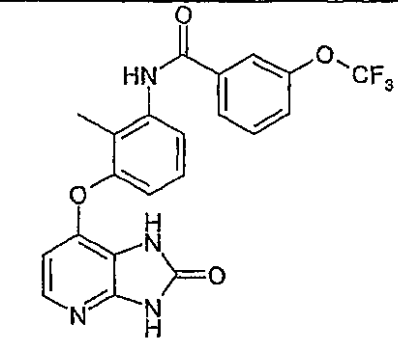
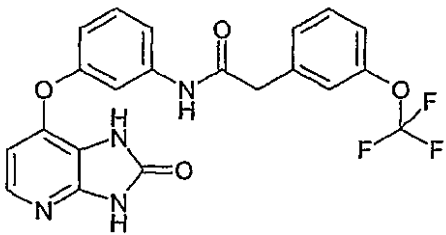
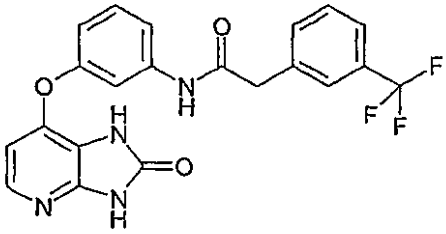
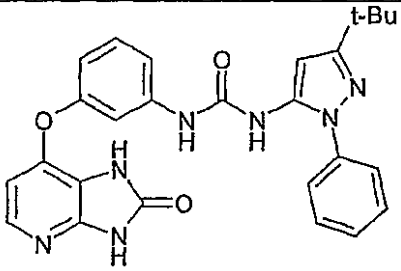
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 37 |    | CJS 3442 |
| 38 |    | CJS 3443 |
| 39 |   | CJS 3521 |
| 40 |  | CJS 3522 |
| 41 |  | CJS 3523 |
| 42 |  | CJS 3524 |

10

20

30

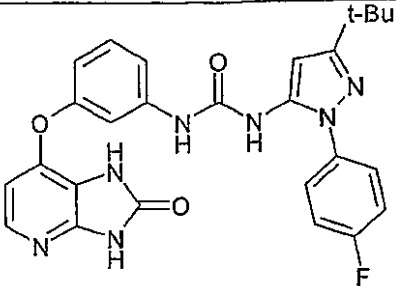
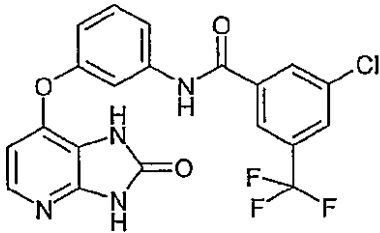
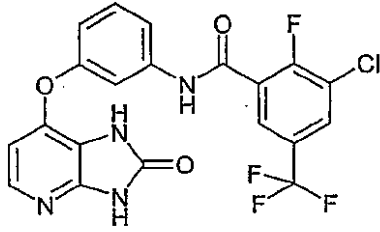
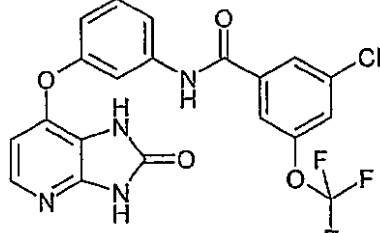
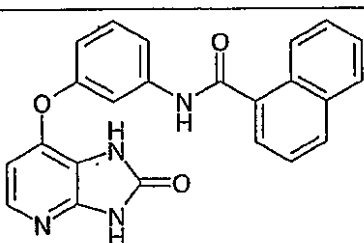
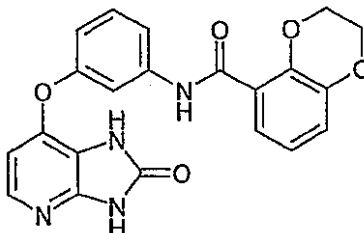
40

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 43 |    | CJS 3525 |
| 44 |    | CJS 3526 |
| 45 |   | CJS 3735 |
| 46 |  | CJS 3736 |
| 47 |  | CJS 3741 |

10

20

30

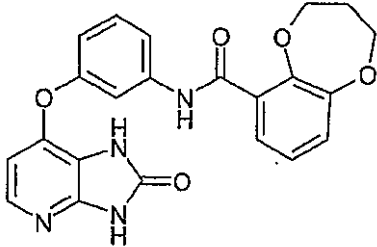
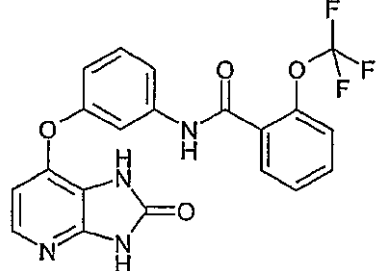
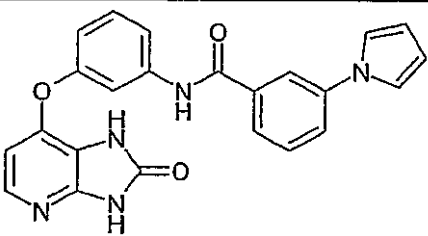
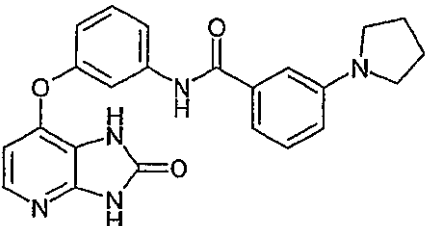
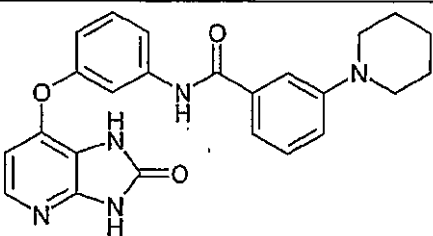
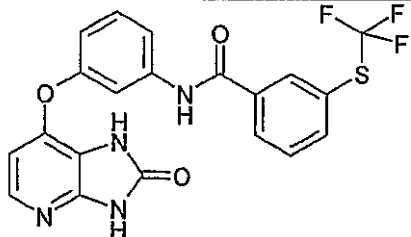
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 48 |    | CJS 3742 |
| 49 |    | CJS 3743 |
| 50 |    | CJS 3744 |
| 51 |  | CJS 3745 |
| 52 |  | CJS 3747 |
| 53 |  | CJS 3748 |

10

20

30

40

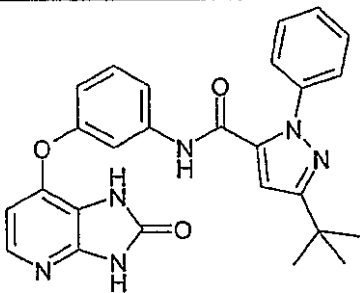
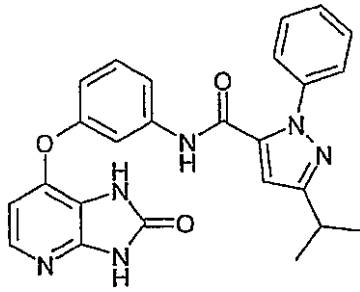
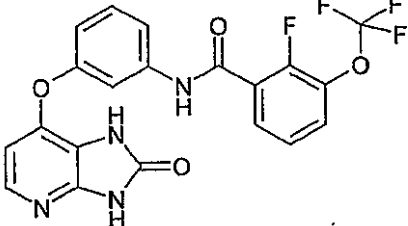
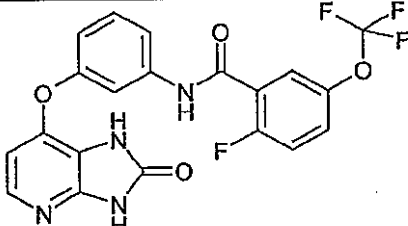
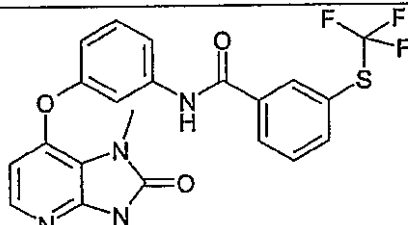
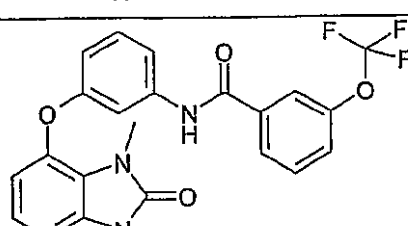
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 54 |    | CJS 3749 |
| 55 |    | CJS 3751 |
| 56 |    | CJS 3752 |
| 57 |   | CJS 3753 |
| 58 |  | CJS 3754 |
| 59 |  | CJS 3756 |

10

20

30

40

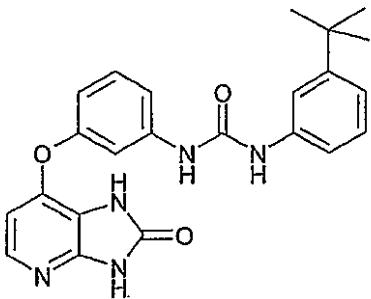
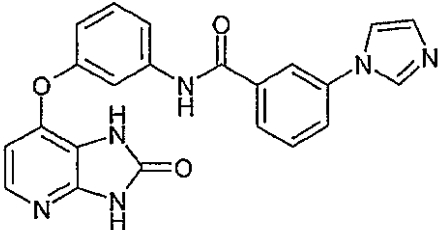
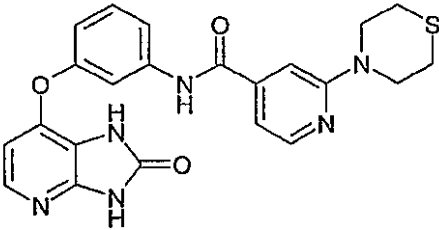
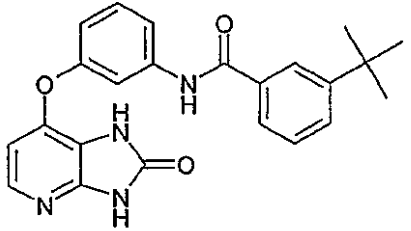
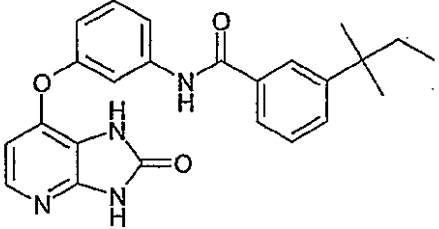
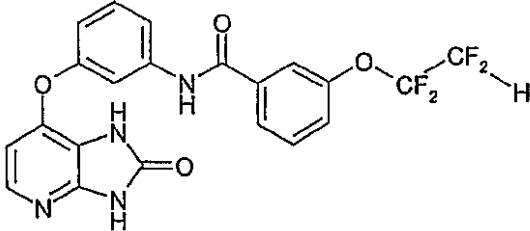
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 60 |    | CJS 3757 |
| 61 |    | CJS 3758 |
| 62 |   | CJS 3759 |
| 63 |  | CJS 3760 |
| 64 |  | CJS 3767 |
| 65 |  | CJS 3768 |

10

20

30

40

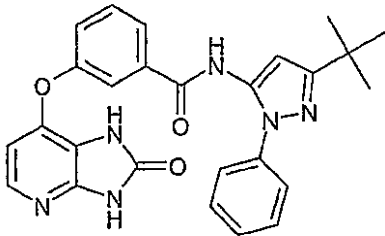
|    |   |          |
|----|---|----------|
| 66 |    | CJS 3779 |
| 67 |    | CJS 3900 |
| 68 |    | CJS 3901 |
| 69 |  | CJS 3902 |
| 70 |  | CJS 3903 |
| 71 |  | CJS 3904 |

10

20

30

40

|    |   |          |
|----|---|----------|
| 72 |  | CJS 3906 |
|----|---|----------|

## 【0368】

## 化学用語

本明細書で使用する用語「カルボ」、「カルビル」、「ヒドロカルボ」、および「ヒドロカルビル」は、炭素および水素原子のみを持つ化合物および／または基に相当する（しかし、下記の「炭素環式」参照）。

## 【0369】

本明細書で使用する用語「ヘテロ」は、例えば以下の少なくとも1個のヘテロ原子を持つ化合物および／または基に相当する：多価ヘテロ原子（環内ヘテロ原子としても好適である）、ホウ素、ケイ素、窒素、リン、酸素、硫黄、およびセレンなど（より一般的には窒素、酸素、および硫黄）ならびに一価ヘテロ原子、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素など。

## 【0370】

本明細書で使用する用語「飽和」は、炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 炭素三重結合のいずれをも持たない化合物および／または基に相当する。

## 【0371】

本明細書で使用する用語「不飽和」は、少なくとも1個の炭素 - 炭素二重結合または炭素 - 炭素三重結合を持つ化合物および／または基に相当する。その化合物および／または基は部分的に不飽和でも完全に不飽和でもよい。

## 【0372】

本明細書で使用する用語「脂肪族」は、線状または分枝状であるが、環式ではない（「非環式」または「鎖状」基としても知られている）化合物および／または基に相当する。

## 【0373】

本明細書で使用する用語「環」は、3～10個の共有結合した環原子、より好ましくは3～8個の共有結合した環原子、さらにより好ましくは5～6個の共有結合した環原子からなる閉環に相当する。環は脂環式環でも芳香環でもよい。本明細書で使用する用語「脂環式環」は、芳香環でない環に相当する。

## 【0374】

本明細書で使用する用語「炭素環」は、環原子のすべてが炭素原子である環に相当する。

## 【0375】

本明細書で使用する用語「芳香族炭素環」は、環原子のすべてが炭素原子である芳香環に相当する。

## 【0376】

本明細書で使用する用語「ヘテロ環」は、環原子の少なくとも1個が多価環内ヘテロ原子、例えば窒素、リン、ケイ素、酸素、または硫黄、ただしより一般的には窒素、酸素、または硫黄である環に相当する。好ましくは、このヘテロ環は1～4環内ヘテロ原子である。

## 【0377】

本明細書で使用する用語「環式化合物」は、少なくとも1個の環を持つ化合物に相当する。本明細書で使用する用語「シクリル」は、環式化合物の環原子から水素原子1個を除去することによって得られる一価部分分子に相当する。

## 【0378】

10

20

30

40

50

環式化合物が 2 以上の環を持つ場合、これらは縮合（例えば、ナフタレン、デカリン、その他）、架橋（例えば、ノルボルナン、アダマンタン、その他）、スピロ（例えば、スピロ〔3・3〕ヘプタン）、またはこれらの組み合わせでもよい。環 1 個を持つ環式化合物は「単環式」または「単核」とも称され、一方 2 以上の環を持つ環式化合物は「多環式」または「多核」とも称される。

【0379】

本明細書で使用する用語「炭素環式化合物」は、炭素環（群）のみを持つ環式化合物に相当する。

【0380】

本明細書で使用する用語「ヘテロ環式化合物」は、少なくとも 1 個のヘテロ環を持つ環式化合物に相当する。

10

【0381】

本明細書で使用する用語「芳香族化合物」は、少なくとも 1 個の芳香環を持つ環式化合物に相当する。

【0382】

本明細書で使用する用語「芳香族炭素化合物」は、芳香族炭素環（群）のみを持つ環式化合物に相当する。

【0383】

本明細書で使用する用語「ヘテロ芳香族化合物」は、少なくとも 1 個のヘテロ芳香環を持つ環式化合物に相当する。

20

【0384】

本明細書で使用する語句「場合によって置換された」は、非置換であるかまたは置換されている親基に相当する。

【0385】

それ以外を特定しない限り、本明細書で使用する用語「置換されている」は、1 以上の置換基を持つ親基に相当する。用語「置換基」は、本明細書では従来からの意味で使用するもので、親基に共有結合で結合しているか、または適切な場合ならば縮合している化学部分分子を称する。広範な置換基が周知であり、その形成および多様な親基への導入方法もまた周知である。

【0386】

本明細書で使用する用語「アルキル」は、（それ以外を特定しない限り）1～20 炭素原子を持つ炭化水素化合物の 1 炭素原子から水素原子 1 個を除去することによって得られる一価部分分子に相当し、これは脂肪族または脂環式であって、また飽和または不飽和（例えば、部分的に不飽和、完全に不飽和）である。こうして、用語「アルキル」には、以下で詳述するサブクラス、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、その他が含まれる。

30

【0387】

アルキル基との関連で、識別番号（例えば、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-7}$ 、 $C_{1-20}$ 、 $C_{2-7}$ 、 $C_{3-7}$ 、その他）は炭素原子の数、または炭素原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書で使用する用語「 $C_{1-4}$  アルキル」は、1～4 炭素原子を持つアルキル基に相当する。アルキル基の群の例として  $C_{1-4}$  アルキル（「低級アルキル」）、 $C_{1-7}$  アルキル、および  $C_{1-20}$  アルキルが含まれる。第 1 識別番号は別の制限によって変更されることに注意が必要である。例えば、不飽和アルキル基については、第 1 識別番号は少なくとも 2 でなければならず、環式および分枝状アルキル基については、第 1 識別番号は少なくとも 3 でなければならない、その他である。

40

【0388】

（非置換）飽和アルキル基の例として、限定するわけではないが以下が含まれる：メチル（ $C_1$ ）、エチル（ $C_2$ ）、プロピル（ $C_3$ ）、ブチル（ $C_4$ ）、ペンチル（ $C_5$ ）、ヘキシル（ $C_6$ ）、ヘプチル（ $C_7$ ）、オクチル（ $C_8$ ）、ノニル（ $C_9$ ）、デシル（ $C_{10}$ ）、ウンデシル（ $C_{11}$ ）、ドデシル（ $C_{12}$ ）、トリデシル（ $C_{13}$ ）、テトラデ

50



シル (C<sub>14</sub>)、ペンタデシル (C<sub>15</sub>)、およびエイコデシル (C<sub>20</sub>)。

【0389】

(非置換)飽和線状アルキル基の例として、限定するわけではないが以下が含まれる：メチル (C<sub>1</sub>)、エチル (C<sub>2</sub>)、n-プロピル (C<sub>3</sub>)、n-ブチル (C<sub>4</sub>)、n-ペンチル (アミル) (C<sub>5</sub>)、n-ヘキシル (C<sub>6</sub>)、およびn-ヘプチル (C<sub>7</sub>)。

【0390】

(非置換)飽和分枝アルキル基の例として、以下が含まれる：イソプロピル (C<sub>3</sub>)、イソブチル (C<sub>4</sub>)、sec-ブチル (C<sub>4</sub>)、tert-ブチル (C<sub>4</sub>)、イソペンチル (C<sub>5</sub>)、およびneo-ペンチル (C<sub>5</sub>)。

【0391】

アルケニル：本明細書で使用する用語「アルケニル」は、1以上の炭素-炭素二重結合を持つアルキル基に相当する。アルケニル基の群の例として、以下が含まれる：C<sub>2-4</sub>アルケニル、C<sub>2-7</sub>アルケニル、C<sub>2-20</sub>アルケニル。

【0392】

(非置換)不飽和アルケニル基の例として、限定するわけではないが以下が含まれる：エテニル (ビニル、-CH=CH<sub>2</sub>)、1-プロペニル (-CH=CH-CH<sub>3</sub>)、2-プロペニル (アリル、-CH-CH=CH<sub>2</sub>)、イソプロペニル (1-メチルビニル、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、ブテニル (C<sub>4</sub>)、ペンテニル (C<sub>5</sub>)、およびヘキセニル (C<sub>6</sub>)。

【0393】

アルキニル：本明細書で使用する用語「アルキニル」は、1以上の炭素-炭素三重結合を持つアルキル基に相当する。アルキニル基の群の例として以下が含まれる：C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>2-7</sub>アルキニル、C<sub>2-20</sub>アルキニル。

【0394】

(非置換)不飽和アルキニル基の例として、限定するわけではないが以下が含まれる：エチニル (ethynyl、もしくはethinyl、-C≡CH)および2-プロピニル (プロパルギル、-CH<sub>2</sub>-C≡CH)。

【0395】

シクロアルキル：本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、シクリル基でもあるアルキル基に相当する；すなわち、炭素環式化合物の1炭素環の脂環式環原子から水素原子1個を除去することによって得られる一価部分分子であって、この炭素環は飽和でも不飽和 (例えば、部分的に不飽和、完全に不飽和)でもよく、その部分分子は (それ以外を特定しない限り)3~20炭素原子を持ち、3~20環原子の場合も含まれる。こうして、用語「シクロアルキル」には、サブクラス、シクロアルキエニル (cycloalkenyl)およびシクロアルキニルが含まれる。好ましくは、各環は3~7環原子を持つ。シクロアルキル基の群の例として以下が含まれる：C<sub>3-20</sub>シクロアルキル、C<sub>3-15</sub>シクロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル。

【0396】

シクロアルキル基の例として、限定するわけではないが以下から誘導されるものが含まれる：

飽和単環式炭化水素化合物：

シクロプロパン (C<sub>3</sub>)、シクロブタン (C<sub>4</sub>)、シクロペンタン (C<sub>5</sub>)、シクロヘキサン (C<sub>6</sub>)、シクロヘプタン (C<sub>7</sub>)、メチルシクロプロパン (C<sub>4</sub>)、ジメチルシクロプロパン (C<sub>5</sub>)、メチルシクロブタン (C<sub>5</sub>)、ジメチルシクロブタン (C<sub>6</sub>)、メチルシクロペンタン (C<sub>6</sub>)、ジメチルシクロペンタン (C<sub>7</sub>)、メチルシクロヘキサン (C<sub>7</sub>)、ジメチルシクロヘキサン (C<sub>8</sub>)、メンタン (C<sub>10</sub>)；

不飽和単環式炭化水素化合物：

シクロプロペン (C<sub>3</sub>)、シクロブテン (C<sub>4</sub>)、シクロペンテン (C<sub>5</sub>)、シクロヘキセン (C<sub>6</sub>)、メチルシクロプロペン (C<sub>4</sub>)、ジメチルシクロプロペン (C<sub>5</sub>)、メチルシクロブテン (C<sub>5</sub>)、ジメチルシクロブテン (C<sub>6</sub>)、メチルシクロペンテン

10

20

30

40

50

( $C_6$ )、ジメチルシクロペンテン( $C_7$ )、メチルシクロヘキセン( $C_7$ )、ジメチルシクロヘキセン( $C_8$ )；

飽和多環式炭化水素化合物：

ツジャン( $C_{10}$ )、カラン( $C_{10}$ )、ピナン( $C_{10}$ )、ボルナン( $C_{10}$ )、ノルカラン( $C_7$ )、ノルピナン( $C_7$ )、ノルボルナン( $C_7$ )、アダマンタン( $C_{10}$ )、デカリン(デカヒドロナフタレン)( $C_{10}$ )；

不飽和多環式炭化水素化合物：

カムフェン( $C_{10}$ )、リモネン( $C_{10}$ )、ピネン( $C_{10}$ )；

芳香環を持つ多環式炭化水素化合物：

インデン( $C_9$ )、インダン(例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン)( $C_9$ )、テトラリン(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン)( $C_{10}$ )、アセナフテン( $C_{12}$ )、フルオレン( $C_{13}$ )、フェナレン( $C_{13}$ )、アセフェナントレン( $C_{15}$ )、アセアントレン( $C_{16}$ )、コラントレン( $C_{20}$ )。

10

#### 【0397】

カルボシクリル：本明細書で使用する用語「カルボシクリル」は、炭素環式化合物の非芳香族環原子から水素原子1個を除去することによって得られる一価部分分子に相当し、この部分分子は(それ以外を特定しない限り)3～20環原子を持つ。好ましくは、各環は3～7環原子を持つ。

#### 【0398】

これとの関連で、識別番号(例えば、 $C_{3-20}$ 、 $C_{3-7}$ 、 $C_{5-6}$ 、その他)は、環原子の数、または環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書で使用する用語「 $C_{5-6}$ カルボシクリル」は、5または6環原子を持つカルボシクリル基に相当する。カルボシクリル基の群の例として、以下が含まれる： $C_{3-20}$ カルボシクリル、 $C_{3-10}$ カルボシクリル、 $C_{5-10}$ カルボシクリル、 $C_{3-7}$ カルボシクリル、および $C_{5-7}$ カルボシクリル。

20

#### 【0399】

カルボシクリル基の例として、限定するわけではないが、上のシクロアルキル基について記載したものおよび以下のカルボアリール基について記載したものが含まれる。

#### 【0400】

本明細書で使用する用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロ環式化合物の1環原子から水素原子1個を除去することによって得られる一価部分分子に相当し、その部分分子は(それ以外を特定しない限り)3～20環原子を持ち、その中の1～10個が環内ヘテロ原子である。好ましくは、各環は3～7環原子を持ち、その中の1～4個が環内ヘテロ原子である。

30

#### 【0401】

これとの関連で、識別番号(例えば、 $C_{3-20}$ 、 $C_{3-7}$ 、 $C_{5-6}$ 、その他)は、炭素原子またはヘテロ原子にかかわらず、環原子の数、または環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書で使用する用語「 $C_{5-6}$ ヘテロシクリル」は、5または6環原子を持つヘテロシクリル基に相当する。

#### 【0402】

ヘテロシクリル基の群の例として以下が含まれる： $C_{3-20}$ ヘテロシクリル、 $C_{5-20}$ ヘテロシクリル、 $C_{3-15}$ ヘテロシクリル、 $C_{5-15}$ ヘテロシクリル、 $C_{3-12}$ ヘテロシクリル、 $C_{5-12}$ ヘテロシクリル、 $C_{3-10}$ ヘテロシクリル、 $C_{5-10}$ ヘテロシクリル、 $C_{3-7}$ ヘテロシクリル、 $C_{5-7}$ ヘテロシクリル、および $C_{5-6}$ ヘテロシクリル。

40

#### 【0403】

(非芳香族)単環式ヘテロシクリル基の例として、限定するわけではないが、以下から誘導されるものが含まれる：

$N_1$ ：アジリジン( $C_3$ )、アゼチジン( $C_4$ )、ピロリジン(テトラヒドロピロール)( $C_5$ )、ピロリン(例えば、3-ピロリン、2,5-ジヒドロピロール)( $C_5$ )、

50

2 H - ピロールもしくは 3 H - ピロール ( イソピロール、イソアゾール ) ( C<sub>5</sub> )、ピペリジン ( C<sub>6</sub> )、ジヒドロピリジン ( C<sub>6</sub> )、テトラヒドロピリジン ( C<sub>6</sub> )、アゼピン ( C<sub>7</sub> ) ;

O<sub>1</sub> : オキシラン ( C<sub>3</sub> )、オキセタン ( C<sub>4</sub> )、オキソラン ( テトラヒドロフラン ) ( C<sub>5</sub> )、オキソール ( ジヒドロフラン ) ( C<sub>5</sub> )、オキサン ( テトラヒドロピラン ) ( C<sub>6</sub> )、ジヒドロピラン ( C<sub>6</sub> )、ピラン ( C<sub>6</sub> )、オキセピン ( C<sub>7</sub> ) ;

S<sub>1</sub> : チイラン ( C<sub>3</sub> )、チエタン ( C<sub>4</sub> )、チオラン ( テトラヒドロチオフェン ) ( C<sub>5</sub> )、チアン ( テトラヒドロチオピラン ) ( C<sub>6</sub> )、チエパン ( C<sub>7</sub> ) ;

O<sub>2</sub> : ジオキソラン ( C<sub>5</sub> )、ジオキサン ( C<sub>6</sub> )、およびジオキセパン ( C<sub>7</sub> ) ;

O<sub>3</sub> : トリオキサン ( C<sub>6</sub> ) ;

N<sub>2</sub> : イミダゾリジン ( C<sub>5</sub> )、ピラゾリジン ( ジアゾリジン ) ( C<sub>5</sub> )、イミダゾリン ( C<sub>5</sub> )、ピラゾリン ( ジヒドロピラゾール ) ( C<sub>5</sub> )、ピペラジン ( C<sub>6</sub> ) ;

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub> : テトラヒドロオキサゾール ( C<sub>5</sub> )、ジヒドロオキサゾール ( C<sub>5</sub> )、テトラヒドロイソオキサゾール ( C<sub>5</sub> )、ジヒドロイソオキサゾール ( C<sub>5</sub> )、モルホリン ( C<sub>6</sub> )、テトラヒドロオキサジン ( C<sub>6</sub> )、ジヒドロオキサジン ( C<sub>6</sub> )、オキサジン ( C<sub>6</sub> ) ;

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub> : チアゾリン ( C<sub>5</sub> )、チアゾリジン ( C<sub>5</sub> )、チオモルホリン ( C<sub>6</sub> ) ;

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub> : オキサジアジン ( C<sub>6</sub> ) ;

O<sub>1</sub>S<sub>1</sub> : オキサチオール ( C<sub>5</sub> ) およびオキサチアン ( チオキサン ) ( C<sub>6</sub> ) ; ならびに、

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub> : オキサチアジン ( C<sub>6</sub> )。

#### 【 0 4 0 4 】

置換 ( 非芳香族 ) 単環式ヘテロシクリル基の例として、以下のような、環形態の多糖類から誘導されるものが含まれる : 例えば、フラノース ( C<sub>5</sub> ) から ; アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノース、およびキシロフラノース、ならびにピラノース ( C<sub>6</sub> ) から ; アロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノース、およびタロピラノース。

#### 【 0 4 0 5 】

ヘテロアリール基でもあるヘテロシクリル基の例をアリール基とともに以下に記載する。

#### 【 0 4 0 6 】

本明細書で使用する用語「アリール」は、芳香族化合物の 1 芳香環原子から水素原子 1 個を除去することによって得られる一価部分分子に相当し、その部分分子は ( それ以外を特定しない限り ) 3 ~ 20 環原子を持つ。好ましくは、各環は 5 ~ 7 環原子を持つ。

#### 【 0 4 0 7 】

これとの関連で、識別番号 ( 例えば、C<sub>3</sub> - 20、C<sub>5</sub> - 7、C<sub>5</sub> - 6、その他 ) は、炭素原子またはヘテロ原子にかかわらず、環原子の数、または環原子の数の範囲を表す。例えば、本明細書で使用する用語「C<sub>5</sub> - 6 アリール」は、5 または 6 環原子を持つアリール基に相当する。アリール基の群の例として以下が含まれる : C<sub>5</sub> - 20 アリール、C<sub>5</sub> - 15 アリール、C<sub>5</sub> - 12 アリール、C<sub>5</sub> - 10 アリール、C<sub>5</sub> - 7 アリール、C<sub>5</sub> - 6 アリール、C<sub>5</sub> アリール、および C<sub>6</sub> アリール。

#### 【 0 4 0 8 】

環原子は「カルボアリール基」のようにすべてが炭素原子でもよい。カルボアリール基の例として以下が含まれる : C<sub>3</sub> - 20 カルボアリール、C<sub>5</sub> - 20 カルボアリール、C<sub>5</sub> - 15 カルボアリール、C<sub>5</sub> - 12 カルボアリール、C<sub>5</sub> - 10 カルボアリール、C<sub>5</sub> - 7 カルボアリール、C<sub>5</sub> - 6 カルボアリール、C<sub>5</sub> カルボアリール、および C<sub>6</sub> カルボアリール。

#### 【 0 4 0 9 】

カルボアリール基の例として、限定するわけではないが、以下から誘導されるものが含まれる : ベンゼン ( すなわち、フェニル ) ( C<sub>6</sub> )、ナフタレン ( C<sub>10</sub> )、アズレン (

10

20

30

40

50

C<sub>10</sub>）、アントラセン（C<sub>14</sub>）、フェナントレン（C<sub>14</sub>）、ナфтаセン（C<sub>18</sub>）、およびピレン（C<sub>16</sub>）。

#### 【0410】

縮合環を含み、そのうちの少なくとも1個が芳香環であるアリール基の例として、限定するわけではないが以下から誘導される基が含まれる：インダン（例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン）（C<sub>9</sub>）、インデン（C<sub>9</sub>）、イソインデン（C<sub>9</sub>）、テトラリン（1,2,3,4-テトラヒドロナфтаレン）（C<sub>10</sub>）、アセナフテン（C<sub>12</sub>）、フルオレン（C<sub>13</sub>）、フェナレン（C<sub>13</sub>）、アセフェナントレン（C<sub>15</sub>）、およびアセアントレン（C<sub>16</sub>）。

#### 【0411】

あるいは、環原子は「ヘテロアリール基」のように、1以上のヘテロ原子を含んでいてもよい。ヘテロアリール基の例として、以下が含まれる：C<sub>3-20</sub>ヘテロアリール、C<sub>5-20</sub>ヘテロアリール、C<sub>5-15</sub>ヘテロアリール、C<sub>5-12</sub>ヘテロアリール、C<sub>5-10</sub>ヘテロアリール、C<sub>5-7</sub>ヘテロアリール、C<sub>5-6</sub>ヘテロアリール、C<sub>5</sub>ヘテロアリール、およびC<sub>6</sub>ヘテロアリール。

#### 【0412】

単環式ヘテロアリール基の例として、限定するわけではないが、以下から誘導されるものが含まれる：

N<sub>1</sub>：ピロール（アゾール）（C<sub>5</sub>）、ピリジン（アジン）（C<sub>6</sub>）；

O<sub>1</sub>：フラン（オキサール）（C<sub>5</sub>）；

S<sub>1</sub>：チオフエン（チオール）（C<sub>5</sub>）；

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>：オキサゾール（C<sub>5</sub>）、イソオキサゾール（C<sub>5</sub>）、イソオキサジン（C<sub>6</sub>）；

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>：オキサジアゾール（フラザン）（C<sub>5</sub>）；

N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>：オキサトリアゾール（C<sub>5</sub>）；

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：チアゾール（C<sub>5</sub>）、イソチアゾール（C<sub>5</sub>）；

N<sub>2</sub>：イミダゾール（1,3-ジアゾール）（C<sub>5</sub>）、ピラゾール（1,2-ジアゾール）（C<sub>5</sub>）、ピリダジン（1,2-ジアジン）（C<sub>6</sub>）、ピリミジン（1,3-ジアジン）（C<sub>6</sub>）（例えば、シトシン、チミン、ウラシル）、ピラジン（1,4-ジアジン）（C<sub>6</sub>）；

N<sub>3</sub>：トリアゾール（C<sub>5</sub>）、トリアジン（C<sub>6</sub>）；および、

N<sub>4</sub>：テトラゾール（C<sub>5</sub>）。

#### 【0413】

縮合環を含んでいるヘテロ環式基（そのうちのいくつかはヘテロアリール基でもある）の例として、限定するわけではないが以下が含まれる：

以下から誘導されるC<sub>9</sub>ヘテロ環式基（2縮合環を持つ）：ベンゾフラン（O<sub>1</sub>）、イソベンゾフラン（O<sub>1</sub>）、インドール（N<sub>1</sub>）、イソインドール（N<sub>1</sub>）、インドリジン（N<sub>1</sub>）、インドリン（N<sub>1</sub>）、イソインドリン（N<sub>1</sub>）、プリン（N<sub>4</sub>）（例えば、アデニン、グアニン）、ベンゾイミダゾール（N<sub>2</sub>）、インダゾール（N<sub>2</sub>）、ベンゾオキサゾール（N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>）、ベンゾイソオキサゾール（N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>）、ベンゾジオキサール（O<sub>2</sub>）、ベンゾフラザン（N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>）、ベンゾトリアゾール（N<sub>3</sub>）、ベンゾチオフラン（S<sub>1</sub>）、ベンゾチアゾール（N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>）、ベンゾチアジアゾール（N<sub>2</sub>S）；

以下から誘導されるC<sub>10</sub>ヘテロ環式基（2縮合環を持つ）：クロメン（O<sub>1</sub>）、イソクロメン（O<sub>1</sub>）、クロマン（O<sub>1</sub>）、イソクロマン（O<sub>1</sub>）、ベンゾジオキサ（O<sub>2</sub>）、キノリン（N<sub>1</sub>）、イソキノリン（N<sub>1</sub>）、キノリジン（N<sub>1</sub>）、ベンゾオキサジン（N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>）、ベンゾジアジン（N<sub>2</sub>）、ピリドピリジン（N<sub>2</sub>）、キノキサリン（N<sub>2</sub>）、キナゾリン（N<sub>2</sub>）、シンノリン（N<sub>2</sub>）、フタラジン（N<sub>2</sub>）、ナフチリジン（N<sub>2</sub>）、プテリジン（N<sub>4</sub>）；

ベンゾジアゼピン（N<sub>2</sub>）から誘導されるC<sub>11</sub>ヘテロ環式基（2縮合環を持つ）；

以下から誘導されるC<sub>13</sub>ヘテロ環式基（3縮合環を持つ）：カルバゾール（N<sub>1</sub>）、

10

20

30

40

50

ジベンゾフラン ( $O_1$ )、ジベンゾチオフエン ( $S_1$ )、カルボリン ( $N_2$ )、ペリミジン ( $N_2$ )、ピリドインドール ( $N_2$ )；ならびに、

以下から誘導される  $C_{14}$  ヘテロ環式基 (3 縮合環を持つ)：アクリジン ( $N_1$ )、キサンテン ( $O_1$ )、チオキサンテン ( $S_1$ )、オキサントレン ( $O_2$ )、フェノキサチン ( $O_1 S_1$ )、フェナジン ( $N_2$ )、フェノキサジン ( $N_1 O_1$ )、フェノチアジン ( $N_1 S_1$ )、チアントレン ( $S_2$ )、フェナントリジン ( $N_1$ )、フェナントロリン ( $N_2$ )、フェナジン ( $N_2$ )。

#### 【0414】

- NH - 基の形態で窒素環原子を持つヘテロ環式基 (ヘテロアリール基を含む) は N - 置換され、すなわち - NR - であってもよい。例えば、ピロールは N - メチル置換されて、N - メチルピロールとなってもよい。N - 置換基の例として、限定するわけではないが  $C_{1-7}$  アルキル、 $C_{3-20}$  ヘテロシクリル、 $C_{5-20}$  アリール、およびアシル基が含まれる。

10

#### 【0415】

- N = 基の形態で窒素環原子を持つヘテロ環式基 (ヘテロアリール基を含む) は N - オキシドの形態で N - 置換され、すなわち - N ( O ) = ( - N<sup>+</sup> ( O<sup>-</sup> ) = でも表される) であってもよい。例えば、キノリンが置換されてキノリン N - オキシドに；ピリジンがピリジン N - オキシドに；ベンゾフラザンがベンゾフラザン N - オキシド (ベンゾフロキサンとしても知られている) になってもよい。

20

#### 【0416】

環式基はその上、環内炭素原子上に 1 以上のオキソ (= O) 基を持ってもよい。

#### 【0417】

こうした基の単環の例として、限定するわけではないが、以下から誘導されるものが含まれる：

$C_5$ ：シクロペンタノン、シクロペンテノン、シクロペンタジエノン；

$C_6$ ：シクロヘキサノン、シクロヘキセノン、シクロヘキサジエノン；

$O_1$ ：フラノン ( $C_5$ )、ピロン ( $C_6$ )；

$N_1$ ：ピロリドン (ピロリジノン) ( $C_5$ )、ピペリジノン (ピペリドン) ( $C_6$ )、ピペリジンジオン ( $C_6$ )；

$N_2$ ：イミダゾリドン (イミダゾリジノン) ( $C_5$ )、ピラゾロン (ピラゾリノン) ( $C_5$ )、ピペラジノン ( $C_6$ )、ピペラジンジオン ( $C_6$ )、ピリダジノン ( $C_6$ )、ピリミジノン ( $C_6$ ) (例えば、シトシン)、ピリミジンジオン ( $C_6$ ) (例えば、チミン、ウラシル)、バルビツール酸 ( $C_6$ )；

30

$N_1 S_1$ ：チアゾロン ( $C_5$ )、イソチアゾロン ( $C_5$ )；

$N_1 O_1$ ：オキサゾリノン ( $C_5$ )。

#### 【0418】

こうした基の多環の例として、限定するわけではないが、以下から誘導されるものが含まれる：

$C_9$ ：インデンジオン；

$C_{10}$ ：テトラロン、デカロン；

40

$C_{14}$ ：アントロン、フェナントロン；

$N_1$ ：オキシインドール ( $C_9$ )；

$O_1$ ：ベンゾピロン (例えば、クマリン、イソクマリン、クロモン) ( $C_{10}$ )；

$N_1 O_1$ ：ベンゾオキサゾリノン ( $C_9$ )、ベンゾオキサゾリノン ( $C_{10}$ )；

$N_2$ ：キナゾリンジオン ( $C_{10}$ )；ベンゾジアゼピノン ( $C_{11}$ )；ベンゾジアゼピジオン ( $C_{11}$ )；

$N_4$ ：プリノン ( $C_9$ ) (例えば、グアニン)。

#### 【0419】

環内炭素原子上に 1 以上のオキソ (= O) 基を持っている環式基のさらに別の例として、限定するわけではないが、以下から誘導されるものが含まれる：

50

環式無水物（環内に  $-C(=O)-O-C(=O)-$ ）、限定するわけではないがマレイ  
ン酸無水物（ $C_5$ ）、コハク酸無水物（ $C_5$ ）、およびグルタル酸無水物（ $C_6$ ）が含  
まれる；

環式カルボナート（環内に  $-O-C(=O)-O-$ ）、エチレンカルボナート（ $C_5$ ）  
および 1, 2 - プロピレンカルボナート（ $C_5$ ）；

イミド（環内に  $-C(=O)-NR-C(=O)-$ ）、限定するわけではないが、スク  
シンイミド（ $C_5$ ）、マレイミド（ $C_5$ ）、フタルイミド、およびグルタルイミド（ $C_6$ ）  
が含まれる；

ラクトン（環式エステル、環内に  $-O-C(=O)-$ ）、限定するわけではないが、  
- プロピオラクトン、- ブチロラクトン、- バレロラクトン（2 - ピペリドン）、お  
よび - カプロラクトンが含まれる；

ラクタム（環式アミド、環内に  $-NR-C(=O)-$ ）、限定するわけではないが、  
- プロピオラクタム（ $C_4$ ）、- ブチロラクタム（2 - ピロリドン）（ $C_5$ ）、- バ  
レロラクタム（ $C_6$ ）、および - カプロラクタム（ $C_7$ ）が含まれる；

環式カルバマート（環内に  $-O-C(=O)-NR-$ ）、2 - オキサゾリドン（ $C_5$ ）  
など；

環式尿素（環内に  $-NR-C(=O)-NR-$ ）、2 - イミダゾリドン（ $C_5$ ）および  
ピリミジン - 2, 4 - ジオン（例えば、チミン、ウラシル）（ $C_6$ ）など。

#### 【0420】

##### 含まれるその他の形態

それ以外を特定しない限り、特定の基への言及にはその周知のイオン、塩、溶媒和物、  
および保護形態も含まれる。例えば、カルボン酸（ $-COOH$ ）への言及にはそのアニオ  
ン（カルボキシラート）形態（ $-COO^-$ ）、塩または溶媒和物、そして標準的保護形態  
も含まれる。同様に、アミノ基への言及にはそのアミノ基のプロトン形態（ $-N^+HR^1$   
 $R^2$ ）、塩または溶媒和物、例えば、塩酸塩、同様にアミノ基の標準的保護形態が含ま  
れる。同様に、ヒドロキシル基への言及にはそのアニオン形態（ $-O^-$ ）、塩または溶媒和  
物、そして標準的保護形態も含まれる。

#### 【0421】

##### 異性体

一定の化合物は 1 以上の特定の幾何学、光学、鏡像、ジアステレオ、エピマー、アトロ  
プ（atropic）、立体異性、互変異性、立体配座、またはアノマー形態で存在することが  
あり、限定するわけではないが以下が含まれる：シス - およびトランス - 形；E - および  
Z - 形；c - 、t - 、および r - 形；エンド - およびエクソ - 形；R - 、S - 、およびメ  
ソ - 形；D - および L - 形；d - および l - 形；（+）および（-）形；ケト - 、エノ  
ール - 、およびエノラート - 形；シン - およびアンチ - 形；シンクリナル - およびアンチク  
リナル - 形；- および - 形；アキシアルおよびエクアトリアル形；舟 - 、椅子 - 、ね  
じれ - 、エンベロープ - 、および半椅子 - 形；ならびにこれらの組み合わせ。以後、これ  
らを「異性体」（または「異性体形態」と）総称する。

#### 【0422】

互変異性体について以下に考察する場合を除き、本明細書で使用する用語「異性体」か  
ら特に除外するのは、構造的（または構成的）異性体（すなわち、単なる空間的な原子の  
位置ではなく、原子間の連結に差異がある異性体）であることに留意すべきである。例え  
ば、メトキシ基、 $-OCH_3$  への言及は、その構造的異性体、ヒドロキシメチル基、 $-CH_2OH$   
への言及を想定するものではない。同様に、オルト - クロロフェニルへの言及は  
、その構造的異性体、メタ - クロロフェニルへの言及を想定するものではない。しかし、  
1 つのクラスの構造への言及にはそのクラス内に入る構造的異性体が十分含まれる（例え  
ば、 $C_{1-7}$  アルキルには n - プロピルおよびイソプロピルが含まれ；ブチルには n - 、  
イソ - 、sec - 、および tert - ブチルが含まれ；メトキシフェニルにはオルト - 、  
メタ - 、およびパラ - メトキシフェニルが含まれる）。

#### 【0423】

10

20

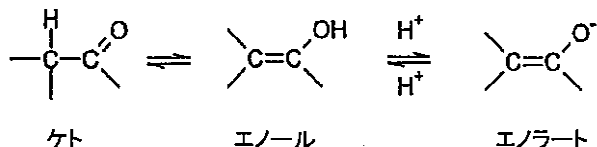
30

40

50

上記の除外は、例えば以下の互変異性体ペアにおけるような、互変異性体、例えば、ケト - 、エノール - 、およびエノラート - 形には当てはまらない：ケト / エノール（以下に図説）、イミン / エナミン、アミド / イミノアルコール、アミジン / アミジン、ニトロソ / オキシム、チオケトン / エネチオール、N - ニトロソ / ヒドロキシアゾ、およびニトロ / アシ - ニトロ。

【化 6 4】



10

【0 4 2 4】

用語「異性体」に特に含まれるのが 1 以上の同位元素置換を持つ化合物であることに留意すべきである。例えば、H は  $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$  (D)、および  $^3\text{H}$  (T) を含むどの同位元素型でもよく；C は  $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、および  $^{14}\text{C}$  を含むどの同位元素型でもよく；O は  $^{16}\text{O}$  および  $^{18}\text{O}$  を含むどの同位元素型でもよい；など。

【0 4 2 5】

それ以外を特定しない限り、特定の化合物への言及には、（全体または部分的に）ラセミ体を含むこうしたすべての異性体形およびそれらのその他の混合物が含まれる。こうした異性体形の調製（例えば、不斉合成）および分離（例えば、分別結晶化およびクロマトグラフィー）の方法は当分野で既知であるか、あるいは本明細書に示す方法、または既知の方法を、既知の手法で適応させることによって、容易に取得することができる。

20

【0 4 2 6】

塩

活性化合物の相応の塩、例えば製薬上許容される塩を調製、精製し、かつ / または取り扱うのが好都合あるいは望ましい。製薬上許容される塩の例は、以下で考察されている：Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19.

【0 4 2 7】

例えば、化合物がアニオン性であるか、またはアニオン性になる官能基を持つ（例えば、 $-\text{COOH}$  は  $-\text{COO}^-$  になり得る）場合ならば、好適なカチオンとの塩を形成させることができる。好適な無機カチオンの例として、限定するわけではないが、以下が含まれる： $\text{Na}^+$  および  $\text{K}^+$  などのアルカリ金属イオン、 $\text{Ca}^{2+}$  および  $\text{Mg}^{2+}$  などのアルカリ土類カチオン、ならびに  $\text{Al}^{3+}$  などのその他のカチオン。好適な有機カチオンの例として、限定するわけではないが、以下が含まれる：アンモニウムイオン（すなわち、 $\text{NH}_4^+$ ）および置換アンモニウムイオン（例えば、 $\text{NH}_3\text{R}^+$ 、 $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ 、 $\text{NHR}_3^+$ 、 $\text{NR}_4^+$ ）。好適な置換アンモニウムイオンのいくつかの例は以下から誘導されるものである：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、およびトロメトアミン、さらにアミノ酸、リシンおよびアルギニンなど。一般的な第四級アンモニウムイオンの例は  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$  である。

30

40

【0 4 2 8】

化合物がカチオン性であるか、カチオン性になる官能基を持つ（例えば、 $-\text{NH}_2$  は  $-\text{NH}_3^+$  になり得る）場合ならば、好適なアニオンとの塩を形成させることができる。好適な無機アニオンの例として、限定するわけではないが、以下の無機酸から誘導されるものが含まれる：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、および亜リン酸。

【0 4 2 9】

好適な有機アニオンの例として、限定するわけではないが、以下の有機酸から誘導され

50

るものが含まれる：2 - アセチルオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、ヘプトグルコン (glucheptonic) 酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリル酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ビルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、および吉草酸。好適な高分子有機アニオンの例として、限定するわけではないが、以下の高分子酸から誘導されるものが含まれる：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

10

#### 【0430】

それ以外を特定しない限り、特定の化合物への言及にはその塩形態も含まれる。

#### 【0431】

##### 溶媒和物

活性化合物の相応の溶媒和物を調製、精製し、かつ／または取り扱うのが好都合あるいは望ましい。用語「溶媒和物」は、本明細書中で、溶質（例えば、活性化合物、活性化合物塩）と溶媒の複合体を称するための、従来からの意味で使用される。溶媒が水ならば、その溶媒和物は水和物、例えば、一水和物、二水和物、三水和物、その他と称するのが便利である。

20

#### 【0432】

それ以外を特定しない限り、特定の化合物への言及にはその溶媒和物形態も含まれる。

#### 【0433】

##### 化学的保護形態

活性化合物を化学的保護形態で調製、精製し、かつ／または取り扱うのが好都合あるいは望ましい。用語「化学的保護形態」は本明細書中で、従来からの化学的意味で使用され、1以上の反応性の官能基が、特定化した条件下（例えば、pH、温度、放射、溶媒、など）で、望ましくない化学反応から保護されている化合物に相当する。実用上では、周知の化学方法を使用して、特定化した条件下で、そのままでは反応性である官能基を可逆的に非反応性にする。化学的保護形態では、1以上の反応性官能基が保護された基または保護基（遮蔽された基または遮蔽基あるいは遮断された基または遮断基）の形態である。反応性の官能基を保護することによって、この保護された基に影響を与えることなく、その他の保護されていない反応性官能基が関与する反応を実施することができる。この保護基は、通常その後のステップで、その分子の残りの部分に実質的に影響を与えることなく、除去することができる。例えば、以下を参照されたい：Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999)。

30

#### 【0434】

それ以外を特定しない限り、特定の化合物への言及にはその化学的保護形態も含まれる。

#### 【0435】

有機合成では、極めて多様なこうした「保護」、「遮断」または「遮蔽」方法が広範に使用され、そして周知である。例えば、2つの等しくない反応性官能基であって、その両方が特定化した条件下で反応性であるものを持つ化合物を誘導体化して、この特定化した条件下で、この官能基の1つを「保護基」、したがって非反応性にする。このように保護すると、その化合物を、有効な反応性の官能基1個のみを持つ反応体として使用することができる。（もう一方の官能基が関与する）所望の反応が完結した後、保護された基を「脱保護」して、これを当初の官能性に戻すことができる。

40

#### 【0436】

例えば、ヒドロキシ基を例えば以下のようなエーテル（-OR）またはエステル（-OC(=O)R）として保護することができる：t-ブチルエーテル；ベンジル、ベンゾヒドリル（ジフェニルメチル）、もしくはトリチル（トリフェニルメチル）エーテル；トリ

50



メチルシリルもしくは *t*-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル（ $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OAc}$ ）。

#### 【0437】

例えば、アルデヒドまたはケトン基をそれぞれアセタール（ $\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$ ）またはケタール（ $\text{R}_2\text{C}(\text{OR})_2$ ）として保護することができる。ここでは、カルボニル基（ $>\text{C}=\text{O}$ ）は、例えば一級アルコールとの反応によって、ジエーテル（ $>\text{C}(\text{OR})_2$ ）に変換される。アルデヒドまたはケトン基は、酸の存在中で大過剰の水を使用する加水分解によって、容易に再生される。

#### 【0438】

例えば、アミン基は例えば、アミド（ $-\text{NRCO}-\text{R}$ ）またはウレタン（ $-\text{NRCO}-\text{OR}$ ）、例えば以下のもの、として保護することができる：メチルアミド（ $-\text{NHCO}-\text{CH}_3$ ）；ベンジルオキシアミド（ $-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Cbz}$ ）；*t*-ブトキシアミド（ $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NH}-\text{Boc}$ ）；2-ピフェニル-2-プロポキシアミド（ $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{NH}-\text{Bpoc}$ ）、9-フルオレニルメトキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Fmoc}$ ）、6-ニトロベラトリルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Nvoc}$ ）、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Troc}$ ）、アリルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Alloc}$ ）、2（-フェニルスルホニル）エチルオキシアミド（ $-\text{NH}-\text{Psec}$ ）；または、好適な場合（例えば、環式アミン）では、ニトロキシドラジカル（ $>\text{N}-\text{O}\cdot$ ）。

10

20

#### 【0439】

例えば、カルボン酸基は以下として保護することができる：エステルとして：例えば、 $\text{C}_{1-7}$ アルキルエステル（例えば、メチルエステル；*t*-ブチルエステル）； $\text{C}_{1-7}$ ハロアルキルエステル（例えば、 $\text{C}_{1-7}$ トリハロアルキルエステル）；トリ $\text{C}_{1-7}$ アルキルシリル- $\text{C}_{1-7}$ アルキルエステル；もしくは $\text{C}_{5-20}$ アリール- $\text{C}_{1-7}$ アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル；ニトロベンジルエステル）；またはアミドとして：例えば、メチルアミド。

#### 【0440】

例えば、チオール基は例えば以下のチオエーテル（ $-\text{SR}$ ）として保護することができる：ベンジルチオエーテル；アセトアミドメチルエーテル（ $-\text{S}-\text{CH}_2\text{NHCO}(\text{CH}_3)$ ）。

30

#### 【0441】

#### プロドラッグ

活性化合物をプロドラッグの形態で調製、精製し、かつ／または取り扱うのが好都合あるいは望ましい。本明細書で使用する用語「プロドラッグ」は、（例えば、*in vivo*で）代謝されたときに、所望の活性化合物を生成する化合物に相当する。典型的には、プロドラッグは不活性であるか、またはその活性化合物よりも低活性であるが、有利な取り扱い、投与、または代謝特性を提供することができる。

#### 【0442】

それ以外を特定しない限り、特定の化合物への言及にはそのプロドラッグ形態も含まれる。

40

#### 【0443】

例えば、プロドラッグのいくつかは活性化合物のエステル（例えば、生理学的に許容される代謝上不安定なエステル）である。代謝中に、エステル基（ $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ）は切断されて活性な薬物が生成する。こうしたエステルは例えば親化合物中の任意のカルボン酸基（ $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ）のエステル化によって形成することができ、適切な場合は、その後親化合物中に存在する任意の別の反応性基を保護し、必要ならばその後脱保護する。

#### 【0444】

また、いくつかのプロドラッグは酵素で活性化されて、活性化合物が生成するか、またはさらに次の化学反応でその活性化合物になる、1化合物が生成する（例えば、ADEP

50

T、GDEPT、LIDET、その他の場合)。例えば、プロドラッグは糖誘導体またはその他のグリコシドコンジュゲートでもよく、あるいはアミノ酸エステル誘導体でもよい。

#### 【0445】

##### 化学合成

本発明の化合物の化学合成のためのいくつかの方法を以下に記載する。本発明の範囲内のその他の化合物の合成を促進するため、これらおよび/またはその他の周知の方法を改変し、かつ/あるいは既知の手段で適応させることができる。

#### 【0446】

本明細書に記載した化合物の調製にとって有用な、一般的な実験用の方法および操作法の記載は、以下に提供されている：Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition, 1989, (Editors: Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R.) (Longmann、UK発行)。

#### 【0447】

特にピリジン化合物の合成のための方法は、以下に記載されている：Heterocyclic Chemistry, 3rd Edition, 1998, Joule, J.A, Mills, R. and Smith, G.F. (Chapman & Hall、UK発行)。

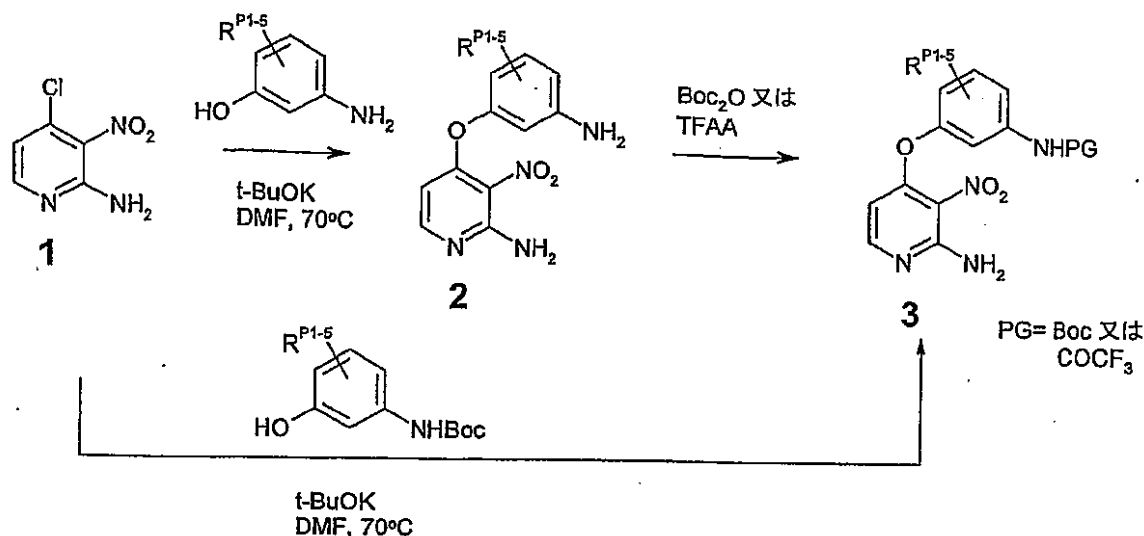
#### 【0448】

本明細書に記載した化合物の多くは、フェニル環上で好都合に置換された、キーとなる中間体：4-(3-アミノ-フェノキシ)-3-ニトロ-ピリジン-2-アミン(2)を経て調製することができる。この中間体は、市販の出発物質、4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-アミン(1)、および置換された3-アミノ-フェノールから調製することができる。次に化合物2を3-アミノ基の位置で例えばBocカルバマートまたはトリフルオロアセトアミドとして選択的に保護し、中間体(3)を得る。中間体(3)は、4-クロロ-3-ニトロ-ピリジン-2-アミン(1)と、N-Boc-で保護した3-アミノ-フェノールから直接取得することもできる。こうした方法の例を以下のスキームで図説する。

#### 【0449】

##### スキーム1

#### 【化65】



#### 【0450】

置換または非置換フェニル基を持つ化合物を合成して、本明細書に記載していることに留意されたい。非置換フェニルまたは特定の置換フェニルを使用して、以下のスキームを図説するが、これらの方法は置換(または別様に置換された)フェニル環を持つ化合物の調製にも好適であると解釈すべきである。

## 【 0 4 5 1 】

1 技法中、保護された中間体 ( 3 ) を別のキー中間体：7 - ( 3 - アミノ - フェノキシ ) - 1 , 3 - ジヒドロ - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 - オン ( 6 ) に変換する。

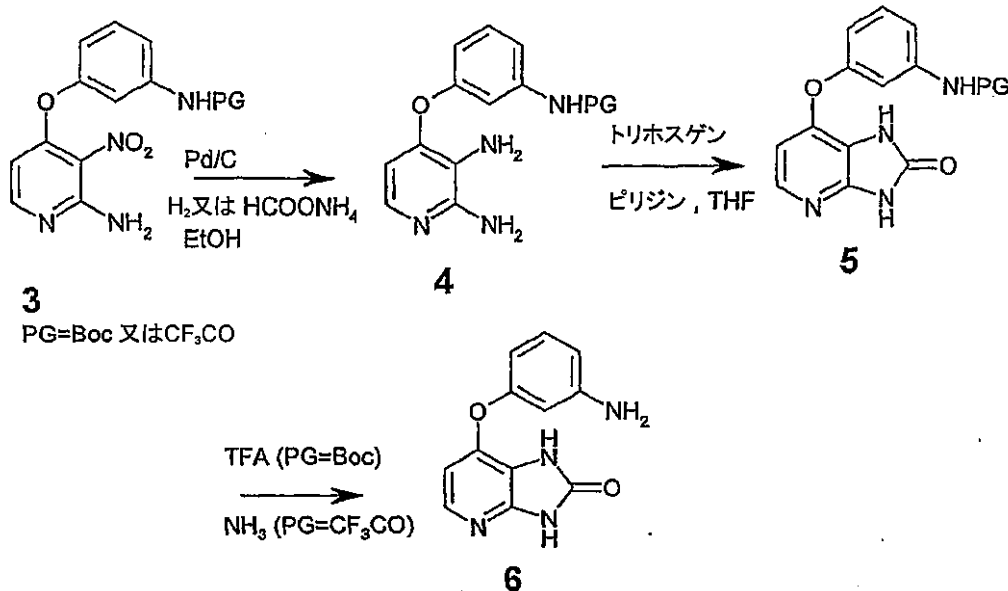
## 【 0 4 5 2 】

例えば、保護された中間体 ( 3 ) のニトロ基を、Pd / C およびギ酸アンモニウムもしくは水素で還元してアミノ基とし、その後そのイミダゾロン ( 5 ) を形成させる。TFA での Boc 基またはアンモニアでのトリフルオロアセトアミドの脱保護によって共通する中間体 ( 6 ) が得られる。こうした方法の 1 例を以下のスキームで図説する。

## 【 0 4 5 3 】

## スキーム 2

## 【 化 6 6 】



## 【 0 4 5 4 】

次に、このキー中間体 ( 6 ) を使用して、各種リンカー基 L、および各種末端基 A を持つ一群の化合物を調製することができる。

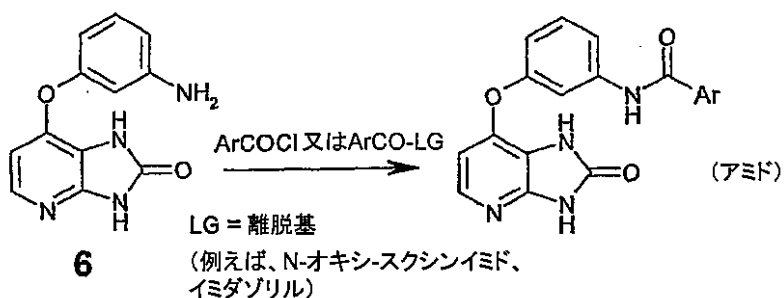
## 【 0 4 5 5 】

例えば、このキー中間体 ( 6 ) を活性化したカルボン酸もしくは酸クロライドと反応させてアミド ( NHCO ) を；活性化したチオ酢酸でチオアミド ( NHCS ) を；イソシアナートもしくは活性化したカルバマートで尿素 ( NHCONH ) を；イソチオシアナートでチオ尿素 ( NHCSNH ) を；スルホニルクロライドでスルホンアミド ( SO<sub>2</sub>NH ) を；活性化したスルファモイル誘導体でスルファアミド ( NHSO<sub>2</sub>NH ) を；ハロ酢酸アミドでグリシンアミド ( NHCH<sub>2</sub>CONH ) を、生成させることができる。こうした方法の例を以下のスキームに図説する。

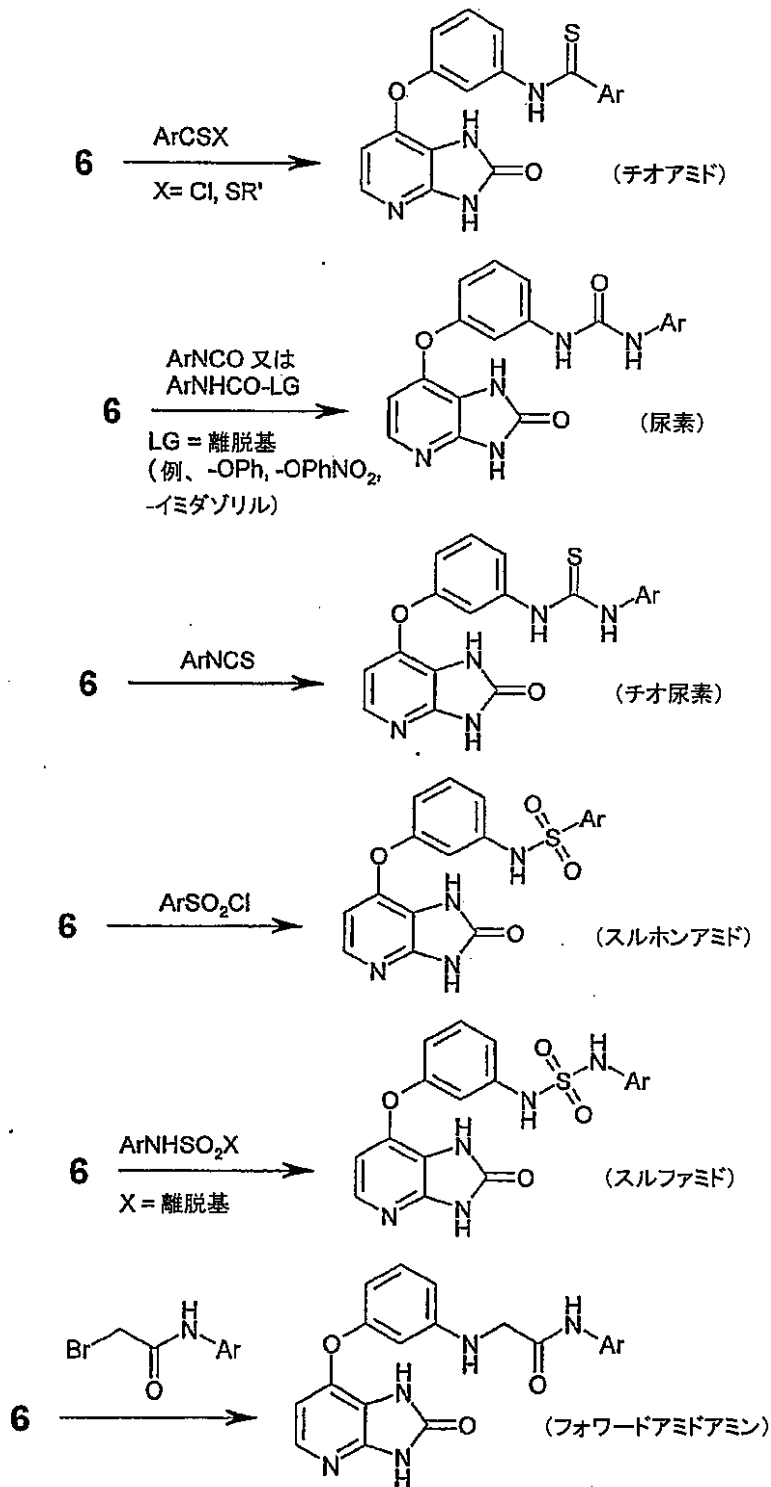
## 【 0 4 5 6 】

## スキーム 3

## 【 化 6 7 】



【 0 4 5 7 】



10

20

30

40

【 0 4 5 8 】

別の技法中、キー中間体(2)を、上のスキームに記載した方法を使用して、最初に尿素、チオ尿素、アミド、チオアミド、スルホンアミド、またはスルファミドに変換させ、その後イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンに変換させる。

【 0 4 5 9 】

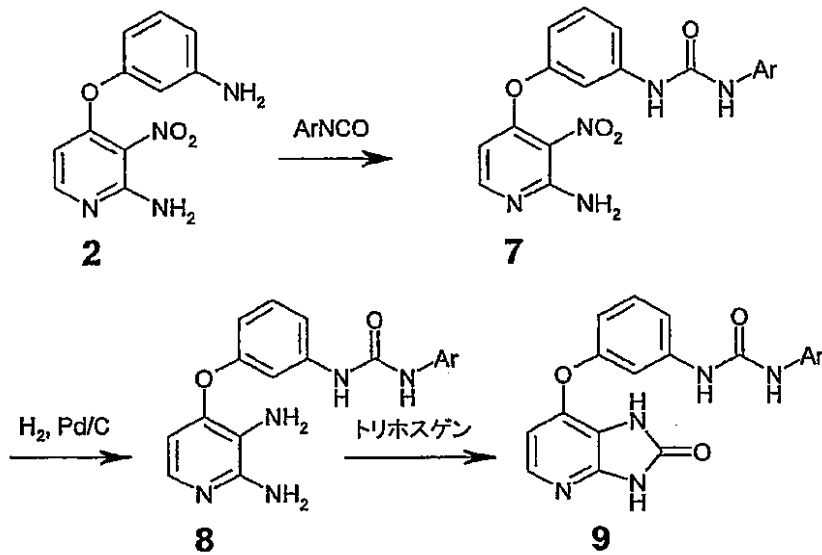
この技法を尿素について以下のスキームで例示する。例えば、キー中間体(2)のイソシアナートとの反応で尿素(7)が生成する。ニトロ基の還元で、(8)が得られ、その後環化してイミダゾロンとなり、最終生成物(9)が得られる。こうした方法の1例を以下のスキームで図説する。

【 0 4 6 0 】

50

## スキーム 4

【化 6 8】



10

【 0 4 6 1 】

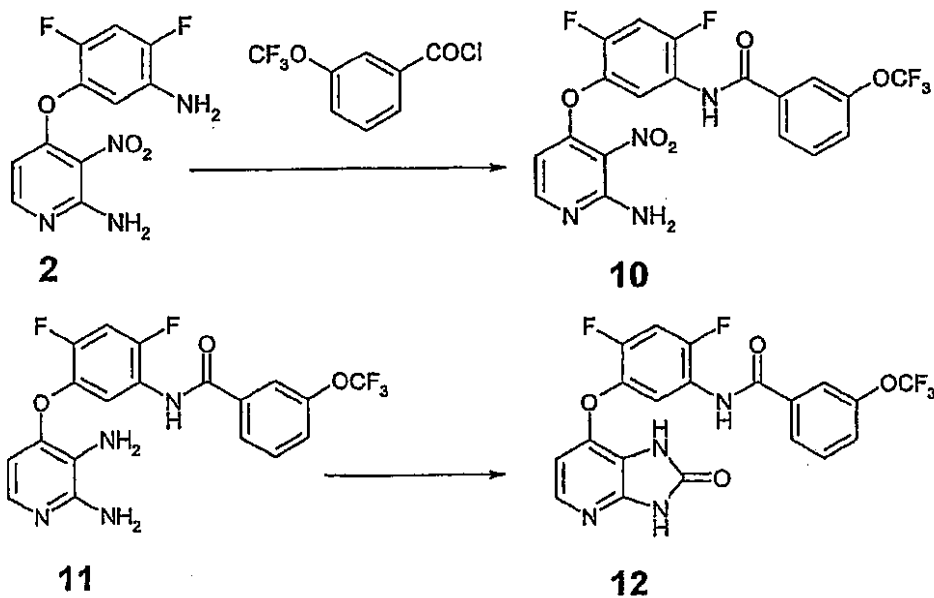
この技法をアミドについても、以下のスキームで例示する。

【 0 4 6 2 】

20

## スキーム 5

【化 6 9】



30

【 0 4 6 3 】

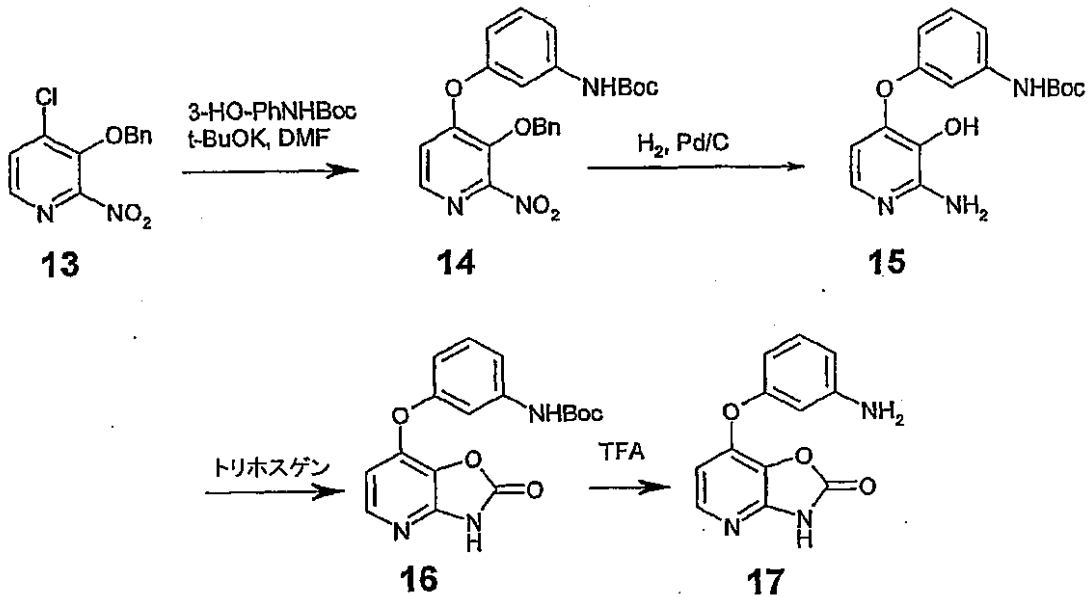
40

別の技法中、4-クロロ-3-ベンジルオキシ-2-ニトロピリジン(13)から、クロロ基をメタBoc-アミノ-フェノキシ基と交換して(14)を得ることによって、別のキー中間体を調製する。次に、ニトロの還元と同時にベンジル基を除去して中間体(15)を得る。トリホスゲン、ホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールを使用してオキサゾロン環に閉環して、(16)を生成させ、当初のアミノ基を脱保護して、所望の中間体：7-(3-アミノ-フェノキシ)-3H-オキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン(17)を生成させる。こうした方法の1例を以下のスキームで図説する。

【 0 4 6 4 】

## スキーム 6

## 【化 7 0】



10

## 【0465】

さらにその後、このキー中間体(17)を使用して、リンカー基L、および各種末端基Aを持つ一群の化合物を調製する。

20

## 【0466】

別の技法中、中間体(4)から出発して、キー中間体(21)を調製する。ピリジン上のより親核的な3-アミノ基を選択的にカルバマートに転換し、Boc基を脱保護し、そしてカルバマートをアルキル化する。塩基性条件下での閉環によって、イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンが得られる。

## 【0467】

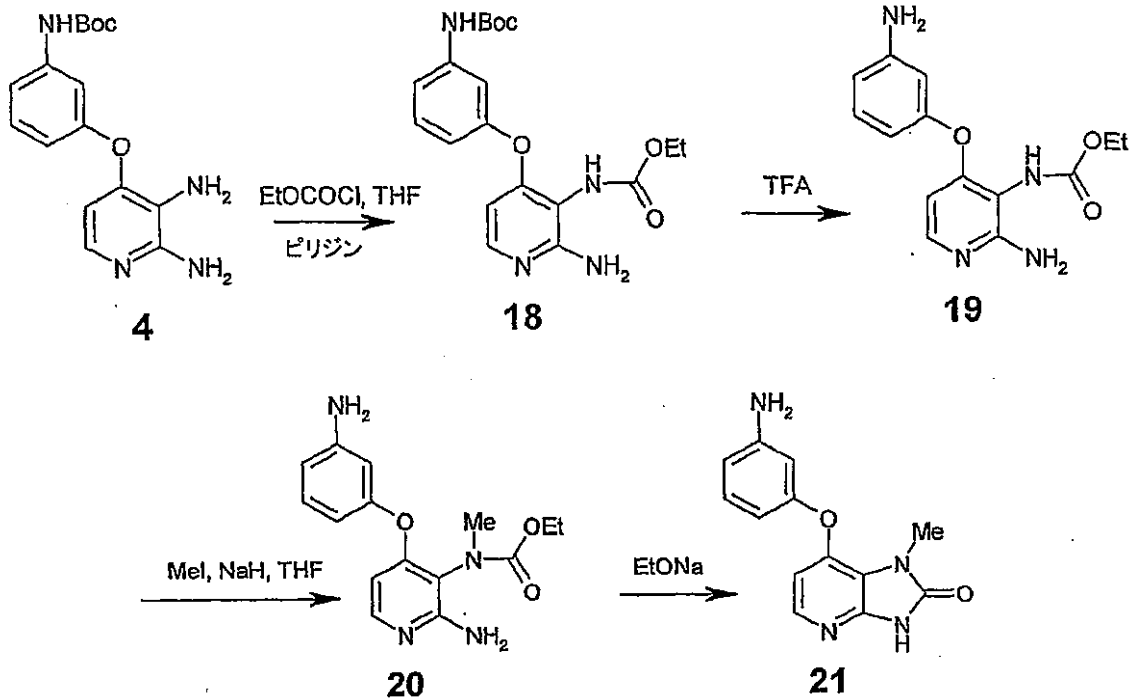
例えば、中間体(4)をエチルカルバマート(18)に転換し、TFAでBoc基を除去して(19)を得る。NaHでの酸性カルバマートプロトンの脱保護で、ピリジンのN-3上に1アニオンを生成させ、これをアルキル化して中間体(20)を得る。中間体(20)を塩基の存在中で環化して、共通中間体(21)とする。こうした方法の1例を以下のスキームで図説する。

30

## 【0468】

スキーム7

## 【化 7 1】



10

20

## 【0 4 6 9】

さらにその後、このキー中間体 (21) を使用して、リンカー基 L、および各種末端基 A を持つ一群の化合物を調製する。

## 【0 4 7 0】

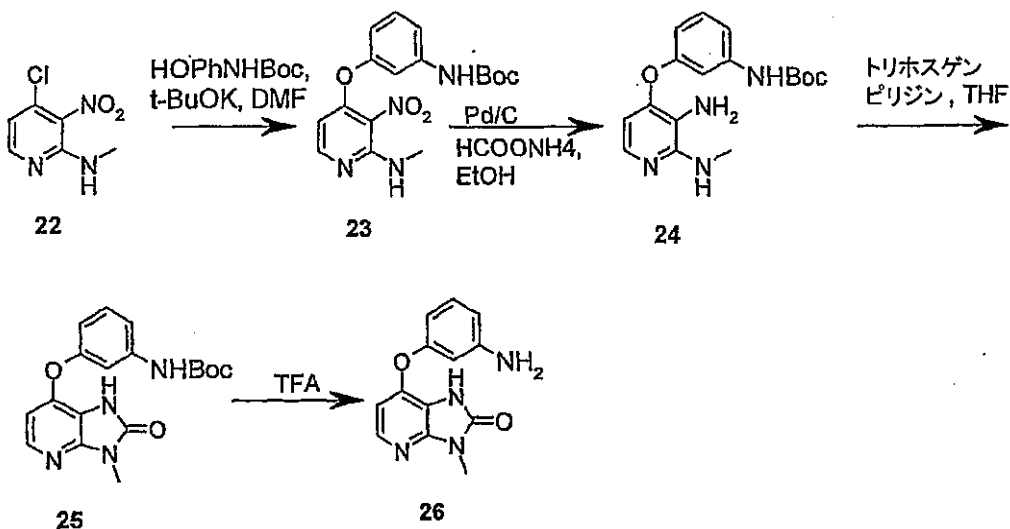
別の技法中、中間体 (22) から出発して、キー中間体 (26) を調製する。クロロ基の N-Boc で保護した 3-アミノフェノールとの交換で、(23) を直接生成させる。ニトロ基の還元、環式イミダゾロンの形成、および Boc 基の除去によって、中間体 (26) が得られる。こうした方法の 1 例を以下のスキームで図説する。

## 【0 4 7 1】

## スキーム 8

30

## 【化 7 2】



40

## 【0 4 7 2】

さらにその後、このキー中間体 (26) を使用して、リンカー基 L、および各種末端基 A を持つ一群の化合物を調製する。

## 【0 4 7 3】

出発物質 1 と 3-ヒドロキシ安息香酸エステル (例えば 3-ヒドロキシ安息香酸メチル

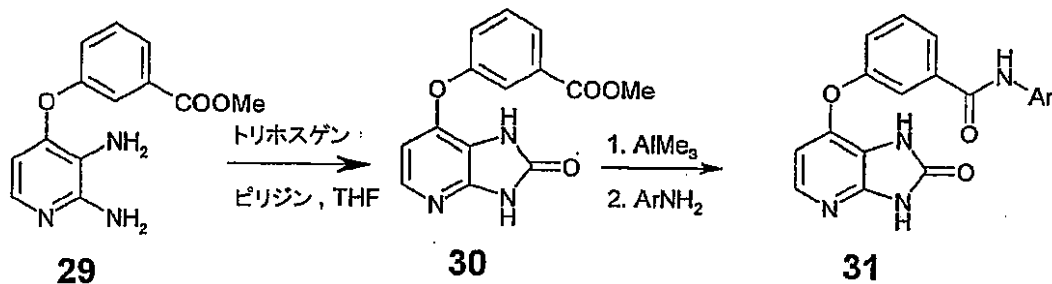
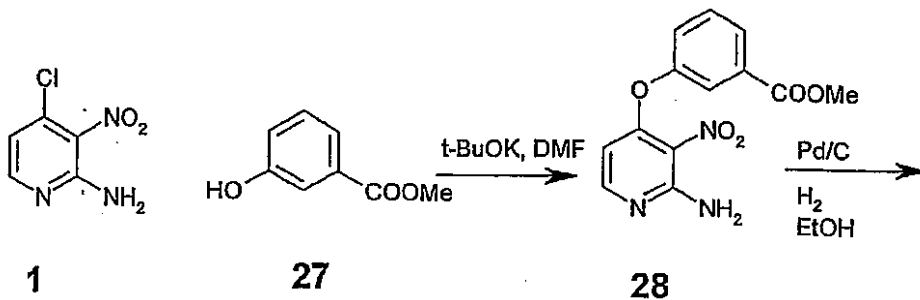
50

(27)、その他のエステルも同様に使用することができる)から、リバーサミドリリンカーを含有する化合物を調製することができる。こうして取得した中間体(28)をジアミノ化合物(29)に還元し、そしてピリドイミダゾロン(30)に環化することができる。そのエステル基を加水分解し、形成されたカルボン酸をオキザリルクロライドまたはカルボニルジイミダゾール(CDI)で活性化する。次にこの活性化した酸をアミンと連結させることによって、各種A基を持つ最終化合物(31)が得られる。この場合、リンカーLはC(=O)NHである。別法は、強塩基もしくはAlMe<sub>3</sub>の存在中、エステル中間体、(30)をアミンと直接反応させて、最終化合物、(31)を取得するものである。こうした方法の1例を以下のスキームで図説する。

【0474】

スキーム9

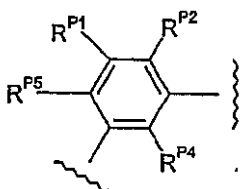
【化73】



【0475】

上記の各合成経路中、イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン化合物ならびに類似体(下記)の「中心」フェニレン環になる試薬/中間体のフェニレン環を(例えば、本明細書に記載するR<sup>P1</sup>、R<sup>P2</sup>、R<sup>P5</sup>、R<sup>P4</sup>で)好適に置換することができる。

【化74】



【0476】

(基Qの変更のための)その他の合成経路は、以下の報文に記載されているか、またはそこに記載された合成経路から容易に導くことができる。

10

20

30

40



【表 9】

| -Q-                     | 参考文献  |
|-------------------------|---|
| $-(CH_2)_0-X-(CH_2)_1-$ | Tetrahedron, 1987, 43(11), 2557-2564.         |
| $-(CH_2)_0-X-(CH_2)_2-$ | Tetrahedron Letters, 1994, 35(40), 7343-7346. |
| $-(CH_2)_1-X-(CH_2)_0-$ | US Patent No 6,492,529, 10 December 2002      |
| $-(CH_2)_2-X-(CH_2)_0-$ | Tetrahedron, 1988, 44(21), 6677-6680.         |
| $-(CH_2)_1-X-(CH_2)_1-$ | US Patent No 6,492,529, 10 December 2002      |

【0477】

10

(基 L の変更のための) その他の合成経路は、以下の報文に記載されているか、またはそこに記載された合成経路から容易に導くことができる。

【表 10】

| A-L-                         | 参考文献   |
|------------------------------|--|
| A-NHC(=X)-                   | Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6756.  |
| A-C(=X)NH-                   | Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6746.  |
| A-NHC(=X)NH-                 | Eur. J. of Medicinal Chemistry, 1981, 16 (4), 321-326;<br>Tetrahedron, 2000, 56(4), 629-637;<br>Synthetic Communications, 1997, 27(13), 2255-2260.   |
| A-NHSO <sub>2</sub> -        | J. Med. Chem., 1991, 34(4), 1356-1362;<br>Japanese Patent No 57-038777;<br>J. Het. Chem., 1980, 17(1), 11-16.  |
| A-NHSO <sub>2</sub> NH-      | Polish Journal of Chemistry, 1991, 65(11), 2053-2055;<br>International (PCT) Patent Publication No WO 2001/036383.   |
| A-CH <sub>2</sub> NHC(=X)-   | Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6746.  |
| A-CH <sub>2</sub> NHC(=X)NH- | Eur. J. of Medicinal Chemistry, 1981, 16 (4), 321-326;<br>Tetrahedron, 2000, 56(4), 629-637;<br>Synthetic Communications, 1997, 27(13), 2255-2260.   |
| A-NHCH <sub>2</sub> C(=X)NH- | J. Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394-3396;<br>Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1:<br>Organic and Bio-Organic Chemistry, 1987, (8), 1841-1843;<br>Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry<br>Including Medicinal Chemistry, 1992, 31B(6), 349-350;<br>Tetrahedron Letters, 1995, 36(37), 6745-6746. |
| A-NHCH <sub>2</sub> C(=X)-   | Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1:<br>Organic and Bio-Organic Chemistry (8), 1987, 1841-1843;<br>Journal of Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394-3396;<br>Bulletin of the Chem. Soc. of Japan, 1997, 70(3), 509-523.   |

20

30

【0478】

40

(基 L の変更のための) その他の合成経路は、以下の報文に記載されているか、またはそこに記載された合成経路から容易に導くことができる。

【表 1 1】

| A-L-   | 参考文献   |
|--|--|
| A-NR <sup>N</sup> -CO-CH <sub>2</sub> -                  | Biorganic & Medicinal Chem Lett., 2003, 13(12), 1989-1992. |
| A-CH <sub>2</sub> -CO-NR <sup>N</sup> -                  | Biorganic & Medicinal Chemistry, 2001, 9(8), 2061-71.      |
| A-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CO-                  | Il Farmaco, 1999, 54(6), 364-374.                          |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -CO-                  | Journal of Organic Chemistry, 1978, 43(17), 3394-3396.     |
| A-CO-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -                  | Journal of Medicinal Chemistry, 1989, 32(10), 2363-2367.   |
| A-CH <sub>2</sub> -CO-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> - | Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46(20), 4297-4312.   |
| A-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CO-CH <sub>2</sub> - | Journal of Organic Chemistry, 2003, 68(3), 1165-1167.      |
| A-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-NR <sup>N</sup> - | Polish J. of Pharmacology & Pharmacy, 1990, 42(1), 69-77.  |
| A-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CO- | J. American Chemical Society, 2002, 124(11), 2560-2567.    |
| A-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18(3), 561-563.   |
| A-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -CO- | Tetrahedron, 2002, 58(49), 9865-9870.                      |
| A-NR <sup>N</sup> -CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | Tetrahedron Letters, 2003, 44(9), 1951-1955.               |

| A-L-   | 参考文献   |
|--|--|
| A-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -               | Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 3(9), 3775-3786.     |
| A-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -               | Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156-157. |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-               | Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156-157. |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -               | Tetrahedron Letters, 1981, 22(20), 2799-2802.                  |
| A-CO-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -               | Tetrahedron, 2002, 58(49), 9865-9870.                          |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -CO-NR <sup>N</sup> -               | Indian Journal of Chemistry, Section B: 1988, 27B(2), 156-157. |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CO-               | J. of the Institute of Chemists (India), 1980, 52(3), 113-114. |
| A-CO-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -               | Journal of heterocyclic Chemistry, 1985, 22(1), 137-140.       |
| A-NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                  | Journal of Organic Chemistry, 1979, 44(13), 2055-2061.         |
| A-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -                  | International (PCT) Patent Publication No WO 2004/014300.      |
| A-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> -                  | Organic Letters, 2003, 5(2), 105-107.                          |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -                  | Archive Der Pharmazie, 1974, 307(8), 653-655.                  |
| A-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -                  | Archive Der Pharmazie, 1974, 307(8), 653-655.                  |
| A-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> - | Journal of medicinal Chemistry, 2003, 46(20), 4297-4312.       |
| A-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | Journal of medicinal Chemistry, 2001, 44(13), 2253-2258.       |
| A-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10(8), 2597-2610.      |
| A-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> - | Organic Letters, 2003, 5(2), 105-107.                          |
| A-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Chemistry of heterocyclic Compounds, 2002, 38(9), 1077-1088.   |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | Chemistry of heterocyclic Compounds, 2002, 38(9), 1077-1088.   |
| A-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> - | Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1977, 25(11), 2964-2968.   |
| A-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> - | Synlett, 2003, 8, 1129-1132.                                   |
| A-NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002, 10(8), 2597-2610.      |
| A-SO <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1985, 33(9), 3775-3786.    |
| A-SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Tetrahedron, 1988, 44(19), 6095-6106.                          |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> - | Tetrahedron, 1988, 44(19), 6095-6106.                          |
| A-CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Journal of Organic Chemistry, 1980, 45(26), 5373, 5375.        |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Japanese Patent No 56-65863, 3 June 1981.                      |
| A-NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> - | Current science, 1981, 50(7), 305-307.                         |
| A-NR <sup>N</sup> -SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Japanese Patent No 56-65863, 3 June 1981.                      |
| A-SO <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> -CH <sub>2</sub> -NR <sup>N</sup> - | Journal of Heterocyclic Chemistry, 2003, 40(4), 569-573.       |

10

20

30

40

50

## 【0479】

## 用途

本明細書に記載したイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン化合物ならびにその類似体は、例えば、RAF（例えば、B-RAF）の阻害によって改善される疾病および病態、例えば、増殖性病態、がん、その他など、の治療に有用である。

## 【0480】

## RAF（例えば、B-RAF）の阻害方法における使用

本発明の1態様は、細胞中のRAF（例えば、B-RAF）の活性を *in vitro* または *in vivo* で阻害する方法であって、その細胞と有効量の本明細書に記載する化合物を接触させることを含む方法に関する。

## 【0481】

RAF（例えば、B-RAF）阻害を判定するための好適なアッセイを以下の実施例とともに以下に記載する。

## 【0482】

## B - R A F アッセイ :

Marais R., et al., 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, pp. 4378-4383の記載と同様に、4段階カスケード酵素アッセイを使用して、B - r a f キナーゼ活性を測定する。V 6 0 0 E 突然変異 (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) および N - 末端 M D R G S H 6 タグを含有する B - R a f を S F 9 昆虫細胞中で発現させる。これらの細胞からの界面活性剤可溶性抽出物を、800  $\mu$ M A T P と適切な濃度の阻害剤もしくは対照としての希釈剤を含有するバッファー中の G S T - M E K - H 6 (6.5  $\mu$ g/ml) および G S T - E R K - H 6 (100  $\mu$ g/ml) を含有するアッセイ混合物中、1:100に希釈する。混合物を30 で10分までインキュベートして、カスケード内で B - R a f 依存性の様相で E R K を活性化する。その後、20 mM E D T A の添加によって、反応を停止させる。次に、この反応停止させた反応混合物の一部の、M B P および 100  $\mu$ M A T P / ガンマ [  $^3$   $^2$  P ] A T P を含有する別の反応混合物への添加によって、G S T - E R K の活性化の程度を判定する。30 で12分のインキュベーション後、リン酸による沈殿および p 8 1 ホスホセルロース紙上でのろ過による単離によって、B - r a f 活性の尺度として、M B P 基質中への [  $^3$   $^2$  P ] の取り込みを測定する。B - r a f キナーゼ活性の%阻害を算出してプロットすることによって、B - r a f キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な試験化合物の濃度 ( I C  $_{50}$  ) を決定する。

10

## 【0483】

あるいは、別の4段階カスケード酵素アッセイを使用して、B - r a f キナーゼ活性を測定する。V 6 0 0 E 突然変異 (Davies, H., et al., 2002, Nature, Vol. 417, pp. 949-954) および N - 末端 M D R G S H 6 タグを含有する B - R a f を S F 9 昆虫細胞中で発現させる。これらの細胞からの界面活性剤可溶性抽出物を、G S T - M E K - H 6 (25  $\mu$ g/ml)、G S T - E R K - H 6 (281.25  $\mu$ g/ml) および適切な濃度の阻害剤もしくは対照としての希釈剤を含有するバッファー中の M B P とを含有するアッセイ混合物中、1:250に希釈する。A T P 0.03  $\mu$ L (100  $\mu$ M) を添加し、混合物を30 で10分までインキュベートして、カスケード内で B - R a f 依存性の様相で E R K を活性化する。次に、H O T  $^3$   $^2$  P 0.033  $\mu$ L (100  $\mu$ M) の添加によって、G S T - E R K の活性化の程度を判定する。30 で10分のインキュベーション後、p 8 1 ホスホセルロース紙上での反応混合物の一部の単離およびこのろ紙の0.4%オルトリン酸中への浸漬によって、反応を停止させる。P a c k a r d C e r n e k o v カウンターを使用して、B - r a f 活性の尺度として、M B P 基質中への [  $^3$   $^2$  P ] の取り込みを測定する。B - r a f キナーゼ活性の%阻害を算出してプロットすることによって、B - r a f キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な試験化合物の濃度 ( I C  $_{50}$  ) を決定する。

20

30

## 【0484】

## C - R A F アッセイ :

C - r a f (ヒト) を、50 mM T r i s pH 7.5、0.1 mM E G T A、0.1 mM パナジン酸ナトリウム、0.1% -メルカプトエタノール、1 mg/ml B S A 中に、10x 標準原液に希釈する。1単位は、1分間にミエリン塩基性タンパク質へのホスフェート 1 nmol の取り込みに等しい。最終反応容積 25  $\mu$ l 中、c - r a f (5-10 mU) を、25 mM T r i s pH 7.5、0.02 mM E G T A、0.66 mg/ml ミエリンタンパク質、10 mM 酢酸 M g、[ -  $^3$   $^3$  P - A T P ] (比活性は約 500 c p m / p m o l、濃度は必要に応じて) および適切な濃度の阻害剤または対照としての希釈剤とともにインキュベートする。M g  $^{2+}$  [ -  $^3$   $^3$  P - A T P ] の添加によって反応が開始される。室温で40分のインキュベーション後、3%リン酸溶液 5  $\mu$ l の添加によって、反応を停止させる。反応物 10  $\mu$ l を P 30 フィルターマット上にスポット付けし、75 mM リン酸中で5分間づつ3回、およびメタノール中で1回洗浄した後、乾燥して、カウントすることによって、C - r a f 活性を判定する。B - r a f キナーゼ活性の%阻害を算出してプロットすることによって、C - r a f キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な試験化合物の濃度 ( I C  $_{50}$  ) を決定する。

40

50

## 【 0 4 8 5 】

選択性：

一実施形態において、本化合物は R A F の 1 種（例えば、B - R A F）を、少なくともその他の 1 種の R A F（例えば、A - R A F および / または C - R A F）よりも選択的に阻害する。

## 【 0 4 8 6 】

例えば、一実施形態において、B - R A F についての  $IC_{50}$  値のその他の R A F（例えば、A - R A F および / または C - R A F）についての  $IC_{50}$  値に対する比率は少なくとも 10、より好ましくは少なくとも 100、最も好ましくは少なくとも 1000 である。

10

## 【 0 4 8 7 】

細胞増殖、その他の阻害方法での使用

本明細書に記載した化合物（すなわち、イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ[4, 5-b]ピリジン-2-オン化合物ならびにその類似体）は、例えば、(a) 細胞増殖をレギュレート（例えば、阻害）し；(b) 細胞周期の進行を阻害し；(c) アポトーシスを推進し；または (d) これらの 1 以上の組み合わせを行う。

## 【 0 4 8 8 】

本発明の 1 態様は、*in vitro* または *in vivo* で細胞増殖（例えば 1 細胞の増殖）をレギュレート（例えば、阻害）し、細胞周期の進行を阻害し、アポトーシスを推進し、またはこれらの 1 以上の組み合わせを行う方法であって、本明細書に記載するように、細胞群（もしくは当該細胞）と有効量の化合物を接触させることを含む方法に関する。

20

## 【 0 4 8 9 】

一実施形態において、その方法は、本明細書に記載するように、細胞群（もしくは当該細胞）と有効量の化合物を接触させることを含む、*in vitro* または *in vivo* で細胞増殖（例えば、1 細胞の増殖）をレギュレート（例えば、阻害）する方法である。

## 【 0 4 9 0 】

一実施形態において、その方法を *in vitro* で実施する。

## 【 0 4 9 1 】

一実施形態において、その方法を *in vivo* で実施する。

30

## 【 0 4 9 2 】

一実施形態において、化合物は製薬上許容される組成物の形態で提供される。

## 【 0 4 9 3 】

限定するわけではないが、肺、胃腸（例えば、腸、結腸を含む）、胸部（乳房）、卵巣、前立腺、肝臓（肝性）、腎臓（腎性）、膀胱、脾臓、脳、および皮膚を含む、どんなタイプの細胞でも処置することができる。

## 【 0 4 9 4 】

当業者は、候補化合物が細胞増殖、その他をレギュレート（例えば、阻害）するかどうかを、容易に判定することができる。例えば、特定の化合物によって与えられる活性を評価するために好都合に使用されるアッセイを、以下の実施例で記載する。

40

## 【 0 4 9 5 】

例えば、細胞（例えば、腫瘍からのもの）のサンプルを *in vitro* で成長させ、この細胞と 1 化合物を接触させ、そしてその化合物のこれらの細胞に及ぼす効果を観察する。「効果」の 1 例として、細胞の形態学的状況（例えば、生か死か、その他）を判定することができる。化合物がその細胞に影響を及ぼすことがわかった場合、同一の細胞型の細胞を持つ患者の処置方法において、これをその化合物の効力の予後もしくは診断マーカーとして使用することができる。

## 【 0 4 9 6 】

治療方法における使用

50

本発明の別の態様は、ヒトまたは動物体の薬物療法による治療方法での使用のための本明細書に記載する化合物に関する。

【0497】

#### 医薬の製造での使用

本発明の別の態様は、治療での使用のための医薬の製造における、本明細書に記載する化合物の使用に関する。

【0498】

一実施形態において、その医薬は前記化合物を含む。

【0499】

#### 治療方法

本発明の別の態様は、治療が必要な患者に、治療上有効な量の、好ましくは医薬組成物の形態の、本明細書に記載する化合物を投与することを含む、治療方法に関する。

【0500】

#### 治療する病態 - RAFの阻害によって改善される病態

一実施形態（例えば、薬物療法での使用、医薬の製造での使用、治療方法）中、治療は、RAF（例えば、B-RAF）のアップレギュレーションおよび/または活性化に特徴がある、ならびに/あるいはRAF（例えば、B-RAF）の阻害によって改善される、疾病または病態の治療である。

【0501】

一実施形態において、治療は、RAF（例えば、B-RAF）のアップレギュレーションおよび/または活性化に特徴がある、ならびに/あるいはRAF（例えば、B-RAF）の阻害によって改善される、がんの治療である。

【0502】

#### 治療する病態 - RTKの阻害によって改善される病態

一実施形態（例えば、薬物療法での使用、医薬の製造での使用、治療方法）中、治療は、受容体チロシンキナーゼ（RTK）のアップレギュレーションおよび/または活性化に特徴がある、ならびに/あるいは受容体チロシンキナーゼ（RTK）の阻害によって改善される、疾病または病態の治療である。RTKの例として、FGFR、Tie、VEGFRおよび/またはEph、例えば、FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3、Tie2、VEGFR-2および/またはEphB2が含まれる。

【0503】

一実施形態において、治療は、受容体チロシンキナーゼ（RTK）のアップレギュレーションおよび/または活性化に特徴がある、ならびに/あるいは受容体チロシンキナーゼ（RTK）の阻害によって改善される、がんの治療である。

【0504】

#### 治療する病態 - 血管新生に特徴がある病態

一実施形態（例えば、薬物療法での使用、医薬の製造での使用、治療方法）中、治療は、不適切、過剰、かつ/または望ましくない血管新生に特徴がある、疾病または病態の治療である（「抗血管新生薬」として）。こうした病態の例は上に記載している。

【0505】

#### 治療する病態 - 増殖性病態およびがん

本発明の化合物は、増殖性病態（「抗増殖薬」として）、がん（「抗がん薬」として）、その他の治療に有用である。

【0506】

本明細書で使用する用語「抗増殖薬」とは、増殖性病態を治療する化合物（すなわち、増殖性病態の治療に有用な化合物）に相当する。用語「増殖性病態」、「増殖性不全症」、および「増殖性疾患」は、本明細書では互換的に使用され、望ましくない過剰もしくは異常な細胞の、望ましくないか制御不能な細胞増殖に相当し、新生物性または過形成性成長などである。

【0507】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する用語「抗がん薬」とは、がんを治療する化合物（すなわち、がんの治療に有用な化合物）に相当する。抗がん効果は限定するわけではないが以下を含む、1以上の機序によって発揮される：細胞増殖のレギュレーション（例えば、阻害）、細胞周期の進行の阻害、血管新生（新しい血管の形成）の阻害、転移（腫瘍の原発部位からの拡張）の阻害、侵襲（腫瘍細胞の隣接正常構造への拡張）の阻害、アポトーシス（プログラムされた細胞死）の推進。

【0508】

当業者は、何らかの特定の細胞型について候補化合物が増殖性病態を治療する、またはがんを治療するかどうかを、容易に判定することができる。例えば、特定の化合物によって与えられる活性を評価するために好都合に使用されるアッセイを、以下の実施例で記載する。

10

【0509】

活性化化合物には、固有の活性を持つ化合物（薬物）と、こうした化合物のプロドラッグの両方が含まれ、このプロドラッグ自体はほとんどまたは全く固有の活性を表出しないことがある点に留意すべきである。

【0510】

一実施形態（例えば、薬物療法での使用、医薬の製造での使用、治療方法）中、治療は、増殖性病態の治療である。

【0511】

一実施形態において、治療は良性、前がん性または悪性細胞増殖に特徴がある増殖性病態の治療であって、これには限定するわけではないが以下が含まれる：新生物、過形成、および腫瘍（例えば、組織球腫、グリオーマ、星細胞腫、骨腫）、がん（以下参照）、乾癬、骨疾患、（例えば、結合組織の）線維増殖性不全症、肺線維症、アテローム性動脈硬化症、血管の平滑筋細胞増殖、血管新生術後の狭窄もしくは再狭窄など。

20

【0512】

一実施形態において、治療はがんの治療である。

【0513】

一実施形態において、治療は以下の治療である：肺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、消化器がん、胃がん、腸がん、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、甲状腺がん、乳がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、精巣がん、肝臓がん、腎臓がん、腎細胞がん、膀胱がん、すい臓がん、脳腫瘍、グリオーマ、肉腫、骨肉腫、骨がん、皮膚がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、メラノーマ、悪性メラノーマ、リンパ腫、または白血病。

30

【0514】

一実施形態において、治療は以下の治療である：

がん腫、例えば以下のがん腫：膀胱、乳房、結腸（例えば、結腸直腸がん腫、結腸腺がんおよび結腸腺腫）、腎臓、上皮、肝臓、肺（例えば、腺がん、小細胞肺がんおよび非小細胞肺がん腫）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓（例えば、膵外分泌がん腫）、胃、頸部、甲状腺、前立腺、皮膚（例えば、扁平上皮細胞がん腫）；

リンパ系の造血系腫瘍、例えば白血病、急性リンパ性白血病、B - 細胞リンパ腫、T - 細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、毛様細胞リンパ腫、またはバーケットリンパ腫；

40

骨髄細胞系の造血系腫瘍、例えば急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、または前骨髄球性白血病；

間葉起源の腫瘍、例えば線維肉腫または横紋筋肉腫；

中枢または末梢神経系の腫瘍、例えば星細胞腫、神経芽細胞腫、グリオーマまたは神経鞘腫；

メラノーマ；セミノーマ；奇形腫；骨肉腫；色素性乾皮病；角化棘細胞腫；甲状腺濾胞がん；またはカポジ肉腫。

【0515】

一実施形態において、治療は固形腫瘍がんの治療である。

50

## 【0516】

一実施形態において、治療はメラノーマまたは悪性メラノーマの治療である。

## 【0517】

一実施形態において、治療は結腸直腸がんの治療である。

## 【0518】

本発明の化合物は、本明細書に記載する機構とは独立して、本明細書に記載したがんの治療に使用することができる。

## 【0519】

治療する病態 - 増殖性病態およびRAFに関連するがん

例えば、いずれかの異性体をも含む、*ras*、*raf*およびEGFRを活性化する突然変異または*ras*、*raf*およびEGFRの過剰発現を持つがんは、RAF（例えば、B-RAF）活性の阻害剤に特に感受性であるようである。RAF（例えば、B-RAF）の活性化性突然変異体を持つ患者も、RAF（例えば、B-RAF）活性の阻害剤による処置が特に有益であるようである。アップレギュレートされた*raf*-MEK-ERK経路シグナルをもたらすその他の異常を持つがんも、RAF（例えば、B-RAF）活性の阻害剤での処置に特に感受性であるようである。こうした異常性の例として、成長因子受容体の構成的活性化、1以上の成長因子受容体の過剰発現、および1以上の成長因子の過剰発現が含まれる。

10

## 【0520】

一実施形態（例えば、薬物療法での使用、医薬の製造での使用、治療方法）中、治療は、上記の増殖性病態、例えばがんであって、以下の特徴を持つものの治療である：

20

- （a）*ras*または*raf*の活性化性突然変異体；
- （b）*ras*または*raf*のアップレギュレーション；
- （c）アップレギュレートされた*raf*-MEK-ERK経路シグナル；
- （d）成長因子受容体、ERBB2およびEGFRなど、のアップレギュレーション。

## 【0521】

一実施形態において、増殖性病態は、RAF（例えば、B-RAF）を過剰発現するか、あるいは突然変異体*raf*（例えば、B-RAF）を発現または過剰発現する細胞に特徴がある。一実施形態において、増殖性病態は、*raf*（例えば、B-RAF）を過剰発現する細胞に特徴がある。一実施形態において、増殖性病態は、突然変異体RAF（例えば、B-RAF）を発現または過剰発現する細胞に特徴がある。一実施形態において、増殖性病態は、対応する正常細胞に比較して、RAF（例えば、B-RAF）を過剰発現するか、あるいは突然変異体RAF（例えば、B-RAF）を過剰発現する細胞に特徴がある。一実施形態において、その過剰発現は、1.5、2、3、5、10、または20倍の規模である。

30

## 【0522】

一実施形態（例えば、薬物療法での使用、医薬の製造での使用、治療方法）中、治療は、例えば以下に記載された突然変異体などの、突然変異形態のRAF（例えば、B-RAF）に関連する病態の治療である：Wan, P., et al., 2004, *Cell*, Vol. 116, pp. 855-867およびStratton et al., 2003, 国際公開第03/056036号パンフレット。

40

## 【0523】

治療する病態 - 炎症その他

本発明の化合物は、炎症（「抗炎症薬」として）、その他に関連する病態の治療に有用である。

## 【0524】

炎症性細胞の機能は、多くの因子によって制御され、その効果は各種シグナル伝達経路によって仲介される。キーとなる前炎症性機能のいくつかはp38 Mapキナーゼによって仲介される（例えば、TNF放出）が、その他は別の経路で仲介される。特に、*raf*-MEK-ERK経路は、多くの炎症性細胞中で、重要な活性化および増殖性シグナルの1つである。特に、BおよびTリンパ球は、クローン拡張およびエフェクター集団の産

50



生のために、*r a f - M E K - E R K*経路の活性化を必要とする（例えば以下参照：Cantrell, D.A., 2003, *Immunol Rev.*, Vol. 192, pp. 122-130; Genot, E. and Cantrell, D.A., 2000, *Curr. Opin. Immunol.*, Vol. 12(3), pp. 289-294)。

#### 【0525】

一実施形態において、治療は以下の治療である：炎症性疾病、リウマチ様関節炎、骨関節炎、リウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性関節炎、風疹性関節炎、乾癬性関節炎、およびその他の関節炎病態など；アルツハイマー病；毒素ショック症候群、エンドトキシンが誘発する炎症性反応、または炎症性腸疾患；結核；アテローム性動脈硬化症；筋萎縮症；ライター症候群；痛風；急性滑膜炎；敗血症；敗血性ショック；エンドトキシンショック；グラム陰性敗血症；成人呼吸困難症候群；脳マラリア；慢性肺炎症性疾患；珪肺；肺型サルコイド；骨吸収疾患；再かん流傷害；移植片対宿主反応；移植片拒絶；以下などの感染による発熱および筋肉痛：インフルエンザ、悪液質、特に感染もしくは悪性腫瘍の二次的悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）の二次的悪液質；AIDS；AR C（AIDS合併症）；ケロイド形成；瘢痕組織形成；クローン病；潰瘍性大腸炎；発熱（pyresis）；慢性閉塞性肺疾患（COPD）；急性呼吸困難症候群（ARDS）；喘息；肺線維症；細菌性肺炎。

10

#### 【0526】

好ましい一実施形態において、治療は以下の治療である：関節炎性病態、リウマチ様関節炎およびリウマチ様脊椎炎など；炎症性腸疾患、クローン病および潰瘍性大腸炎など；ならびに慢性閉塞性肺疾患（COPD）。

20

#### 【0527】

好ましい一実施形態において、治療は以下の治療である：T - 細胞増殖（T - 細胞活性化および成長）に特徴がある炎症性不全症、例えば、組織移植拒絶、エンドトキシンショック、および糸球体腎炎。

#### 【0528】

#### スクリーニング

治療の前に、1患者について、その患者が罹患しているかまたは罹患していると見られる疾病または病態が、RAF（例えば、B - RAF）活性を阻害するか、RTK（例えば、FGFR - 1、FGFR - 2、FGFR - 3、VEGFR - 2、Tie2、EphB2）に対抗する活性を持つ化合物での治療に滴しているかどうかを判定するために、スクリーニングするのがよい。

30

#### 【0529】

例えば、1患者から取得した生物学的サンプルを分析して、その患者が罹患しているかまたは罹患していると見られる疾病または病態、がんなど、が、RAF（例えば、B - RAF）もしくはRTK（例えば、FGFR - 1、FGFR - 2、FGFR - 3、VEGFR - 2、Tie2、EphB2）の発現上昇または活性化に特徴があるか、あるいは活性化性の突然変異の結果であるかを判定する。こうして、その患者を、RAF（例えば、B - RAF）もしくはRTK（例えば、FGFR - 1、FGFR - 2、FGFR - 3、VEGFR - 2、Tie2、EphB2）の過剰発現または活性化、あるいはそれらの突然変異体に特徴的なマーカーを検出する診断試験に供する。

40

#### 【0530】

本明細書で使用する用語「マーカー」として、遺伝子マーカー（例えば、*r a f*、*r a s*、*M E K*、*E R K*または*E R B B 2*もしくは*E G F R*などの成長因子の突然変異を同定するためのDNA組成の測定が含まれる）ならびに*r a f*、*r a s*、*M E K*、*E R K*、*E R B B 2*または*E G F R*などの成長因子受容体のアップレギュレーションに特徴的なマーカーが含まれ、これらとして酵素活性、酵素レベル、酵素の状態（例えばリン酸化されているかいないか）および前記のタンパク質のmRNAレベルが含まれる。突然変異の同定および分析のための方法は周知である。例えば以下を参照されたい：*Anticancer Research*, 1999, Vol. 19(4A), pp. 2481-2483; *Clin. Chem.*, 2002, Vol. 48, p. 428; *Cancer Research*, 2003, Vol. 63(14), pp. 3955-3957。

50

## 【0531】

用語「マーカー」としてさらに、R T K、例えば、F G F R - 1、F G F R - 2、F G F R - 3、V E G F R - 2、T i e 2、およびE p h B 2の突然変異を同定するためのD N A組成の測定などの、遺伝子マーカーが含まれる。用語「マーカー」には、R T Kのアップレギュレーションに特徴的なマーカー、例えば酵素活性、酵素レベル、酵素の状態（例えばリン酸化されているかいないか）および前記のタンパク質のm R N Aレベルも含まれる。

## 【0532】

アップレギュレーションには、発現上昇または過剰発現が含まれ、遺伝子増幅（すなわち、複数遺伝子コピー）、転写効果による発現の増加、過剰活性、および突然変異による活性化を含む活性化が含まれる。

10

## 【0533】

アップレギュレートされたr a f - M E K - E R K経路シグナルを持つとみられるその他の腫瘍は、R A F（例えば、B - R A F）活性の阻害剤に対しても特に感受性であるようである。r a f - M E K - E R K経路のアップレギュレーションを提示する腫瘍を同定することができる、多数のアッセイが存在し、これらとして市販のM E K 1 / 2（M A P Kキナーゼ）アッセイ（C h e m i c o n I n t e r n a t i o n a l）が含まれる。アップレギュレーションは、E R B B 2およびE G F Rなどの成長因子受容体、または突然変異体r a sもしくはr a fタンパク質の過剰発現または活性化の結果によってもたらされる。

20

## 【0534】

過剰発現、アップレギュレーションまたは突然変異体をスクリーニングするための典型的な方法として、限定するわけではないが、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R）またはi n - s i t uハイブリダイゼーションなどの標準的方法が含まれる。

## 【0535】

R T - P C Rによるスクリーニング中、腫瘍内の前記のタンパク質についてのm R N Aのレベルを、そのm R N Aのc D N Aコピーの作製の後、そのc D N AのP C Rでの増幅によって評価する。P C R増幅の方法、プライマーの選択、および増幅の条件は当業者に知られている。核酸操作法およびP C Rを、例えば以下に記載されているような標準的方法によって実施する：Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004(John Wiley & Sons Inc.) ; Innis, M.A. et-al., eds., PCR Protocol: A Guide to Methods and Applications, 1990(Academic Press)。核酸技術が関与する反応および操作法も以下に記載されている：Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3rd edition, 2001(Cold Spring Harbor Laboratory Press)。あるいは、R T - P C R用の市販のキット（例えば、Roche Molecular Biochemicals）、または以下に示された方法論を使用することができる：米国特許第4, 666, 828号明細書；米国特許第4, 683, 202号明細書；米国特許第4, 801, 531号明細書；米国特許第5, 192, 659号明細書、米国特許第5, 272, 057号明細書、米国特許第5, 882, 864号明細書、および米国特許第6, 218, 529号明細書。

30

## 【0536】

i n - s i t uハイブリダイゼーション技術の1例をあげると、蛍光i n s i t uハイブリダイゼーション（F I S H）がある（例えば、Angerer, 1987, Meth. Enzymol., Vol. 152, p. 649、参照）。一般的に、i n s i t uハイブリダイゼーションは以下の主要なステップを含む：（1）分析すべき組織の固定；（2）標的核酸への接近可能性増大、および非特異的結合の減少のためのサンプルのプレハイブリダイゼーション処置；（3）核酸の混合物と生物学的構造体または組織中の核酸とのハイブリダイゼーション；（4）ハイブリダイゼーション後の洗浄によるハイブリダイゼーションで結合しなかった核酸フラグメントの除去、ならびに（5）ハイブリダイズした核酸フラグメントの検出。こうした適用で使用するプローブは典型的には、例えば放射性同位元素または蛍光リポーターで標識する。好ましいプローブは、緊縮条件下で標的核酸（群）との特異的ハイブリダ

40

50

イゼーションが可能になるように、十分長いものであって、例えば、約 50、100、または 200ヌクレオチドから約 1000またはそれ以上のヌクレオチドである。FISHを実施するための標準的方法は、例えば以下に記載されている：Ausubel, F.M. et al., eds., Current Protocols in Molecular Biology, 2004 (John Wiley & Sons Inc.); Bartlett, John M. S., "Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview," in: Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.(Series: Methods in Molecular Medicine), March 2004, pp. 77-88 (ISBN:1-59259-760-2)。

#### 【0537】

あるいは、mRNAから発現させたタンパク質産物を、以下によってアッセイすることができる：腫瘍切片の免疫組織化学、マイクロタイタープレートによる固相イムノアッセイ、ウェスタンブロット、二次元SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動、ELISA、および特定のタンパク質の検出のための当分野で既知のその他の方法。検出方法として以下などの部位特異的抗体の使用も含まれる：ホスホraf、ホスホERK、ホスホMEK、またはホスホチロシン。腫瘍生検の他に、利用することができる別のサンプルとして以下が含まれる：胸水、腹水、尿、便検体、痰、血液（流出した腫瘍細胞の単離および富化）。

10

#### 【0538】

その上、raf、EGFRまたはrasの突然変異体形態を、例えば、腫瘍検体について、PCRおよびPCR産物の直接配列決定のための方法を使用する直接配列決定によって同定することができる。例えば、本明細書に記載する方法を使用する。過剰発現、活性化、または突然変異の検出のためのこれらおよびその他の周知の技術を使用することができる。

20

#### 【0539】

また、raf、rasおよびEGFRなどのタンパク質の異常レベルを、標準的酵素アッセイ、例えばrafについて、本明細書に記載したアッセイを使用して、測定することができる。

#### 【0540】

その異性体を含むFGFR、Tie、VEGFRまたはEphキナーゼ、特にVEGFR、の過剰発現または活性化の測定のための別法として、微小血管密度の測定が含まれる。これは例えば、以下に記載された方法を使用して、測定することができる：Orre and Rogers, 1999, Int. J. Cancer, Vol. 84(2), pp. 101-108。アッセイ方法として、マーカの使用も含まれる。例えば、VEGFRの場合、マーカーとして、CD31、CD34およびCD105が含まれる(Mineo et al., 2004, J. Clin. Pathol., Vol. 57(6), pp. 591-597)。

30

#### 【0541】

##### 治療

病態の処置との関係で本明細書で使用する用語「治療」とは、一般的にヒトであれ動物（例えば、獣医学的適用）であれ、例えば病態の進行の抑制など、何らかの所望の治療効果が達成される処置および薬物療法に相当し、これらとして以下が含まれる：進行速度の低下、進行速度の中断、病態の症候の緩和、病態の改善、および病態の治癒。予防的意味での治療（すなわち、予防）も含まれる。例えば、まだ病態を発症していないがその病態を発症するリスクがある患者への使用は、この用語「治療」に包含される。

40

#### 【0542】

例えば、治療として、がんの予防、がんの発生率の低下、がんの症候の緩和、その他が含まれる。

#### 【0543】

本明細書で使用する用語「治療上有効な量」とは、所望の治療処方にしたがって投与したとき、何らかの所望の治療効果をもたらすのに有効で、妥当な有益性/危険性比率に相応する、活性化合物、または活性化合物を含む物質、組成物もしくは投与剤形の量に相当する。

50

## 【0544】

併用療法

用語「治療」には、併用治療および療法が含まれる。これは2以上の治療または療法を、例えば、順次、または同時に組み合わせるものである。例えば、本明細書に記載した化合物を例えばその他の薬物、例えば、細胞毒性薬、抗がん薬、その他と併用して、併用療法で使用することもできる。治療および療法の例として、限定するわけではないが、以下が含まれる：化学療法（活性な薬剤の投与、例えば医薬、抗体（例えば、免疫療法として）、プロドラッグ（例えば、光化学療法、GDEPT、ADEPT、その他））が含まれる；外科手術；放射線療法；光化学療法；遺伝子療法；および食事制限。

## 【0545】

例えば、本明細書に記載する化合物による治療と別の機序で細胞の成長もしくは生存または分化をレギュレートする1以上のその他の（例えば、1、2、3、4種の）薬剤または療法を組み合わせ、それによってがん発生のいくつかの特徴的様相を治療するのが、有益となることがある。こうした組み合わせの例を以下に提示する。

## 【0546】

一実施形態において、本明細書に記載した化合物（すなわち、イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ[4,5-b]ピリジン-2-オン化合物ならびにその類似体）を、下記のような1種以上の（例えば、1、2、3、4種の）別の治療薬と併用する。

## 【0547】

本発明の1態様は、下記のような1以上の別の治療薬と組み合わせた、本明細書に記載する化合物に関する。

## 【0548】

本明細書に記載した化合物とともに（同時にまたは別の時間間隔で）投与することができる別の治療薬の例として、以下が含まれる：

- (a) トポイソメラーゼⅠ阻害薬；
- (b) 抗代謝薬；
- (c) チュープリン標的薬；
- (d) DNAバインダーおよびトポイソメラーゼⅠ阻害薬；
- (e) アルキル化薬；
- (f) モノクローナル抗体；
- (g) 抗ホルモン剤；
- (h) シグナル伝達阻害薬；
- (i) プロテアソーム阻害薬；
- (j) DNAメチルトランスフェラーゼ；
- (k) サイトカインおよびレチノイド。

## 【0549】

特定の組み合わせは医師の裁量範囲内にあり、共通する一般的な知識と当業者に知られた投与処方を使用して、用量を選択することになる。

## 【0550】

薬剤群（すなわち、本明細書に記載する化合物プラス1以上のその他の薬剤）を同時にまたは順次投与し、またそれぞれ異なる投与スケジュールおよび別の経路で投与してもよい。例えば、順次投与する場合、密着した間隔（例えば、5-10分間隔）またはより長い間隔（例えば、1、2、3、4またはそれ以上の時間を離して、あるいは必要ならばさらにもっと長い間隔）で、薬剤を投与することができ、厳密な用量処方はその治療薬（群）の特性にふさわしいものとする。

## 【0551】

薬剤群（すなわち、本明細書に記載する化合物プラス1以上のその他の薬剤）を単一の用量剤形とともに製剤化するか、あるいは、個々の薬剤を別々に製剤化して、場合によって下記のようなその使用のための説明とともに、1キットの形態とともに提供することが

10

20

30

40

50

できる。

【0552】

その他の用途

本明細書に記載した化合物を、細胞増殖その他を阻害するために、細胞培養添加剤として使用することもできる。

【0553】

本明細書に記載した化合物を、例えば、候補宿主が対象の化合物による治療で利益を受けるかどうかを判定するために、*in vitro* アッセイの一部として使用することもできる。

【0554】

本明細書に記載した化合物を、その他の活性化合物、その他の抗増殖性薬剤、その他の抗がん剤、その他を同定するために、例えば1アッセイ中の標準物質として使用することもできる。

【0555】

キット

本発明の1態様は、(a)例えば、好ましくは好適な容器および/または好適な包装とともに提供する、本明細書に記載する活性化合物、または本明細書に記載する活性化合物を含む組成物(例えば、医薬組成物)と、(b)使用説明書、例えば、その活性化合物または組成物の投与方法が書かれた説明書、を含むキットに関する。

【0556】

説明書の記載には、活性な成分が好適な治療となる適応のリストも含まれる。

【0557】

投与の経路

活性化合物または活性化合物を含む医薬組成物は、あらゆる好都合な投与経路で、全身/末梢または局所(すなわち、所望の作用部位)で、対象体に投与することができる。

【0558】

投与の経路として、限定するわけではないが以下が含まれる：経口(例えば、摂取による)；パッカル；舌下；経皮(例えば、パッチ、絆創膏、その他を含む)；経粘膜(例えば、パッチ、絆創膏、その他によるものを含む)；鼻内(例えば、鼻スプレーによる)；眼(例えば、点眼)；肺(例えば、口または鼻から、例えば、エアロゾルを使用する、吸入または吹き入れ療法)；直腸(例えば、坐剤または浣腸による)；経膣(例えば、ペッサリーによる)；腸管外、例えば、皮下、皮内、筋内、静脈内、動脈内、心内、くも膜内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、小皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内注射による；デポまたはレザバーの例えば、皮下または筋内へのインプラントによるもの。

【0559】

対象体/患者

対象体/患者として以下がある：脊索動物、脊椎動物、哺乳動物、有胎盤哺乳動物、有袋類(例えば、カンガルー、ウォンバット)、単孔類(例えば、カモノハシ)、げっ歯類(例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス)、ネズミ科(例えば、マウス)、ウサギ目(例えば、ウサギ)、鳥類(例えば、小禽)、犬科(例えば、イヌ)、猫科(例えば、ネコ)、馬科(例えば、ウマ)、豚科(例えば、ブタ)、羊科(例えば、ヒツジ)、牛科(例えば、ウシ)、霊長類、シミアン(例えば、サルまたは類人猿)、猿(例えば、マーモセット、バブーン)、類人猿(例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、ギボン)、あるいはヒト。

【0560】

さらに、対象体/患者はその発生形態のいずれでもよく、例えば、胎児でもよい。

【0561】

好ましい一実施形態において、対象体/患者はヒトである。

【0562】

10

20

30

40

50

## 製剤

活性化合物を単独で投与することは可能であるが、少なくとも１種の上記定義の活性化合物を、限定するわけではないが以下を含む、当業者に周知の、１以上のその他の製薬上許容される成分とともに含む、医薬製剤（例えば、組成物、調製物、医薬）として提供するのが好ましい：製薬上許容される担体、希釈剤、賦形剤、アジュバント、フィラー、バッファー、保存剤、抗酸化剤、潤滑剤、安定剤、可溶化剤、界面活性剤（例えば、湿潤剤）、マスキング剤、着色剤、香料、および甘味剤。製剤にはさらにその他の活性な薬剤、例えば、その他の治療薬または予防薬を含ませてもよい。

### 【０５６３】

こうして、本発明はさらに、上記定義の通りの医薬組成物、および少なくとも１種の上記定義の活性化合物を、例えば、担体、希釈剤、賦形剤、その他などの、当業者に周知の、１以上のその他の製薬上許容される成分とともに混合することを含む、医薬組成物の製造方法を提供する。個別単位（例えば、錠剤、その他）として製剤化する場合、各単位は既定量（用量）の活性化合物を含む。

10

### 【０５６４】

本明細書で使用する用語「製薬上許容される」は、医療上妥当な判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、またはその他の問題もしくは合併症を伴わず、妥当な有益性／危険性比に相応して、当該対象体（例えば、ヒト）の組織に接触させて使用するのに好適な、化合物、成分、物質、組成物、剤形、その他に相当する。各担体、希釈剤、賦形剤、その他も、製剤のその他の成分と適合性であるという意味において、「許容される」ものでなければならない。

20

### 【０５６５】

好適な担体、希釈剤、賦形剤、その他は例えば以下の標準的医薬解説書から知ることができる：Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990；およびHandbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd edition, 1994。

### 【０５６６】

製剤は薬剤学分野で周知の方法によって調製することができる。こうした方法として、活性化合物を１以上の補助成分で構成される担体と一体化させるステップが含まれる。一般的に、活性化合物を担体（例えば、液体担体、微粉碎した固体担体、その他）を均一かつ密接に一体化し、その後必要ならば生成物を成形することによって、製剤を調製する。

30

### 【０５６７】

製剤を、迅速もしくは緩徐放出；即時、遅延、定期、もしくは持続放出；またはこれらの組み合わせを提供するように調製することができる。

### 【０５６８】

製剤は好適には以下の形態である：液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、エマルジョン（例えば、水中油、油中水）、エリキシル、シロップ、舐剤、うがい剤、点眼剤、錠剤（例えば、被覆錠剤を含む）、顆粒、粉末、トローチ、パステル、カプセル（例えば、硬質および軟質ゼラチンカプセル）、カシェ、ビル、アンプル、大型丸薬、坐剤、ペッサリー、チンキ、ジェル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、オイル、フォーム、スプレー、ミスト、またはエアロゾル。

40

### 【０５６９】

製剤は、１以上の活性化合物および場合によって、例えば、貫通、浸透、および吸収強化剤を含む、１以上のその他の製薬上許容される成分を含浸させた、パッチ、接着性絆創膏、包帯、包布などとして、好適に提供することができる。製剤はデポまたはレザバーの形態でも好適に提供することができる。

### 【０５７０】

活性化合物を１以上の製薬上許容される成分中に溶解させるか、懸濁させるか、またはこれと混合することができる。活性化合物は、その活性化合物が例えば、血液成分または１以上の器官を標的とするように設計したリボソームまたはその他の微小粒子中で提供す

50

ることができる。

【0571】

経口投与（例えば、摂取による）に好適な製剤として、以下が含まれる：液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、エマルジョン（例えば、水中油、油中水）、エリキシル、シロップ、舐剤、錠剤、顆粒、粉末、カプセル、カシェ、ピル、アンプル、大型丸薬。

【0572】

バツカル投与に好適な製剤として以下が含まれる：うがい剤、トローチ、パステル、またパッチ、接着絆創膏、デポ、およびレザバー。トローチは典型的には香味基剤、通常はショ糖とアラビアゴムおよびトラガガント中に活性化合物を含んでいる。パステルは典型的にはゼラチンおよびグリセリンなどの不活性マトリックス、またはショ糖とアラビアゴム中に活性化合物を含んでいる。うがい剤は典型的には好適な液体担体中に活性化合物を含んでいる。

10

【0573】

舌下投与に好適な製剤として、錠剤、トローチ、パステル、カプセル、およびピルが含まれる。

【0574】

口内経粘膜投与に好適な製剤として以下が含まれる：液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、エマルジョン（例えば、水中油、油中水）、うがい剤、トローチ、パステル、またパッチ、接着絆創膏、デポ、およびレザバー。

20

【0575】

非口内経粘膜投与に好適な製剤として以下が含まれる：液体、溶液（例えば、水性、非水性）、懸濁液（例えば、水性、非水性）、エマルジョン（例えば、水中油、油中水）、坐剤、ベッサリー、ジェル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、およびオイル、またパッチ、接着絆創膏、デポ、およびレザバー。

【0576】

経皮投与に好適な製剤として以下が含まれる：ジェル、ペースト、軟膏、クリーム、ローション、オイル、またパッチ、接着絆創膏、包帯、包布、デポ、およびレザバー。

【0577】

錠剤は常套的な手段、例えば場合によって1以上の補助成分との圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動性形態の活性化合物に、場合によって以下の1以上を混合して、好適な機会に圧縮することによって、調製することができる：バインダー（例えば、ポビドン、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、トラガカント、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）；フィラーまたは希釈剤（例えば、ラクトース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ）；崩壊剤（例えば、グリコール酸ナトリウムスターチ、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）；界面活性剤または分散剤または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）；保存剤（例えば、p - ヒドロキシ安息香酸メチル、p - ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸）；香味剤、香味増強剤、および甘味剤。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で加湿した粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することによって、製造することができる。錠剤は場合によって被覆または分割し、また所望の放出プロファイルを提供するために、例えば、各種比率のヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、その中の活性化合物の徐放もしくは制御放出を提供するように、製剤化することができる。錠剤は場合によって、例えば、放出に影響を与えるようなコーティング、例えば胃ではなく腸の部分での放出を提供するため、腸溶性コーティングをすることができる。

30

40

【0578】

軟膏は典型的には、活性化合物とパラフィン性もしくは水混和性軟膏基剤から調製する。

【0579】

50

クリームは典型的には、活性化合物と水中油クリーム基剤から調製する。所望ならば、クリーム基剤の水性相として、例えば少なくとも約30% w/wの以下が含まれる：多価アルコール、すなわち2以上のヒドロキシル基を持つアルコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコールなど、ならびにこれらの混合物。局所製剤は、皮膚またはその他の患部からの活性化合物の吸収または浸透を強化するための化合物を含ませるのが望ましい。こうした皮膚浸透強化剤の例として、ジメチルスルホキシドおよび関連類似体が含まれる。

#### 【0580】

エマルジョンは典型的には活性化合物と油相から調製することができ、これは場合によって、単に乳化剤（エマルジェント（emulgent）としても知られている）を含むか、または少なくとも1種の乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪と油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤を、安定剤として作用する親油性乳化剤とともに含ませる。油および脂肪の両方を含ませるのも好ましい。同時に、安定剤（群）を含むか含まない乳化剤（群）はいわゆる乳化ワックスを形成し、そしてこのワックスは油および/または脂肪とともにいわゆる乳化軟膏基剤を形成し、これはクリーム製剤の油状分散相を形成する。

#### 【0581】

好適なエマルジェントおよびエマルジョン安定剤として以下が含まれる：Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよびラウリル硫酸ナトリウム。製剤について好適な油または脂肪の選択は、所望の表面的性質を達成することにかかっている。なぜならば、医薬エマルジョン製剤で使用され得る大部分の油中の活性化合物の溶解性は非常に低いと見られるからである。こうして、クリームは好ましくはチューブまたはその他の容器からの漏れを避けるため、好適な稠度を持つ、べとつかず、汚れず、かつ洗浄可能であるべきである。直鎖または分枝鎖の、モノまたは二塩基性アルキルエステル、ジ-イソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ココナツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸プロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルまたはCrodamol CAPとして知られている分枝鎖エステルのブレンドなど、を使用することができるが、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて、単独または組み合わせて使用することができる。あるいは、高融点の脂質、白色軟質パラフィンおよび/もしくは液体パラフィンまたはその他のミネラル油を使用することができる。

#### 【0582】

鼻内投与に好適な製剤として、担体が液体の場合、例えば、鼻スプレー、点鼻剤が含まれ、またはネブライザーによるエアロゾル投与の場合、活性化合物の水性または油状溶液が含まれる。

#### 【0583】

鼻内投与に好適な製剤として、担体が固体の場合、例えば、約20～約500ミクロンの範囲の粒子サイズを持つ粗粉末として提供されるものが含まれ、例えば、鼻からの吸い込みができる様相、すなわち、鼻に近接させた粉末の容器から鼻腔を通して急速に吸い込ませることによって、投与される。

#### 【0584】

肺投与（例えば、吸入または吹き込み療法による）に好適な製剤として、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、またはその他の好適な気体などの好適な推進剤を使用する、加圧パックからのエアロゾルスプレーとして提供されるものが含まれる。

#### 【0585】

眼内投与に好適な製剤として、活性化合物を好適な担体、特にその活性化合物の水性溶媒に溶解させるかまたは懸濁させた、点眼剤が含まれる。

#### 【0586】

直腸投与に好適な製剤として、例えば、天然もしくは硬化油、ワックス、脂肪、半液体

10

20

30

40

50



もしくは液体ポリオール、例えば、カカオバターもしくはサリチル酸エステルを含む好適な基剤を含む坐剤として、または浣腸による処置のための溶液もしくは懸濁液として、提供することができる。

#### 【0587】

膣投与に好適な製剤は、活性化合物の他に当分野で適切であることが知られている担体含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォームまたはスプレー製剤として提供することができる。

#### 【0588】

腸管外（例えば、注射による）投与に好適な製剤として、活性化合物を溶解させるか、懸濁させるか、またはその他（例えば、リボソームもしくはその他の微小粒子）で提供する、水性もしくは非水性の、当張性で、発熱物質を含まない滅菌液体（例えば、溶液、懸濁液）が含まれる。こうした液体に、その上以下のような製薬上許容される成分を含ませることができる：抗酸化剤、バッファー、保存剤、安定剤、殺菌剤、懸濁剤、濃化剤、および製剤を意図するレシピエントの血液（もしくはその他の関連する体液）と当張性にする溶質。賦形剤の例として、例えば、以下が含まれる：水、アルコール、ポリオール、グリセロール、植物油、など。こうした製剤に使用するのに好適な当張性担体の例として、塩化ナトリウム注射液、リンゲル液、または乳酸加リンゲル注射液が含まれる。典型的には、液体中の活性化合物の濃度は約  $1 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $10 \mu\text{g/ml}$ 、例えば約  $10 \text{ ng/ml}$  ~ 約  $1 \mu\text{g/ml}$  である。製剤は単位用量または多回用量の密閉容器、例えば、アンプルおよびバイアルで提供し、またフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存して、使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加を必要とするだけとする。滅菌粉末、顆粒、および錠剤から、即席注射溶液および懸濁液を調製することができる。

10

20

#### 【0589】

##### 用量

当業者は、活性化合物、および活性化合物を含む組成物の適切な用量は患者次第で変更され得ることを理解できるはずである。最適用量の決定には一般的に、何らかの危険性または有害な副作用効果に対する治療上の利益のレベルの釣り合いを取ることが関与する。選択される用量レベルは、限定するわけではないが、以下を含む多様な要因に依存することとなる：特定の化合物の活性、投与の経路、投与の時間、化合物の排出速度、治療の期間、併用するその他の薬物、化合物、および/または物質、病態の重篤度、ならびに患者の生物種、性別、年齢、体重、体調、全般的健康状態、および既往歴。化合物の量および投与経路は究極的には医師、獣医、または臨床家の裁量となる。ただし一般的には、用量は、実質的に有害または悪影響がある副作用をもたらさずに、所望の効果を達成する、作用部位での局所濃度を得るように選択される。

30

#### 【0590】

投与は治療の経過中、1回の用量、継続的または断続的（例えば、適切な間隔で分割した用量）に、効果を上げることができる。最も効果的な投与の手段および用量を決定する方法は、当業者に周知であり、また治療のために使用する製剤、治療の目的、処置する標的細胞（群）、および治療を受ける対象体によって変更されることとなる。用量レベルおよび治療する医師、獣医、もしくは臨床家が選択する用量パターンによって、単一回または多数回投与を実施することができる。

40

#### 【0591】

一般的に、活性化合物の好適な用量は1日に対象体の体重1キログラムについて、約  $100 \mu\text{g}$  ~ 約  $250 \text{ mg}$ （より典型的には約  $100 \mu\text{g}$  ~ 約  $25 \text{ mg}$ ）の範囲である。活性化合物が塩、エステル、アミド、プロドラッグなどの場合、投与する量は親化合物を基準として算出され、したがって実際の使用量は比例して増大する。

#### 【実施例】

#### 【0592】

以下の実施例は本発明を説明するためにのみ提供するものであって、本明細書に記載する本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

50

## 【0593】

## 化学合成

反応のためのすべての出発物質、試薬および溶媒は試薬等級のもので、購入したまま使用した。クロマトグラフィー溶媒はHPLC等級のもので、それ以上精製しないで使用した。Merckシリカゲル60F-254薄層プレートを使用する薄層クロマトグラフィー(TLC)分析によって、反応をモニターした。Merckシリカゲル60(0.015-0.040mm)上または使い捨てIsolute Flash SiおよびSi I Iシリカゲルカラムで、フラッシュカラムクロマトグラフィーを実施した。Macherey-Nagel[809 023]コーティング済みTLCプレートSIL G-25 UV<sub>254</sub>またはAnaltech[2015]コーティング済み調製用TLCプレート、2000μm、UV<sub>254</sub>のいずれかで、調製用TLCを実施した。Micromass LCT/Water's Alliance 2795 HPLCシステムおよびDiscovery 5μm、C18、50mm×4.6mm i.d.カラム(Supelco)で、温度22℃、以下の溶媒系を使用して、LCMS分析を実施した：溶媒A：メタノール；溶媒B：水中0.1%ギ酸、流速：1mL/分。勾配は、10%A/90%B、0~0.5分、で開始し、その後0.5分から6.5分までで10%A/90%Bから90%A/10%Bまで、そして10分まで継続して90%A/10%Bとした。10~10.5分で勾配を10%A/90%に戻し、この濃度を12分まで持続させた。UV検出は254nmで実施し、イオン化は陽性または陰性イオンエレクトロスプレーである。分子量スキャン範囲は50~1000である。サンプルはDMSOまたはメタノール中1mg/mLとして供給し、パーシャルループフィル(partial loop fill)上に3μLを注入した。NMRスペクトルは、Bruker DPX 250MHzまたはBruker Advance 500MHzスペクトロメーター上、DMSO-d<sub>6</sub>中で記録した。

10

20

## 【0594】

## (I) 2-アミノ-3-ニトロ-4-クロロピリジンのフェノレートとのカップリング

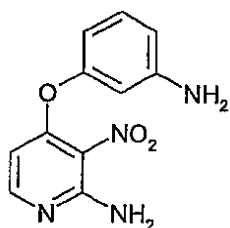
## 【0595】

## 合成例 1

4-(3-アミノフェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン

## 【化75】

30



## 【0596】

方法A. 3-ヒドロキシアニリン(2.07g、19.0mmol)を無水DMF(65mL)に溶解させ、溶液を10分間のアルゴン攪拌によって脱気した。カリウムtert-ブトキシド(2.13g、19.0mmol)を添加し、攪拌を室温で1時間継続した。4-クロロ-3-ニトロピリジン-2-アミン(3.0g、17.3mmol)を固体として一度に添加し、その後反応混合物を80℃で20時間加熱した。溶媒を真空蒸発させ、茶色の油状残渣を採って1M HCl(aq)(50mL)に入れた。この層をEtOAc(3×50mL)で洗浄し、その後1M NaOH(aq)でpH~10まで塩基性化した。茶色の沈殿物を回収し、H<sub>2</sub>O(3×25mL)で洗浄し、真空乾燥して、4-(3-アミノフェノキシ)-3-ニトロピリジン-2-アミン(3.50g、80%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 5.39(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.02(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.7Hz), 6.23-6.30(m, 2H, H<sub>arom,Ph</sub>), 6.47(d, 1H, H<sub>arom,Ph</sub>, J=8.0Hz), 7.04-7.24(m, 3H, NH<sub>2</sub> + H<sub>arom,Ph</sub>), 7.48(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.98(d, 1H, H<sub>py,5</sub>); LC-MS(m/z): 247(M

40

50

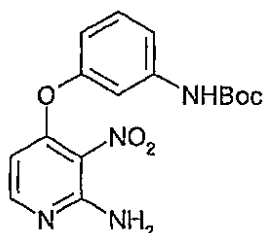
+ H, 100).

【 0 5 9 7 】

### 合成例 2

4 - ( 3 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 3 - ニトロ - 2 - アミノ - ピリジン

【 化 7 6 】



10

【 0 5 9 8 】

方法 A を 3 - N - B O C - アミノ - フェノールについて使用して、表記化合物をガラス状黄色固体 ( 1 . 9 g 、 9 6 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 1.46(s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 5.36(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.00(d, 1H, H<sub>pyr</sub>, J=5.7), 6.77(d, 1H, H<sub>arom4 or 6</sub>, J=6.9), 7.32-7.36(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.01(d, 1H, H<sub>pyr</sub>), 9.56(s, 1H, NH); MS-LC, R<sub>f</sub>= 7.10分, (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>), m/z: 346.1 [M<sup>+</sup>+1], 100.

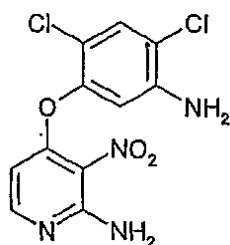
【 0 5 9 9 】

20

### 合成例 3

4 - ( 5 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

【 化 7 7 】



30

【 0 6 0 0 】

方法 A を 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ヒドロキシアニリンについて使用して、表記化合物を黄色粉末 ( 1 . 1 8 6 g 、 6 7 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 5.81(s, 2H, NH<sub>2,Ph</sub>), 5.95(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.6 Hz), 6.67(s, 1H, H<sub>Ph,11</sub>), 7.22(s, 2H, NH<sub>2,Py</sub>), 7.49(s, 1H, NH<sub>Ph,8</sub>), 7.99(d, 1H, H<sub>2,Py6</sub>, J=2.5 Hz). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 99.8(C-4); 107.7(C-11); 110.5(C-2); 114.6(C-7); 121.1(C-9); 129.9(C-8); 145.5(C-10); 147.8(C-6); 153.3(C-5); 153.7(C-1); 157.7(C-3). LC-MS(m/z): 314(M+H, 100).

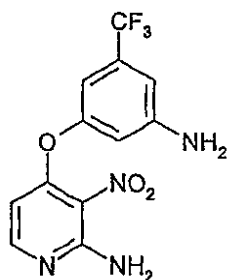
【 0 6 0 1 】

### 合成例 4

40

4 - ( 3 - アミノ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化 7 8】



## 【 0 6 0 2】

10

方法 A を 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノールについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 5 4 4 m g、5 6 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ): 5.93 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{P}_\text{H}$ ), 6.11(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $\text{J}=5.6$  Hz), 6.53(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.56(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.77(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.23(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{P}_\text{Y}$ ), 8.05(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $\text{J}=5.6$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$ ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ): 101.3(C-4); 102.7(C-11); 106.9(C-9); 107.5(C-7); 122.1(C-2); 122.6(C-10); 131.2(C-12); 151.4(C-8); 153.2(C-5); 153.7(C-1); 154.8(C-6); 157.9(C-3). LC-MS( $m/z$ ): 314(M+H, 100).

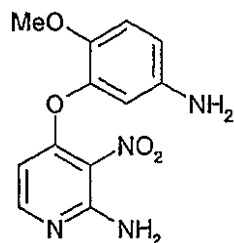
## 【 0 6 0 3】

## 合成例 5

4 - ( 5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン

20

## 【化 7 9】



## 【 0 6 0 4】

30

方法 A を 5 - アミノ - 2 - メトキシフェノールについて使用して、表記化合物をオレンジ色固体 ( 1 . 8 g、9 0 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ): 3.60(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.95(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{P}_\text{H}$ ), 5.85(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},4}$ ,  $\text{J}=5.7$  Hz), 6.38(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph},8}$ ,  $\text{J}=2.6$  Hz), 6.48(dd, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph},9}$ ,  $\text{J}=8.7$  Hzおよび $\text{J}=2.6$  Hz), 6.91(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph},11}$ ,  $\text{J}=8.7$  Hz), 7.10(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{P}_\text{Y}$ ), 7.94(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $\text{J}=5.7$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$ ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ): 56.5( $\text{CH}_3$ ); 99.5(C-4); 107.7(C-11); 112.0(C-9); 115.6(C-8); 121.2(C-2); 141.3(C-10); 141.7(C-6); 143.7(C-7); 152.7(C-5); 159.0(C-1); 162.2(C-3). LC-MS( $m/z$ ): 277(M+H, 100).

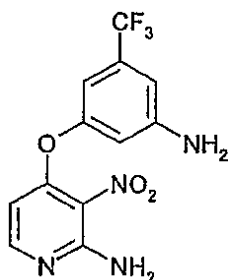
## 【 0 6 0 5】

## 合成例 6

4 - ( 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

40

## 【化 8 0】



50

## 【 0 6 0 6 】

方法 A を 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル)フェノールについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 5 4 4 m g 、 5 6 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 5.93 (s, 2H,  $\text{NH}_{2, \text{Ph}}$ ), 6.11(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}, 5}$ ,  $J=5.6$  Hz), 6.53(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.56(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.77(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.23(s, 2H,  $\text{NH}_{2, \text{Py}}$ ), 8.05(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}, 6}$ ,  $J=5.6$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$ ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 101.3, 102.7, 106.9, 107.5, 122.1, 122.6, 131.2, 151.4, 153.2, 153.7, 154.8, 157.9. LC-MS( $m/z$ ): 314( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

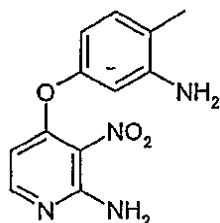
## 【 0 6 0 7 】

## 合成例 7

4 - ( 3 - アミノ - 4 - メチルフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

10

## 【 化 8 1 】



## 【 0 6 0 8 】

方法 A を 3 - アミノ - 4 - メチルフェノール ( 1 . 9 g 、 1 5 . 7 m m o l ) について使用して、表記化合物を茶色固体 ( 7 6 7 m g 、 1 9 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.04(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.68(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}, 5}$ ,  $J=5.9$  Hz), 6.64(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}8}$ ,  $J=2.4$  Hz), 6.70(dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}12}$ ,  $J=2.5$  Hzおよび $J=8.2$  Hz), 7.14(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}11}$ ,  $J=8.3$  Hz), 7.66(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}, 6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 7.88(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 9.45(bs, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 10.02(bs, 1H,  $\text{NH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$ ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 16.3, 97.7, 113.7, 114.5, 116.0, 124.2, 131.5, 136.7, 150.3, 152.4, 155.9, 156.1. LC-MS( $m/z$ ): 261( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

20

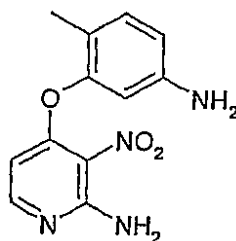
## 【 0 6 0 9 】

## 合成例 8

4 - ( 5 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン

30

## 【 化 8 2 】



## 【 0 6 1 0 】

方法 A を 5 - アミノ - o - クレゾール ( 3 g 、 2 4 . 4 m m o l ) について使用して、表記化合物をオレンジ色固体 ( 3 . 3 8 g 、 9 0 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.91(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.19(bs, 2H,  $\text{NH}_{2, \text{arom}}$ ), 5.84(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}, 5}$ ,  $J=5.7$  Hz), 6.27(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6.44(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=8.2$  Hz), 6.97(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=7.9$  Hz), 7.12(bs, 2H,  $\text{NH}_{2, \text{Py}}$ ), 7.96(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py}, 6}$ ,  $J=5.7$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$ ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 14.4, 99.6, 105.9, 112.2, 115.2, 121.4, 131.8, 148.7, 151.5, 153.0, 153.7, 158.7. LC-MS( $m/z$ ): 261( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

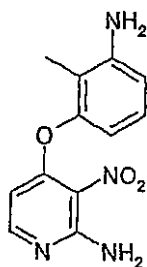
40

## 【 0 6 1 1 】

## 合成例 9

4 - ( 3 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化 8 3】



## 【 0 6 1 2】

10

方法 A を 3 - アミノ - 2 - メチルフェノール ( 1 . 5 g 、 1 1 . 9 m m o l ) について使用して、シリカゲル ( 溶出液 : D C M / E t O A c : 1 / 1 ) 上での精製後、表記化合物 ( 8 6 0 m g 、 2 8 % ) をオレンジ色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 1.84(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.18(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.79(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.7$  Hz), 6.28(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}10}$ ,  $J=7.9$  Hz), 6.58(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}12}$ ,  $J=8.0$  Hz), 6.96(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}11}$ ,  $J=8.0$  Hz), 7.07(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.93(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $J=5.7$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 9.4, 99.4, 108.0, 111.8, 112.7, 121.1, 126.9, 148.8, 151.3, 152.8, 153.2, 158.9. LC-MS( $m/z$ ) : 261( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

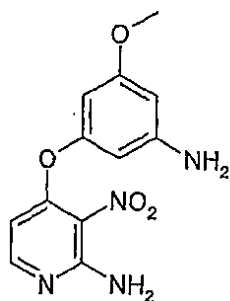
## 【 0 6 1 3】

20

## 合成例 1 0

4 - ( 3 - アミノ - 5 - メトキシフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化 8 4】



30

## 【 0 6 1 4】

方法 A を 3 - アミノ - 5 - メトキシフェノール ( 3 3 6 m g 、 2 . 4 m m o l ) について使用して、シリカゲル ( 溶出液 : D C M / E t O A c : 1 / 1 、 R f 0 . 5 3 ) 上での精製後、表記化合物 ( 3 2 8 m g 、 4 9 % ) を黄色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 3.66(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 5.39(bs, 2H,  $\text{NH}_{2,\text{Ph}}$ ), 5.88(t, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ,  $J=2.1$  Hz), 5.91(t, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ,  $J=1.9$  Hz), 6.05(t, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ,  $J=2.0$  Hz), 6.08(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.7$  Hz), 7.08(bs, 2H,  $\text{NH}_{2,\text{Py}}$ ), 7.99(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $J=5.7$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $\text{d}_6$ ) : 54.8, 93.7, 96.5, 97.9, 100.8, 121.9, 151.1, 152.8, 153.5, 154.8, 158.6, 161.2. LC-MS( $m/z$ ) : 277( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

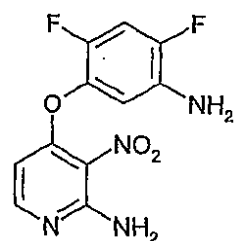
## 【 0 6 1 5】

40

## 合成例 1 1

4 - ( 5 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化 8 5】



50

## 【 0 6 1 6 】

方法 A を 5 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロフェノールについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 0 . 4 8 7 g 、 4 3 % ) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 5.28(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.02(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.67(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},6}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.17(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{py}$ ), 7.31(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},3}$ ,  $J=11\text{Hz}$ ), 8.01(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO) -133.44, -144.63. MS  $m/z$  283( $\text{M}^++1$ ).

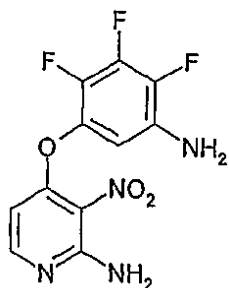
## 【 0 6 1 7 】

## 合成例 1 2

4 - ( 5 - アミノ - 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

10

## 【 化 8 6 】



## 【 0 6 1 8 】

20

方法 A を 5 - アミノ - 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノールについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 1 7 8 m g 、 4 0 % ) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 5.63(s, 2H, 2- $\text{NH}_2$ ), 6.17(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.49(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},6}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.23(s, 2H, 5'- $\text{NH}_2$ ), 8.04(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO) -159.32(t, 1F, F3,  $J=21.0\text{Hz}$ ), -159.55(ddd, 1F, aromF,  $J=5.5, 8.0 + 21.0\text{Hz}$ ), -168.95(dt, aromF,  $J=6.5 + 21.5\text{Hz}$ ).

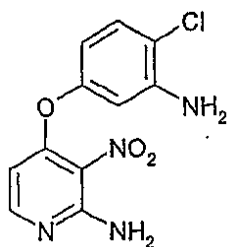
## 【 0 6 1 9 】

## 合成例 1 3

4 - ( 3 - アミノ - 4 - クロロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

30

## 【 化 8 7 】



## 【 0 6 2 0 】

方法 A を 3 - アミノ - 4 - クロロフェノールについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 0 . 6 4 g 、 5 7 % ) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 5.61(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.07(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.34(dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},5}$ ,  $J=3+8.5\text{Hz}$ ), 6.55(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},2}$ ,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.12(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{py}$ ), 7.25(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},5}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.01(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ).

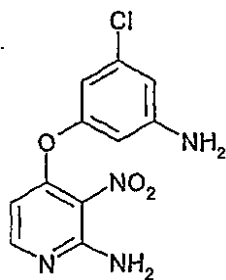
40

## 【 0 6 2 1 】

## 合成例 1 4

4 - ( 3 - アミノ - 5 - クロロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン

## 【化 8 8】



## 【 0 6 2 2】

10

方法 A を 3 - アミノ - 5 - クロロフェノールについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 0 . 1 3 6 g、4 0 % ) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 5.71(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.12(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.5$  Hz), 6.25(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 6.32(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 6.50(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 7.14(bs, 2H,  $\text{NH}_{2,\text{py}}$ ), 8.04(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=5.5$  Hz). MS  $m/z$  281/3( $\text{M}^++1$ ).

## 【 0 6 2 3】

## ( I I ) アミンの B o c 保護

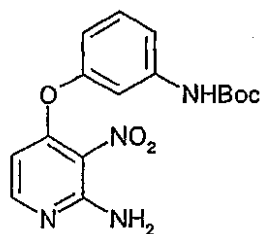
## 【 0 6 2 4】

## 合成例 1 5

20

4 - ( 3 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン :

## 【化 8 9】



## 【 0 6 2 5】

30

方法 B . 4 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 3 . 5 0 g、1 3 . 8 m m o l ) を T H F ( 6 0 m L ) に溶解させ、ジ - t e r t - ブチルジカルボナート ( 9 . 0 g、4 1 . 4 m m o l ) を添加し、溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー ( 溶出勾配  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : E t O A c 1 : 1 ) によって精製して、4 - ( 3 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - アミノフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 3 . 6 1 g、7 5 % ) を得た。

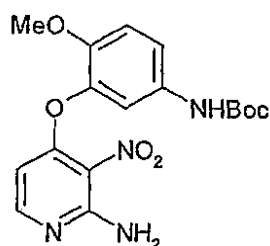
## 【 0 6 2 6】

## 合成例 1 6

40

4 - ( 5 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン :

## 【化 9 0】



## 【 0 6 2 7】

50



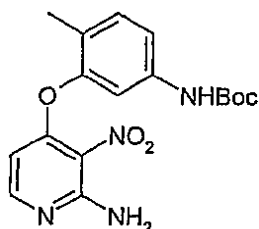
方法 B を 4 - ( 5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミンについて使用して、表記化合物をオレンジ色固体 ( 935 mg、69% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.45(s, 3H, tBu); 3.69(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.82(d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 7.11-7.13(m, 3H, 1H<sub>ph</sub>+ NH<sub>2</sub>, <sub>py</sub>), 7.30-7.35(m, 2H, J=8.8 Hz, J=2.0 Hz, H<sub>arom</sub>), 7.94(d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.7 Hz), 9.35(bs, 1H, NH<sub>carbamate</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 27.9(tBu); 55.9(CH<sub>3</sub>); 79.0(C-tBu); 99.3(C-4); 112.2(C-11); 113.9(C-8); 116.6(C-9); 121.1(C-2); 133.4(C-10); 140.4(C-6); 145.7(C-7); 152.6(C-13); 152.8(C-5); 153.6(C-1); 158.8(C-3). LC-MS(m/z): 376(M+H, 100).

【 0 6 2 8 】

#### 合成例 17

tert - ブチル = 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メチルフェニルカルバマート

【 化 9 1 】



10

20

【 0 6 2 9 】

方法 B を 4 - ( 5 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン ( 2.73 g、11.4 mmol ) について使用して、表記化合物を黄色固体 ( 3.26 g、79% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.45(s, 9H, t-Bu); 2.03(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.81(d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.6 Hz), 7.17-7.31(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.96(d, 1H, H<sub>py</sub>, J=5.6 Hz), 9.51(bs, 1H, NH<sub>carbamate</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 15.0, 27.1, 83.3, 97.9, 116.5, 119.0, 123.1, 127.7, 131.5, 136.7, 149.4, 149.7, 150.6, 152.9, 156.0. LC-MS(m/z): 361(M+H, 100).

【 0 6 3 0 】

( I I I ) トリフルオロアセトアミド保護

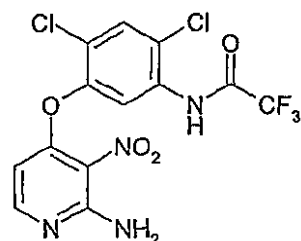
30

【 0 6 3 1 】

#### 合成例 18

N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2,4 - ジクロロフェニル ) - 2,2,2 - トリフルオロアセトアミド

【 化 9 2 】



40

【 0 6 3 2 】

方法 C . 4 - ( 5 - アミノ - 2,4 - ジクロロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 450 mg、1.4 mmol ) を無水 DCM ( 4.5 mL ) に懸濁させた。ピリジン ( 3.4 equiv、4.76 mmol、395 μL ) およびトリフルオロ酢酸無水物 ( 1.1 equiv、1.54 mmol、240 μL ) を添加し、反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を水に入れて、不溶性残渣をろ過によって回収した。シリカゲル ( 溶出液 : EtOAc / DCM : 1 / 1 ) 上の精製によって、表記化合物 ( 520 mg、89% ) を黄色粉末として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.01

50

(d, 1H,  $H_{Py,5}$ ,  $J=5.6$  Hz), 7.31(s, 2H,  $NH_{2,Py}$ ), 7.67(s, 1H,  $H_{Ph,11}$ ), 8.03(s, 1H,  $NH_{Ph,8}$ ), 8.07(d, 1H,  $H_{Py,6}$ ,  $J=5.3$  Hz), 11.60(bs, 1H,  $NHCOCF_3$ ). LC-MS( $m/z$ ): 410( $M+H$ , 100).

【0633】

(IV) ニトロ基の還元

【0634】

1. 共通中間体への還元 En - 経路 (スキーム 2 による)

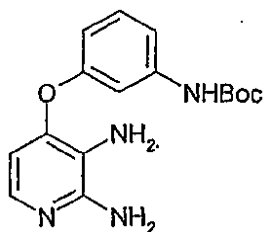
【0635】

合成例 19

4 - (3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノフェノキシ) - 2, 3 - ジアミノ - ピリジン

10

【化93】



【0636】

20

方法 D. AcOEt : EtOH 1 : 1 450 mL 中の 4 - (3 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノフェニルオキシ) - 2, 3 - ジアミノ - ピリジン (2.5 g、7.2 mmol) を、Pd/C 10% 500 mg の存在中、室温、水素雰囲気下で 7 h 撹拌した。触媒を過剰および蒸発乾固後、表記化合物を茶色ガラス状固体 (2.17 g、95%) として取得した。 $^1H$ -NMR(DMSO), (ppm),  $J$ (Hz): 1.45(s, 9H,  $(CH_3)_3C$ ), 4.39(s, 2H, 5- $NH_2$ ), 5.36(s, 2H, 6- $NH_2$ ), 6.02(d, 1H,  $H_{Py,r}$ ,  $J=5.6$ ), 6.58(d, 1H,  $H_{arom4or6}$ ,  $J=7.9$ ), 7.19-7.21(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.25(d, 1H,  $H_{Py,r}$ ), 9.41(s, 1H, NH); MS-LC,  $R_f$  = 4.03 分,  $(C_{16}H_{20}N_4O_3)$ ,  $m/z$ : 316.1 [ $M^++1$ ], 100.

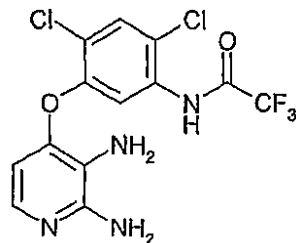
【0637】

30

合成例 20

N - (5 - (2, 3 - ジアミノ - ピリジン - 4 - イルオキシ) - 2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミド

【化94】



40

【0638】

方法 D を N - (5 - (2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ) - 2, 4 - ジクロロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロアセトアミドについて使用して、表記化合物を茶色固体 (498 mg、92%) として得た。 $^1H$ -NMR( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 5.02(s, 2H,  $NH_{2,Py}$ ), 6.12(d, 1H,  $H_{Py,5}$ ,  $J=6.4$  Hz), 6.64(s, 2H,  $NH_{2,Py}$ ), 7.23(s, 1H,  $H_{Ph,11}$ ), 7.28(d, 1H,  $H_{Py,6}$ ,  $J=6.4$  Hz), 7.96(s, 1H,  $NH_{Ph,8}$ ). LC-MS( $m/z$ ): 380( $M+H$ , 100).

【0639】

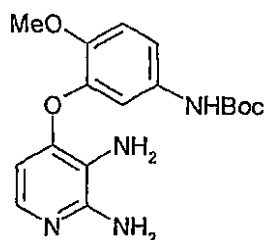
合成例 21

4 - (5 - N - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 2 - メトキシフェノキシ) -

50

2, 3 - ジアミノ - ピリジン :

【化 9 5】



【0 6 4 0】

10

方法 D を 4 - ( 5 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジンについて使用して、表記化合物を薄茶色固体 ( 7 2 7 m g 、 7 8 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.43(s, 9H, tBu); 3.70(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.34(bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 5.46(bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 5.77(d, 1H, H<sub>Py,4</sub>, J=5.6 Hz), 7.03(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.9 Hz), 7.17(m, 2H, H<sub>arom</sub>, + H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 7.21(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 9.22(bs, 1H, NH<sub>carbamate</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 28.0(tBu); 55.9(CH<sub>3</sub>); 78.8(C-tBu); 101.6(C-4); 111.7(C-11); 113.5(C-8); 114.6(C-9); 118.0(C-2); 133.1(C-10); 135.6(C-5); 143.0(C-6); 146.1(C-1); 148.5(C-3); 149.81(C-7); 152.6(C-13). LC-MS(m/z): 348(M+H, 100).

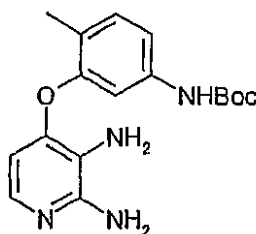
【0 6 4 1】

20

#### 合成例 2 2

4 - ( 5 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2, 3 - ジアミノ - ピリジン :

【化 9 6】



【0 6 4 2】

30

方法 D を 4 - ( 5 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジンについて使用して、表記化合物を茶色固体 ( 1 . 4 6 g 、 5 3 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.42(s, 3H, tBu); 2.08(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4.39(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.50(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.81(d, 1H, H<sub>Py,4</sub>, J=5.6 Hz), 7.02-7.09(m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.20(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 9.29(bs, 1H, NH<sub>carbamate</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 15.1(CH<sub>3</sub>); 27.9(tBu); 78.9(C-tBu); 102.3(C-4); 108.9(C-11); 113.7(C-9); 118.6(C-2); 122.0(C-7); 130.9(C-8); 135.6(C-5); 138.6(C-10); 147.6(C-1); 149.9(C-6); 152.5(C-3); 153.2(C-13). LC-MS(m/z): 330(M+H, 100).

【0 6 4 3】

40

#### ( V ) ニトロ基の還元

【0 6 4 4】

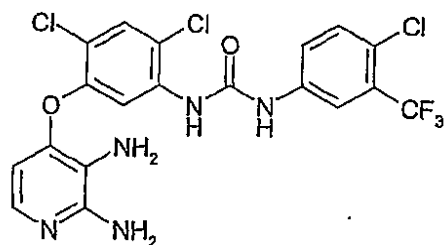
#### 2 . カップリングした中間体の還元 ( スキーム 4 およびスキーム 5 による )

【0 6 4 5】

#### 合成例 2 3

1 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【化 9 7】



## 【 0 6 4 6 】

方法 D を 1 - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素について使用して、表記化合物を薄茶色粉末 ( 8 0 m g 、 1 7 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 5.53(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.05(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.7$  Hz), 7.62(m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $J=5.7$  Hz), 7.79(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.94(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.53(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.93(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 102.1(C-4); 112.1(C-11); 116.7(C-); 116.8(C-); 117.2(C-); 117.7(C-); 120.3(C-); 123.0(C-); 126.6(C-); 126.8(C-); 129.8(C-); 132.0(C-); 135.6(C-10または13); 138.5(C-10または13); 143.2(C-6); 149.4(C-12); 149.5(C-5); 151.6(C-1); 153.0(C-3). LC-MS( $m/z$ ) : 505(M+H, 100).

10

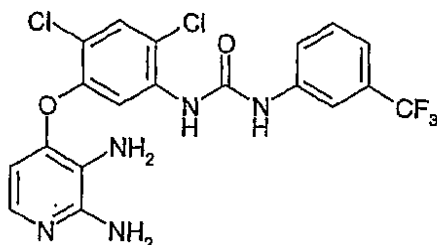
## 【 0 6 4 7 】

## 合成例 2 4

1 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

20

## 【化 9 8】



30

## 【 0 6 4 8 】

方法 D を 1 - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素について使用して、表記化合物を茶色固体 ( 6 4 m g 、 7 7 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 4.55(s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 4.69(s, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 5.98(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.6$  Hz), 7.35(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $J=5.5$  Hz), 7.54(m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.89(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=1.5$  Hz), 7.99(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=6.8$  Hz), 8.50(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 9.82(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 102.7(C-4); 103.3(C-11); 111.8(C-2); 114.0(C-14); 116.9(C-16); 117.6(C-7); 118.6(C-18); 119.2(C-9); 121.8(C-17); 124.8(C-15); 129.8(C-19); 129.9(C-8); 135.1(C-10); 135.8(C-5); 139.7(C-13); 146.3(C-6); 147.7(C-1); 150.1(C-3); 151.7(C-12). LC-MS( $m/z$ ) : 471(M+H, 100).

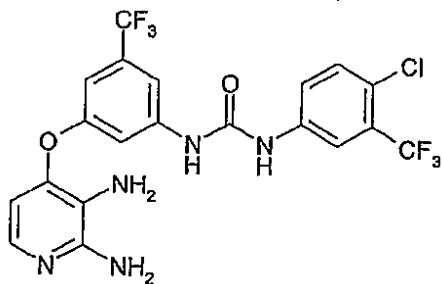
40

## 【 0 6 4 9 】

## 合成例 2 5

1 - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【化 9 9】



## 【 0 6 5 0】

10

方法 D を 1 - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素について使用して、表記化合物を薄ピンク色固体 ( 88 mg、40% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 4.62 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.71 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.20 (d, 1H, H<sub>Py,4</sub>, J=5.6 Hz), 6.90 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.23 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.31 (d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 7.61 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.65 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.5 Hz), 7.68 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.04 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.5 Hz), 9.23 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.35 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 105.3 (C-4); 107.3 (C-11); 108.8 (C-9); 109.9 (C-7); 117.0 (C-15); 117.1 (C-2); 121.1 (C-17); 122.5 (C-16); 122.7 (C-10); 123.4 (C-19); 126.6 (C-20); 130.5 (C-12); 131.9 (C-18); 135.0 (C-5); 138.8 (C-14); 141.6 (C-8); 144.7 (C-1); 150.4 (C-3); 152.1 (C-13); 157.1 (C-6). LC-MS (m/z) : 505 (M+H, 100).

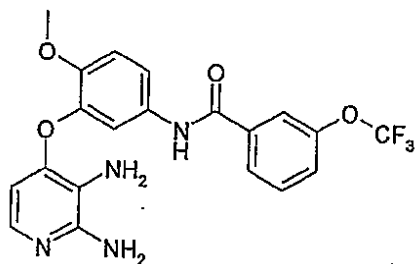
20

## 【 0 6 5 1】

## 合成例 2 6

N - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 0 0】



30

## 【 0 6 5 2】

方法 D を N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 340 mg、0.73 mmol ) について使用し、カラムクロマトグラフィー ( 溶出勾配 : EtOAc / DCM : 1 / 1 その後 EtOAc / MeOH : 95 / 5 ) による精製後、表記化合物を固体 ( 197 mg、62% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.39 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.52 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.88 (d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 7.15 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.9 Hz), 7.21 (d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.6 Hz), 7.46 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.5 Hz), 7.57 (dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.2 Hz, J=2.1 Hz, J=1.1 Hz), 7.60 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.9 Hz, J=2.5 Hz), 7.65 (t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.87 (bs, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.97 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz), 10.29 (bs, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 55.8, 102.2, 113.2, 113.3, 116.8, 118.6, 119.9, 120.9, 123.8, 126.6, 130.4, 132.2, 135.6, 136.8, 143.3, 147.3, 148.1, 148.2, 149.9, 163.3. LC-MS (m/z) : 435 (M+H, 100).

40

## 【 0 6 5 3】

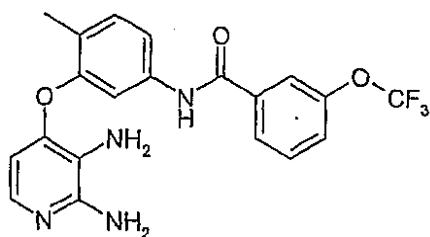
## 合成例 2 7

N - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メチルフェニル ) - 3

50

- (トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

【化 1 0 1】



【 0 6 5 4 】

方法 D を N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 9 8 0 m g 、 2 . 2 m m o l ) について使用し、カラムクロマトグラフィー ( 溶出勾配 : E t O A c / D C M : 1 / 1 、その後 E t O A c / M e O H : 9 5 / 5 ) による精製後、表記化合物を緑色固体 ( 1 8 5 m g 、 2 0 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.07 ( s , 3 H , C H <sub>3</sub> ) , 4.50 ( b s , 2 H , N H <sub>2</sub> ) , 5.63 ( b s , 2 H , N H <sub>2</sub> ) , 6.43 ( d , 1 H , H <sub>P y , 5</sub> , J = 5.8 H z ) , 6.89 ( d , 1 H , H <sub>a r o m</sub> , J = 2.2 H z ) , 6.92 ( d d , 1 H , H <sub>a r o m</sub> , J = 8.2 H z , J = 2.2 H z ) , 7.19 ( d , 1 H , H <sub>a r o m</sub> , J = 8.3 H z ) , 7.24 ( d , 1 H , H <sub>P y , 6</sub> , J = 5.8 H z ) , 7.77 ( m , 2 H , H <sub>a r o m</sub> ) , 7.88 ( s , 1 H , N H <sub>a m i d e</sub> ) , 8.00 ( s , 1 H , H <sub>a r o m</sub> ) , 8.18 ( m , 1 H , H <sub>a r o m</sub> ) . <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 14.9 , 103.5 , 111.4 , 116.0 , 117.9 , 118.9 , 120.8 , 121.7 , 126.5 , 128.7 , 130.9 , 131.1 , 131.3 , 134.1 , 134.7 , 141.9 , 148.4 , 148.6 , 149.2 , 162.8 . LC-MS ( m / z ) : 419 ( M + H , 100 ) .

10

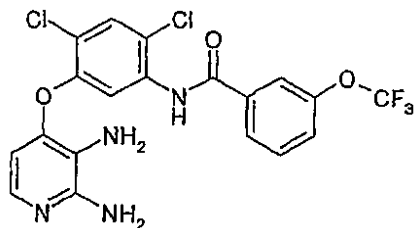
20

【 0 6 5 5 】

#### 合成例 2 8

N - ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

【化 1 0 2】



30

【 0 6 5 6 】

方法 D を N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) について使用して、表記化合物を黄色固体 ( 1 3 6 m g 、 9 6 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.33 ( d , 1 H , H <sub>P y , 5</sub> , J = 7.0 H z ) , 7.35 ( d , 1 H , H <sub>P y , 6</sub> , J = 7.0 H z ) , 7.59 ( m , 2 H , H <sub>a r o m</sub> ) , 7.63 ( m , 1 H , H <sub>a r o m</sub> ) , 7.69 ( m , 1 H , H <sub>a r o m</sub> ) , 7.89 ( b s , 1 H , H <sub>a r o m</sub> ) , 7.98 ( s , 1 H , H <sub>a r o m</sub> ) , 8.00 ( d , 1 H , H <sub>a r o m</sub> , J = 7.8 H z ) , 10.39 ( s , 1 H , N H <sub>2</sub> ) , 13.19 ( b s , 1 H , H <sub>a m i d e</sub> ) . <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 103.5 , 118.9 , 120.2 , 120.6 , 120.9 , 121.9 , 122.9 , 124.3 , 124.5 , 126.3 , 126.8 , 130.7 , 135.1 , 135.6 , 145.8 , 147.4 , 148.3 , 163.9 , 170.2 . LC-MS ( m / z ) : 474 ( M , 100 ) .

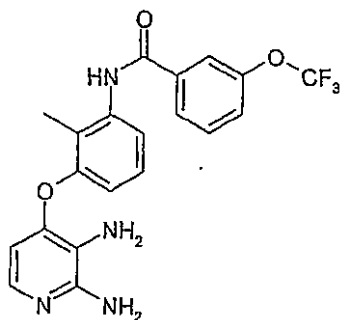
40

【 0 6 5 7 】

#### 合成例 2 9

N - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 0 3】



10

## 【 0 6 5 8】

方法 D を N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 4 2 7 m g 、 0 . 9 5 m m o l ) について使用して、表記化合物を茶色固体 ( 2 2 9 m g 、 5 7 % ) として得た。  $^1\text{H}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 2.08(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.46(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.53(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.83(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 6.85(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.19-7.26(m, 3H, 2H<sub>arom</sub>+ H<sub>Py,6</sub>), 7.61(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.69(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 7.93(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.05(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.7 Hz), 10.18(s, 1H, NH<sub>amide</sub>).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 11.0, 102.2, 117.0, 118.6, 120.0, 120.9, 122.6, 124.0, 125.9, 126.2, 126.6, 130.5, 135.7, 136.4, 137.5, 147.7, 148.3, 149.9, 153.6, 163.7. LC-MS(m/z) : 419(M+H, 100).

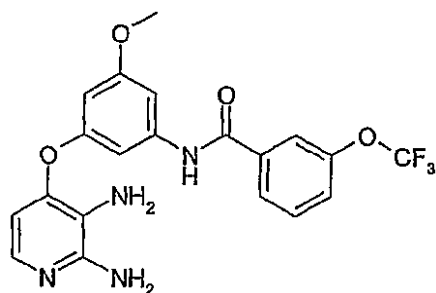
20

## 【 0 6 5 9】

## 合成例 3 0

N - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 0 4】



30

## 【 0 6 6 0】

方法 D を N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 3 0 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l ) について使用して、表記化合物を暗色固体 ( 2 0 6 m g 、 7 3 % ) として得た。  $^1\text{H}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 3.76(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.55(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.67(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.15(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 6.41(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.2 Hz), 7.05(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.9 Hz), 7.28-7.29(m, 2H, H<sub>arom</sub> + H<sub>Py,6</sub>), 7.58-7.60(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.66(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 7.87(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.97-7.98(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.36(bs, 1H, NH<sub>amide</sub>).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 55.2, 99.8, 100.9, 101.8, 104.8, 118.9, 120.1, 120.4, 123.9, 126.6, 130.4, 135.3, 136.8, 140.6, 146.1, 148.2, 150.3, 157.1, 160.3, 163.8. LC-MS(m/z) : 435(M+H, 100).

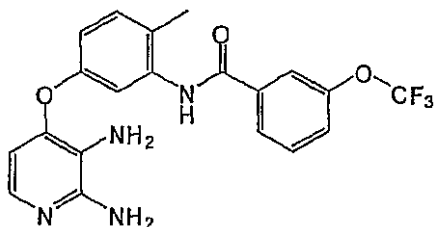
40

## 【 0 6 6 1】

## 合成例 3 1

N - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 0 5】



## 【 0 6 6 2】

方法 D を N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 9 0 0 m g 、 2 . 0 m m o l ) について使用して、表記化合物を暗紫色固体 ( 7 5 7 m g 、 9 0 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.21(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.96(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.92(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.08(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.7 Hz), 6.88(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.6 Hz および J=8.3 Hz), 7.06(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.4 Hz), 7.27(m, 1H, H<sub>arom</sub>+H<sub>py,6</sub>, J=5.7 Hz), 7.80(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.90(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.95(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.02(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz), 10.08(s, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 17.1, 116.0, 116.2, 120.0, 120.1, 123.9, 124.4, 126.6, 128.0, 128.5, 130.5, 131.1, 134.2, 136.4, 136.9, 147.0, 148.1, 149.8, 153.6, 163.6. LC-MS(m/z) : 419(M+H, 100).

10

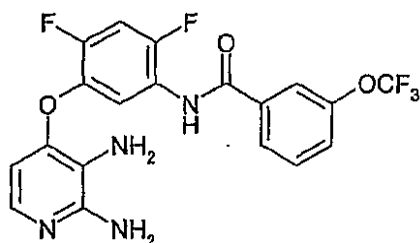
## 【 0 6 6 3】

20

## 合成例 3 2

N - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 0 6】



30

## 【 0 6 6 4】

方法 D を N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドについて使用して、表記化合物 ( 1 7 0 m g 、 8 6 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 4.55(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.61(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.01(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.5Hz), 7.25(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.5Hz), 7.34(t, 1H, H<sub>arom,6</sub>, J=8Hz), 7.59(t, 1H, H<sub>arom,3</sub>, J=10.5Hz), 7.62(d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.67(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8Hz), 7.88(s, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 7.99(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8Hz), 10.3(s, 1H, CONH). <sup>19</sup>F NMR (DMSO) -56.76(s, 1F, CF<sub>3</sub>), -121.73(s, 1F, aromF), -130.76(s, 1F, aromF). MS m/z 400(M<sup>+</sup>).

40

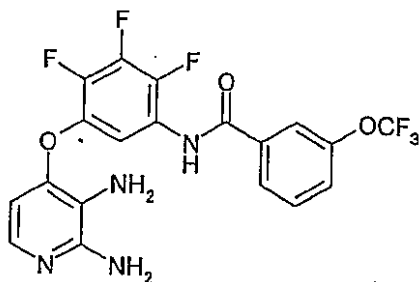
## 【 0 6 6 5】

## 合成例 3 3

N - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド



## 【化 1 0 7】



## 【 0 6 6 6】

10

方法 D を N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドについて使用して、表記化合物 ( 9 2 m g 、 8 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 4.72(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.81(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.19(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.5 Hz), 7.07(t, 1H, H<sub>arom,6</sub>, J=6.5Hz), 7.29(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.5Hz), 7.64(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.5Hz), 7.68(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8.0 Hz), 7.88(s, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 7.99(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.5 Hz), 10.49(s, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>19</sup>F NMR (DMSO) -56.78(s, 3F, CF<sub>3</sub>), -145.32(m, 1F, aromF), -155.31(m, 1F, aromF), -158.41(m, 1F, F<sub>3</sub>).

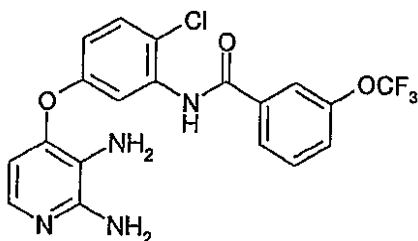
## 【 0 6 6 7】

20

## 合成例 3 4

N - ( 2 - クロロ - 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 0 8】



30

## 【 0 6 6 8】

方法 D を N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドについて使用して、表記化合物 ( 6 2 m g 、 5 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 4.51(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.63(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.13(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.5 Hz), 6.95(dd, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=3+9 Hz), 7.23(d, 1H, H<sub>arom,2</sub>, J=3 Hz), 7.29(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.5 Hz), 7.54(d, 1H, H<sub>arom,6</sub>, J=9 Hz), 7.62(dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 7.69(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8 Hz), 7.90(s, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 8.01(dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 10.22(s, 1H, CONH). <sup>19</sup>F NMR (DMSO) -56.36(s, 3F, CF<sub>3</sub>). MS m/z 439(M<sup>+</sup>+1).

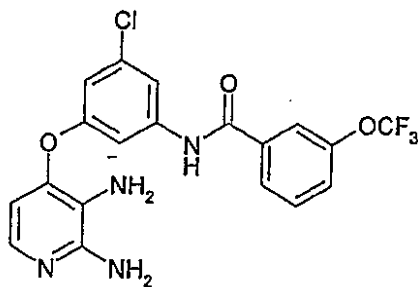
## 【 0 6 6 9】

40

## 合成例 3 5

N - ( 3 - クロロ - 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 0 9】



## 【 0 6 7 0】

10

方法 D を N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドおよび触媒として炭素上の 5 % 硫化白金について使用して、表記化合物 ( 9 2 m g 、 9 8 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 4.53(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.66(s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.19(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.5$  Hz), 6.82(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 7.31(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=5.5$  Hz), 7.34(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 7.61(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=8$  Hz), 7.68(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=8$  Hz), 7.73(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 7.87(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},2}$ ), 7.97(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=8$  Hz), 10.51(s, 1H, CONH).  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO) -56.37(s, 3F,  $\text{CF}_3$ ). MS  $m/z$  439 /441( $\text{M}^++1$ ).

## 【 0 6 7 1】

20

( V I ) 2 , 3 - ジアミノピリジル中間体からピリドイミダゾロンの形成

## 【 0 6 7 2】

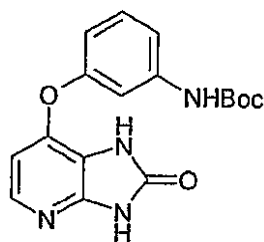
1 . 共通中間体への環化 E n - 経路 ( スキーム 2 による )

## 【 0 6 7 3】

## 合成例 3 6

t e r t - ブチル = 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - フェニルカルバマート :

## 【化 1 1 0】



30

## 【 0 6 7 4】

方法 E . 無水 T H F 4 0 m L およびピリジン 2 . 4 m l に溶解させ、A r 下 0 で攪拌した 4 - ( 3 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン ( 1 . 6 g 、 5 . 0 6 m m o l ) に、T H F 1 0 m L 中のトリホスゲン ( 1 . 5 1 g 、 5 . 1 m m o l ) を含有する溶液を、1 . 0 - 1 . 5 時間で滴下した。反応混合物を 0 でさらに 2 時間攪拌し、その後室温にして、さらに 1 8 時間攪拌した。溶媒を蒸発乾固させ、残渣を再びアセトン 1 0 m L に入れ、水 5 0 m L で沈殿させた。ろ過後、表記化合物 6 7 4 g ( 3 9 % ) を固体 ( 6 7 4 g 、 3 9 % ) として取得した。 $^1\text{H}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 1.46(s, 9H, tBu), 6.43(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J = 5.9$  Hz), 6.72-6.76(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$ ), 7.30-7.32(m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$ ), 7.79(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ), 9.47(s, 1H, NHBoc), 11.14および11.36(s, NH,  $\text{NH}_{\text{py}}$ ). LC-MS( $m/z$ ): 287(M, 100).

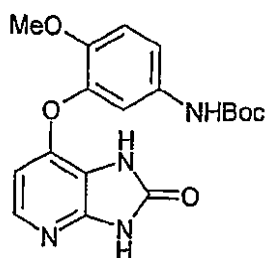
40

## 【 0 6 7 5】

## 合成例 3 7

t e r t - ブチル = 3 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 4 - メトキシフェニルカルバマート

## 【化 1 1 1】



## 【 0 6 7 6】

方法 E を 4 - ( 5 - N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 2 , 3 - ジアミノ - ピリジンについて使用して、表記化合物を白色固体 ( 2 6 4 m g 、 3 4 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 1.44 (s, 9H, tBu) ; 3.69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 6.13 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},4}$ ,  $J=5.9$  Hz) , 7.13 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},10}$ ,  $J=9.0$  Hz) , 7.31-7.32 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom},8,11}$ ) , 7.70 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.9$  Hz) , 9.35 (bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{carbamate}}$ ) , 11.20 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ) , 11.34 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ) .  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 28.1 (tBu) ; 56.0 ( $\text{CH}_3$ ) ; 79.0 (C-tBu) ; 103.9 (C-4) ; 111.9 (C-2) ; 112.3 (C-12) ; 113.9 (C-9) ; 115.9 (C-10) ; 133.4 (C-11) ; 141.2 (C-5) ; 141.3 (C-7) ; 146.0 (C-1) ; 146.2 (C-3) ; 146.7 (C-8) ; 152.7 (C-14) ; 154.2 ( $\text{C}_{\text{urea}}$ ) . LC-MS (m/z) : 372 (M+H, 100) .

10

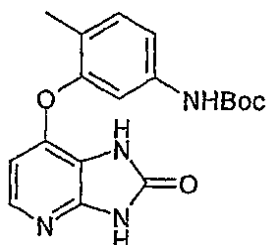
## 【 0 6 7 7】

## 合成例 3 8

t e r t - ブチル 3 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 4 - メチルフェニルカルバマート

20

## 【化 1 1 2】



30

## 【 0 6 7 8】

方法 E を t e r t - ブチル 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メチルフェニルカルバマート ( 1 g 、 3 . 0 m m o l ) について使用して、表記化合物を黄色固体 ( 1 3 2 m g 、 1 4 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 1.43 (s, 9H, t-Bu) ; 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 6.20 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.9$  Hz) , 7.22 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ) , 7.73 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $J=6.0$  Hz) , 9.38 (bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{carbamate}}$ ) , 11.18 (bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}3}$ ) , 11.35 (bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}3}$ ) .  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 14.8, 27.9, 79.0, 104.7, 109.6, 112.5, 114.8, 122.3, 131.4, 138.9, 141.3, 145.2, 146.7, 151.8, 152.5, 154.1. LC-MS (m/z) : 357 (M+H, 100) .

## 【 0 6 7 9】

40

( V I I ) 2 , 3 - ジアミノピリジル中間体からピリドイミダゾロンの形成

## 【 0 6 8 0】

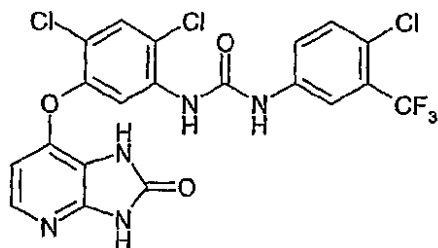
2 . カップリングした中間体の環化 ( スキーム 4 およびスキーム 5 による )

## 【 0 6 8 1】

## 合成例 3 9

1 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル)尿素 ( C J S 3 5 1 3 )

## 【化 1 1 3】



## 【 0 6 8 2】

方法 E を 1 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロ - メチル ) フェニル ) 尿素について使用して、表記化合物を薄茶色粉末 ( 3 3 m g 、 3 9 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.38(d, 1H, H<sub>py</sub>, 5, J=5.4 Hz), 7.60(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78(d, 1H, H<sub>py</sub>, 4, J=5.3 Hz), 7.89(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.00(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.13(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.67(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 10.12(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.32(s, 1H, NH<sub>py</sub>), 11.48(bs, 1H, NH<sub>py</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 104.9(C-4); 112.6(C-); 113.2(C-); 116.6(C-); 118.4(C-); 118.6(C-); 122.8(C-); 123.0(C-); 123.6(C-); 126.8(C-); 130.3(C-); 132.0(C-); 136.0(C-); 138.5(C-); 141.2(C-); 144.1(C-); 146.9(C-); 148.3(C-); 151.6(C-); 154.0(C-). LC-MS(m/z): 531(M+H, 100).

10

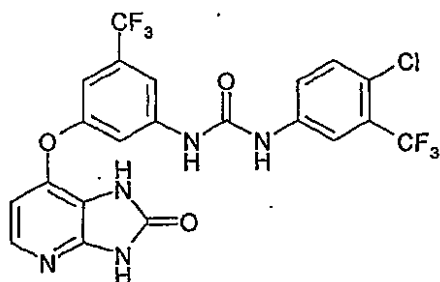
## 【 0 6 8 3】

20

## 合成例 4 0

1 - ( 3 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( C J S 3 5 1 7 )

## 【化 1 1 4】



30

## 【 0 6 8 4】

方法 E を 1 - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素について使用して、表記化合物を白色粉末 ( 4 2 m g 、 5 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.66(d, 1H, H<sub>py</sub>, 4, J=6.0 Hz), 7.12(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.46(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.61-7.66(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.73(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.87(d, 1H, H<sub>py</sub>, 5, J=6.0 Hz), 8.05(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.1 Hz), 9.86(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.93(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.40(s, 1H, NH<sub>py</sub>), 11.72(bs, 1H, NH<sub>py</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 107.2(C-4); 108.8(C-12); 110.3(C-10); 111.5(C-8); 114.6(C-2); 116.6(C-16); 121.5(C-18); 122.6(C-17); 123.0(C-20); 124.5(C-11); 126.5(C-21); 131.1(C-13); 131.9(C-19); 138.8(C-15); 139.4(C-5); 142.1(C-9); 144.0(C-1); 146.2(C-3); 152.3(C-14); 153.9(C-6); 155.3(C-7). LC-MS(m/z): 532(M+H, 100).

40

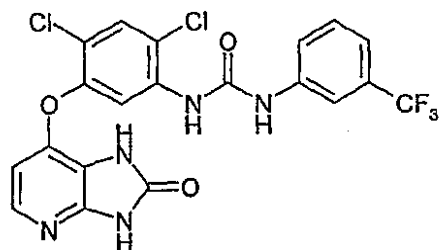
## 【 0 6 8 5】

## 合成例 4 1

1 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素 ( C J S 3 5 1 8 )

50

## 【化 1 1 5】



## 【 0 6 8 6 】

方法 E を 1 - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノ - ピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素について使用して、表記化合物を灰色粉末 ( 4 9 m g 、 8 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.41(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 7.34(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.50-7.55(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.80(d, 1H, H<sub>py,4</sub>, J=6.0 Hz), 7.94(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.18(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.63(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.92(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>py</sub>), 11.61(bs, 1H, NH<sub>py</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 104.9(C-4); 112.8(C-2); 113.3(C-12); 114.1(C-15); 118.3(C-16); 118.7(C-17); 121.9(C-19); 122.9(C-8); 125.0(C-10); 129.4(C-20); 129.9(C-18); 130.3(C-9); 136.2(C-11); 139.7(C-14); 140.3(C-5); 144.5(C-7); 146.5(C-1); 148.2(C-3); 151.8(C-13); 154.0(C-6). LC-MS(m/z) : 498(M+H, 100).

10

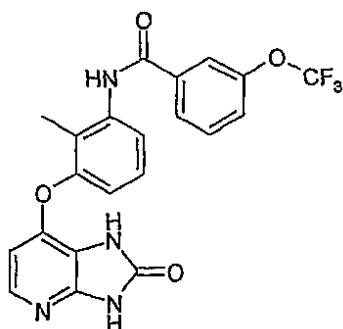
## 【 0 6 8 7 】

20

## 合成例 4 2

N - ( 2 - メチル - 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 5 2 6 )

## 【化 1 1 6】



30

## 【 0 6 8 8 】

方法 E を N - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 2 2 9 m g 、 0 . 5 5 m m o l ) について使用して、表記化合物を薄茶色固体 ( 2 0 8 m g 、 2 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.07(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.21(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.9 Hz), 7.07(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.7 Hz, J=3.4 Hz), 7.33(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.62(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.69(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 7.77(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.9 Hz), 7.93(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.05(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.6 Hz), 10.27(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.29(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.43(bs, 1H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 11.0, 104.4, 112.6, 118.2, 118.9, 120.0, 120.9, 123.8, 124.0, 126.5, 126.7, 130.6, 136.3, 137.9, 140.9, 145.5, 146.6, 148.2, 152.1, 154.0, 163.7. LC-MS(m/z) : 445(M+H, 100).

40

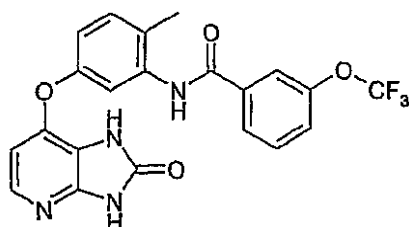
## 【 0 6 8 9 】

## 合成例 4 3

N - ( 2 - メチル - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 5 2 4 )

50

## 【化 1 1 7】



## 【 0 6 9 0】

方法 E を N - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 3 2 1 m g 、 0 . 7 6 m m o l ) について使用して、表記化合物を薄黄色固体 ( 8 7 m g 、 2 6 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.27(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.48(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.8 Hz), 6.98(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.2 Hz, J=2.3 Hz), 7.17(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.2 Hz), 7.35(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.3 Hz), 7.43(s, 1H), 7.64(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.8 Hz), 7.75(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.97(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.14(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.27(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>), 11.09(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 17.1, 103.4, 110.6, 114.6, 116.5, 120.9, 121.7, 126.4, 128.1, 128.8, 131.1, 131.2, 131.4, 132.7, 139.3, 141.0, 145.2, 148.3, 148.8, 153.5, 163.2. LC-MS(m/z) : 445(M+H, 100).

10

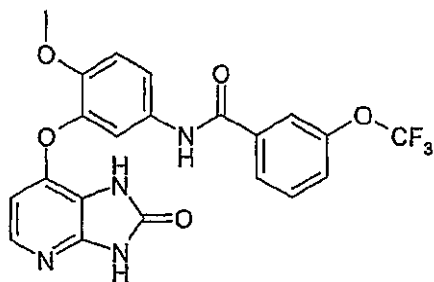
## 【 0 6 9 1】

20

## 合成例 4 4

N - ( 4 - メトキシ - 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 5 2 2 )

## 【化 1 1 8】



30

## 【 0 6 9 2】

方法 E を N - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 1 7 6 m g 、 0 . 4 m m o l ) について使用して、表記化合物を薄緑色固体 ( 1 3 2 m g 、 7 2 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 3.76(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.37(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=6.4 Hz), 7.27(d, 1H, H<sub>arom10</sub>, J=9.0 Hz), 7.59-7.65(m, 3H, H<sub>arom11,17,20</sub>), 7.73(d, 1H, H<sub>arom13</sub>, J=2.4 Hz), 7.81(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=6.4 Hz), 7.88(s, 1H, H<sub>arom19</sub>), 7.99(d, 1H, H<sub>arom21</sub>, J=7.7 Hz), 10.41(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>), 11.63(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>), 12.01(bs, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 55.9, 104.5, 113.1, 113.8, 114.5, 118.9, 120.0, 121.0, 123.9, 126.6, 130.6, 132.5, 136.8, 137.6, 140.6, 144.6, 147.2, 147.3, 148.2, 153.7, 163.5. LC-MS(m/z) : 461(M+H, 100).

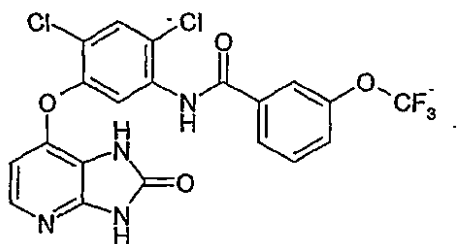
40

## 【 0 6 9 3】

## 合成例 4 5

N - ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 5 2 1 )

## 【化 1 1 9】



## 【 0 6 9 4】

方法 E を N - ( 2 , 4 - ジクロロ - 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 1 1 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) について使用して、表記化合物を薄茶色固体 ( 2 0 m g 、 1 7 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.43(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.4 Hz), 7.54(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.62(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=6.9 Hz), 7.68(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.6 Hz), 7.82(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.6 Hz), 7.88(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.96(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.99(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.3 Hz), 10.35(s, 1H, H<sub>amide</sub>), 11.30( bs, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.45(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 105.6, 113.2, 118.9, 119.9, 120.1, 120.9, 122.7, 124.4, 125.8, 126.8, 130.6, 135.0, 135.6, 141.3, 143.5, 147.1, 148.2, 148.7, 154.0, 163.8. <sup>19</sup>F-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : -56.76. LC-MS(m/z) : 499(M, 100).

10

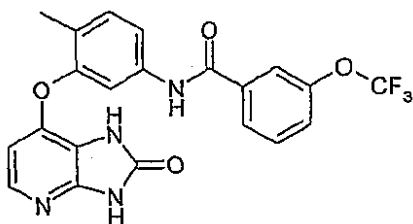
## 【 0 6 9 5】

20

## 合成例 4 6

N - ( 4 - メチル - 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 5 2 3 )

## 【化 1 2 0】



30

## 【 0 6 9 6】

方法 E を 7 - ( 5 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 6 0 m g 、 0 . 2 3 m m o l ) について使用して、表記化合物を黄色固体 ( 3 5 m g 、 3 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.24(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.79(bs, 2H), 6.42(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.5 Hz), 7.41(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz, J=1.0 Hz), 7.49(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.52(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.2 Hz), 7.66(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.5 Hz), 7.79(m, 2H), 8.05(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.21(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.67(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>), 11.09(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 15.7, 95.7, 109.2, 119.4, 120.9, 121.8, 123.3, 126.6, 128.9, 129.2, 130.8, 131.3, 131.5, 132.8, 135.1, 140.5, 143.9, 148.4, 148.9, 152.1, 162.7. LC-MS(m/z) : 445(M+H, 100).

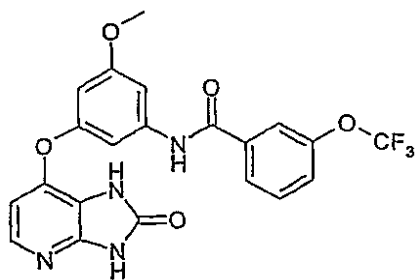
40

## 【 0 6 9 7】

## 合成例 4 7

N - ( 3 - メトキシ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 5 2 5 )

## 【化 1 2 1】



## 【 0 6 9 8】

10

方法 E を N - ( 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( 1 8 5 m g 、 0 . 4 2 m m o l ) について使用して、表記化合物を薄黄色固体 ( 5 4 m g 、 2 7 % ) として得た。  $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 3.77(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.53-6.56(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}} + \text{H}_{\text{py},5}$ ), 7.17(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.35(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.60(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.67(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.82(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 7.87(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.97(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=7.8$  Hz), 10.39(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 11.18(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 11.39(bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 55.4, 100.9, 102.1, 102.9, 106.7, 113.7, 118.9, 120.0, 124.0, 126.6, 130.5, 136.6, 140.8, 141.2, 144.3, 147.0, 148.1, 154.1, 155.6, 160.5, 163.9. LC-MS(  $m/z$  ) : 461(M+H, 100).

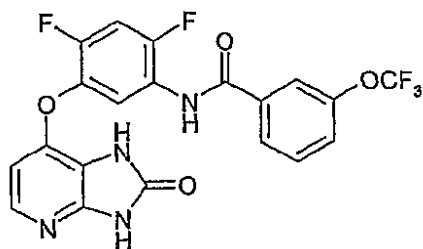
20

## 【 0 6 9 9】

## 合成例 4 8

N - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 4 4 0 )

## 【化 1 2 2】



30

## 【 0 7 0 0】

方法 E を N - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドについて使用して、表記化合物を白色固体 ( 4 4 m g 、 3 5 % ) として得た。  $^1\text{H NMR}$  (DMSO) 6.45(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.61(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.68(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.89(1H, s,  $\text{H}_{\text{arom},2}$ ), 7.99(1H, d,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=7.0$  Hz), 10.45(bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 11.30(b s, 1H,  $\text{NH}_{\text{py}3}$ ), 11.45(bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{py}2}$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (DMSO) -56.77(s, 1F,  $\text{CF}_3$ ), -119.87 (s, 1F, aromF), -129.83(s, 1F, aromF).

40

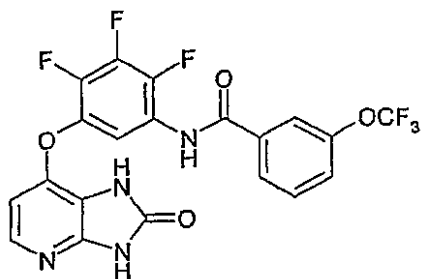
## 【 0 7 0 1】

## 合成例 4 9

N - ( 2 , 3 , 4 - トリフルオロ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 4 4 1 )



## 【化 1 2 3】



## 【 0 7 0 2】

10

方法 E を N - ( 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドについて使用して、表記化合物 ( 3 9 m g 、 4 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 6.65(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 7.32(t, 1H, H<sub>arom,6</sub>, J=6.5Hz), 7.63(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.68(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8.0 Hz), 7.84(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=6Hz), 7.88(s, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 7.98(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 10.52(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.26(s, 1H, pyrNH), 11.47(s, 1H, pyrNH). <sup>19</sup>F NMR (DMSO) -56.78(s, 1F, CF<sub>3</sub>), -143.71(m, 1F, aromF), -154.05(m, 1F, aromF), -157.47(m, 1F, F3). (MS m/z) 485(M+H, 100).

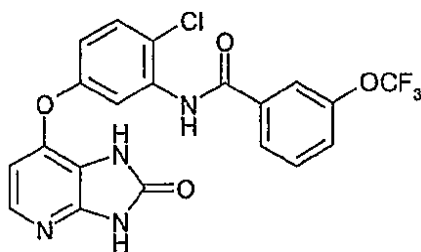
## 【 0 7 0 3】

20

## 合成例 5 0

N - ( 2 - クロロ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 4 4 2 )

## 【化 1 2 4】



30

## 【 0 7 0 4】

方法 E を N - ( 3 - クロロ - 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドについて使用して、表記化合物を白色固体 ( 4 7 m g 、 5 1 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO) 6.64(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6 Hz), 7.03(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2 Hz), 7.45(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2 Hz), 7.62(dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 7.69(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8 Hz), 7.83(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=6 Hz), 7.90(1H, s, H<sub>arom,2</sub>), 8.01(1H, dt, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 10.27(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.23(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.41(bs, 1H, NH<sub>py2</sub>). <sup>19</sup>F NMR (DMSO) -56.37(s, 3F, CF<sub>3</sub>). MS m/z 465(M<sup>+</sup>+1).

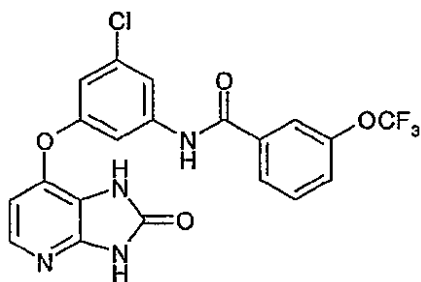
40

## 【 0 7 0 5】

## 合成例 5 1

N - ( 3 - クロロ - 5 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 4 4 3 )

## 【化 1 2 5】



## 【 0 7 0 6 】

10

方法 E を N - ( 2 - クロロ - 5 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミドについて使用して、表記化合物を白色固体 ( 3 5 m g 、 5 4 % ) として得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO) 6.64(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=6$  Hz), 7.03(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 7.45(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 7.62(dt, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=1+8$  Hz), 7.69(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},5'}$ ,  $J=8$  Hz), 7.82(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2$  Hz), 7.86(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=6$  Hz), 7.9(1H, s,  $\text{H}_{\text{arom},2'}$ ), 7.97(1H, dt,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=1+8$  Hz), 10.53(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 11.2(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{py}3}$ ), 11.45(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{py}2}$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (DMSO) -56.37(s, 3F,  $\text{CF}_3$ ). MS  $m/z$  465/7( $\text{M}^++1$ ).

## 【 0 7 0 7 】

20

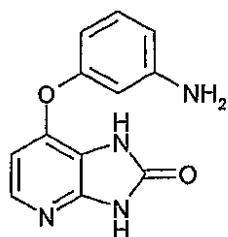
( V I I I ) B o c カルバマートの脱保護

## 【 0 7 0 8 】

## 合成例 5 2

7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン :

## 【化 1 2 6】



30

## 【 0 7 0 9 】

方法 F : tert - ブチル = 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イル - オキシ ) フェニルカルバマート ( 4 1 2 m g 、 1 . 4 4 m m o l ) をトリフルオロ酢酸 ( T F A ) ( 8 m L ) に溶解させ、溶液を室温で 3 時間攪拌した。過剰の T F A を真空蒸発させ、生成した粘性油を水 ( 3 m L ) 中に入れた。飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( a q ) を添加して pH 7 とした。生成した沈殿物をろ過によって回収し、水で洗浄し、乾燥して、表記化合物を灰白色固体 ( 2 5 2 m g 、 7 2 % ) として得た。 $^1\text{H}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ) : 5.29(bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.24-6.44(m, 4H,  $\text{H}_{\text{py},5+\text{Ph}}$ ), 7.06(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},\text{Ph}}$ ,  $J=7.9$  Hz), 7.76(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 11.19(bs, 2H,  $\text{NH}_{\text{py}}$ ); LC-MS ( $m/z$ ) : 243( $\text{M}+\text{H}$ , 100).

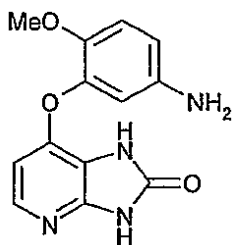
40

## 【 0 7 1 0 】

## 合成例 5 3

7 - ( 5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン

## 【化 1 2 7】



## 【 0 7 1 1】

方法Fをtert-ブチル3-(2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)-4-メトキシフェニルカルバマートについて使用して、表記化合物(34mg、18%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.59(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.89(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.16(d, 1H, H<sub>Py,4</sub>, J=5.9 Hz), 6.37(d, 1H, H<sub>11</sub>, J=2.5 Hz), 6.46(dd, 1H, H<sub>10</sub>, J=8.6 Hz, J=2.5 Hz), 6.91(d, 1H, H<sub>8</sub>, J=8.7 Hz), 7.70(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 11.17 (bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>), 11.31(bs, 1H, NH<sub>urea3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 56.4(CH<sub>3</sub>); 104.1(C-4); 107.8(C-12); 111.3(C-10); 111.8(C-2); 115.5(C-9); 141.0(C-5); 141.8(C-11); 142.4(C-7); 143.6(C-8); 146.3(C-1); 146.5(C-3); 154.0(C-6). LC-MS(m/z): 273(M+H, 100).

10

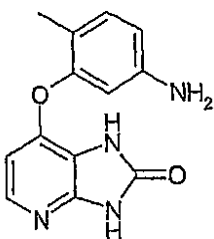
## 【 0 7 1 2】

## 合成例 5 4

7-(5-アミノ-2-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン

20

## 【化 1 2 8】



30

## 【 0 7 1 3】

トリホスゲンの-ブチル=3-(2,3-ジアミノピリジン-4-イルオキシ)-4-メチルフェニルカルバマートとの反応物の精製後、化合物を取得した。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.17(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.81(bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.36(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.80(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.2 Hz), 6.90(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.20(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.8 Hz), 7.63(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 9.66(bs, 1H, NH<sub>Py</sub>), 10.54(bs, 1H, NH<sub>Py</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 15.5, 96.0, 111.9, 115.8, 123.7, 130.8, 130.9, 132.2, 135.8, 139.0, 143.2, 152.2, 155.7. LC-MS(m/z): 257(M+H, 100).

## 【 0 7 1 4】

## (X) イソシアナートおよびアミンからの尿素の合成

40

## 【 0 7 1 5】

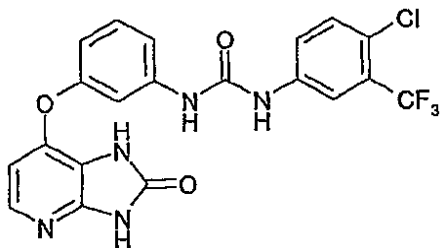
## 1. ピリドイミダゾロン中間体からの尿素(スキーム3による)

## 【 0 7 1 6】

## 合成例 5 5

1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)尿素(CJS3678)

## 【化 1 2 9】



## 【 0 7 1 7】

方法 G：水性 THF (1.5 mL) 中の 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニルイソシアナート (33 mg、0.16 mmol) および 7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 (3H) - オン (30 mg、0.13 mmol) の混合物を室温で 14 時間撹拌した。次に、溶媒を蒸発させ、固体残渣を Et<sub>2</sub>O で洗浄し、表記化合物を灰白色固体 (33 mg、55%) として得た。<sup>1</sup>H-NMR (ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.45(d, 1H, H<sub>pyr,5</sub>, J=5.85 Hz), 6.78(d, 1H, H<sub>arom,Ph</sub>, J=8.2 Hz), 7.25(d, 1H, H<sub>arom,Ph</sub>, J=7.9 Hz), 7.34-7.39(m, 2H, H<sub>arom,Ph</sub>), 7.55-7.67(m, 2H, H<sub>arom,Ph+Ph</sub>), 7.79(d, 1H, H<sub>pyr,6</sub>, J=5.85 Hz), 8.06(s, 1H, H<sub>arom,Ph</sub>), 9.14(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.29(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.23(s, 1H, NH<sub>pyr,3</sub>), 11.42(s, 1H, NH<sub>pyr,2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 106.30, 109.24, 112.95, 114.68, 116.87, 117.15, 122.45, 123.18, 123.46, 123.82, 123.86, 126.70, 130.29, 141.05, 141.29, 144.75, 147.16, 152.32, 154.27, 154.83. HRMS(EI): m/z [M + H]として算出 C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: 464.0737; 実測値: 464.0727.

10

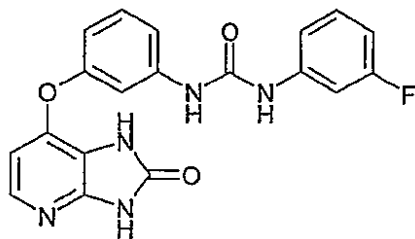
20

## 【 0 7 1 8】

## 合成例 5 6

1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル)尿素 (CJS 3717)

## 【化 1 3 0】



30

## 【 0 7 1 9】

方法 G を 7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび 3 - フルオロ - フェニルイソシアナートについて使用して、表記化合物 (10 mg、16%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 6.40(d, 1H, H<sub>pyr,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.74-6.79(m, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 7.21(d, 1H, H<sub>arom,4 or 6</sub>, J=8.05 Hz), 7.27(d, 1H, H<sub>arom,6 or 4</sub>), 7.30-7.46(m, 5H, H<sub>arom,4'</sub>, H<sub>arom,5'</sub>, H<sub>arom,6'</sub>, H<sub>arom,2</sub>, H<sub>arom,5</sub>), 7.79(d, 1H, H<sub>pyr,6</sub>), 9.04(s, 2H, NH<sub>urea</sub>), 11.17(s, 1H, NH<sub>im</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>im</sub>); MS-LC, R<sub>f</sub>= 6.84分, (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>), m/z: 380.1 [M<sup>+</sup>+H], 100.

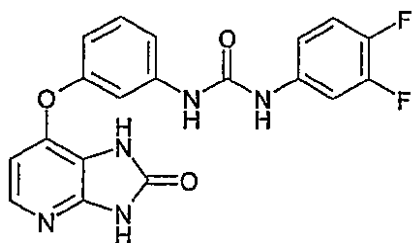
40

## 【 0 7 2 0】

## 合成例 5 7

1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル)尿素 (CJS 3720)

## 【化 1 3 1】



## 【 0 7 2 1】

方法 G を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 , 4 - ジフルオロ - フェニルイソシアナートについて使用して、表記化合物 ( 1 6 m g 、 2 3 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 6.45(d, 1H, H<sub>Pyr</sub>, J=5.9), 6.76(s, 1H, H<sub>arom2</sub>, J=2.2, J=11.05), 7.26-7.40(m, 5H, H<sub>arom6</sub>, H<sub>arom2</sub>, H<sub>arom4</sub>, H<sub>arom5</sub>, H<sub>arom6</sub>), 7.56-7.68(m, 1H, H<sub>arom5</sub>), 7.78(d, 1H, H<sub>Pyr</sub>), 8.55(d, 1H, H<sub>arom4</sub>, J=7.2), 9.00(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.01(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.17(s, 1H, NH<sub>im</sub>), 11.36(s, 1H, NH<sub>im</sub>); MS-LC, R<sub>f</sub>=7.07分, (C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>), m/z: 398.1 [M<sup>+</sup>+1], 100.

10

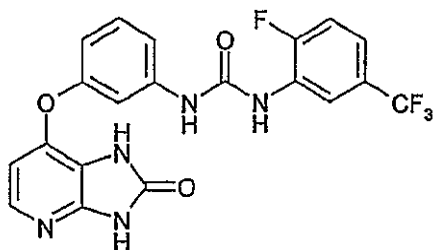
## 【 0 7 2 2】

## 合成例 5 8

1 - ( 6 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル)フェニル) - 3 - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( C J S 3 7 2 1 )

20

## 【化 1 3 2】



30

## 【 0 7 2 3】

方法 G を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチル - フェニルイソシアナートについて使用して、表記化合物 ( 1 5 m g 、 2 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 6.45(d, 1H, H<sub>Pyr</sub>, J=5.9), 6.79(s, 1H, H<sub>arom5</sub>, J=2.1, J=8.0), 7.20(d, 1H, H<sub>arom4</sub> or 6, J=7.9), 7.21-7.41(m, 3H, H<sub>arom3</sub>, H<sub>arom2</sub>, H<sub>arom6</sub> or 4), 7.50(t, 1H, H<sub>arom5</sub>, J=10.7), 7.79(d, 1H, H<sub>Pyr</sub>), 8.55(d, 1H, H<sub>arom4</sub>, J=7.2), 8.93(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.38(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.23(s, 1H, NH<sub>im</sub>), 11.42(s, 1H, NH<sub>im</sub>); MS-LC, R<sub>f</sub>=7.64分, (C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>), m/z: 448.1 [M<sup>+</sup>+1], 100.

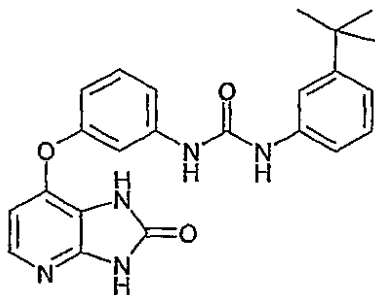
## 【 0 7 2 4】

## 合成例 5 9

1 - ( 3 - tert - ブチル - フェニル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( C J S 3 7 7 9 )

40

## 【化 1 3 3】



## 【0 7 2 5】

10

方法 G をフェニル 3 - tert - ブチル - イソシアナート ( 0 . 2 5 m m o l ) および 7 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 4 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) について使用し、4 2 で 1 8 時間加熱し、固体を取得した ( 6 5 m g 、 9 6 . 8 % ) 。  $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 1.26(s, 9H, t-Bu), 6.45(d, 1H,  $H_{Py,5}$ ,  $J=5.9$  Hz), 7.18-7.42(m, 8H,  $H_{arom}$ ), 7.14(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.1$  Hz), 7.30-7.38(m, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.51-7.56(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.79(d, 1H,  $H_{Py,6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 8.61(s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 8.78(s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 11.21(s, 1H,  $NH_{Py7}$ ), 11.41(s, 1H,  $NH_{Py9}$ ). LC-MS,  $t_R=5.04$  分,  $m/z$ : 418.2(M+H) $^+$ ,  $C_{23}H_{24}N_5O_3$  として算出. HRMS(EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{23}H_{24}N_5O_3$  として算出: 418.1843; 実測値: 418.1870.

## 【0 7 2 6】

20

( X I ) イソシアナートおよびアミンからの尿素の合成

## 【0 7 2 7】

2 . 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン中間体からの尿素 ( スキーム 4 による )

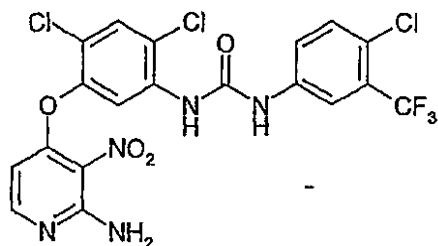
## 【0 7 2 8】

## 合成例 6 0

1 - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【化 1 3 4】

30



## 【0 7 2 9】

方法 G を 4 - ( 5 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジンおよび 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートについて使用して、表記化合物を黄色粉末 ( 7 4 0 m g 、 7 3 % ) として得た。  $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 6.01(d, 1H,  $H_{Py,5}$ ,  $J=5.6$  Hz), 7.26(s, 2H,  $NH_{2,Py}$ ), 7.62(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.90(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.03(m, 2H,  $H_{arom} + H_{Py6}$ ), 8.21(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.63(s, 1H,  $NH_{urea}$ ), 9.95(s, 1H,  $NH_{urea}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 99.7(C-4); 114.1(C-11); 116.8(C-); 116.9(C-); 118.7(C-); 119.7(C-); 121.1(C-); 123.1(C-); 123.2(C-); 123.8(C-); 130.5(C-); 132.2(C-); 136.2(C-10または13); 138.5(C-10または13); 147.4(C-6); 151.7(C-12); 153.4(C-5); 153.9(C-1); 157.6(C-3). LC-MS( $m/z$ ): 535(M+H, 100).

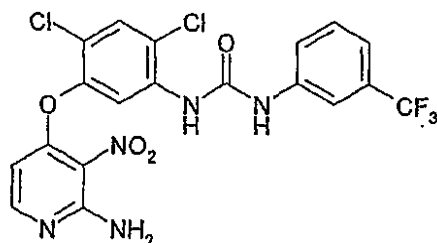
40

## 【0 7 3 0】

## 合成例 6 1

1 - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【化 1 3 5】



## 【 0 7 3 1】

方法 G を 4 - ( 5 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジンおよび 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 9 2 m g 、 5 8 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.01 (d , 1H, H<sub>Py</sub>, 5, J=5.6 Hz), 7.26 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, Py), 7.35-7.37 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.53-7.55 (m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.90 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.98 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.03 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, 6, J=5.6 Hz), 8.24 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.62 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.86 (s, 1H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 99.6 (C-4); 113.9 (C-11); 114.1 (C-14); 118.4 (C-2); 118.7 (C-16); 119.4 (C-7); 121.0 (C-18); 121.9 (C-9); 125.1 (C-15); 129.5 (C-19); 130.0 (C-17); 130.4 (C-8); 136.3 (C-10); 139.7 (C-13); 147.3 (C-6); 151.7 (C-12); 153.4 (C-5); 153.8 (C-1); 157.6 (C-3). LC-MS (m/z) : 501 (M+H, 100).

10

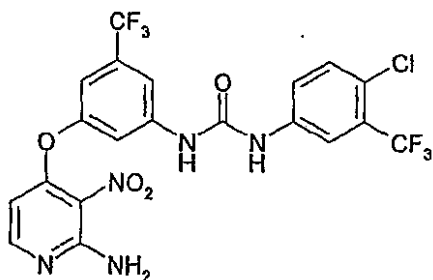
## 【 0 7 3 2】

20

## 合成例 6 2

1 - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 3 - ( 4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) 尿素

## 【化 1 3 6】



30

## 【 0 7 3 3】

方法 G を 4 - ( 3 - アミノ - 5 - ( トリフルオロメチル ) フェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミンおよび 4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアナートについて使用して、表記化合物を黄色粉末 ( 2 6 2 m g 、 9 8 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 6.17 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, 4, J=5.6 Hz), 7.19 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.28 (bs, 2H, NH<sub>Py</sub>), 7.56 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.61 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.7 Hz), 7.68 (dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.7 Hz, J=2.1 Hz), 7.80 (s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.07 (d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.3 Hz), 8.08 (d, 1H, H<sub>Py</sub>, 5, J=5.6 Hz), 9.43 (bs, 2H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) : 101.5 (C-4); 109.9 (C-11); 111.6 (C-9); 113.0 (C-7); 117.1 (C-15); 117.2 (C-2); 122.2 (C-17); 122.8 (C-16); 123.5 (C-19); 124.4 (C-10); 126.6 (C-20); 131.0 (C-12); 131.9 (C-18); 138.7 (C-14); 142.1 (C-8); 152.2 (C-13); 153.5 (C-5); 153.9 (C-1); 154.4 (C-6); 157.8 (C-3). LC-MS (m/z) : 536 (M+H, 100).

40

## 【 0 7 3 4】

( X I I ) 活性化したカルバマートおよびアミンからの尿素の合成 ( スキーム 3 による )

## 【 0 7 3 5】

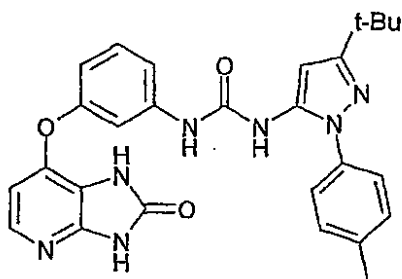
## 合成例 6 3

1 - ( 3 - t e r t - ブチル - 1 - p - トルイル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 -

50

イルオキシ)フェニル)尿素(CJS3683)

【化137】



10

【0736】

方法J: 水性DMSO(1mL)中のフェニル3-tert-ブチル-1-p-トルイル-1H-ピラゾール-5-イルカルバマート(67mg、0.20mmol)および7-(4-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(30mg、0.13mmol)の溶液を85℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、溶液をEtOAc(10mL)で希釈し、この層をH<sub>2</sub>Oで2回、およびブラインで1回洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。固体残渣をEt<sub>2</sub>Oで洗浄して、表記化合物を灰白色固体(33mg、51%)として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25(s, 9H, t-Bu), 2.35(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.32(s, 1H, H<sub>Pyz,4</sub>), 6.42(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J = 6.0 Hz), 6.74(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J = 8.0 Hz), 7.14(d, 2H, H<sub>arom</sub>, J = 8.0 Hz), 7.27-7.39(m, 6H, H<sub>arom</sub>), 7.77(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J = 6.0 Hz), 8.52(bs, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.33(bs, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.26(bs, 2H, NH<sub>Py3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 20.58, 30.20, 31.99, 95.32, 106.30, 108.70, 112.71, 113.74, 114.14, 124.28, 129.63, 130.27, 136.07, 136.72, 136.94, 141.21, 144.69, 147.29, 151.52, 154.33, 154.41, 154.90, 160.49. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として算出: 498.2254; 実測値: 498.2247.

20

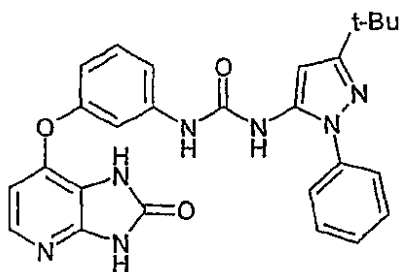
【0737】

#### 合成例64

1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)尿素(CJS3741)

30

【化138】



40

【0738】

方法Jをフェニル3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イルカルバマート(84mg、0.30mmol)および7-(4-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]-ピリジン-2(3H)-オン(50mg、0.21mmol)について使用し、42℃で18時間加熱し、固体を取得した(39mg、41.3%)。 <sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27(s, 9H, t-Bu), 6.35(s, 1H, H<sub>Pyz,4</sub>), 6.44(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.75(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.4 Hz, J = 8.0 Hz), 7.15(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.1 Hz, J=8.0 Hz), 7.30-7.33(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.38-7.42(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.51-7.53(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 8.39(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.17(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.15(s, 1H, NH<sub>Py7</sub>), 11.15(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.80分, m/z: 484

50



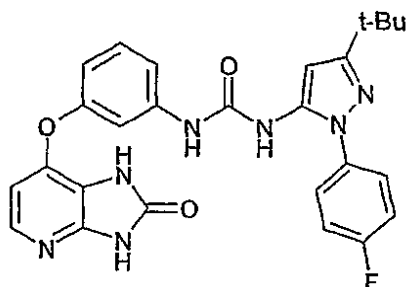
.20(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として算出: 48.2097; 実測値: 480.2094.

【0739】

#### 合成例 6 5

1 - ( 3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) 尿素 ( C J S 3 7 4 2 )

【化 1 3 9】



10

【0740】

方法 J をフェニル 3 - tert - ブチル - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピラゾール - 5 - イルカルバマート ( 1 0 6 m g 、 0 . 3 0 m m o l ) および 7 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 5 0 m g 、 0 . 2 1 m m o l ) について使用し、42 で 1 8 時間加熱し、固体を取得した ( 5 5 m g 、 5 2 . 1 % ) 。 <sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.26(s, 9H, t-Bu), 6.33(s, 1H, H<sub>Pyz</sub>, 4), 6.43(d, 1H, H<sub>Py</sub>, 5, J=5.9 Hz), 6.75(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.8 Hz, J=8.1 Hz), 7.14(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.1 Hz), 7.30-7.38(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.51-7.56(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.78(d, 1H, H<sub>Py</sub>, 6, J=5.9 Hz), 8.43(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 9.20(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.21(s, 1H, NH<sub>Py7</sub>), 11.41(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.80分, m/z: 502.20(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Fとして算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Fとして算出: 502.2003; 実測値: 502.2011.

20

【0741】

#### ( X I I I ) アミドの合成

30

【0742】

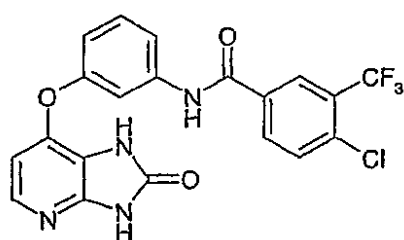
1 . ピリドイミダゾロン中間体からのアミド ( スキーム 3 による )

【0743】

#### 合成例 6 6

4 - クロロ - N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ( C J S 3 6 8 5 )

【化 1 4 0】



40

【0744】

方法 H : 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オン ( 3 0 m g 、 0 . 1 3 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 2 2 . 3 μ L 、 0 . 1 6 m m o l ) を無水 THF ( 5 m L ) 中で混合し、4 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイルクロライド ( 3 9 . 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を添加した。こ

50

の混合物を 20 時間還流加熱し、その後溶媒を真空除去した。取得した残渣をアセトン (2 mL) に溶解させ、水を添加して固体を沈殿させた。この固体を回収し、水 (2 × 2 mL) および Et<sub>2</sub>O (2 × 2 mL) で洗浄し、乾燥して、表記化合物を明茶色固体 (26 mg、45%) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): <sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J= 5.5 Hz), 6.94(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.5 Hz), 7.45(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.57-7.67(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J= 5.5 Hz), 7.88-7.93 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.24(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.5 Hz), 8.36(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.60(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.40(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 106.65, 110.85, 113.82, 114.85, 116.40, 122.61, 126.66, 127.07, 130.28, 131.95, 133.39, 133.92, 134.03, 140.33, 141.35, 144.50, 147.18, 154.21, 154.81, 163.32. H RMS(EI): m/z [M + H] C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 449.0628; 実測値: 444.0627.

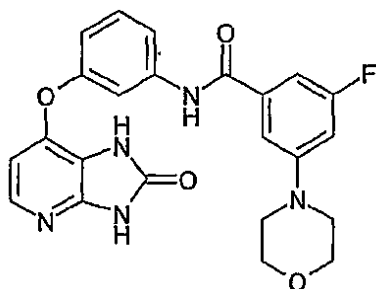
10

【0745】

合成例 67

3 - フルオロ - 5 - モルホリノ - N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) ベンズアミド ( C J S 3 6 8 6 )

【化 1 4 1】



20

【0746】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 - フルオロ - 5 - モルホリノベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を明茶色固体 ( 38 mg、65% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.22(m, 4H, CH<sub>2</sub>N), 3.74(m, 4H, CH<sub>2</sub>O), 6.48(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J= 6.0 Hz), 6.91(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 6.98(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 10.5 Hz), 7.11(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 9.0 Hz), 7.26(s, 1H, H<sub>arom,Ph</sub>), 7.42(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.5 Hz), 7.61-7.64(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 2H, H<sub>Py,6</sub>, J= 6.0 Hz), 10.28(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.38(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 47.76, 65.85, 104.17, 104.41, 106.58, 109.73, 110.86, 113.75, 114.57, 116.35, 130.16, 137.05, 140.61, 141.35, 144.60, 147.15, 152.65, 154.21, 154.73, 162.98, 164.81. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>として算出: 450.1578; 実測値: 450.1571.

30

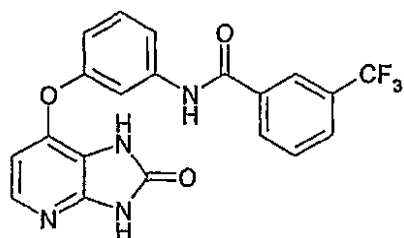
【0747】

合成例 68

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ( C J S 3 6 8 7 )

40

【化 1 4 2】



50

## 【 0 7 4 8 】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を灰白色固体 ( 1 7 m g 、 3 2 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.50(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J= 6.0 Hz), 6.94(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.44(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.62(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.66(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.5 Hz), 7.72-7.82(m, 2H, H<sub>arom+Py,6</sub>), 7.96(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 8.24(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.5 Hz), 8.26(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.55(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 106.62, 110.87, 113.79, 114.73, 116.37, 123.93, 124.26, 128.28, 129.19, 129.75, 130.25, 131.85, 135.54, 140.48, 141.35, 144.55, 147.17, 154.21, 154.78, 164.22. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 415.1018; 実測値: 415.1010.

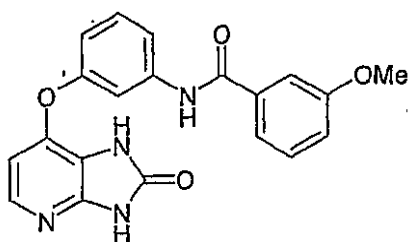
10

## 【 0 7 4 9 】

## 合成例 6 9

3 - メトキシ - N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) ベンズアミド ( C J S 3 6 8 8 )

## 【 化 1 4 3 】



20

## 【 0 7 5 0 】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび3 - メトキシ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を茶色固体 ( 2 1 m g 、 4 0 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 3.83(s, 3H, OMe), 6.49(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.8 Hz), 6.90(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.48 Hz), 7.16(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 6.52 Hz), 7.39-7.49(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.52(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.61 Hz), 7.62-7.68(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J= 5.44 Hz), 10.31(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>).

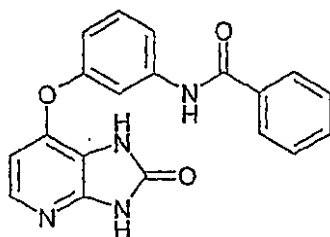
30

## 【 0 7 5 1 】

## 合成例 7 0

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) ベンズアミド ( C J S 3 6 8 9 )

## 【 化 1 4 4 】



40

## 【 0 7 5 2 】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよびベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を灰白色固体 ( 3 7 m g 、 8 2 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.49(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J= 6.0 Hz), 6.90(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.42(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.51-7.68(m, 5H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J= 6.0 Hz), 7.93(d, 2H, H<sub>arom</sub>, J= 7.5 Hz),

50

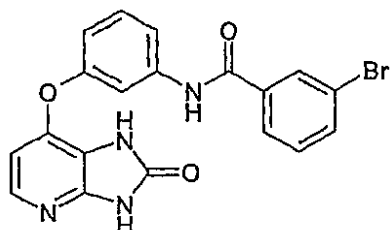
10.35(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.40(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 106.56, 110.71, 114.34, 116.20, 127.64, 128.37, 129.32, 130.13, 131.69, 134.68, 140.88, 141.26, 144.65, 147.10, 154.19, 154.69, 165.72. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 347.1144; 実測値: 347.1140.

【 0 7 5 3 】

#### 合成例 7 1

3 - プロモ - N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) ベンズアミド ( C J S 3 6 9 0 )

【 化 1 4 5 】



10

【 0 7 5 4 】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 - プロモ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を明茶色固体 ( 5 0 m g 、 7 3 % ) として得た。 <sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J= 6.0 Hz), 6.92(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.43(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.48(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.62(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.66(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.78-7.84(m, 2H, H<sub>arom+Py,6</sub>), 7.93(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 8.12(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.45(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.23(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.44(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 106.58, 110.82, 113.83, 114.62, 116.32, 121.66, 126.87, 128.24, 130.65, 130.87, 131.71, 136.80, 140.56, 141.08, 144.67, 147.00, 154.17, 154.68, 164.13. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 425.0249; 実測値: 425.0248.

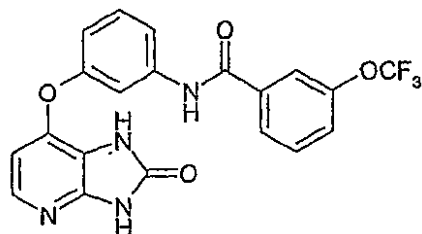
20

【 0 7 5 5 】

#### 合成例 7 2

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 6 9 5 )

【 化 1 4 6 】



40

【 0 7 5 6 】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を灰白色固体 ( 3 6 m g 、 6 4 % ) として得た。 <sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J= 6.0 Hz), 6.93(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 7.0 Hz), 7.44(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 7.62(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.64-7.69(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J= 6.0 Hz), 7.88(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.99(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J= 8.0 Hz), 10.47(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 106.61, 110.86, 113.78, 114.72, 116.36, 120.05, 121.07, 124.17, 126.80, 130.23, 130.64, 136.83, 140.47, 141.35, 144.55, 147.17, 148.28, 154.21, 154.76, 164.03.

50

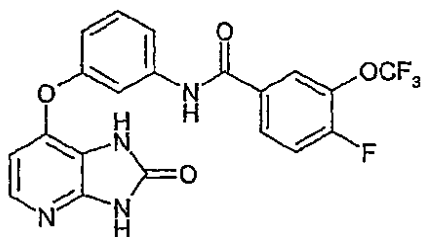
HRMS(EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{20}H_{14}F_3N_4O_4$  として算出: 431.0967; 実測値: 431.0968.

【0757】

#### 合成例 7 3

4 - フルオロ - N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 6 9 6 )

【化 1 4 7】



10

【0758】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 4 - フルオロ - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を茶色固体 ( 2 5 m g 、 4 3 % ) として得た。 $^1H$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ): 6.49(d, 1H,  $H_{Py,5}$ ,  $J=6.0$  Hz), 6.93(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.0$  Hz), 7.44(t, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.0$  Hz), 7.59(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.63(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=9.0$  Hz), 7.70(t, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=9.0$  Hz), 7.81(d, 1H,  $H_{Py,6}$ ,  $J=6.0$  Hz), 8.06-8.13(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 10.47(s, 1H,  $NH_{amide}$ ), 11.20(s, 1H,  $NH_{Py3}$ ), 11.39(s, 1H,  $NH_{Py2}$ ).

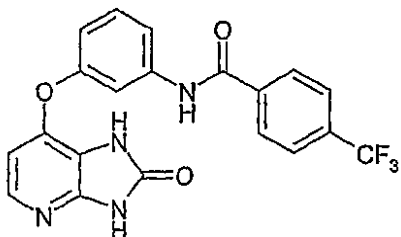
20

【0759】

#### 合成例 7 4

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ( C J S 3 6 9 7 )

【化 1 4 8】



30

【0760】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を茶色固体 ( 3 3 m g 、 6 1 % ) として得た。 $^1H$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 6.50(d, 1H,  $H_{Py,5}$ ,  $J=6.0$  Hz), 6.93(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=7.0$  Hz), 7.44(t, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.0$  Hz), 7.63(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.64-7.68(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.82(d, 1H,  $H_{Py,6}$ ,  $J=6.0$  Hz), 7.91(d, 2H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.0$  Hz), 8.12(d, 2H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.0$  Hz), 10.55(s, 1H,  $NH_{amide}$ ), 11.20(s, 1H,  $NH_{Py3}$ ), 11.38(s, 1H,  $NH_{Py2}$ ).

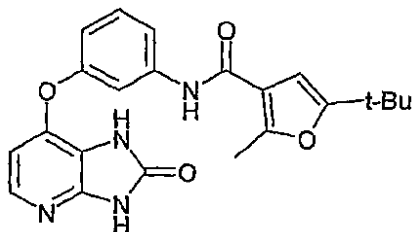
40

【0761】

#### 合成例 7 5

5 - tert - ブチル - 2 - メチル - N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) フラン - 3 - カルボキサミド ( C J S 3 7 2 2 )

## 【化 1 4 9】



## 【 0 7 6 2】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび5 - tert - ブチル - 2 - メチルフラン - 3 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 (25 mg、29%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.25(s, 9H, t-Bu), 3.29(s, 3H, Me), 6.47(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.64(s, 1H, H<sub>fur</sub>), 6.86(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.38(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.57(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.2 Hz), 7.61(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.79(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=6.0Hz), 9.68(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.18(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として算出: 407.1719; 実測値: 407.1721.

10

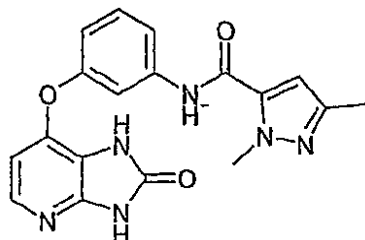
## 【 0 7 6 3】

## 合成例 7 6

1, 3 - ジメチル - N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (CJS 3724)

20

## 【化 1 5 0】



30

## 【 0 7 6 4】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび1, 3 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 (20 mg、26%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.19(s, 3H, Me<sub>pyrrazole,3</sub>), 3.98(s, 3H, Me<sub>pyrrazole,1</sub>), 6.48(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.81(s, 1H, H<sub>pyrrazole</sub>), 6.91(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.41(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.56(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.61(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.80(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=6.0Hz), 10.19(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として算出: 365.1362; 実測値: 365.1356.

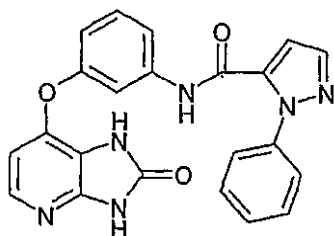
40

## 【 0 7 6 5】

## 合成例 7 7

N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (CJS 3725)

## 【化 1 5 1】



## 【 0 7 6 6】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび1 - フェニル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 (15 mg、17%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.47(d, 1H, H<sub>Py, 5</sub>, J=6.0 Hz), 6.89(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.06(d, 1H, H<sub>pyrrazole</sub>, J=2.1 Hz), 7.37-7.49(m, 7H, H<sub>arom</sub>), 7.53(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.78-7.81(m, 2H, H<sub>pyrrazole+Py, 6</sub>), 10.64(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.16(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として算出: 413.1362; 実測値: 413.1366.

10

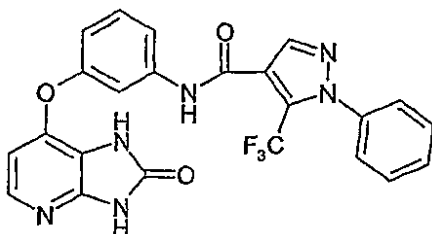
## 【 0 7 6 7】

## 合成例 7 8

N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド (C J S 3 7 2 6)

20

## 【化 1 5 2】



## 【 0 7 6 8】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 (28 mg、28%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>Py, 5</sub>, J=6.0 Hz), 6.92(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.43(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.51-7.63(m, 7H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>Py, 6</sub>, J=6.0 Hz), 8.29(s, 1H, H<sub>pyrrazole</sub>), 10.63(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>として算出: 481.1236; 実測値: 481.1229.

30

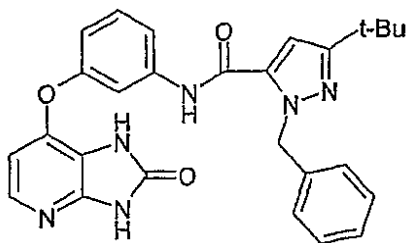
## 【 0 7 6 9】

## 合成例 7 9

1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド (C J S 3 7 2 7)

40

## 【化 1 5 3】



## 【 0 7 7 0】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび1 - ベンジル - 3 - tert - ブチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 (40 mg、39%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.29(s, 9H, t-Bu), 5.67(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.47(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.89(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.00(s, 1H, H<sub>pyrrazole</sub>), 7.11(d, 2H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.22(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.0 Hz), 7.11(t, 2H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.40(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.48-7.51(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.60(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.79(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=6.0Hz), 10.23(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.18(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.38(s, 1H, NH<sub>py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として算出: 483.2145; 実測値: 483.2145.

10

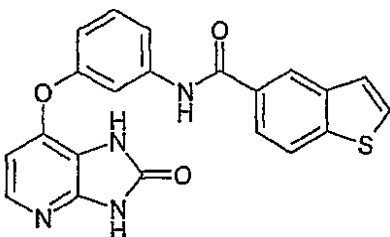
## 【 0 7 7 1】

20

## 合成例 8 0

N - (3 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン - 5 - カルボキサミド (C J S 3 7 2 8)

## 【化 1 5 4】



30

## 【 0 7 7 2】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよびベンゾ[b]チオフェン - 5 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 (25 mg、30%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.91(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.0 Hz), 7.43(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.60(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.0 Hz), 7.67(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.5 Hz), 7.81(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=6.0 Hz), 7.89(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=6.0 Hz), 7.91(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 8.15(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.5 Hz), 8.49(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.5 Hz), 10.44(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 403.0865; 実測値: 403.0867.

40

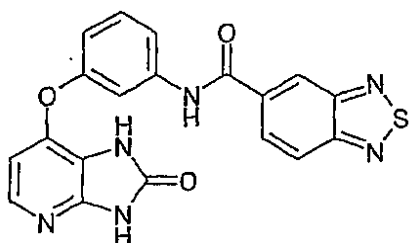
## 【 0 7 7 3】

## 合成例 8 1

N - (3 - (2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4,5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル)ベンゾ[c][1,2,5]チアジアゾール - 5 - カルボキサミド (C J S 3 7 2 9)



## 【化 1 5 5】



## 【 0 7 7 4】

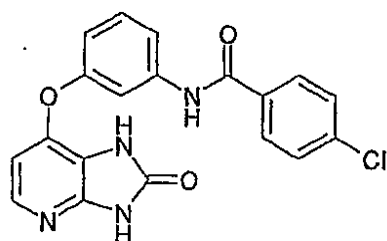
方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよびベンゾ[c][1, 2, 5]チアジアゾール - 5 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 (28 mg、33%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.51(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.95(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.46(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.68(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.0 Hz), 7.71(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.82(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=6.0 Hz), 7.91(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 8.15-8.23(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.73(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.68(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.21(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sとして算出: 405.0770; 実測値: 405.0772.

## 【 0 7 7 5】

## 合成例 8 2

4 - クロロ - N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル)ベンズアミド (C J S 3 7 3 0)

## 【化 1 5 6】



## 【 0 7 7 6】

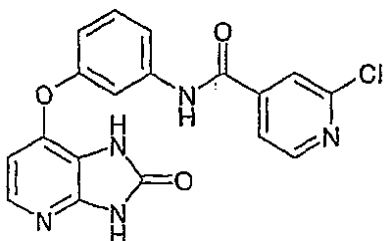
方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび4 - クロロベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 (11 mg、15%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.49(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.91(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.42(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.59-7.63(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.65(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.80(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J 6.0 Hz), 7.96(d, 2H, H<sub>arom</sub>, J=9.0 Hz), 10.40(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.38(s, 1H, NH<sub>py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Clとして算出: 381.0754; 実測値: 381.0753.

## 【 0 7 7 7】

## 合成例 8 3

2 - クロロ - N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル)イソニコチンアミド (C J S 3 7 3 1)

## 【化 1 5 7】



## 【 0 7 7 8】

10

20

30

40

50

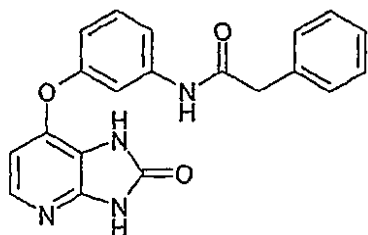
方法Hを7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンおよび2-クロロイソニコチノイルクロライドについて使用して、表記化合物(39mg、49%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.96(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.45(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.59(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.0 Hz), 7.64(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.82(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=6.0 Hz), 7.85(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.0 Hz), 7.97(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.61(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.0 Hz), 10.66(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.21(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.42(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Clとして算出: 382.0707; 実測値: 382.0702.

【0779】

#### 合成例 8 4

N-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-2-フェニルアセトアミド(CJS3732)

【化158】



【0780】

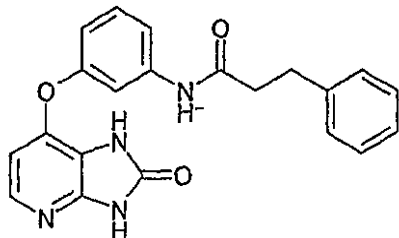
方法Hを7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンおよび2-フェニルアセチルクロライドについて使用して、表記化合物(11mg、15%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.62(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.45(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.83(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.22-7.47(m, 8H, H<sub>arom</sub>), 7.78(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=6.0 Hz), 10.28(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.15(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 361.1301; 実測値: 361.1299.

【0781】

#### 合成例 8 5

N-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-フェニルプロパンアミド(CJS3733)

【化159】



【0782】

方法Hを7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンおよび3-フェニルプロパノイルクロライドについて使用して、表記化合物(15mg、19%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.61(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=8.0 Hz), 2.89(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=8.0 Hz), 6.45(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.82(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.16-7.44(m, 8H, H<sub>arom</sub>), 7.79(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=6.0 Hz), 10.02(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.16(s, 1H, NH<sub>Py3</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>Py2</sub>). HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 375.1457; 実測値: 375.1469.

【0783】

#### 合成例 8 6

10

20

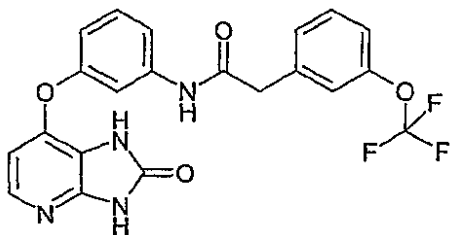
30

40

50

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - ( 3 - トリフルオロメトキシフェニル ) アセトアミド ( C J S 3 7 3 5 )

【化 1 6 0】



10

【 0 7 8 4 】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 2 - ( 3 - トリフルオロメトキシフェニル ) - アセチルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 2 2 m g 、 2 3 . 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DM SO-d<sub>6</sub> ) : 3.71(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.43(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.83-6.86(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.24-7.47(m, 8H, H<sub>arom</sub>), 7.78(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 10.37(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.21(s, 1H, NH<sub>Py7</sub>), 11.42(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.65分, m/z: 445.04(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>として算出: 445.1124; 実測値: 445.1107.

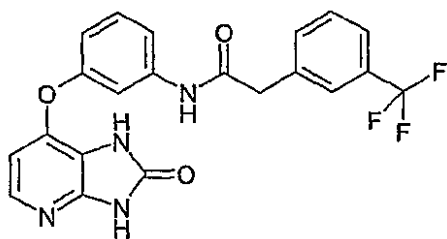
20

【 0 7 8 5 】

#### 合成例 8 7

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) アセトアミド ( C J S 3 7 3 6 )

【化 1 6 1】



30

【 0 7 8 6 】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 2 - ( 3 - トリフルオロメチルフェニル ) - アセチルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 3 0 m g 、 3 3 . 3 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO -d<sub>6</sub> ) : 3.77(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.43(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.83-6.86(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.34-7.64(m, 7H, H<sub>arom</sub>), 7.67(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.78(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 10.39(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.21(s, 1H, NH<sub>Py7</sub>), 11.42(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.56分, m/z: 429.05(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>として算出: 429.1175; 実測値: 429.1175.

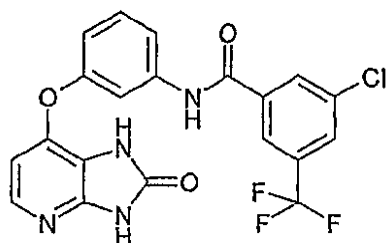
40

【 0 7 8 7 】

#### 合成例 8 8

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - トリフルオロメチル - 5 - クロロ - ベンズアミド ( C J S 3 7 4 3 )

## 【化 1 6 2】



## 【 0 7 8 8 】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 - トリフルオロメチル - 5 - クロロベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 2 8 m g 、 2 9 . 8 % ) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 6.50(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.9$  Hz), 6.94-6.96(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.45(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}-5}$ ,  $J=8.2$  Hz), 7.59(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}-2}$ ), 7.63-7.65(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 8.12(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.22(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.30(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 10.60(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 11.20(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{Py}7}$ ), 11.39(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{Py}9}$ ). LC-MS,  $t_R=5.07$  分,  $m/z$ : 448.06( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$  として算出. HRMS(EI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3\text{Cl}$  として算出: 449.0628; 実測値: 449.0619.

10

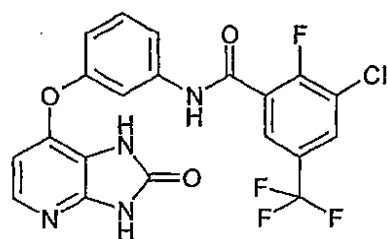
## 【 0 7 8 9 】

## 合成例 8 9

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - 5 - クロロ - ベンズアミド ( C J S 3 7 4 4 )

20

## 【化 1 6 3】



30

## 【 0 7 9 0 】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] - ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 2 - フルオロ - 3 - クロロ - 5 - トリフルオロメチル - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 1 7 m g 、 1 7 . 3 % ) を得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 6.51(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},5}$ ,  $J=5.9$  Hz), 6.94-6.96(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.45(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}-5}$ ,  $J=8.1$  Hz), 7.59(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}-2}$ ), 7.51-7.53(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.81(d, 1H,  $\text{H}_{\text{Py},6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 8.05-8.06(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}2\text{ or }4}$ ), 8.28-8.30(m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}4\text{ or }2}$ ), 10.79(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 11.19(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{Py}7}$ ), 11.39(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{Py}9}$ ). LC-MS,  $t_R=4.89$  分,  $m/z$ : 467.05( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_4\text{Cl}$  として算出. HRMS(EI):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ]  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_4\text{Cl}$  として算出: 467.0536; 実測値: 467.0537.

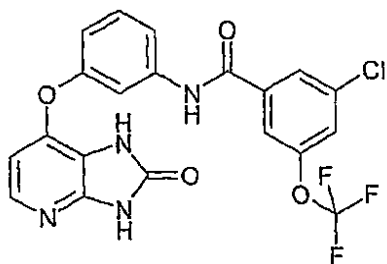
40

## 【 0 7 9 1 】

## 合成例 9 0

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - トリフルオロメトキシ - 5 - クロロ - ベンズアミド ( C J S 3 7 4 5 )

## 【化 1 6 4】



## 【 0 7 9 2】

10

方法Hを7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]-ピリジン-2(3H)-オンおよび3-トリフルオロメトキシ-5-クロロベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物(38mg、38.9%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.49(d, 1H, H<sub>py</sub>, 5, J=5.9 Hz), 6.93-6.96(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.44(t, 1H, H<sub>arom</sub>-5, J=8.0 Hz), 7.58(s, 1H, H<sub>arom</sub>-2), 7.63-7.65(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>py</sub>, 6, J=5.9 Hz), 7.82(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.86(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.08(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.6 Hz), 10.53(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>py</sub>, 7), 11.40(s, 1H, NH<sub>py</sub>, 9). LC-MS, t<sub>R</sub>=5.13分, m/z: 467.05(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>Clとして算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>Clとして算出: 465.0585; 実測値: 465.0583.

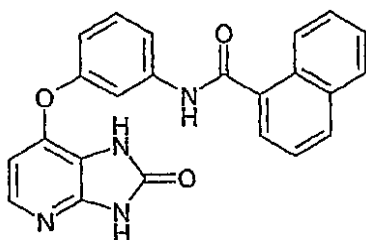
## 【 0 7 9 3】

20

## 合成例 9 1

N-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-1-ナフトイル-アミド(CJS3747)

## 【化 1 6 5】



30

## 【 0 7 9 4】

方法Hを7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]-ピリジン-2(3H)-オンおよび1-ナフトイルクロライドについて使用して、表記化合物(37mg、44.4%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.41(d, 1H, H<sub>py</sub>, 5, J=5.9 Hz), 6.52(d, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.90-6.92(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.05(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.43(t, 1H, H<sub>arom</sub>-5, J=8.4 Hz), 7.56-7.62(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.67(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.74-7.76(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>py</sub>, 6, J=5.9 Hz), 8.00-8.02(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.08(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.3 Hz), 8.15-8.18(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.68(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>py</sub>, 7), 11.39(s, 1H, NH<sub>py</sub>, 9). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.36分, m/z: 397.13(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 397.1301; 実測値: 397.1300.

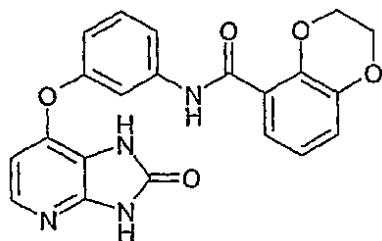
40

## 【 0 7 9 5】

## 合成例 9 2

N-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-5-(2,3-ジヒドロベンゾ[b]1,4-ジオキシノイル)アミド(CJS3748)

## 【化 1 6 6】



## 【 0 7 9 6】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 2 , 3 - ジヒドロベンゾ - [ b ] - 1 , 4 - ジオキシン - 5 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 2 1 m g 、 2 4 . 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 4.29(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=2.6 Hz), 4.35(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.47(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.88-6.89(m, 1H, H<sub>arom,1</sub>), 6.90-6.92(m, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 6.99-7.01(m, 1H, H<sub>arom,3</sub>), 7.10-7.12(m, 1H, H<sub>arom,4</sub>), 7.39(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8.2 Hz), 7.61(m, 1H, H<sub>arom,6</sub>), 7.80(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 10.21(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.18(s, 1H, NH<sub>Py7</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.17分, m/z: 405.12(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として算出: 405.1199; 実測値: 404.1203.

10

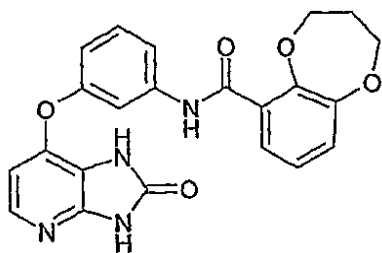
## 【 0 7 9 7】

20

## 合成例 9 3

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 6 - ( 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [ b ] [ 1 , 4 ] - ジオキセピノイル ) アミド ( C J S 3 7 4 9 )

## 【化 1 6 7】



30

## 【 0 7 9 8】

方法 H を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ - [ b ] [ 1 , 4 ] - ジオキセピン - 6 - カルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 2 6 m g 、 2 9 . 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 4.01(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.29(t, 2H, CH<sub>2</sub>, J=5.3 Hz), 4.35(t, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.48(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.86-6.88(m, 1H, H<sub>arom,1</sub>), 7.04(t, 1H, H<sub>arom,3</sub>, J=6.5 Hz), 7.09-7.11(m, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 7.16-7.18(m, 1H, H<sub>arom,4</sub>), 7.39(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8.2 Hz), 7.54-7.56(m, 1H, H<sub>arom,6</sub>), 7.61(m, 1H, H<sub>arom,7</sub>), 7.80(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 10.31(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.18(s, 1H, NH<sub>Py7</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.26分, m/z: 419.13(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>として算出: 419.1355; 実測値: 419.1353.

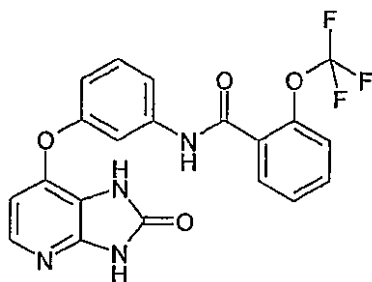
40

## 【 0 7 9 9】

## 合成例 9 4

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - トリフルオロ - メトキシ - ベンズアミド ( C J S 3 7 5 1 )

## 【化 1 6 8】



## 【 0 8 0 0】

10

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび2 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 (24 mg、22.2%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>py</sub>, 5, J=5.9 Hz), 6.88-6.90(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.48-7.71(m, 6H, H<sub>arom</sub>), 7.80(d, 1H, H<sub>py</sub>, 6, J=5.9 Hz), 10.59(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.18(s, 1H, NH<sub>py7</sub>), 11.38(s, 1H, NH<sub>py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.24分, m/z: 431.09(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>として算出: 431.0967; 実測値: 431.0966.

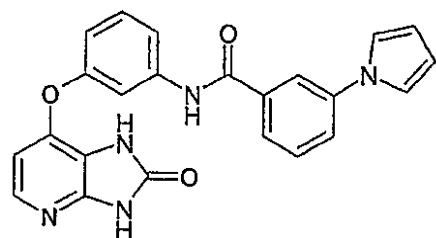
## 【 0 8 0 1】

## 合成例 9 5

20

N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 3 - N - ピロリル - ベンズアミド (C J S 3 7 5 2)

## 【化 1 6 9】



## 【 0 8 0 2】

30

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 (3H) - オンおよび3 - N - ピロリル - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 (24 mg、23.3%) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>py</sub>, 5, J=5.9 Hz), 6.91-6.93(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.42-7.46(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.60-7.65(m, 4H, H<sub>arom</sub>), 7.67-8.05(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>py</sub>, 6, J=5.9 Hz), 8.06(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.7 Hz), 10.41(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>py7</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.33分, m/z: 412.14(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として算出: 412.1410; 実測値: 412.1404.

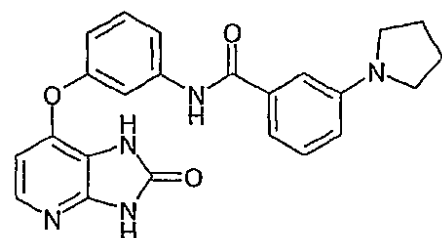
## 【 0 8 0 3】

40

## 合成例 9 6

N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 3 - N - ピロリジル - ベンズアミド (C J S 3 7 5 3)

## 【化 1 7 0】



50

## 【 0 8 0 4 】

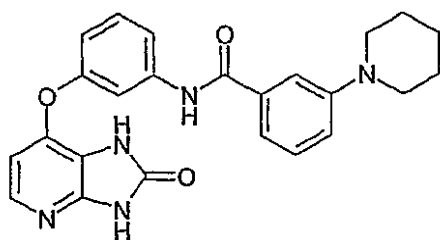
方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび3 - N - ピロリジル - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 2 2 m g 、 2 5 . 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.96-1.99(m, 4 H, CH<sub>2</sub>), 3.27-3.29(m, 4H, CH<sub>2</sub>), 6.48(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.71-6.73(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 6.87-6.89(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.06(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.12-7.14(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.28(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 7.40(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.5 Hz), 7.64(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.80(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.9 Hz), 10.20(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.18(s, 1H, NH<sub>py7</sub>), 11.37(s, 1H, NH<sub>py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=4.72分, m/z: 416.17(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として算出. HRMS (EI): m/z [M + H] C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として算出: 416.1723; 実測値: 416.1720.

10

## 【 0 8 0 5 】

## 合成例 9 7

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - N - ピペリジニル - ベンズアミド ( C J S 3 7 5 4 )  
【 化 1 7 1 】



20

## 【 0 8 0 6 】

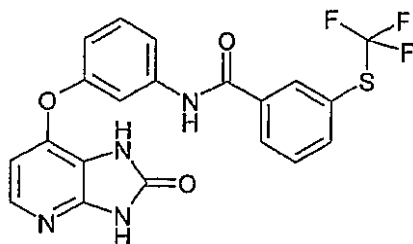
方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび3 - N - ピペリジニル - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 2 3 m g 、 2 5 . 5 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 1.61-1.63(m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.07-3.09(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.19-3.22(m, 4H, CH<sub>2</sub>), 6.48(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.87-6.90(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.12-7.14(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.28-7.33(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.39-7.44(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.64-7.66(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.80(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.9 Hz), 10.23(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>py7</sub>), 11.38(s, 1H, NH<sub>py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=3.84分, m/z: 430.18(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>として算出: 430.1884; 実測値: 430.1887.

30

## 【 0 8 0 7 】

## 合成例 9 8

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - トリフルオロメチルチオ - ベンズアミド ( C J S 3 7 5 6 )  
【 化 1 7 2 】



40

## 【 0 8 0 8 】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび3 - トリフルオロメチルチオ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 1 6 m g 、 1 7 . 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.49(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J= 5.9 Hz), 6.93(ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=0.6 Hz, J=2.4 Hz, J=8.2 Hz), 7.4

50



4(t, 1H,  $H_{arom}$ , J=8.2 Hz), 7.62(t, 1H,  $H_{arom}$ , J=2.1 Hz), 7.66(dd, 1H,  $H_{arom}$ , J=1.1 Hz, J=8.2 Hz), 7.71(t, 1H,  $H_{arom}$ , J=7.8 Hz), 7.81(d, 1H,  $H_{py,6}$ , J=5.9 Hz), 7.94(d, 1H,  $H_{arom}$ , J=7.8 Hz), 8.16(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 8.26(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 10.50(s, 1H,  $NH_{amide}$ ), 11.19(s, 1H,  $NH_{py7}$ ), 11.39(s, 1H,  $NH_{py9}$ ). LC-MS,  $t_R$ =4.87分,  $m/z$ : 447.07(M+H)<sup>+</sup>,  $C_{20}H_{14}N_4O_3SF_3$ として算出. HRMS(EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{20}H_{14}N_4O_3SF_3$ として算出: 447.0739; 実測値: 447.0743.

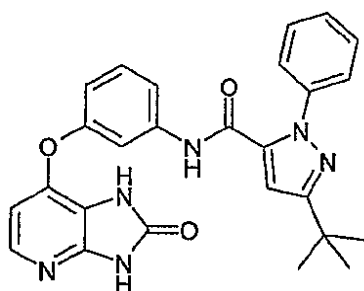
【0809】

#### 合成例 99

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 5 - ( 1 - N - フェニル - 3 - tert - ブチル ) - ピラゾリル - アミド ( C J S 3 7 5 7 )

10

【化173】



20

【0810】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび5 - ( 1 - N - フェニル - 3 - tert ブチル ) - ピラゾリルカルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 19 mg、19.3% ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ): 1.16(s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>), 6.47(d, 1H,  $H_{py,5}$ , J=5.9 Hz), 6.75(s, 1H,  $H_{pyrazol}$ ), 6.84(dd, 1H,  $H_{arom}$ , J=2.0 Hz, J=8.2 Hz), 7.36(t, 1H,  $H_{arom}$ , J=8.2 Hz), 7.50-7.57(m, 5H,  $H_{arom}$ ), 7.67(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.70-7.72(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.78(d, 1H,  $H_{py,6}$ , J=5.9 Hz), 10.18(s, 1H,  $NH_{amide}$ ), 11.16(s, 1H,  $NH_{py7}$ ), 11.37(s, 1H,  $NH_{py9}$ ). LC-MS,  $t_R$ =7.80分,  $m/z$ : 469.19(M+H)<sup>+</sup>,  $C_{26}H_{25}N_6O_3$ として算出.

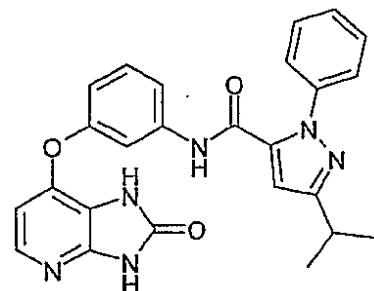
【0811】

30

#### 合成例 100

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 5 - ( 1 - N - フェニル - 3 - イソプロピル ) - ピラゾリル - アミド ( C J S 3 7 5 8 )

【化174】



40

【0812】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび5 - ( 1 - N - フェニル - 3 - イソプロピル ) - ピラゾリルカルボニルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 11 mg、11.5% ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ): 1.14(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.99(t, 1H, CH), 6.48(d, 1H,  $H_{py,5}$ , J=5.9 Hz), 6.81(s, 1H,  $H_{pyrazol}$ ), 6.84-6.87(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.38(t, 1H,  $H_{arom}$ , J=8.2 Hz), 7.54-7.60(m, 5H,  $H_{arom}$ ), 7.68(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.70-7.72(m, 1

50

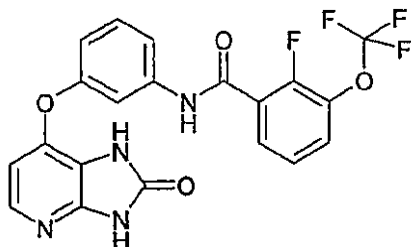
H,  $H_{arom}$ ), 7.81(d, 1H,  $H_{py,6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 10.18(s, 1H,  $NH_{amide}$ ), 11.17(s, 1H,  $NH_{py,7}$ ), 11.37(s, 1H,  $NH_{py,9}$ ). LC-MS,  $t_R=4.91$ 分,  $m/z$ : 455.18( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{25}H_{23}N_6O_3$ として算出. HRMS(EI):  $m/z$  [ $M+H$ ]  $C_{25}H_{23}N_6O_3$ として算出: 455.18.32; 実測値: 455.1832.

【0813】

#### 合成例 101

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド ( C J S 3 7 5 9 )

【化175】



10

【0814】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 11 mg、11.7% ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 6.50(d, 1H,  $H_{py,5}$ ,  $J=5.9$  Hz), 6.91-6.94(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.43-7.46(m, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.53-7.55(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.70-7.74(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.81(d, 1H,  $H_{py,6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 10.70(s, 1H,  $NH_{amide}$ ), 11.18(s, 1H,  $NH_{py,7}$ ), 11.39(s, 1H,  $NH_{py,9}$ ). LC-MS,  $t_R=4.62$ 分,  $m/z$ : 449.08( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{20}H_{13}N_4O_4F_4$ として算出. HRMS(EI):  $m/z$  [ $M+H$ ]  $C_{20}H_{13}N_4O_4F_4$ として算出: 449.0873; 実測値: 449.0879.

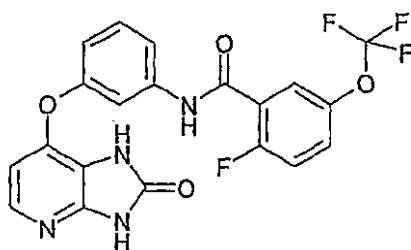
20

【0815】

#### 合成例 102

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド ( C J S 3 7 6 0 )

【化176】



30

【0816】

方法Hを7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 11 mg、11.7% ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 6.50(d, 1H,  $H_{py,5}$ ,  $J=5.9$  Hz), 6.91-6.94(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.41-7.44(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.50-7.53(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 7.67-7.69(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.81(d, 1H,  $H_{py,6}$ ,  $J=5.9$  Hz), 10.65(s, 1H,  $NH_{amide}$ ), 11.18(s, 1H,  $NH_{py,7}$ ), 11.39(s, 1H,  $NH_{py,9}$ ). LC-MS,  $t_R=4.65$ 分,  $m/z$ : 449.08( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $C_{20}H_{13}N_4O_4F_4$ として算出. HRMS(EI):  $m/z$  [ $M+H$ ]  $C_{20}H_{13}N_4O_4F_4$ として算出: 449.0873; 実測値: 449.0873.

40

【0817】

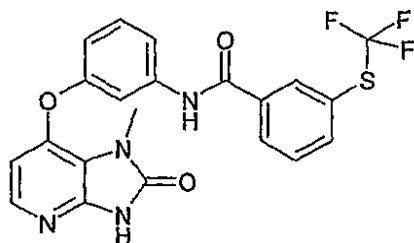
#### 合成例 103

N - ( 3 - ( 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ]

50

]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 3 - トリフルオロメチルチオ - ベンズアミド  
(C J S 3 7 6 7)

【化 1 7 7】



10

【 0 8 1 8 】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 1 - メチル - 2 (3H) - オンおよび3 - トリフルオロメチルチオ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 (21 mg、25.4%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO -d<sub>6</sub>): 3.42(s, 1H, CH<sub>3</sub>N), 6.57(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.49(ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=0.9 Hz, J=2.4 Hz, J=8.7 Hz), 7.45(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.4 Hz), 7.63-7.65(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.71(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz), 7.86(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 7.94(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 8.16(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.3 Hz), 8.26(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.51(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.66(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=5.16分, m/z: 460.08(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Sとして算出.

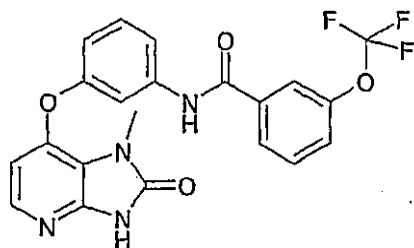
20

【 0 8 1 9 】

合成例 1 0 4

N - (3 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル) - 3 - トリフルオロメトキシ - ベンズアミド (C J S 3 7 6 8)

【化 1 7 8】



30

【 0 8 2 0 】

方法Hを7 - (3 - アミノフェノキシ) - 1H - イミダゾ[4, 5 - b] - ピリジン - 1 - メチル - 2 (3H) - オンおよび3 - トリフルオロメトキシ - ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 (32 mg、40.0%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO -d<sub>6</sub>): 3.41(s, 1H, CH<sub>3</sub>N), 6.57(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.49(ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=0.8 Hz, J=2.3 Hz, J=8.2 Hz), 7.44(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.4 Hz), 7.58-7.61(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.68(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.85(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 7.88(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.99(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz), 10.47(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.66(s, 1H, NH<sub>Py9</sub>). LC-MS, t<sub>R</sub>=5.16分, m/z: 445.11(M+H)<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>として算出. HRMS(EI): m/z [M+H] C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>として算出: 445.1124; 実測値: 445.1135.

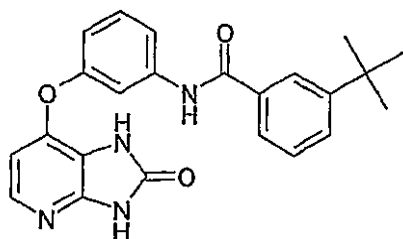
40

【 0 8 2 1 】

合成例 1 0 5

3 - tert - ブチル - N - (3 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ)フェニル)ベンズアミド (C J S 3 9 0 2)

## 【化 1 7 9】



## 【 0 8 2 2 】

方法Hを7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンおよび3-tert-ブチルベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を明ピンク色固体(90mg、54%)として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.32(s, 9H, tBu), 6.49(d, 1H, H<sub>py</sub>,<sub>5</sub>, J=5.9 Hz), 6.91(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=6.7 Hz), 7.41-7.46(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.62-7.66(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.75(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.6 Hz), 7.81(d, 1H, H<sub>py</sub>,<sub>6</sub>, J=5.9 Hz), 7.89(s, 1H, H<sub>arom</sub>, ), 10.35(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.26(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.44(s, 1H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 30.98(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 34.55(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 106.41, 110.83, 113.60, 114.40, 116.31, 124.30, 124.78, 128.09, 128.67, 130.11, 134.42, 140.84, 141.31, 144.67, 147.06, 150.90, 154.17, 154.58, 166.06. HRMS(EI): m/z [M+H] C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 403.1765; 実測値: 403.1762.

10

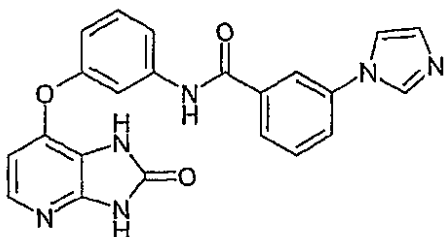
## 【 0 8 2 3 】

20

## 合成例 1 0 6

3-(1H-イミダゾール-1-イル)-N-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)ベンズアミド(CJS3900)

## 【化 1 8 0】



30

## 【 0 8 2 4 】

方法H2: 7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン(100mg、0.413mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(71μL、0.413mmol)を無水DMF(3.3mL)中で混合した。次に、この溶液を、DMF(7.5mL)中の3-(1H-イミダゾール-1-イル)安息香酸(71mg、0.375mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(64mg、0.413mmol)およびジイソプロピルカルボジイミド(65μL、0.413mmol)の混合物に、攪拌しながら添加した。この混合物を60時間攪拌し、溶媒を真空除去した。取得した残渣をクロマトグラフィー(溶出: EtOAc/EtOH 1/0から95/5まで)にかけて、表記化合物を白色固体(21mg、14%)として取得した。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.50(d, 1H, H<sub>py</sub>,<sub>5</sub>, J=5.9 Hz), 6.93(ddd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.1 Hz, J=2.4 Hz, J=0.7 Hz), 7.15(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.45(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.2 Hz), 7.63-7.67(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.81-7.84(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.87-7.90(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.15(s, 1H, H<sub>arom</sub>, ), 8.34(s, 1H, H<sub>arom</sub>, ), 10.43(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.20(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>urea</sub>). HRMS(EI): m/z [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として算出: 413.1357, 実測値: 413.1357.

40

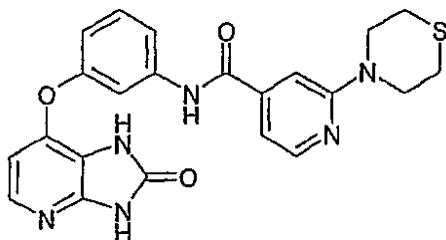
## 【 0 8 2 5 】

## 合成例 1 0 7

50

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 2 - チオモルホリノイソニコチンアミド ( C J S 3 9 0 1 )

【化 1 8 1】



10

【 0 8 2 6 】

方法 H 2 を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 2 - チオモルホリノイソニコチン酸について使用して、表記化合物を明ピンク色固体 ( 9 3 m g 、 5 0 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 2.62 (d, 4H, H<sub>Thiomorph</sub>, J=7.2 Hz), 3.96(d, 4H, H<sub>Thiomorph</sub>, J=7.2 Hz), 6.49(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.93(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz , J=1.8 Hz), 7.01(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.1 Hz), 7.19(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.43(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.2 Hz), 7.60- 7.64(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.81(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 8.25(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.1 Hz), 10.39(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.19(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 25.18(C<sub>Thiomorph</sub>), 47.14(C<sub>Thiomorph</sub>), 105.01, 106.50, 110.05, 110.75, 113.67, 114.63, 116.26, 130.08, 140.24, 141.28, 143.63, 144.42, 147.04, 148.30, 154.08, 154.64, 158.13, 164.81. HRMS(EI): m/z [M+H] C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sとして算出: 449.1390, 実測値: 449.1396.

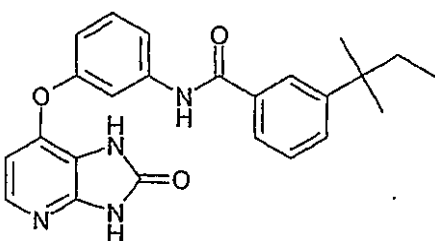
20

【 0 8 2 7 】

合成例 1 0 8

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - t e r t - ペンチルベンズアミド ( C J S 3 9 0 3 )

【化 1 8 2】



30

【 0 8 2 8 】

方法 H 2 を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 - t e r t - ペンチル安息香酸について使用して、表記化合物を明ピンク色固体 ( 5 4 m g 、 3 1 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 0.63(t, 3H, CH<sub>3</sub>Et, J=7.4 Hz), 1.29(s, 6H, CH<sub>3</sub>Me), 1.66(q, 2H, CH<sub>2</sub>Et, J=7.4 Hz), 6.49(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.9 Hz), 6.90(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.4 Hz , J=1.7 Hz), 7.41-7.47(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.56(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz), 7.65-7.66(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.75(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.7 Hz), 7.81(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.9 Hz), 7.84(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 10.30(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.21(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.89(CH<sub>3</sub>Et), 28.03(CH<sub>3</sub>), 35.90(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Et), 37.66(CH<sub>2</sub>Et), 106.38, 110.81, 113.58, 114.28, 116.27, 124.61, 124.89, 127.91, 129.16, 129.98, 134.30, 140.76, 141.22, 144.57, 147.02, 149.24, 154.09, 154.56, 165.97. HRMS(EI): m/z [M+H] C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>として算出: 417.1921, 実測値: 417.1923.

40

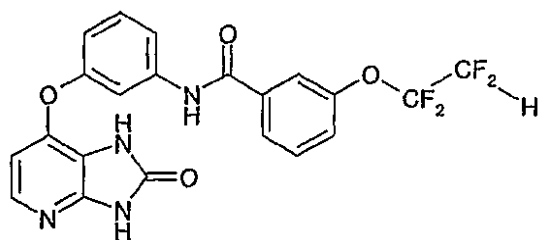
【 0 8 2 9 】

50

## 合成例 109

N - ( 3 - ( 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ ) ベンズアミド ( C J S 3 9 0 4 )

【化 1 8 3】



10

【 0 8 3 0 】

方法 H 2 を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 - ( 1 , 1 , 2 , 2 - テトラフルオロエトキシ ) 安息香酸について使用して、表記化合物を明ピンク色固体 ( 6 9 m g 、 3 6 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 6.49(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.8 Hz), 6.86(t, 1H, CF<sub>2</sub>H, J=51.7 Hz), 6.94(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.2 Hz), 7.44(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.2 Hz), 7.54(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.6 Hz), 7.62-7.67(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.80-7.82(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.95(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz) 10.49(s, 1H, NH<sub>amide</sub>), 11.25(s, 1H, NH<sub>urea</sub>), 11.44(s, 1H, NH<sub>urea</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 105.81(CF<sub>2</sub>), 106.61, 107.79(CF<sub>2</sub>) 110.90, 113.78, 114.68, 116.38, 120.76, 124.77, 126.26, 130.20, 130.40, 136.62, 140.51, 141.35, 144.60, 147.17, 148.04, 154.22, 154.75, 164.17. HRMS(EI) : m/z [M + H] C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>として算出 : 463.1024, 実測値 : 463.1022.

20

【 0 8 3 1 】

( X I V ) アミドの合成

【 0 8 3 2 】

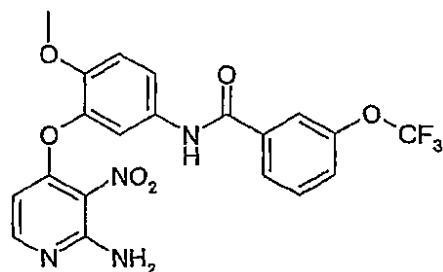
2 . 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン中間体からのアミド ( スキーム 5 による )

【 0 8 3 3 】

## 合成例 110

N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メトキシフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

【化 1 8 4】



40

【 0 8 3 4 】

方法 H を 4 - ( 5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 4 3 8 m g 、 1 . 6 m m o l ) について使用して、表記化合物を黄色油状物 ( 3 4 8 m g 、 4 7 % ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 3.76(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.89(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.7 Hz), 7.12(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.24(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=9.6 Hz), 7.59(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.2 Hz), 7.66-7.69(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 7.89(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.96(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.7 Hz), 7.99(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz), 10.39(bs, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 56.0, 99.5, 113.7, 114.7, 119.1, 120.0, 121.0, 121.2, 123.9, 126.6, 130.6, 132.5, 136.7, 140.4, 147.2, 148.2, 152.9, 153.6, 158.7, 163.5. LC-M

50

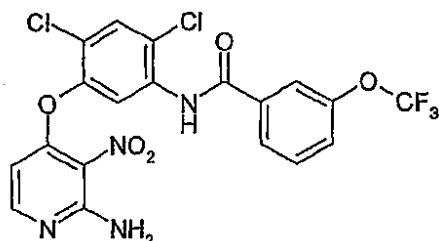
S(m/z): 465(M+H, 100).

【 0 8 3 5 】

合成例 1 1 1

N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

【 化 1 8 5 】



10

【 0 8 3 6 】

方法 H を 4 - ( 5 - アミノ - 2 , 4 - ジクロロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 1 g、3.2 mmol ) について使用して、表記化合物を黄色固体 ( 636 mg、40% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ): 6.02(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.1 Hz), 6.90(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.5 Hz), 7.70(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 8.01(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.56(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=5.5 Hz), 10.40(s, 1H, NH<sub>2</sub>), 10.46(bs, 1H, NH<sub>2</sub>), 11.70(bs, 1H, H<sub>amide</sub>) . <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ): 99.9, 109.0, 118.9, 120.2, 120.5, 121.4, 123.3, 124.5, 125.2, 126.8, 130.6, 130.8, 135.5, 145.1, 146.8, 147.4, 152.0, 153.9, 157.4, 163.9. LC-MS(m/z): 503(M, 100).

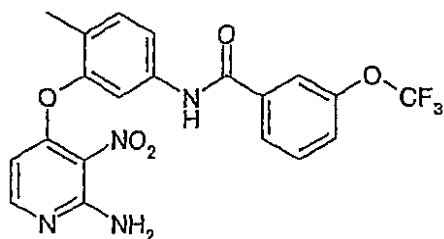
20

【 0 8 3 7 】

合成例 1 1 2

N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

【 化 1 8 6 】



30

【 0 8 3 8 】

方法 H を 4 - ( 5 - アミノ - 2 - メチルフェノキシ ) - 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン ( 990 mg、3.8 mmol ) について使用して、表記化合物を黄色固体 ( 995 mg、58% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ): 2.22(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.18(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.5 Hz), 7.24(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.2 Hz), 7.35(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.51(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.6 Hz), 7.80(m, 3H, H<sub>arom</sub>), 8.02(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.20(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=4.6 Hz), 8.86(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 11.05(s, 1H, NH<sub>amide</sub>) . <sup>13</sup>C-NMR ( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub> ): 15.3, 99.9, 115.7, 118.8, 120.3, 120.8, 121.7, 124.3, 126.7, 128.8, 129.7, 130.6, 131.4, 131.8, 135.2, 148.3, 149.1, 151.4, 152.1, 162.6. LC-MS(m/z): 448(M, 100)

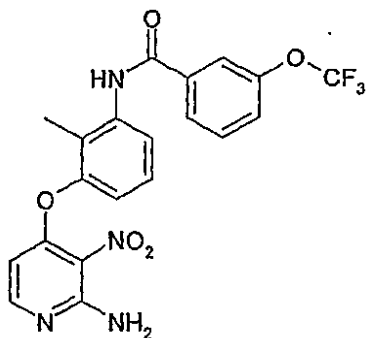
40

【 0 8 3 9 】

合成例 1 1 3

N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【化 1 8 7】



10

## 【 0 8 4 0】

方法Hを4-(3-アミノ-2-メチルフェノキシ)-2-アミノ-3-ニトロピリジン(500mg、1.9mmol)について使用して、表記化合物を黄色固体(452mg、53%)として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.04(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.82(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 7.11(dd, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.4 Hz, J=6.8 Hz), 7.19(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.36(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 7.61(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.69(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 7.93(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.01(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.6 Hz), 8.04(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.7 Hz), 10.26(s, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.8, 118.8, 118.9, 120.0, 121.1, 124.0, 124.5, 126.5, 126.6, 126.8, 130.5, 136.2, 138.0, 148.2, 151.2, 153.1, 153.7, 158.4, 163.7. LC-MS(m/z): 449(M+H, 100).

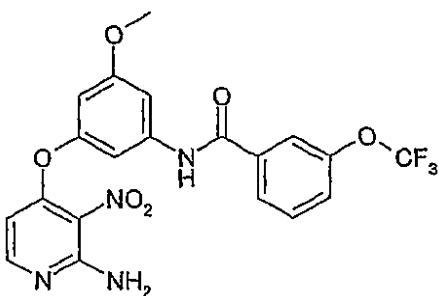
20

## 【 0 8 4 1】

## 合成例 1 1 4

N-(3-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)-5-メトキシフェニル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド

## 【化 1 8 8】



30

## 【 0 8 4 2】

方法Hを4-(3-アミノ-5-メトキシフェノキシ)-2-アミノ-3-ニトロピリジン(319mg、1.1mmol)について使用して、表記化合物を黄色固体(327mg、53%)として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 3.78(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.14(d, 1H, H<sub>Py,5</sub>, J=5.6 Hz), 6.60(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2.2 Hz), 7.18(bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.27(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.8 Hz), 7.39(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.9 Hz), 7.68(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.9 Hz), 7.61(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.89(s, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.99(m, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.8 Hz), 8.05(d, 1H, H<sub>Py,6</sub>, J=5.6 Hz), 10.46(bs, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 55.4, 101.1, 101.7, 103.2, 103.9, 120.1, 122.0, 124.1, 126.7, 128.2, 130.5, 136.6, 140.9, 148.2, 153.1, 153.7, 154.4, 158.2, 160.6, 163.9. LC-MS(m/z): 465(M+H, 100).

40

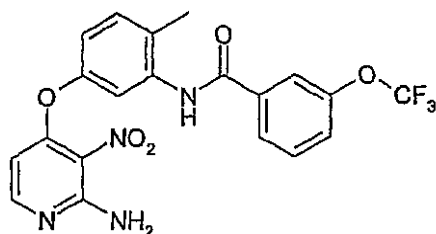
## 【 0 8 4 3】

## 合成例 1 1 5

N-(5-(2-アミノ-3-ニトロピリジン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド



## 【化 1 8 9】



## 【 0 8 4 4】

方法 H を 4 - ( 3 - アミノ - 4 - メチルフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン ( 5 0 0 m g 、 1 . 9 m m o l ) について使用して、表記化合物を暗色固体 ( 7 8 1 m g 、 9 2 % ) として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.01 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.6$  Hz), 7.04 (dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=8.3$  Hz および  $J=2.6$  Hz), 7.16 (s, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.28 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=2.4$  Hz), 7.38 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=8.4$  Hz), 7.62 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.68 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.91 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.02 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J=5.7$  Hz), 10.12 (s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( , ppm,  $\text{DMSO-d}_6$  ) : 17.2, 100.5, 117.8, 118.0, 120.0, 120.9, 121.8, 124.0, 126.7, 128.1, 130.6, 131.6, 136.4, 137.3, 148.2, 150.9, 153.0, 153.7, 158.6, 163.7. LC-MS (m/z) : 449 (M, 100).

10

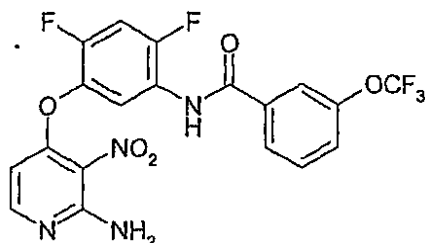
## 【 0 8 4 5】

## 合成例 1 1 6

N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

20

## 【化 1 9 0】



30

## 【 0 8 4 6】

方法 H を 4 - ( 5 - アミノ - 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミン および 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライド について使用して、表記化合物を黄色固体 ( 0 . 3 3 g 、 8 8 % ) として得た。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO) : 6.09 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.26 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.7 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.90 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom},2}$ ), 8.0 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 8.06 (d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ ,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 10.4 (bs, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (DMSO) : -56.78 (s, 1F,  $\text{CF}_3$ ), -118.54 (s, 1F, aromF), -129.58 (s, 1F, aromF).

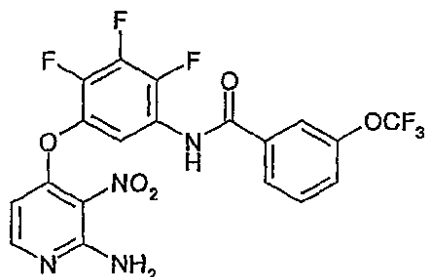
## 【 0 8 4 7】

## 合成例 1 1 7

N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

40

## 【化 1 9 1】



50

## 【 0 8 4 8 】

方法Hを4 - ( 5 - アミノ - 2 , 3 , 4 - トリフルオロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミンおよび3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物 ( 1 4 0 m g 、 5 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 6.26(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.5Hz), 7.35(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.55(t, 1H, H<sub>arom,6</sub>, J=6.5 Hz), 7.66(d, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.71(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8.0 Hz), 7.91(s, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 8.00(d, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.08(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.5Hz), 10.63(s, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>19</sup>F NMR (DMSO): -56.28(s, 3F, CF<sub>3</sub>), -141.42(d, 1F, aromF, J=21.5Hz), -152.31(d, 1F, aromF, J=21.5Hz), -156.04(t, 1F, F3, J=21.5Hz).

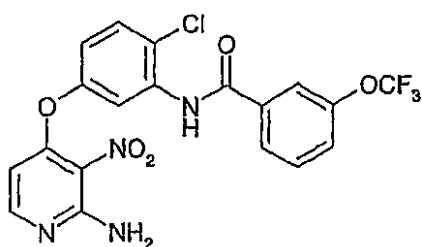
## 【 0 8 4 9 】

10

## 合成例 1 1 8

N - ( 5 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 2 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【 化 1 9 2 】



20

## 【 0 8 5 0 】

方法Hを4 - ( 3 - アミノ - 4 - クロロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミンおよび3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 0 . 1 5 3 g 、 3 3 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 6.11(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.5 Hz), 7.18(dd, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=3+9 Hz), 7.23(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.53(d, 1H, H<sub>arom,2</sub>, J=3 Hz), 7.63(dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 7.66(d, 1H, H<sub>arom,6</sub>, J=9 Hz), 7.70(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8 Hz), 7.91(s, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 8.02(dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 8.07(d, 1H, H<sub>py,6</sub>, J=5.5 Hz), 10.63(s, 1H, NH<sub>amide</sub>). <sup>19</sup>F NMR (DMSO): -56.37(s, 3F, CF<sub>3</sub>).

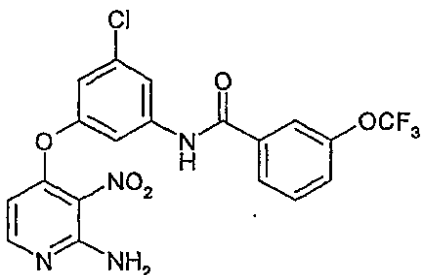
30

## 【 0 8 5 1 】

## 合成例 1 1 9

N - ( 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) - 5 - クロロフェニル ) - 3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンズアミド

## 【 化 1 9 3 】



40

## 【 0 8 5 2 】

方法Hを4 - ( 3 - アミノ - 5 - クロロフェノキシ ) - 3 - ニトロピリジン - 2 - アミンおよび3 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゾイルクロライドについて使用して、表記化合物を黄色固体 ( 0 . 1 5 5 g 、 7 4 % ) として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO): 6.21(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=5.5 Hz), 7.13(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2 Hz), 7.25(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.58(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2 Hz), 7.63(dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 7.70(t, 1H, H<sub>arom,5</sub>, J=8 Hz), 7.86(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=2 Hz), 7.89(s, 1H, H<sub>arom,2</sub>), 8.02(dt, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1+8 Hz), 8.09(

50

d, 1H,  $H_{py,6}$ ,  $J=5.5$  Hz), 10.6(s, 1H,  $NH_{amide}$ ).  $^{19}F$  NMR (DMSO): -56.77(s, 3F,  $CF_3$ ). MS  $m/z$  469/71( $M^++1$ ).

【0853】

(XV) ピリドイミダゾロン中間体からのスルホンアミドの合成 (スキーム3による)

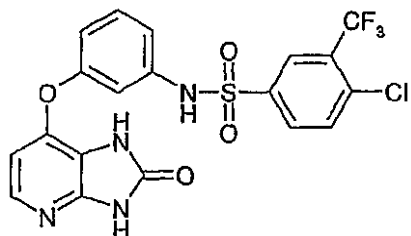
【0854】

#### 合成例120

4-クロロ-N-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (CJS3684)

【化194】

10



【0855】

方法K: 7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン (30 mg, 0.13 mmol) を、無水ピリジン (3 mL) に懸濁させ、ピリジン (2 mL) 中の 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)-ベンゼン-1-スルホニルクロライド (44.4 mg, 0.16 mmol) を添加した。生成した溶液を室温で 20 時間攪拌し、その後溶媒を真空除去した。取得した残渣をアセトン (4 mL) に溶解させ、水を添加して、固体を沈殿させた。この固体を回収し、水 (2 x 2 mL) および  $Et_2O$  (2 x 2 mL) で洗浄し、乾燥して、表記化合物を灰白色固体 (38 mg, 60%) として得た。 $^1H$ -NMR (ppm, DMSO- $d_6$ ): 6.23(d, 1H,  $H_{py,5}$ ,  $J=5.78$  Hz), 6.76-6.98(m, 3H,  $H_{arom}$ ), 7.35(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.73(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.94-7.96(m, 2H,  $H_{arom}$ ), 8.05(d, 1H,  $H_{py,6}$ ,  $J=5.78$  Hz), 10.62(s, 1H,  $NHSO_2$ ), 11.13(s, 1H,  $NH_{py3}$ ), 11.40(s, 1H,  $NH_{py2}$ ).  $^{13}C$ -NMR (ppm, DMSO- $d_6$ ): 106.31, 111.11, 113.80, 115.61, 116.73, 121.97, 125.78, 131.10, 132.18, 132.33, 133.22, 135.76, 138.47, 138.57, 141.13, 144.01, 147.23, 154.15, 155.11. HRMS(EI):  $m/z$  [ $M + H$ ]  $C_{19}H_{13}ClF_3N_4O_4S$  として算出: 485.0298; 実測値: 485.0297.

20

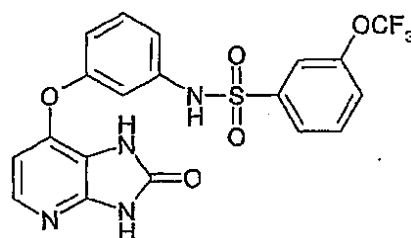
30

【0856】

#### 合成例121

N-(3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド (CJS3691)

【化195】



40

【0857】

方法Kを7-(3-アミノフェノキシ)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オンおよび3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホニルクロライドについて使用して、表記化合物を灰白色固体 (51 mg, 84%) として得た。 $^1H$ -NMR (ppm, DMSO- $d_6$ ): 6.20(br s, 1H,  $H_{py,5}$ ), 6.78(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 6.86(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J$

50

=7.5 Hz), 6.98(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=7.4$  Hz), 7.31-7.35(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.64-7.86(m, 5H,  $H_{arom}$ ), 10.57(s, 1H,  $NHSO_2$ ), 11.13(s, 1H,  $NH_{Py3}$ ), 11.39(s, 1H,  $NH_{Py2}$ ).  $^{13}C$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 106.18, 110.92, 113.71, 115.35, 116.48, 118.88, 121.88, 125.77, 125.83, 130.96, 131.93, 138.77, 141.03, 141.15, 144.12, 147.19, 148.23, 154.15, 154.99. HRMS(EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{19}H_{14}F_3N_4O_5S$ として算出: 467.0637; 実測値: 467.0644.

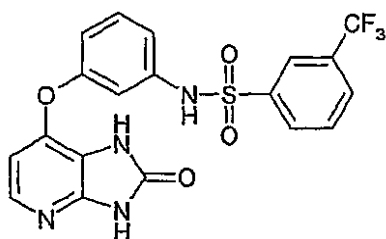
【 0 8 5 8 】

合成例 1 2 2

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホンアミド ( C J S 3 6 9 2 )

10

【 化 1 9 6 】



【 0 8 5 9 】

20

方法 K を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよび 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼンスルホニルクロライドについて使用して、表記化合物を灰白色固体 ( 4 2 m g 、 7 2 % ) として得た。  $^1H$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 6.19(d, 1H,  $H_{Py,5}$ ,  $J=5.5$  Hz), 6.78(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 6.86(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=8.0$  Hz), 6.98(d, 1H,  $H_{arom}$ ,  $J=7.5$  Hz), 7.31-7.35(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.74(d, 1H,  $H_{Py,6}$ ,  $J=5.5$  Hz), 7.82-7.85(m, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.96-8.06(m, 4H,  $H_{arom}$ ), 10.57(s, 1H,  $NHSO_2$ ), 11.13(s, 1H,  $NH_{Py3}$ ), 11.39(s, 1H,  $NH_{Py2}$ ).  $^{13}C$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 106.21, 110.98, 113.74, 115.45, 116.59, 123.09, 123.24, 129.88, 130.68, 131.02, 131.08, 138.71, 138.72, 140.20, 141.16, 144.09, 147.21, 154.15, 155.04. HRMS(EI):  $m/z$  [M + H]  $C_{19}H_{14}F_3N_4O_4S$ として算出: 451.0688; 実測値: 451.0687.

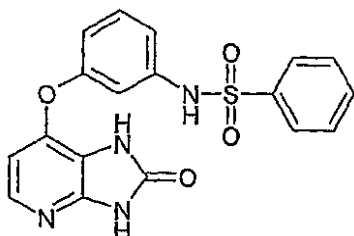
30

【 0 8 6 0 】

合成例 1 2 3

N - ( 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) ベンゼンスルホンアミド ( C J S 3 6 9 3 )

【 化 1 9 7 】



40

【 0 8 6 1 】

方法 K を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよびベンゼンスルホニルクロライドについて使用して、表記化合物を茶色固体 ( 2 5 m g 、 5 0 % ) として得た。  $^1H$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): ): 6.21(s, 1H,  $H_{Py,5}$ ), 6.77(s, 2H,  $H_{arom}$ ), 6.95(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.29(s, 1H,  $H_{arom}$ ), 7.53-7.86(m, 6H,  $H_{arom}$ ), 10.44(s, 1H,  $NHSO_2$ ), 11.12(s, 1H,  $NH_{Py3}$ ), 11.39(s, 1H,  $NH_{Py2}$ ).  $^{13}C$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$ ): 106.39, 110.14, 113.74, 114.64, 115.83, 126.61, 129.33, 130.82, 133.09, 139.13, 139.36, 141.25, 144.12, 147.16, 154.15, 154.97. HRMS(EI):

50

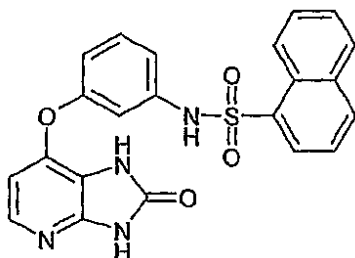
m/z [M + H] C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sとして算出: 383.0814; 実測値: 383.0815.

【0862】

合成例 124

N - ( 3 - ( 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) フェニル ) ナフタレン - 1 - スルホンアミド ( C J S 3 6 9 4 )

【化198】



10

【0863】

方法 K を 7 - ( 3 - アミノフェノキシ ) - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 2 ( 3 H ) - オンおよびナフタレン - 1 - スルホニルクロライドについて使用して、表記化合物を茶色固体 ( 32 mg、57% ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.09(d, 1H, H<sub>py,5</sub>, J=6.0 Hz), 6.68(m, 2H, H<sub>arom</sub>), 6.87(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.5 Hz), 7.20(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.60(ps t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.5 Hz), 7.65-7.73(m, 3H, H<sub>arom</sub> + P<sub>py,6</sub>), 8.08(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 8.12(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=7.5 Hz), 8.23(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.5 Hz), 8.67(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.5 Hz), 10.83(s, 1H, NHSO<sub>2</sub>), 11.08(s, 1H, NH<sub>py3</sub>), 11.39(s, 1H, NH<sub>py2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR( , ppm, DMSO-d<sub>6</sub>): 106.48, 108.98, 113.81, 114.02, 114.77, 124.06, 124.40, 127.03, 127.33, 128.21, 129.13, 129.97, 130.73, 133.74, 133.92, 134.60, 139.14, 141.21, 143.88, 147.15, 154.13, 155.01. HRMS(EI): m/z [M + H] C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Sとして算出: 433.0971; 実測値: 433.0969.

20

【0864】

(XVI) リバースアミドリンカーを持つ化合物の合成

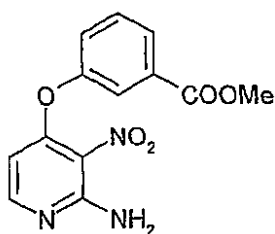
【0865】

合成例 125

3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) 安息香酸メチル

30

【化199】



【0866】

方法 A を 3 - ヒドロキシ安息香酸メチルについて使用して、表記化合物 ( 760 mg、53% ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 3.86(s, 3H, Me), 6.04(d, 1H, H<sub>pyr</sub>, J=6.0 Hz), 7.23(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.52(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.63-7.66(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.88(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 8.04(d, 1H, H<sub>pyr</sub>); LC-MS m/z: 290 [M<sup>+</sup>+H], 100.

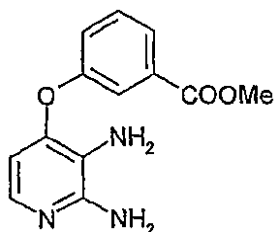
40

【0867】

合成例 126

3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) 安息香酸メチル

## 【化 2 0 0】



## 【 0 8 6 8】

方法 D を 3 - ( 2 - アミノ - 3 - ニトロピリジン - 4 - イルオキシ ) 安息香酸メチルについて使用して、表記化合物 ( 6 8 0 m g 、 1 0 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 3.83(s, 3H, Me), 4.54(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.68(s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.12(d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=6.0 Hz), 7.27-7.32(m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.43(d, 1H, H<sub>arom</sub>, J=1.5 Hz), 7.52(t, 1H, H<sub>arom</sub>, J=8.0 Hz), 7.69(d, 1H, H<sub>Py</sub>); LC-MS m/z: 260 [M<sup>+</sup>+H], 100.

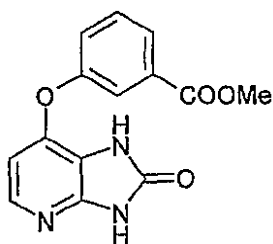
10

## 【 0 8 6 9】

## 合成例 1 2 7

3 - ( 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) 安息香酸メチル

## 【化 2 0 1】



20

## 【 0 8 7 0】

方法 E を 3 - ( 2 , 3 - ジアミノピリジン - 4 - イルオキシ ) 安息香酸メチルについて使用して、表記化合物 ( 5 2 m g 、 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 3.85(s, 3H, Me), 6.51(d, 1H, H<sub>Py</sub>, J=5.9 Hz), 7.42-7.46(m, 1H, H<sub>arom, Ph</sub>), 7.57-7.62(m, 2H, H<sub>arom, Ph</sub>), 7.81(d, 2H, H<sub>arom+Py</sub>), 11.19(s, NH, NH<sub>Py</sub>), 11.41(s, NH, NH<sub>Py</sub>). LC-MS m/z: 286 [M<sup>+</sup>+H], 100.

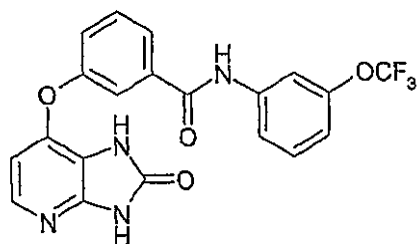
30

## 【 0 8 7 1】

## 合成例 1 2 8

3 - ( 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) - N - ( 3 - ( トリフルオロメトキシ ) フェニル ) ベンズアミド ( C J S 3 2 5 6 )

## 【化 2 0 2】



40

## 【 0 8 7 2】

方法 L : 3 - ( トリフルオロメトキシ ) アニリン ( 4 0 μ L 、 0 . 3 m m o l ) を無水 THF に溶解させ、 0 に冷却し、 NaHMD S ( 0 . 3 m L 、 THF 中 1 M 溶液、 0 . 3 m m o l ) を添加した。 3 - ( 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) 安息香酸メチル ( 3 0 m g 、 0 . 1 m m o l ) を添

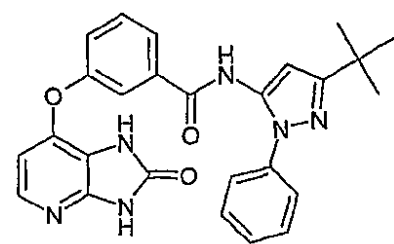
50

加し、反応混合物を室温で3時間撹拌した。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液、および 1 M  $\text{HCl}$  で反応を停止させた。溶媒を蒸発させ、残渣を水およびジエチルエーテルで洗浄した。沈殿物をろ過によって回収して、表記化合物を灰白色固体 (7 mg、16%) として得た。 $^1\text{H}$ -NMR(DMSO), (ppm), J(Hz): 6.49(d, 1H,  $\text{H}_{\text{pyr},5}$ , J=5.9 Hz), 7.10(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=7.0 Hz), 7.39(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$ , J=8.0 Hz), 7.48(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$ , J=8.0 Hz), 7.62(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$ , J=8.0 Hz), 7.74(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.82(d, 2H,  $\text{H}_{\text{arom+Py},6}$ ), 7.48(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom,Ph}}$ , J=8.0 Hz), 7.91(s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 10.52(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 11.24(s, NH,  $\text{NH}_{\text{py}}$ ), 11.44(s, NH,  $\text{NH}_{\text{py}}$ ). LC-MS m/z: 431 [ $\text{M}^+\text{H}$ ], 100.

【0873】

#### 合成例 129

N - ( 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) ベンズアミド  
( C J S 3 9 0 6 )  
【化 2 0 3】



【0874】

方法 L 2 : THF ( 2 . 5 mL ) 中 3 - tert - ブチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 113 mg、0 . 527 mmol ) の冷 ( 0 ) 溶液に  $\text{AlMe}_3$  の溶液 ( トルエン中 2 M 溶液、260  $\mu\text{L}$ 、0 . 527 mmol ) を滴下した。添加が完了後、混合物を室温にし、撹拌を 30 分継続した。その後、3 - ( 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [ 4 , 5 - b ] ピリジン - 7 - イルオキシ ) 安息香酸メチル ( 100 mg、0 . 351 mmol ) を添加し、混合物を 19 時間還流加熱した。混合物を室温まで冷却し、5 % aq  $\text{HCl}$  ( 1 mL ) で注意深く反応停止させた。溶媒の蒸発後、残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に再び入れ、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液、次にブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、真空蒸発させた。取得した残渣をクロマトグラフィー ( 溶出液 :  $\text{EtOAc}$  ) にかけて、表記化合物を明黄色固体 ( 54 mg、33% ) として取得した。 $^1\text{H}$ -NMR ( , ppm, DMSO- $d_6$  ) : 1.30(s, 9H, tBu), 6.39(s, 1H,  $\text{H}_{\text{pyrrazole}}$ ), 6.51(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},5}$ , J=5.9 Hz), 7.31(t, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=7.4 Hz), 7.37(dd, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.0 Hz, J=2.3 Hz), 7.41-7.44(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.49-7.51(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.55-7.62(m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7.71(d, 1H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ , J=8.1 Hz), 7.82(d, 1H,  $\text{H}_{\text{py},6}$ , J=5.9 Hz), 10.34(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{amide}}$ ), 11.18(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ), 11.42(s, 1H,  $\text{NH}_{\text{urea}}$ ). LC-MS(m/z): 469(M+H).

【0875】

#### 生物学的方法 - キナーゼアッセイ No. 1

以下のプロトコルにしたがって実施するキナーゼアッセイによって、化合物を評価した。

【0876】

1 . 3 種 の 原 溶 液 : A B 溶 液、出 発 混 合 液、お よ び 希 釈 バ ッ フ ァ ー の 調 製。

【表 1 2】

| AB 溶液: 1ml                     |               |
|--------------------------------|---------------|
| トリス pH 7.5 (1M)                | 50 $\mu$ L    |
| $\beta$ -メルカプトエタノール            | 3 $\mu$ L     |
| EDTA pH 8 (0.5M)               | 2 $\mu$ L     |
| トリトン (10%)                     | 10 $\mu$ L    |
| NaF (5mM)                      | 30 $\mu$ L    |
| NaVO <sub>4</sub> (20 $\mu$ M) | 25 $\mu$ L    |
| ウシ血清アルブミン (20mg/ml)            | 50 $\mu$ L    |
| *ミエリン塩基性タンパク質 (30mg/mL)        | 60 $\mu$ L    |
| *MEK (5mg/ml)                  | 5 $\mu$ L     |
| *ERK (7.5mg/ml)                | 37.5 $\mu$ L  |
| H <sub>2</sub> O               | 727.5 $\mu$ L |

\* = 使用直前に添加

【表 1 3】

| 出発混合液: 300 $\mu$ L           |               |
|------------------------------|---------------|
| ATP (100mM)                  | 1.8 $\mu$ L   |
| MgCl <sub>2</sub> (1M)       | 14.4 $\mu$ L  |
| H <sub>2</sub> O             | 281.8 $\mu$ L |
| HOT <sup>32</sup> P $\alpha$ | 2 $\mu$ L     |

【表 1 4】

| 希釈バッファー: 1ml                   |             |
|--------------------------------|-------------|
| トリス pH 7.5 (1M)                | 50 $\mu$ L  |
| EDTA pH 8 (0.5M)               | 0.2 $\mu$ L |
| NaCl (5M)                      | 20 $\mu$ L  |
| トリトン (10%)                     | 10 $\mu$ L  |
| NaF (5mM)                      | 10 $\mu$ L  |
| NaVO <sub>4</sub> (20 $\mu$ M) | 10 $\mu$ L  |
| $\beta$ -メルカプトエタノール            | 3 $\mu$ L   |
| ウシ血清アルブミン (20mg/mL)            | 50 $\mu$ L  |
| H <sub>2</sub> O               | 847 $\mu$ L |

## 【 0 8 7 7 】

2 . B - R A F 希釈液の調製 :

B - R A F 希釈液 ( 1 ) =  $V^{600E}$  B - R A F 7 . 5  $\mu$  L + 希釈バッファー 3 0  $\mu$  L を混合。

( これは 1 : 5 希釈率 )

B - R A F 希釈液 ( 0 . 1 ) =  $V^{600E}$  B - R A F 希釈液 ( 1 ) 2 0  $\mu$  L + 希釈バッファー 1 8 0  $\mu$  L を混合。

( これはさらに 1 : 1 0 希釈率、したがって総 B - R A F 希釈率は 5 0 倍 )

3 . A B 溶液 7 0 0  $\mu$  L + B - R A F 希釈液 ( 0 . 1 ) 1 7 5  $\mu$  L を混合。

この溶液を以後 A B 0 . 1 と称する。



4. AB 0.1 溶液 24.5  $\mu$ L を以下に示す番号を付けたチューブに添加。

(注記：各反応を3回ずつ試験する)

5. AB 溶液 20  $\mu$ L を未使用 (blowout) および空ベクター対照チューブに添加。

6. DMSO、H<sub>2</sub>Oその他を下記のように対照チューブに添加。

7. 下記のように、(DMSOで希釈した)所望の濃度の試験化合物 0.5  $\mu$ L を適切なチューブに添加。(注記：試験化合物原液濃度は100 mM)

【表 15】

| チューブ      | AB0.1        | AB         | 試験化合物<br>濃度  | 対照                           | B-Raf の量/<br>チューブ |
|-----------|--------------|------------|--------------|------------------------------|-------------------|
| 1         | 24.5 $\mu$ L | -          | 1000 $\mu$ M | -                            | 0.1 $\mu$ L       |
| 2         | 24.5 $\mu$ L | -          | 100 $\mu$ M  | -                            | 0.1 $\mu$ L       |
| 3         | 24.5 $\mu$ L | -          | 10 $\mu$ M   | -                            | 0.1 $\mu$ L       |
| 4         | 24.5 $\mu$ L | -          | 1 $\mu$ M    | -                            | 0.1 $\mu$ L       |
| 5         | 24.5 $\mu$ L | -          | 0.1 $\mu$ M  | -                            | 0.1 $\mu$ L       |
| 6         | 24.5 $\mu$ L | -          | 0.01 $\mu$ M | -                            | 0.1 $\mu$ L       |
| 7         | 24.5 $\mu$ L | -          | -            | DMSO 0.5 $\mu$ L             | 0.1 $\mu$ L       |
| 8         | 24.5 $\mu$ L | -          | -            | H <sub>2</sub> O 0.5 $\mu$ L | 0.1 $\mu$ L       |
| 9 (未使用)   | -            | 20 $\mu$ L | -            | B-raf 希釈 (1) 5 $\mu$ L       | 1 $\mu$ L         |
| 10        | -            | 20 $\mu$ L | -            | 空ベクター 5 $\mu$ L              | 0 $\mu$ L         |
| 11 (陽性対照) | 24.5 $\mu$ L | -          | -            | PD (10 $\mu$ M) 0.5 $\mu$ L  | 0.1 $\mu$ L       |

10

20

【0878】

8. チューブを30 で10分インキュベート。

9. 出発混合液 5  $\mu$ L を各チューブに15秒間隔で添加し、出発溶液の添加後、各チューブを緩やかに攪拌し、30 で10分インキュベート。

10. チューブ内の反応溶液 20  $\mu$ L をP81紙の小片(番号付与済み)に置くことによって、反応を停止させ、この紙を75 mMオルトリン酸中に投入。これを各チューブにつ

30

いて15秒毎に反復。

11. 全反応の停止後、酸を新しい酸と交換。

12. これらの洗浄を15分毎にさらに2回実施。

13. 酸からの紙を取り出し、番号付与済みのチューブに投入。

14. Packard Cerenkov カウンターを使用して、放射レベルをカウント。

【0879】

生物学的方法 - キナーゼアッセイ No. 2 (DEL FIA)

以下のプロトコルにしたがって実施するキナーゼアッセイによって、化合物を評価した。

40

【0880】

以下の試薬を調製した：

DEL FIA キナーゼバッファー (DKB)：

【表 16】

| 試薬                        | 原液濃度  | mLあたりの量<br>( $\mu$ L) | 10 mL プレートあたりの量<br>( $\mu$ L) |
|---------------------------|-------|-----------------------|-------------------------------|
| 20 mM MOPS pH 7.2         | 0.2 M | 100                   | 1000                          |
| 0.5 M EGTA pH 8.0         | 0.5 M | 10                    | 100                           |
| 10 mM $MgCl_2$            | 1 M   | 10                    | 100                           |
| 0.1% $\beta$ -メルカプトエタノール  |       | 1                     | 10                            |
| 25 mM $\beta$ -グリセロホスフェート | 0.5 M | 50                    | 500                           |
| 水                         | 100%  | 829                   | 8290                          |

10

## 【0881】

MOPS = 3 - [ N - モルホリノ ] プロパンスルホン酸 ( S i g m a M 3 1 8 3 )

EGTA = エチレングリコール - ビス ( 2 - アミノエチルエーテル ) - N , N , N ' , N ' - テトラ酢酸 ( S i g m a E 3 8 8 9 )

DKB1 ( B - R A F および M E K タンパク質を含む D K B ) :

DKB 4 9 5 0  $\mu$ L および 2 . 5 m g / m l G S T - M E K 原液 5 0  $\mu$ L を混合する ( 4 0  $\mu$ L 中 M E K 1 m g となる ) 。 次に、 B - R A F 2 2 . 5  $\mu$ L を添加して、 4 0  $\mu$ L 中 B - R A F ~ 0 . 2  $\mu$ L とする。

20

## 【0882】

DKB2 ( M E K タンパク質を含む D K B ) :

DKB 4 9 5 0  $\mu$ L および 2 . 5 m g / m l G S T - M E K 原液 5 0  $\mu$ L を混合する ( 4 0  $\mu$ L 中 M E K 1 m g となる ) 。 未使用 ( B O ) および空ベクター ( E V ) 対照にこれを 5 0 0  $\mu$ L 使用する。

## 【0883】

A T P :

1 0 0 m M 原液を 5 0 0  $\mu$ M に希釈して、アッセイ中の最終濃度を 1 0 0  $\mu$ M とする。

## 【0884】

阻害剤 ( 試験化合物 ) :

1 0 0 m M 原液を薬物プレートの D M S O に 1 0 、 3 、 1 、 0 . 3 、 0 . 1 、 0 . 0 3 、 0 . 0 1 、 0 . 0 0 3 、 0 . 0 0 1 、 0 . 0 0 0 3 、 0 . 0 0 0 1 m M に希釈して、その結果アッセイ中の濃度が 1 0 0 、 3 0 、 1 0 、 3 、 1 、 0 . 3 、 0 . 1 、 0 . 0 3 、 0 . 0 1 、 0 . 0 0 3 、 0 . 0 0 1  $\mu$ M となる。

30

## 【0885】

一次抗体 :

D E L F I A アッセイバッファー ( A B ) 中に 1 : 1 0 0 0 に希釈した P h o s p h o - M E K 1 / 2 C S T # 9 1 2 1 S 。 使用前に A B 中の抗体を室温で 3 0 分、予備インキュベートする。

## 【0886】

二次抗体 :

D E L F I A アッセイバッファー ( A B ) 中に 1 : 1 0 0 0 に希釈した抗 - ウサギ - E u r 標識二次 P e r k i n E l m e r # A D 0 1 0 5 。 使用前に A B 中の抗体を室温で 3 0 分、予備インキュベートする。 ( 一次および二次抗体を同時にインキュベートした )

40

## 【0887】

T w e e n :

水中 0 . 1 % T w e e n 2 0

アッセイバッファー :

D E L F I A アッセイバッファー P e r k i n E l m e r # 4 0 0 2 - 0 0 1 0

50

強化溶液：

DEL FIA 強化溶液 Perkin Elmer # 4001 - 0010

アッセイプレート：

96 ウェルグルタチオン被覆ブラックプレート Perbio # 15340

【0888】

手順：

1. ウェルを TBS 中 5 % ミルクで 1 時間、予備ブロックする。
2. Wash ウェルを TBS 200  $\mu$ L で 3 回洗浄する。
3. 全阻害剤（試験化合物）、DMSO 対照、および場合によってその他の対照化合物について、DKB 1 s 40  $\mu$ L をプレートに入れる。 10
4. BO および EV ウェルについて DKB 2 40  $\mu$ L をプレートに入れる。
5. 所望のプレート配置にしたがって、阻害剤（試験化合物）を 1 ウェルについて 0.5  $\mu$ L を添加する。
6. ビヒクル対照ウェルに DMSO 0.5  $\mu$ L を添加する。
7. BO および EV ウェルに B - R A F 2  $\mu$ L を添加する。
8. 阻害剤（試験化合物）とともに室温で 10 分、振蕩しながら予備インキュベートする。
9. DKB 中 500  $\mu$ M A T P 原液 10  $\mu$ L を添加して、100  $\mu$ M アッセイ濃度とする。
10. プレートを Top Seal で密封し、室温で振蕩しながら 45 分インキュベートする。 20
11. プレートを 0.1 % Tween 20 / 水 200  $\mu$ L で 3 回洗浄して、反応を停止させる。
12. 1 ウェルについて抗体混合物 50  $\mu$ L を添加して、室温 1 時間、振蕩しながらインキュベートする。
13. プレートを 0.1 % Tween 20 / 水 200  $\mu$ L で 3 回洗浄する。
14. 1 ウェルについて DEL FIA 強化溶液 100  $\mu$ L を添加し、フویلでふたをして、室温で 30 分、振蕩しながらインキュベートする。
15. Victor で Europium プロトコルを使用して読み取る。

【0889】

#### 生物学的方法 - 細胞基準のアッセイ

以下のプロトコルにしたがって実施する細胞基準アッセイを使用して、化合物を評価した。

【0890】

0 日目：

96 - ウェルプレート中の培地 99  $\mu$ L に 16,000 細胞 / ウェルをプレーティングする。

【0891】

1 日目：

1. 細胞に阻害剤 1  $\mu$ L を添加（合計溶液 1  $\mu$ L）。 40
2. 細胞を試験化合物とともに 37 で 6 時間、インキュベート。
3. 全ウェルから溶液を吸引除去。
4. 1 ウェルについて 4 % ホルムアルデヒド / 0.25 % Triton X - 100 PBS 100  $\mu$ L で細胞を固定。
5. プレートを 4 で 1 時間、インキュベート。
6. 固定溶液を吸引除去し、1 ウェルについて TBS 300  $\mu$ L を添加。
7. プレートを 4 で一晩放置。

【0892】

2 日目：

1. プレートを 1 ウェルについて PBS 200  $\mu$ L で 2 回洗浄。 50

2. TBS中の5%ドライミルク100 $\mu$ Lでブロック。
3. プレートを37 $^{\circ}$ Cで20分、インキュベート。
4. プレートを0.1% tween / H<sub>2</sub>Oで2回洗浄。
5. 各ウェルに5%ミルク粉末 / TBS中に希釈した3 $\mu$ g / mL一次抗体 p p E R K (Sigma M8159) 50 $\mu$ Lを添加。
6. プレートを37 $^{\circ}$ Cで2時間、インキュベート。
7. プレートを0.1% tween / H<sub>2</sub>Oで3回洗浄。
8. 各ウェルに、0.45 $\mu$ g / mL 二次Europium標識抗マウス抗体 (Perkin Elmer) 50 $\mu$ Lを添加。
9. プレートを37 $^{\circ}$ Cで1時間、インキュベート。
10. プレートを0.1% tween / H<sub>2</sub>Oで3回洗浄。
11. 各ウェルに強化溶液 (Perkin Elmer) 100 $\mu$ Lを添加。
12. プレートを室温で約10分放置した後、プレートを緩やかに振蕩。
13. Victor 2でEuropium Time Resolved Fluorescenceを読み取り。
14. プレートを0.1% tween / H<sub>2</sub>Oで2回洗浄。
15. BCA (Sigma) で、1ウェルについて溶液200 $\mu$ Lの添加によって、タンパク質濃度を測定。
16. プレートを37 $^{\circ}$ Cで30分インキュベート。
17. プレートリーダーで570nmの吸収レベルを読み取り。

10

20

#### 【0893】

Europiumカウントは、カウントを吸収で割ることによって、タンパク質レベルについて正規化することに留意されたい。

#### 【0894】

#### 生物学的方法 - 細胞増殖アッセイ (SRB IC<sub>50</sub>)

WM266.4メラノーマ細胞の培養物を5%CO<sub>2</sub>水飽和雰囲気中、37 $^{\circ}$ Cで、DMEM / 10%ウシ胎仔血清中で、常套的に培養する。培養物を密集状態になる前に継代培養することによって、対数増殖期に維持する(3-5日間隔)。80cm<sup>2</sup>組織培養フラスコから市販のトリプシンEDTA 5mLで収穫することによって、単個細胞浮遊液を調製する。5分後、脱着した細胞を完全補充培養培地5mLと混合し、遠心分離によってペレット化する(1000rpmで7分)。上清を吸引した後、細胞ペレットを新たな培地10mLに再懸濁させ、全容積を19ゲージニードルに5回、上下に通すことによって、細胞を完全にばらばらにする。血球計数器を使用して、細胞の濃度を決定する(1/10希釈)。細胞懸濁液を10,000/mLまで希釈することによって、実施する試験の数の少なくとも2倍過剰となる、好適な容積、典型的には100-200mLを調製し、プログラム可能な8-チャンネルぜん動ポンプを使用して、96ウェルプレートに100 $\mu$ L / ウェルで分配して、1000細胞 / ウェルとし、カラム12はブランクとする。プレートをインキュベーターに戻して24時間置き、細胞を再付着させる。試験する化合物を、ジメチルスルホキシド中20mMに調製する。アリコート(200 $\mu$ L)を培養培地20mL中に希釈して200 $\mu$ Mとし、5mL~10mLを移動させることによる、3xの10連続希釈を実施する。8-チャンネルピペットを使用して、各希釈物のアリコート(100 $\mu$ L)をウェルに添加し、これによって最終の追加の2x希釈を実施し、100 $\mu$ M~0.005 $\mu$ Mの範囲の用量とする。カラム11には単なる培養培地のみを添加する。各化合物について4回ずつ試験し、各回は4ウェルの平均とし、また1化合物について2プレートとする。さらに6日間の増殖後、プレートを空にして、細胞を10%トリクロロ酢酸中、氷上で10分固定する。水道流水で完全に洗浄した後、プレートを乾燥し、1%酢酸中0.1%スルホローダミン-Bの溶液50 $\mu$ Lの添加によって、室温で10分染色する。染色液を流し出して、プレートを1%酢酸流下中で完全に洗浄し、こうして未結合の染色液を除去し、乾燥する。結合した染色液を、TrisバッファーpH8 150 $\mu$ Lの添加とその後のプレート振蕩機(約500rpm)で10分置くことによって溶液中

30

40

50

に取り出す。プレートリーダーを使用して、（存在する細胞の数に比例する）各ウェルの 540 nm の吸収を測定する。列 A - D および列 E - H での結果の平均を得た後、ブランク値（列 12）を差し引き、結果を非処理値（列 11）に対するパーセンテージとして表現する。こうして（4 回について）導いた 10 個の数値を薬物濃度の対数に対してプロットし、検査によって示唆される場合は制約を入れた 4 パラメーターロジスティック方程式への非線形回帰によって、分析する。この操作法によって求めた  $IC_{50}$  は、飽和と 0 効果平坦部の中間のパーセント制御  $A_{540}$  をもたらす薬物の濃度である。

#### 【0895】

#### 生物学的方法 - BRAF 高スループットスクリーニング

MEK1、ERK2 および Elk が関与するカスケードアッセイで、V600E BRAF を使用した。DELFIA ELISA アッセイで、特異的ホスホ - Elk 抗体および Europium 標識抗マウス IgG 二次抗体を使用して、このカスケードの間のリン酸化を測定した。

#### 【0896】

高結合性 384 ウェル透明ポリスチレンプレート（Greiner 00360148）を、Elk（PBS 中 2.5 g/mL）25  $\mu$ L で一晚（4）、コーティングした。

#### 【0897】

プレートを PBS で 3 回洗浄し、ウェルを PBS 中 5% ミルク（Marvel）でブロックした。室温で 30 分後、プレートを再び PBS で 3 回洗浄した。

#### 【0898】

V600E BRAF 溶解液、MEK1 および ERK2 を BRAF バッファー（10 mM MgCl<sub>2</sub>、100  $\mu$ M EGTA、0.1%メルカプトエタノール、5 mM フッ化ナトリウム、200  $\mu$ M オルトパナジン酸ナトリウムおよび 0.5 mg/mL BSA を含有する Tris 50 mM、pH 7.5）中で予備混合して、各ウェルに合計量 17  $\mu$ L で、BRAF 0.05  $\mu$ L、MEK1 81.25 ng および ERK2 1  $\mu$ g に等しい量が添加されるようにした。プレートに阻害剤（200  $\mu$ M）または DMSO 対照（2%）3  $\mu$ L を添加した後、酵素ミックスを添加した。ATP 溶液（BRAF バッファー中 125  $\mu$ M）5  $\mu$ L（最終濃度 25  $\mu$ M）の添加によって酵素反応を開始させ、プレートを 0.1% Tween / 水で 3 回洗浄することによって、反応を停止させた。1/4000 に希釈した抗ホスホ Elk（Ser 383 モノクローナル抗体）（Cell Signalling Technology #9186）および 1/50 に希釈した Eu 標識抗マウス IgG（Perkin Elmer Life Sciences、AD0124）を DELFIA アッセイバッファー（Perkin Elmer Life Sciences 4002-0010）中で予備混合し（室温で 30 分）、各ウェルに 25  $\mu$ L を添加した。1.5 時間後、プレートを再び 0.1% Tween / 水で洗浄（3 回）した。

#### 【0899】

次に強化溶液（Perkin Elmer Life Sciences 4001-0010）35  $\mu$ L を添加し、室温で 20 分後、プレートを Victor 2 で 615 nm（時間分解蛍光モードで励起 340 nm）で読み取った。阻害パーセントを、DMSO のみの対照に対して算出した。陽性対照としてスタウロスポリンを使用した。

#### 【0900】

高スループットスクリーニング（HTS）との関係で、各プレート上の化合物ウェル（ $n = 320$ ）の平均の偏差が 3 を超えたものを、酵素カスケードを阻害した化合物として、同定した。

#### 【0901】

#### 生物学的データ

以下の化合物について、生物学的データを取得した（以下の 1 以上を使用：BRAF V600E キナーゼアッセイ；Phospho-ERK 細胞基準アッセイ；細胞増殖（SRB）アッセイ）。

10

20

30

40

50

【表 17】

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

10

| No. | ID No.   | No. | ID No.   | No. | ID No.   | No. | ID No.   |
|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|
| 1   | CJS3256  | 20  | CJS 3687 | 39  | CJS 3729 | 58  | CJS 3754 |
| 2   | CJS 3440 | 21  | CJS 3688 | 40  | CJS 3730 | 59  | CJS 3756 |
| 3   | CJS 3441 | 22  | CJS 3689 | 41  | CJS 3731 | 60  | CJS 3757 |
| 4   | CJS3442  | 23  | CJS 3690 | 42  | CJS 3732 | 61  | CJS 3758 |
| 5   | CJS3443  | 24  | CJS 3691 | 43  | CJS 3733 | 62  | CJS 3759 |
| 6   | CJS 3513 | 25  | CJS 3692 | 44  | CJS 3735 | 63  | CJS 3760 |
| 7   | CJS 3517 | 26  | CJS 3693 | 45  | CJS 3736 | 64  | CJS 3767 |
| 8   | CJS 3518 | 27  | CJS 3695 | 46  | CJS 3741 | 65  | CJS 3768 |
| 9   | CJS 3521 | 28  | CJS 3696 | 47  | CJS 3742 | 66  | CJS 3779 |
| 10  | CJS 3522 | 29  | CJS 3697 | 48  | CJS 3743 | 67  | CJS 3781 |
| 11  | CJS 3523 | 30  | CJS 3717 | 49  | CJS 3744 | 68  | CJS3900  |

20

| No. | ID No.   | No. | ID No.   | No. | ID No.   | No. | ID No.   |
|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|
| 12  | CJS 3524 | 31  | CJS 3720 | 50  | CJS 3745 | 69  | CJS3901  |
| 13  | CJS3525  | 32  | CJS 3721 | 51  | CJS 3747 | 70  | CJS 3902 |
| 14  | CJS3526  | 33  | CJS 3722 | 52  | CJS 3748 | 71  | CJS 3903 |
| 15  | CJS 3678 | 34  | CJS 3724 | 53  | CJS 3749 | 72  | CJS 3904 |
| 16  | CJS 3683 | 35  | CJS 3726 | 54  | CJS 3725 | 73  | CJS 3905 |
| 17  | CJS 3684 | 36  | CJS 3694 | 55  | CJS 3751 | 74  | CJS 3906 |
| 18  | CJS 3685 | 37  | CJS 3727 | 56  | CJS 3752 |     |          |
| 19  | CJS 3686 | 38  | CJS 3728 | 57  | CJS 3753 |     |          |

30

## 【0902】

CJS 3678については、BRAF V600EキナーゼアッセイIC50値は0.015 μM、Phospho-ERK細胞基準アッセイIC50値は10.7 μM、そして細胞増殖(SRB)アッセイIC50値は4.2 μMである。

40

## 【0903】

BRAF V600Eキナーゼアッセイについては、IC50(μM)値は以下である：

試験した少なくとも2化合物のIC50が0.01 μM未満；

試験した少なくとも24化合物のIC50が0.1 μM未満；

試験した少なくとも40化合物のIC50が1 μM未満；

試験した少なくとも48化合物のIC50が10 μM未満；

## 【0904】

50

Phospho - ERK細胞基準アッセイについては、IC<sub>50</sub> (μM) 値は以下である：

- 試験した少なくとも6化合物のIC<sub>50</sub>が5 μM未満；
- 試験した少なくとも13化合物のIC<sub>50</sub>が10 μM未満；
- 試験した少なくとも38化合物のIC<sub>50</sub>が30 μM未満；
- 試験した少なくとも45化合物のIC<sub>50</sub>が50 μM未満；

【0905】

細胞増殖 (SRB) アッセイについては、IC<sub>50</sub> (μM) 値は以下である：

- 試験した少なくとも8化合物のIC<sub>50</sub>が1 μM未満；
- 試験した少なくとも50化合物のIC<sub>50</sub>が10 μM未満；
- 試験した少なくとも70化合物のIC<sub>50</sub>が50 μM未満；

10

【0906】

前記のものは、本発明の原理、好ましい実施形態、および操作モードを述べたものである。しかし、本発明は詳述した特定の実施形態に限定されるものとみなすべきでない。そうではなく、上記の実施形態は限定するのではなく説明するものとみなすべきであり、また、当業者は本発明の範囲から離れることなく、これらの実施形態を変更することができることを理解するはずである。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2007/001534

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D471/04 A61K31/437 A61K31/5377 A61K31/44 A61K31/55<br>A61P35/00   |  |  |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC   |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D A61K A61P  |  |  |
| 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)<br>EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>   |  |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.                              |
| A   | US 2004/082583 A1 (CHEUNG MUI [US] ET AL)<br>29 April 2004 (2004-04-29)<br>claims 1,74; examples<br>15,16,20,52,124,126,129,131                                | 1-144  |
| Y   | WO 01/46196 A (SUGEN INC [US]; LIANG<br>CONGXIN [US]; SUN LI [US]; WEI CHUNG CHEN<br>[US];) 28 June 2001 (2001-06-28)<br>page 1, line 9 - line 11; claims 1,11 | 1-144  |
| Y   | WO 2006/024834 A (ASTRAZENECA AB [SE];<br>ASTRAZENECA UK LTD [GB]; AQUILA BRIAN<br>[US]; DAKIN) 9 March 2006 (2006-03-09)<br>page 1 - page 2; claims 1,14,20   | 1-144  |
| -/--  |  |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.   |  |  |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |  |  |
| Date of the actual completion of the international search   |  | Date of mailing of the international search report |
| 29 August 2007  |  | 06/09/2007   |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2<br>NL - 2260 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 940-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Authorized officer                                 |
|   |  | MORIGGI, J   |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/GB2007/001534

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A  | WO 2006/003378 A (ASTRAZENECA AB [SE];<br>ASTRAZENECA UK LTD [GB]; AQUILA BRIAN<br>[US]; IOANN) 12 January 2006 (2006-01-12)<br>page 1 - page 2; claims 1,22,24<br>-----  | 1-144                 |
| A  | THORNER C W: "ISOSTERISM AND MOLECULAR<br>MODIFICATION IN DRUG DESIGN"<br>CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, CHEMICAL<br>SOCIETY, LONDON, GB,<br>vol. 8, no. 4, 1979, pages 563-580,<br>XP000953019<br>ISSN: 0306-0012<br>page 564; table 1.5) ----- | 1-144                 |
| P,Y  | WO 2006/043090 A (CANCER REC TECH LTD<br>[GB]; INST OF CANCER RES ROYAL CANCE [GB];<br>ASTEX I) 27 April 2006 (2006-04-27)<br>page 1 - page 18; claims 1,91-100<br>-----  | 1-144                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2007/001534

**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 136, 137, 143, and 144 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 8.4(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**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/001534

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date  |
|---|---------------------|----------------------------|--|
| US 2004082583                             | A1                  | 29-04-2004                 | NONE   |
| WO 0146196                                | A                   | 28-06-2001                 | AR 029423 A1 25-06-2003<br>AT 299881 T 15-08-2005<br>AU 2728201 A 03-07-2001<br>CA 2395520 A1 28-06-2001<br>DE 60021423 D1 25-08-2005<br>DE 60021423 T2 13-04-2006<br>EP 1244672 A1 02-10-2002<br>ES 2245955 T3 01-02-2006<br>JP 2003518123 T 03-06-2003 |
| WO 2006024834                             | A                   | 09-03-2006                 | AU 2005278959 A1 09-03-2006<br>CA 2577275 A1 09-03-2006<br>EP 1789399 A1 30-05-2007<br>KR 20070048798 A 09-05-2007   |
| WO 2006003378                             | A                   | 12-01-2006                 | AR 049662 A1 23-08-2006<br>AU 2005258996 A1 12-01-2006<br>CA 2570169 A1 12-01-2006<br>EP 1765790 A1 28-03-2007<br>KR 20070029837 A 14-03-2007  |
| WO 2006043090                             | A                   | 27-04-2006                 | AU 2005297089 A1 27-04-2006<br>CA 2584651 A1 27-04-2006<br>EP 1812433 A1 01-08-2007  |

## 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 31/437 (2006.01)** A 6 1 K 31/541  
A 6 1 K 31/437

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

(71)出願人 504162110  
アステックス、セラピューティックス、リミテッド  
A S T E X T H E R A P E U T I C S L I M I T E D  
イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、4 3 6

(74)代理人 100091096  
弁理士 平木 祐輔

(74)代理人 100096183  
弁理士 石井 貞次

(74)代理人 100118773  
弁理士 藤田 節

(72)発明者 ニキュルスキュ - デュヴァズ, ダン  
イギリス国 エスエム2 5 エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ  
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター  
フォー キャンサー セラピューティックス

(72)発明者 スプリンガー, キャロライン, ジョイ  
イギリス国 エスエム2 5 エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ  
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター  
フォー キャンサー セラピューティックス

(72)発明者 マライス, リチャード, マルコム  
イギリス国 エスダブリュ3 6 ジェイビー グレーター ロンドン, ロンドン, フルハム ロード 237, ザ イ  
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72)発明者 ディクストラ, ハルメン  
オランダ国 エヌエル - 3 6 0 7 ダブリュエイチ マールセン, ドゥイベンキャンプ 872

(72)発明者 メナード, デルフィーン  
イギリス国 エスエム2 5 エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ  
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター  
フォー キャンサー セラピューティックス

(72)発明者 ニキュルスキュ - デュヴァズ, イオン  
イギリス国 エスエム2 5 エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ  
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター  
フォー キャンサー セラピューティックス

(72)発明者 デービス, ローレンス  
イギリス国 エスエム2 5 エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ  
ンスティテュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター  
フォー キャンサー セラピューティックス

(72)発明者 ノーリー, アルノー  
イギリス国 エスエム2 5 エヌジー サリー, サットン, コツウォルド ロード 15, ザ イ

ンステテュート オブ キャンサー リサーチ, キャンサー リサーチ ユーケー センター  
 フォー キャンサー セラピューティックス

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB06 CC01 DD03 EE02 HH01 JJ01 KK01 LL04 PP03  
 PP06 PP07 PP09 PP10 PP12 PP13 PP17  
 4C086 AA01 AA03 CB05 FA02 GA03 GA06 GA07 GA08 GA10 MA01  
 MA04 NA14 ZB26

【要約の続き】

- N R<sup>N</sup> - ではなく; Xは独立して = O または = S ; 各 R<sup>N</sup> は独立して - H、または置換基; Aは独立して: C<sub>6-14</sub> カルボアリール、C<sub>5-14</sub> ヘテロアリール、C<sub>3-12</sub> 炭素環式、または C<sub>3-12</sub> ヘテロ環式; かつ独立して非置換または置換である。本発明はまた、こうした化合物を含む医薬組成物、そして、RAF (例えば、B - RAF) 活性を阻害するため、受容体チロシンキナーゼ (RTK) 活性を阻害するため、細胞増殖を阻害するため、さらにRAF、RTK、その他の阻害によって改善される疾病および病態、ならびにがん (例えば、結腸直腸がん、メラノーマ)、その他などの増殖性病態の治療における、in vitro および in vivo の両方での、化合物および組成物の使用にも関する。

【選択図】 なし