

(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2009-502801

(P2009-502801A)

(43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 2	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
C 0 7 D 487/16 (2006.01)	C 0 7 D 487/16 C S P	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 225 頁) 最終頁に続く		

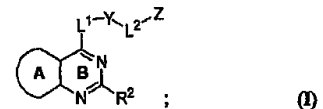
(21) 出願番号	特願2008-522958 (P2008-522958)	(71) 出願人	500586635
(86) (22) 出願日	平成18年7月21日 (2006.7.21)		サネシス ファーマシューティカルズ、
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月3日 (2008.3.3)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/028154		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(87) 国際公開番号	W02007/013964		80, サウス サンフランシスコ, オイス
(87) 国際公開日	平成19年2月1日 (2007.2.1)		ター ポイント ブールバード 341
(31) 優先権主張番号	60/701,695	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成17年7月22日 (2005.7.22)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

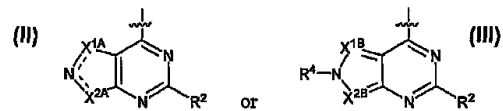
(54) 【発明の名称】 Auroraキナーゼインヒターとして有用なピラゾロピリミジン

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) : (式中、A ~ Bは共に、以下の構造 : (II) または (III) (式中、- - - の1つは、原子価が許容する二重結合である ; および R^2 、 R^4 、 X^{1A} 、 X^{2A} 、 X^{1B} 、 X^{2B} 、 L^1 、 L^2 、 Y および Z は、本明細書に記載したクラスおよびサブクラスに規定されている) の1つを表す) を有する化合物、ならびに一般におよび本明細書のサブクラスに記載したそれらの医薬組成物を提供するが、当該化合物はプロテインキナーゼ (例、Aurora) の阻害剤として有用であるので、例えばAurora媒介性疾患を治療するために有用である。



(I)



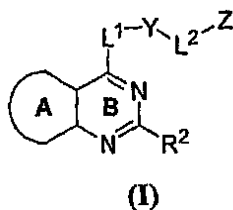
(III)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造：

【化 1】

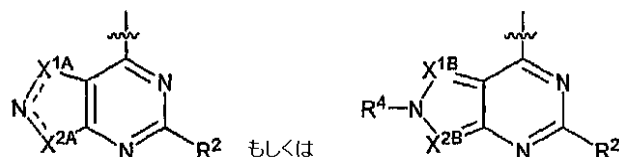


10

を有する単離された化合物、またはその医薬上許容される誘導体であり、

A ~ B は共に、以下の構造：

【化 2 - 1】



のうちの 1 つを表し、ここで、

【化 2 - 2】

20

のうちの 1 つは、原子価が許容する二重結合であり；

R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分であり；

R^4 は、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分であり；

X^{1A} は、 NR^1 もしくは $-C(R^{X1})-$ (式中、 R^1 は L^1 上に存在する成分と共に任意に置換された複素環を形成し得る) であり；

X^{2A} は NR^3 もしくは $-C(R^{X1})-$ (式中、 X^{1A} および X^{2A} のうちの一方は $-C(R^{X1})-$ であるが、両方ではない) であり；

X^{1B} および X^{2B} は $-N-$ もしくは $-C(R^{X1})-$ (式中、 X^{1B} および X^{2B} のうちの一方は $-C(R^{X1})-$ であるが、両方ではなく；

R^1 および R^3 は、独立して水素、窒素保護基、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分であり； R^{X1} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分であり；

L^1 は、ヘテロ脂肪族主鎖内に少なくとも 1 つの N、O もしくは S 原子を有する 2 ~ 8 原子のヘテロ脂肪族リンカーであり；

L^2 は、ヘテロ脂肪族主鎖内に少なくとも 1 つの N 原子を有する 1 ~ 6 原子のヘテロ脂肪族リンカーであり；

Y は、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分であり；そして

Z は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分であり；

ただし、 R^1 、 R^3 、 R^4 もしくは R^{X1} の不在は Q^1 、 Q^2 もしくは Q^3 であり、ここで、

Q^1 は、 $-(CR^{1A}R^{1B})_mC-C-(CR^{1A}R^{1B})_tR^{1C}$ 、 $-(CR^{1A}R^{1B})_mC=C-(CR^{1A}R^{1B})_tR^{1C}$ 、 $-C=NOR^{1D}$ 、もしくは $-X^3R^{1D}$ (式中、m は 0 ~ 3 の整数であり、t は 0 ~ 5 の整数であり、および X^3 はアゼチジン、オキセタンもしくは C_{3-4} 炭素環基に由来する二価基である) であり；

50

Q^2 は、 $-(CR^{1A}R^{1B})_m C-C-(CR^{1A}R^{1B})_k R^{1E}$ 、 $-(CR^{1A}R^{1B})_m C=C-(CR^{1A}R^{1B})_k R^{1E}$ (式中、 k は 1 ~ 3 の整数であり、 m は 0 ~ 3 の整数である) であり；そして

Q^3 は、 $-(CR^{1A}R^{1B})_t R^{1C}$ (式中、 t は 0 ~ 5 の整数であり、 R^{1C} への結合点は R^{1C} 基の炭素原子を通してである) であり；ここで、 R^{1A} および R^{1B} は、独立して H もしくは C_{1-6} アルキルであり； R^{1C} は、任意に置換された非芳香族単環式環、縮合もしくは架橋二環式環もしくはスピロ環式環であり； R^{1E} は $-NR^{1A}R^{1D}$ もしくは $-OR^{1D}$ であり； R^{1D} は、 R^{1F} 、 $-C(=O)R^{1F}$ 、 $-SO_2R^{1F}$ 、 $-C(=O)N(R^{1F})_2$ 、 $-SO_2N(R^{1F})_2$ 、もしくは $-CO_2R^{1F}$ であり；ここで、 R^{1F} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1A}R^{1B})_t (C_{6-10}$ アリール) もしくは $-(CR^{1A}R^{1B})_t$ (4 ~ 10 員の複素環) である、
単離された化合物。

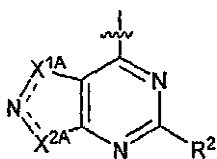
10

【請求項 2】

1 つ以上のいずれの以下の基においても、以下：

(i) A ~ B は共に

【化 3】



20

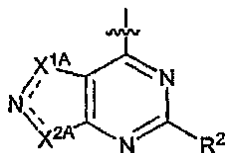
を表し； X^{1A} は NR^1 であり、 X^{2A} は CR^{X^1} であるか、または X^{1A} は CR^{X^1} であり、 X^{2A} は NR^3 であり； L^1 は $-X(CHR^X)_0-2-$ (式中、 X は O、S、N H もしくは NC_{1-4} アルキルであり、 R^X は H もしくは C_{1-4} アルキルである) であり； Y は、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、ナフチル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルもしくはキナゾリニルであり；そして L^2-Z は、低級アルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルコキシ (1 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルコキシ (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級ペルフルオロアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級アシルオキシ (1 ~ 4 個の炭素原子； $-OC(O)R$)、アミノ、低級モノもしくはジアルキルアミノ (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級モノもしくはジシクロアルキルアミノ (3 ~ 8 個の炭素原子)、ヒドロキシメチル、低級アシル (1 ~ 4 個の炭素原子； $-C(O)R$)、低級チオアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級スルフィニルアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級スルホニルアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、チオシクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、スルフィニルシクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、スルホニルシクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、スルホンアミド、低級モノもしくはジアルキルスルホンアミド (1 ~ 4 個の炭素原子)、モノもしくはジシクロアルキルスルホンアミド (3 ~ 8 個の炭素原子)、メルカプト、カルボキシ、カルボキサミド ($-C(O)NH_2$)、低級モノもしくはジアルキルカルボキサミド (1 ~ 4 個の炭素原子)、モノもしくはジシクロアルキルカルボキサミド (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルコキシカルボニル (1 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルコキシカルボニル (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルケニル (2 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルケニル (4 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルキニル (2 ~ 4 個の炭素原子) である；および

30

40

(ii) A ~ B は共に

【化 4】

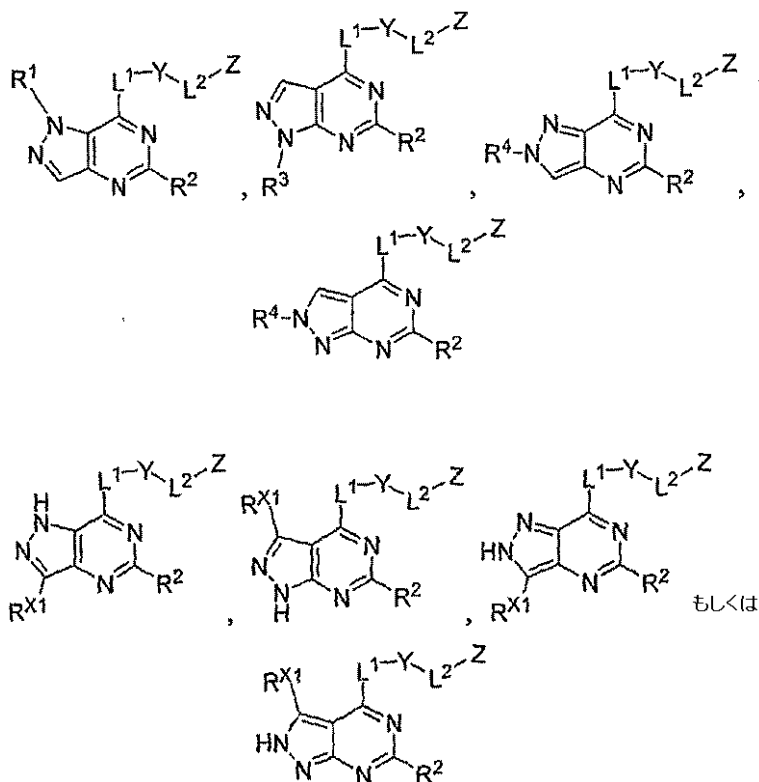


を表し； X^{1A} は NR^1 であり、 X^{2A} は CR^{X1} であるか、または X^{1A} は CR^{X1} であり、 X^{2A} は NR^3 であり； R^{X1} は、水素、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CONR^aR^b$ 、 $-O(CH_2)_nNR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^b$ もしくは $-NR^aR^b$ であり； L^1 は、 $-NHCH_2-$ であり； $Y-L^2-Z$ は、
 10 各々がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O(CH_2)_nNR^xR^y$ 、 $-O(CH_2)_nOR^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_nNR^xR^y$ 、 $-CH_2OR^x$ 、 $-COOR^x$ 、 $-CONR^xR^y$ 、 $-CH_2SO_2NR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ で任意に置換されたピリジニル、ピリミジニル、インダゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンズイソキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルもしくはチアゾリル、または任意に置換されたフェニルであり；そして R^2 は、ピリジン-2-イル、 C_{1-6} アルキルピリジン-2-イル、 C_{1-6} アルキルピロル-2-イルもしくは C_{1-6} アルキルチアゾール-2-イルであり；ここで、 R^a はHもしくは C_{1-4} アルキルであり、 R^b は C_{1-4} アルキルであるか、または R^a および R^b は共に3~7員の複素環を形成し；そして R^x および R^y は、独立してHもしくは C_{1-6} アルキルである）、
 20 に規定したようには、言及した変量は同時には発生しない、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

構造：

【化 5】

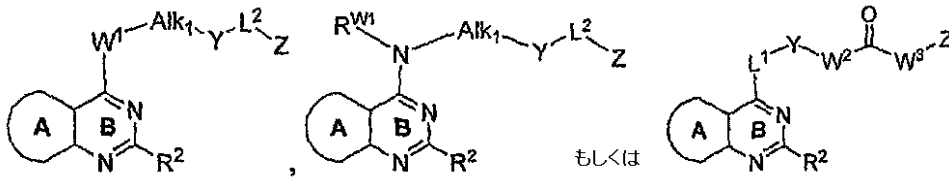


を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

構造：

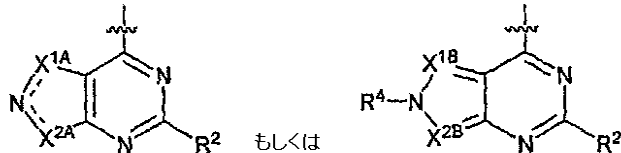
【化 6】



を有し、ここで、

A ~ B は共に、以下の構造：

【化 7】



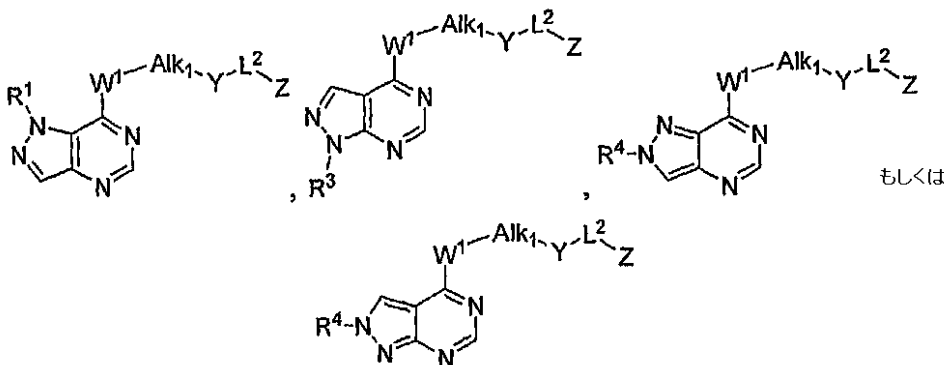
の 1 つを表し、ここで、

W¹ は、O もしくは N R^{W 1} (式中、R^{W 1} は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、もしくはアシルである) であり；そして A l k₁ は、C₁ - ₆ アルキレンもしくは C₂ - ₆ アルケニレン成分であり；W² および W³ は、独立して不在、O、N R^W、C R^{W 1} R^{W 2}、もしくは N R^W C R^{W 1} R^{W 2} (式中、R^W は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、もしくはアシルである) であり；そして R^{W 1} および R^{W 2} は、独立して水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族であり；ただし W² および W³ は各々が不在ではなく、かつ W² および W³ のうちの少なくとも 1 つは N R^W もしくは N R^W C R^{W 1} R^{W 2} であるか；または R^{W 1} は A l k₁ 上に存在する炭素原子と共に複素環成分を形成し得る、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

構造：

【化 8】



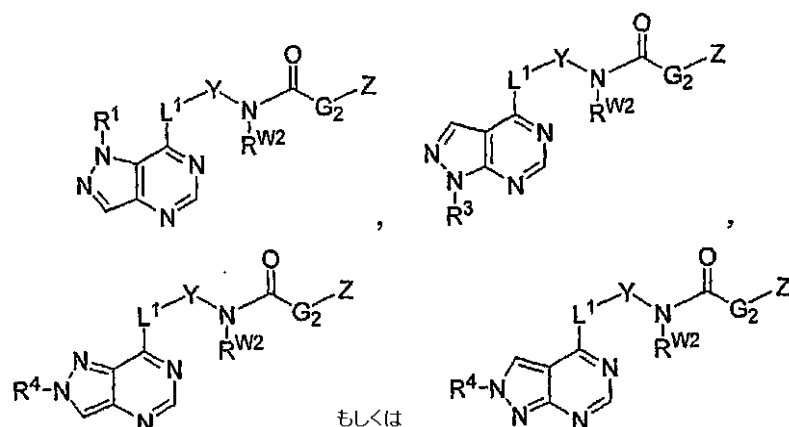
(式中、R¹、R³、R⁴、L²、Y および Z は、請求項 1 に規定されたとおりであり；W¹ は、O もしくは - N R^{W 1} (式中、R^{W 1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである) であり；そして A l k₁ は、置換もしくは非置換 C₁ - ₆ アルキレンもしくは C₂ - ₆ アルキレン鎖であり、ここで 2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で - C (= O) - 、 - C O₂ - 、 - C (= O) C (= O) - 、 - C (= O) N R^{L 1 A} - 、 - O C (= O) - 、 - O C (= O) N R^{L 1 A} - 、 - N R^{L 1 A} N R^{L 1 B} - 、 - N R^{L 1 A} N R^{L 1 B} C (= O) - 、 - N R^{L 1 A} C (= O) - 、 - N R^{L 1 A} C O₂ - 、 - N R^{L 1 A} C (= O) N R^{L 1 B} - 、 - S (= O) - 、 - S O₂ - 、 - N R^{L 1 A} S O₂ - 、 - S O₂ N R^{L 1 A} - 、 - N R^{L 1 A} S O₂ N R^{L 1 B} - 、 - O

-、-S-、もしくは- $\text{NR}^{\text{L}1\text{A}}$ -で置換されており；ここで $\text{R}^{\text{L}1\text{A}}$ および $\text{R}^{\text{L}1\text{B}}$ の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである）
を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

構造：

【化9】



10

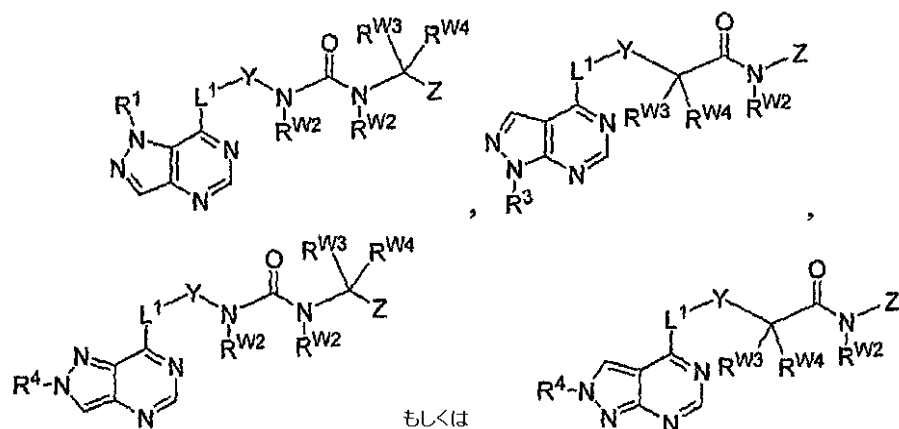
（式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、YおよびZは、請求項1に規定されたとおりであり； G_2 は、不在、Oもしくは $\text{NR}^{\text{G}2}$ であり；そして $\text{R}^{\text{W}2}$ および $\text{R}^{\text{G}2}$ は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである）
を有する、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項7】

構造：

【化10】



30

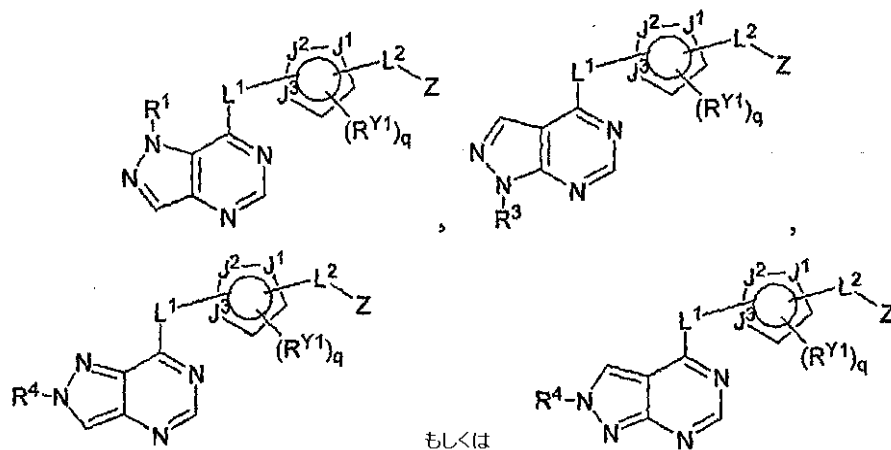
（式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、YおよびZは、請求項1に規定されたとおりであり；そして $\text{R}^{\text{W}2}$ 、 $\text{R}^{\text{W}3}$ および $\text{R}^{\text{W}4}$ は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシルである）
を有する、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項8】

構造：

【化 1 1】



10

20

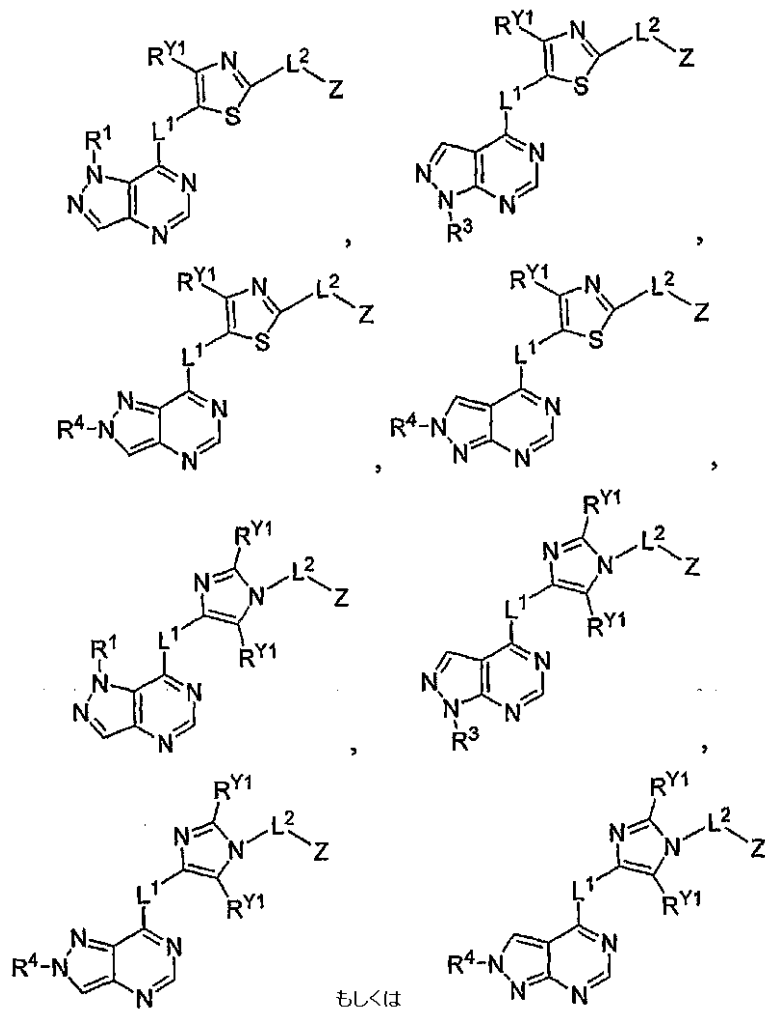
(式中、 q は 0 ~ 2 の整数であり； R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 および Z は、請求項 1 に規定されたとおりであり；そして J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O、S、N、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} であり；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、- OR^{Y3} 、- SR^{Y3} 、- $NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Y3}$ 、- $N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ であり、

ここで、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルであるか、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

構造：

【化 1 2】

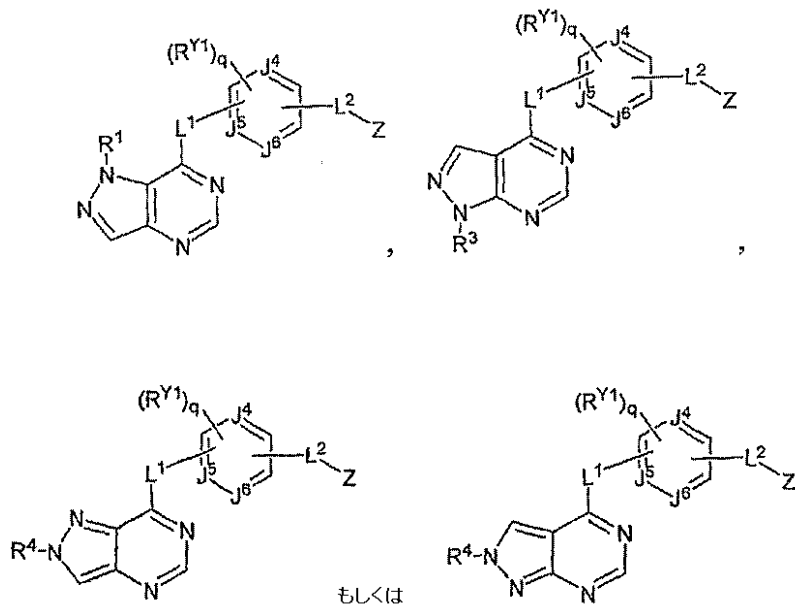


を有する、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

構造：

【化 1 3】



10

20

30

40

50

(式中、 q は 0 ~ 3 の整数であり； R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 および Z は、請求項 1 に規定されたとおりであり；そして J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y1} であり；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、- OR^{Y3} 、- SR^{Y3} 、- $NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Y3}$ 、- $N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ であり、

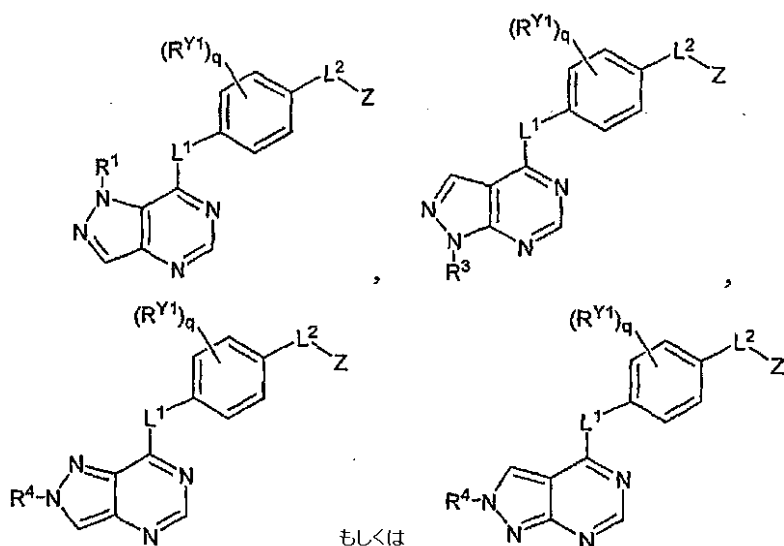
ここで、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

構造：

【化 14】

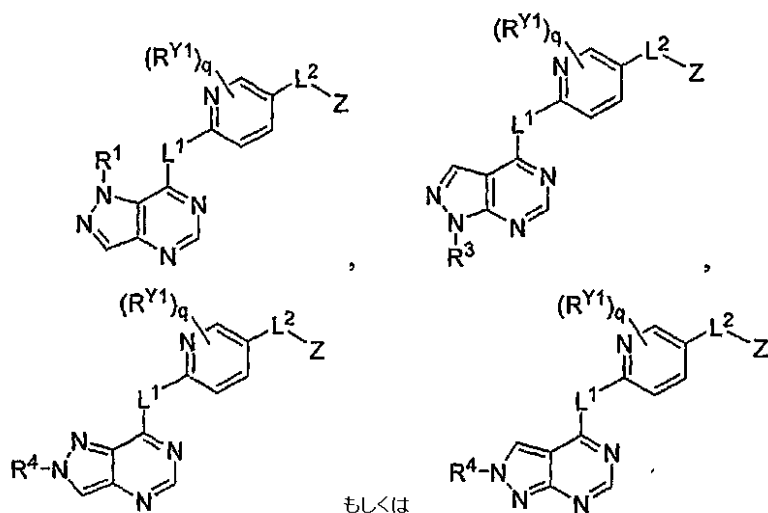


を有する、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 12】

構造：

【化 15】

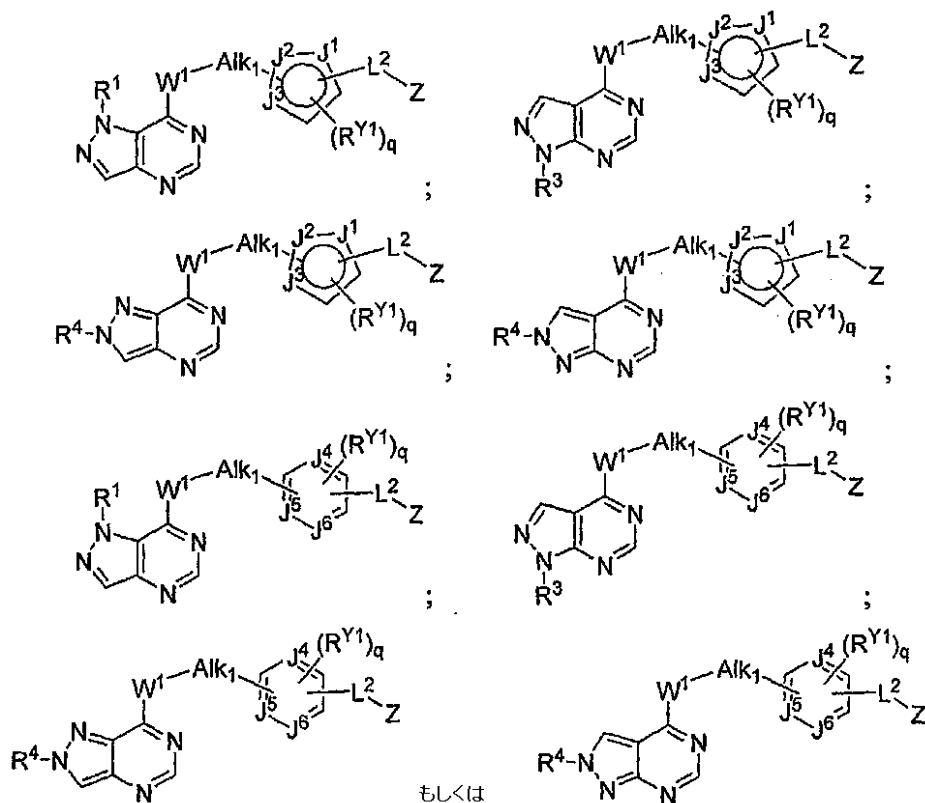


を有する、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

構造：

【化 16】



10

20

30

40

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^2 および Z は、請求項1に規定されたとおりであり； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W^1}$ （式中、 R^{W^1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである）であり； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-NR^{L^1A}NR^{L^1B}-$ 、 $-NR^{L^1A}NR^{L^1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L^1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L^1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L^1A}C(=O)NR^{L^1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L^1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L^1A}-$ 、 $-NR^{L^1A}SO_2NR^{L^1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L^1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L^1A} および R^{L^1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり； q は0～3の整数であり； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O 、 S 、 N 、 NR^{Y^1} もしくは CR^{Y^1} であり； J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y^1} であり；ここで、 R^{Y^1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリールもしくは $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-OR^{Y^3}$ 、 $-SR^{Y^3}$ 、 $-NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、 $-SO_2NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y^3}$ 、 $-N(R^{Y^2})C(=O)R^{Y^3}$ （式中、 R^{Y^2} および R^{Y^3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y^2} および R^{Y^3} は、それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成する）である）

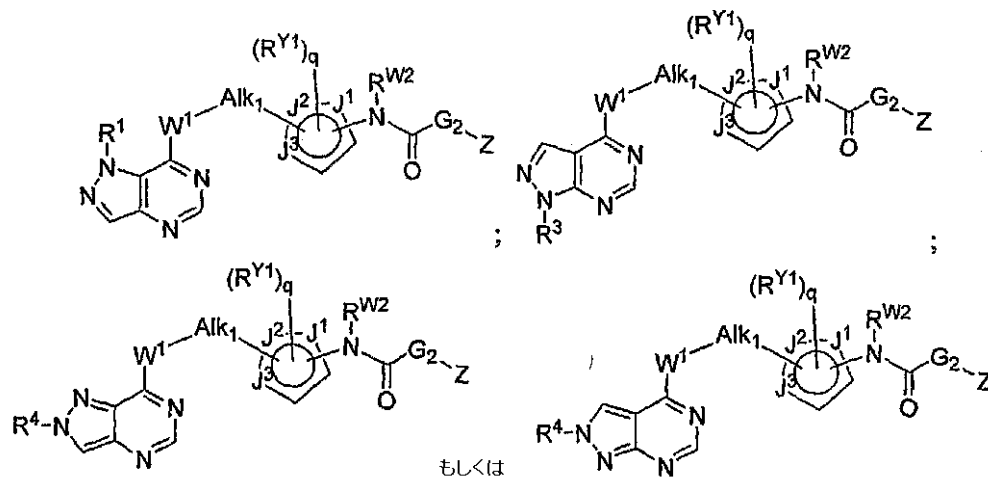
を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 14】

50

構造：

【化 17】



10

20

30

40

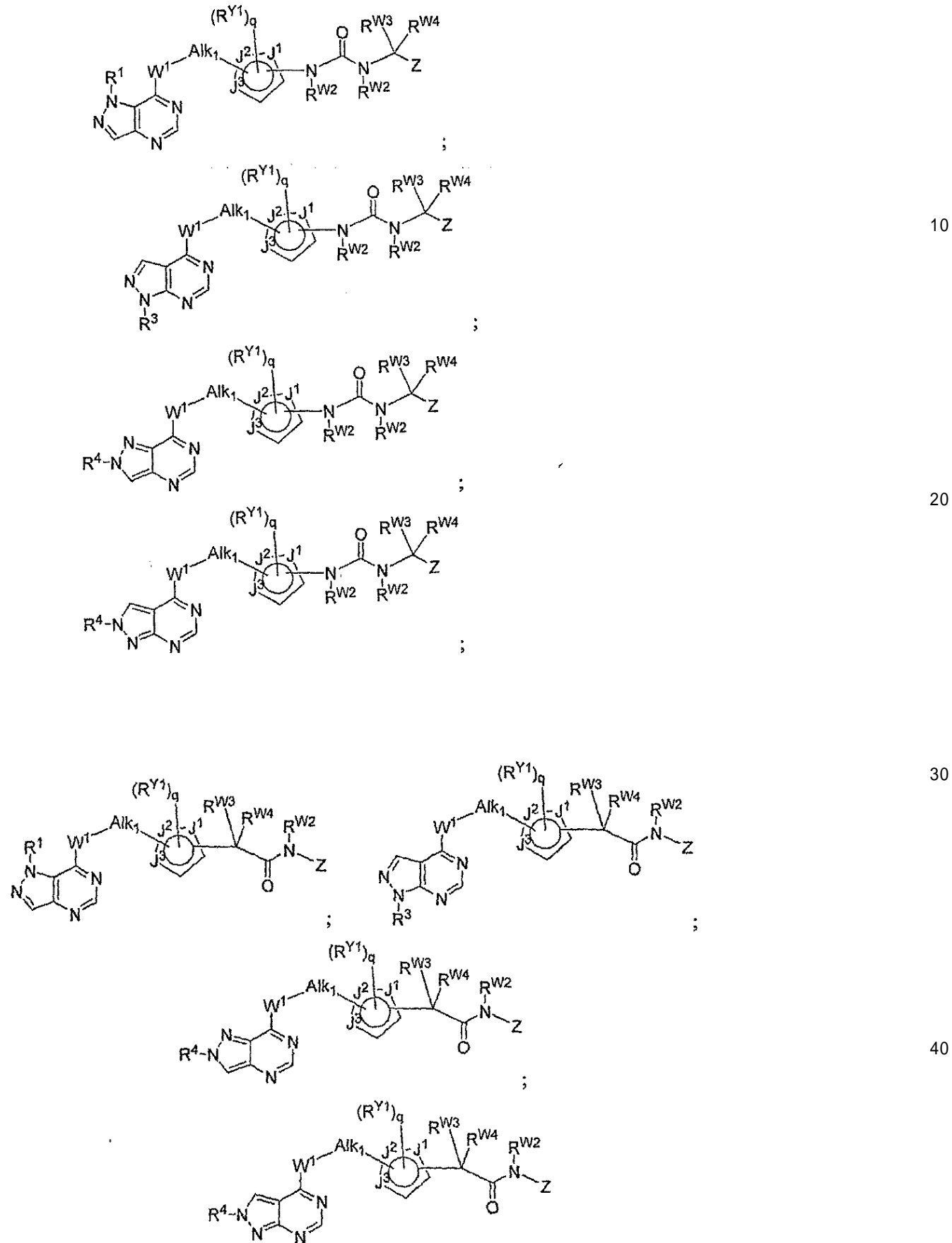
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および Z は、請求項 1 に規定されたとおりであり； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W1}$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである)であり； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり； q は $0 \sim 3$ の整数であり； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O 、 S 、 N 、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} であり；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリールもしくは $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルであるか、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に $5 \sim 6$ 員の複素環を形成する)であり； G_2 は、不在、 O もしくは NR^{G2} であり；そして R^{W2} および R^{G2} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

構造：

【化 1 8】



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および Z は、請求項1に規定されたとおりであり； W^1 は、O

もしくは $-NR^{W1}$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(\text{アルキル})$ アリーール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリーールもしくはアシルである) であり; Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており; ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーールもしくはアシルであり; q は 0 ~ 3 の整数であり; J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O、S、N、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} であり; ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(\text{アルキル})$ アリーールもしくは $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリーール、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(\text{アルキル})$ アリーール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリーールもしくはアシルであるか、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) であり; そして R^{W2} 、 R^{W3} および R^{W4} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(\text{アルキル})$ アリーール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリーールもしくはアシルである) を有する、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

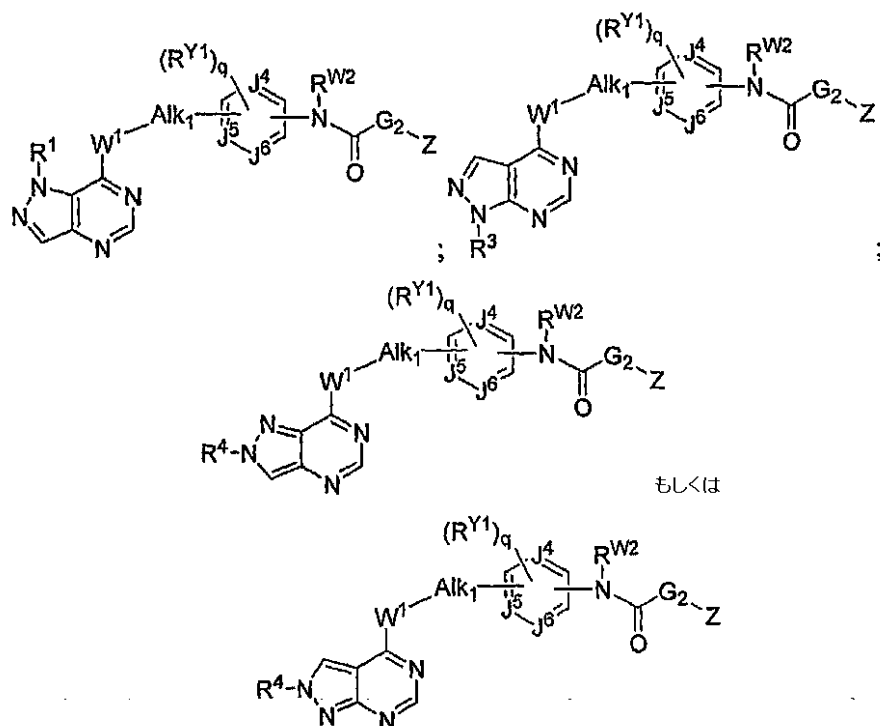
40

50

【請求項 16】

構造:

【化 19】



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および Z は、請求項 1 に規定されたとおりであり; W^1 は、O もしくは $-NR^{W1}$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 $-(\text{アルキル})$ アリーール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリーールもしくは

はアシルである)であり; Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており; ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり; q は 0 ~ 3 の整数であり; J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y1} であり; ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルであるか、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する)であり; G_2 は、不在、 O もしくは NR^{G2} であり; そして R^{W2} および R^{G2} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである)を有する、請求項 1 に記載の化合物。

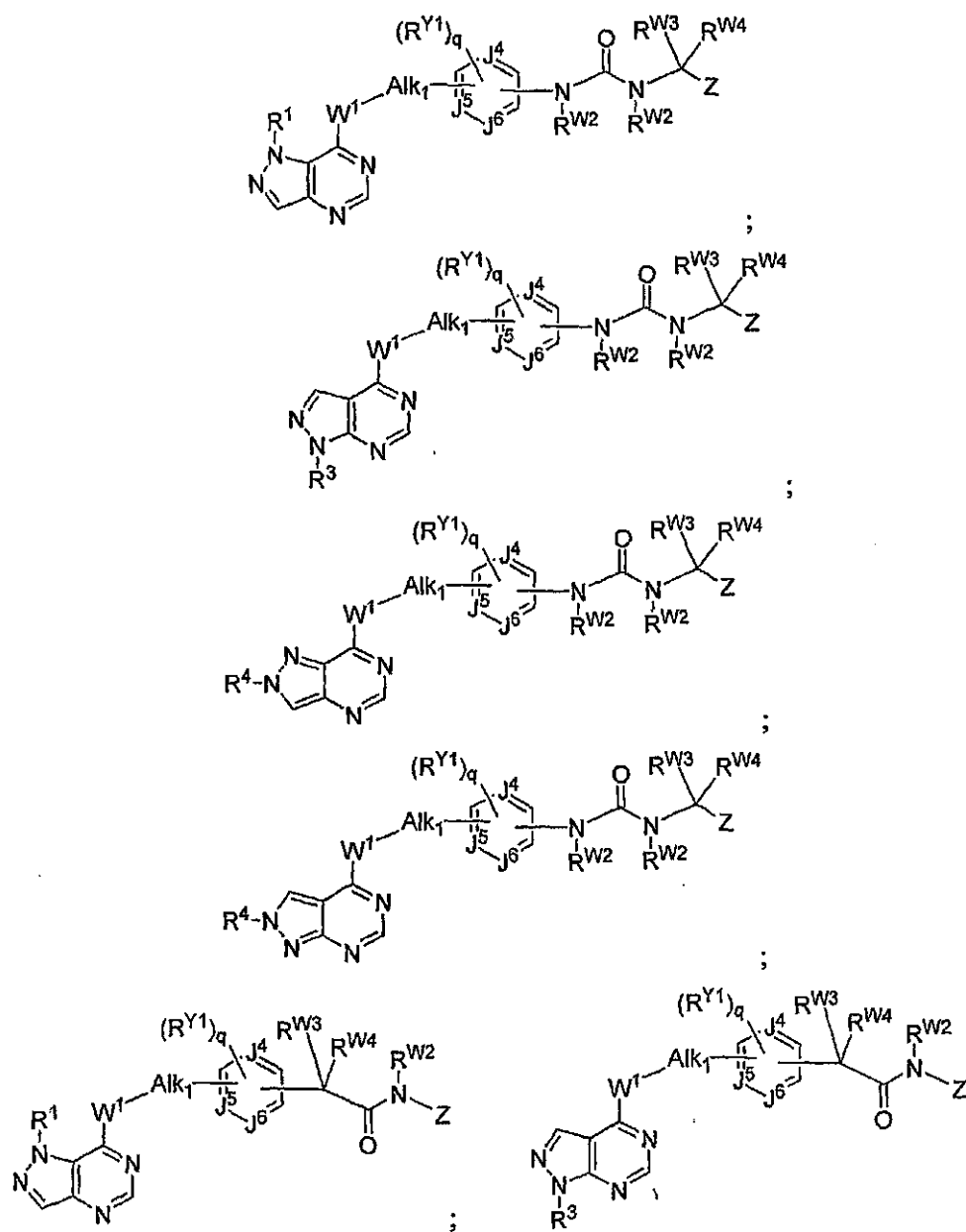
10

20

【請求項 17】

構造:

【化 2 0】

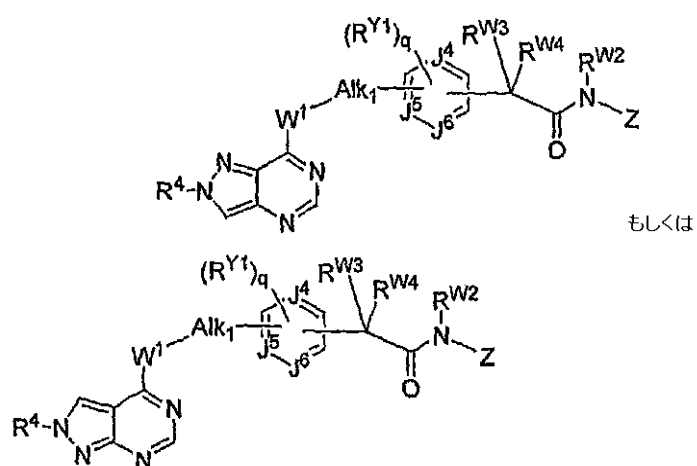


10

20

30

【化 2 1】



40

50

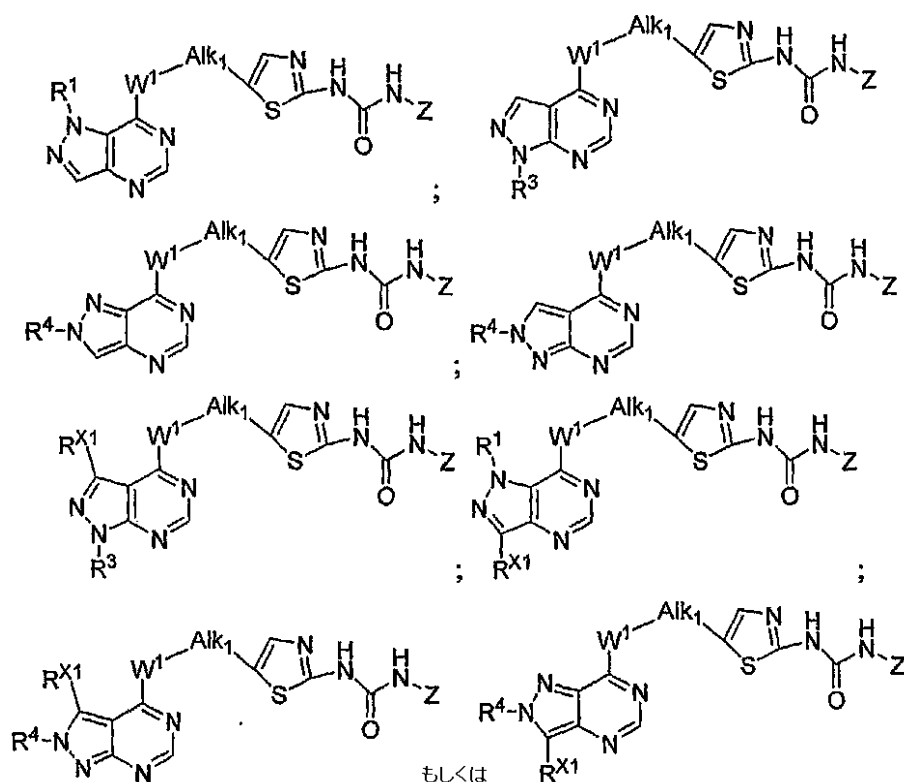
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および Z は、請求項1に規定されたとおりであり； W^1 は、Oもしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり； q は0～3の整数であり； J^4 、 J^5 および J^6 は、独立してNもしくは CR^{Y1} であり；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ （式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルであるか、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成する）であり；そして R^{W2} 、 R^{W3} および R^{W4} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである）

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

構造：

【化22】



(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X1} は、請求項1に規定されたとおりであり； Z は、

10

20

30

40

50

アリール、ヘテロアリールもしくは複素環成分であり； W^1 は、Oもしくは $-NR^{W^1}$ （式中、 R^{W^1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである）であり； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-NR^{L^1A}NR^{L^1B}-$ 、 $-NR^{L^1A}NR^{L^1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L^1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L^1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L^1A}C(=O)NR^{L^1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L^1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L^1A}-$ 、 $-NR^{L^1A}SO_2NR^{L^1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L^1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L^1A} および R^{L^1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は0～3の整数であり； r は1～4の整数であり；そして R^{Z^1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z^2}$ 、 $-SR^{Z^2}$ 、 $-NR^{Z^2}R^{Z^3}$ 、 $-SO_2NR^{Z^2}R^{Z^3}$ 、 $-SO_2R^{Z^1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z^2}R^{Z^3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z^3}$ 、 $-N(R^{Z^2})C(=O)R^{Z^3}$ （式中、 R^{Z^2} および R^{Z^3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである；または R^{Z^2} および R^{Z^3} はそれらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する）である）を有する、請求項1に記載の化合物。

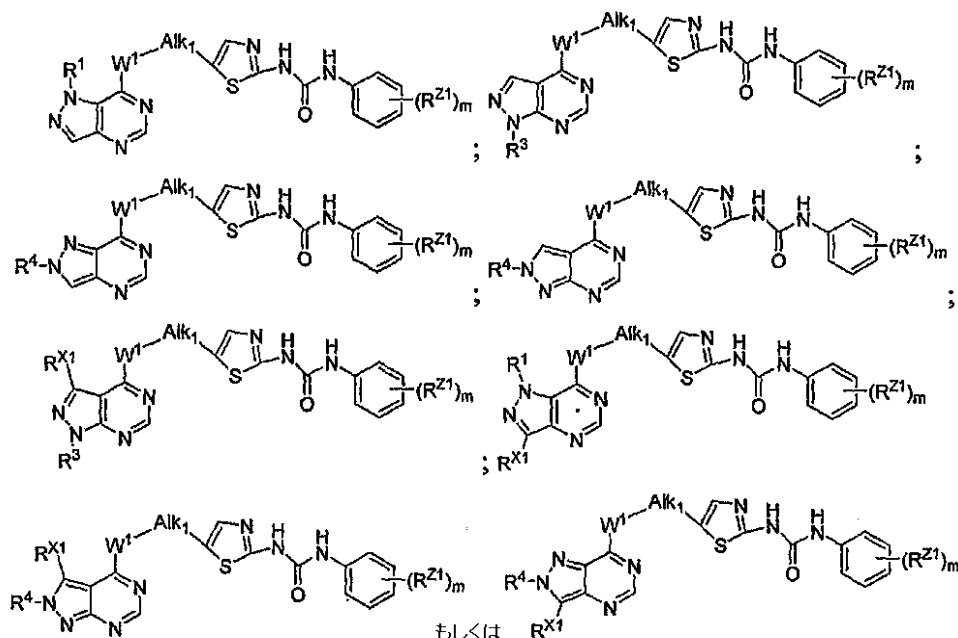
10

20

【請求項19】

構造：

【化23】



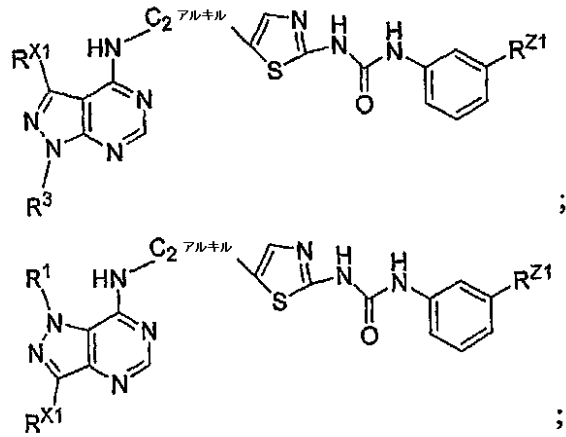
30

40

（式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X^1} は、請求項1に規定されたとおりであり； W^1 は、Oもしくは $-NR^{W^1}$ （式中、 R^{W^1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである）であり； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-NR^{L^1A}NR^{L^1B}-$

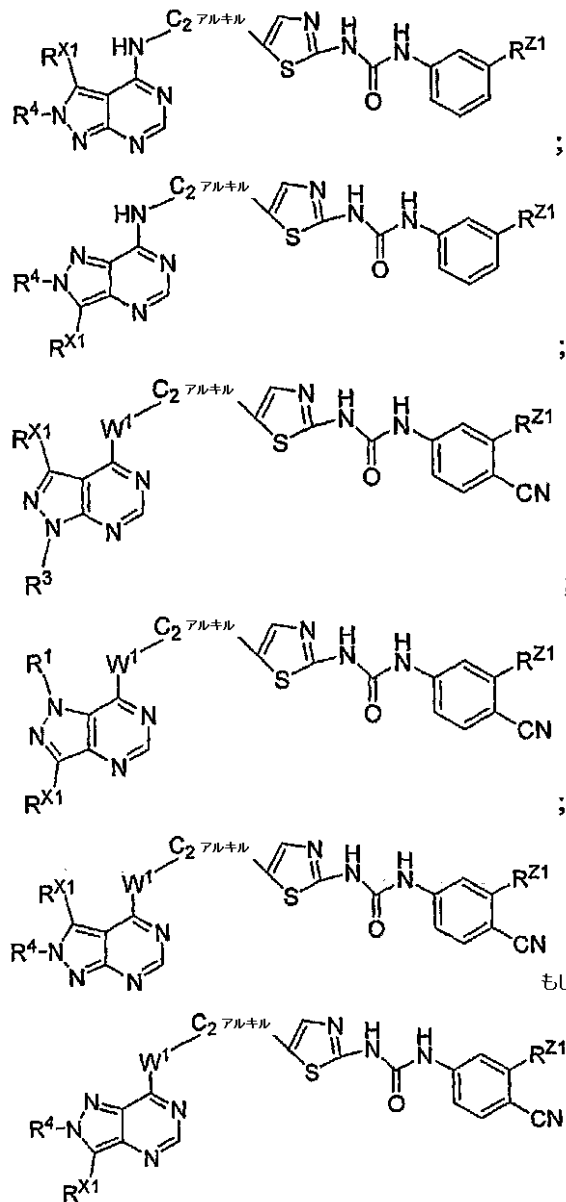
50

【化 2 5】



10

【化 2 6】



20

30

40

もしくは

(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-\text{CO}_2\text{R}^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) であり； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルであり；そして R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは

50

低級ハロアルキルである)

を有する、請求項 19 に記載の化合物。

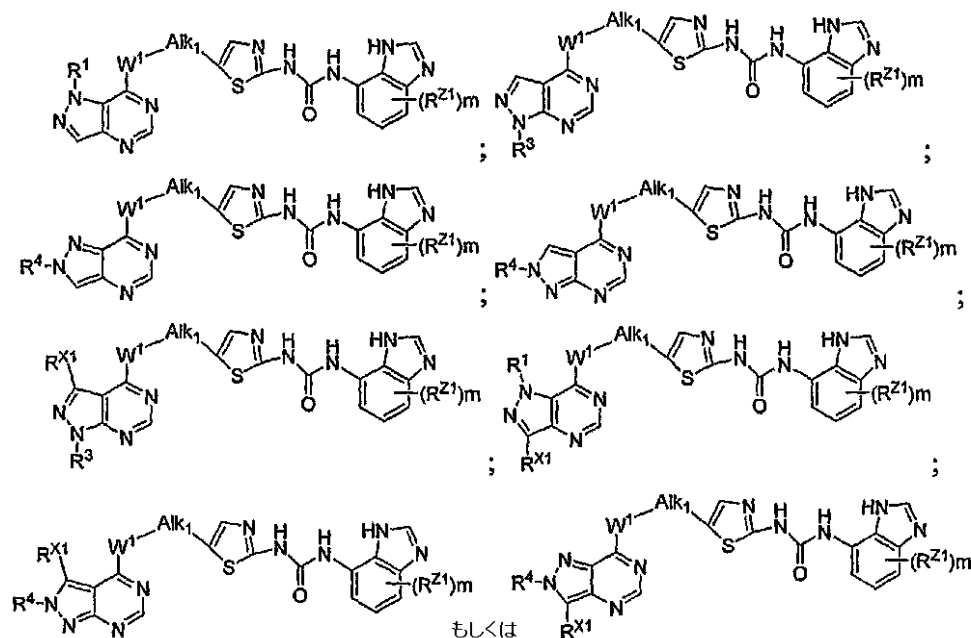
【請求項 22】

R^{Z1} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である、請求項 20 または 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

構造：

【化 27】



10

20

(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X1} は、請求項 1 に規定されたとおりであり； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W1}$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである) であり； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり； m は 0 ~ 3 の整数であり； r は 1 ~ 4 の整数であり；そして R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルであるか；または R^{Z2} および R^{Z3} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する) である)

30

40

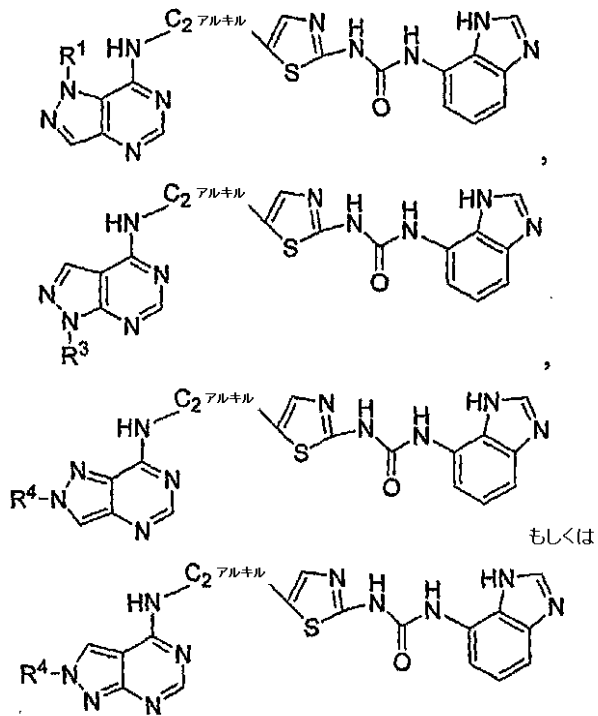
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

構造：

50

【化 2 8】



10

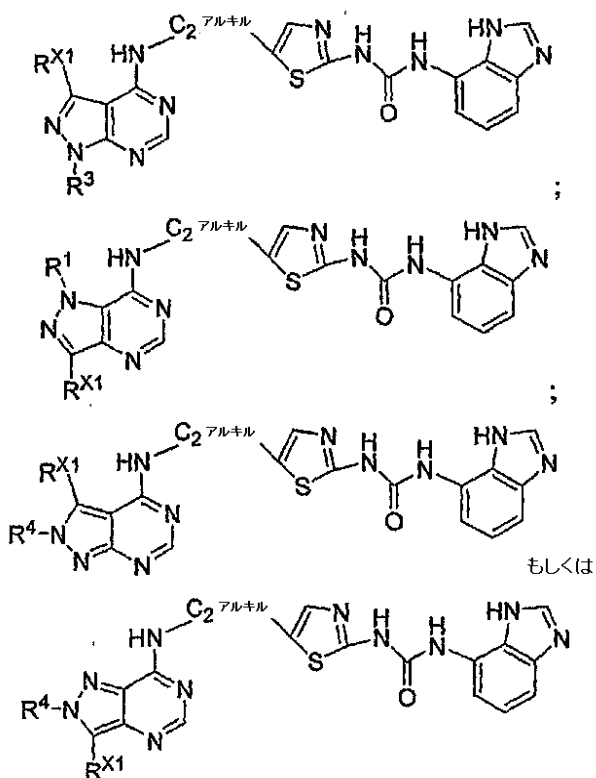
20

を有する、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

構造：

【化 2 9】



30

40

(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-\text{CO}_2\text{R}^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) であり；そして $\text{R}^{\text{X}1}$ は、水素、低

50

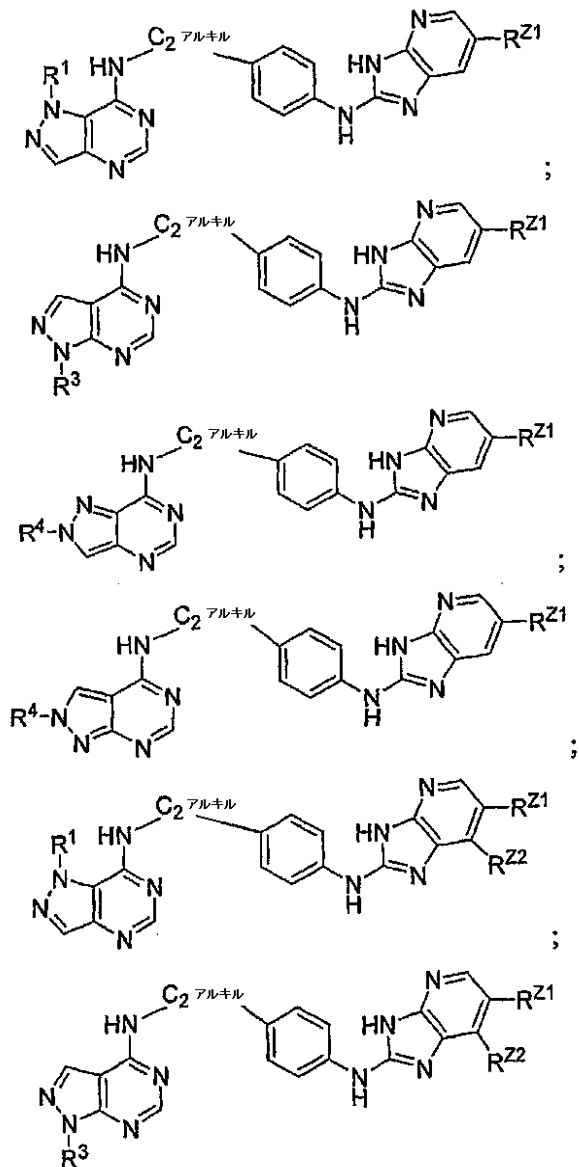
【化 3 0】



40

50

【化 3 1】

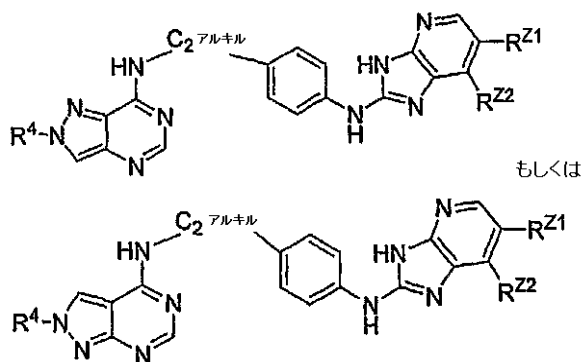


10

20

30

【化 3 2】



40

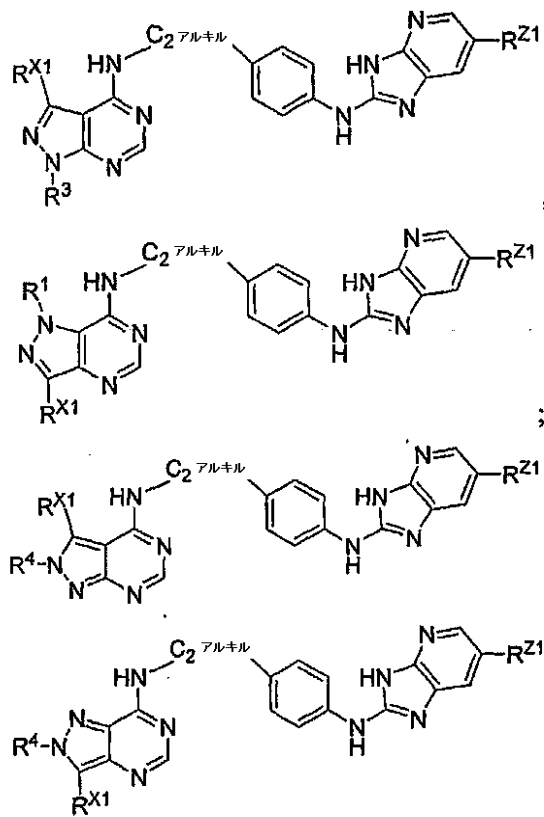
(式中、 R^{Z1} および R^{Z2} は、独立してハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである)

を有する、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

構造：

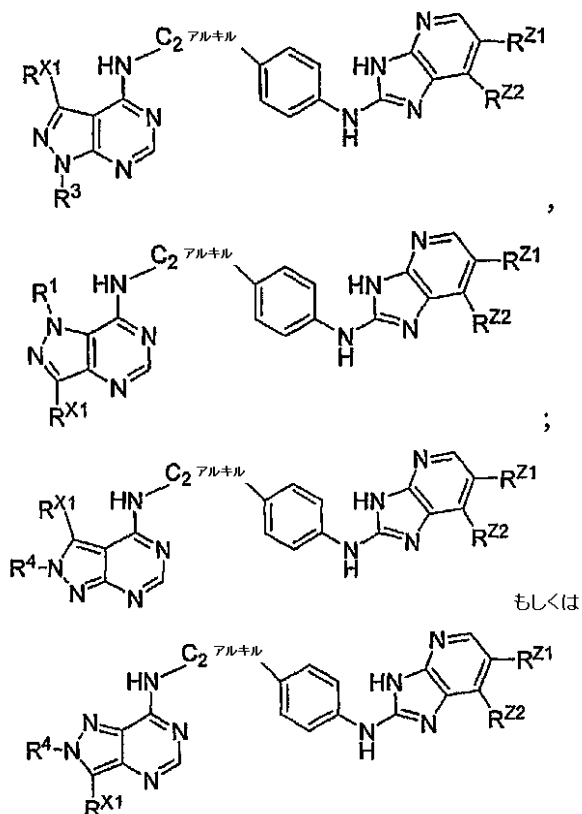
【化 3 3】



10

20

【化 3 4】



30

40

(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) であり； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルであり；そして R^{Z1} および R^{Z2} は、独立してハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである)

50

を有する、請求項 26 に記載の化合物。

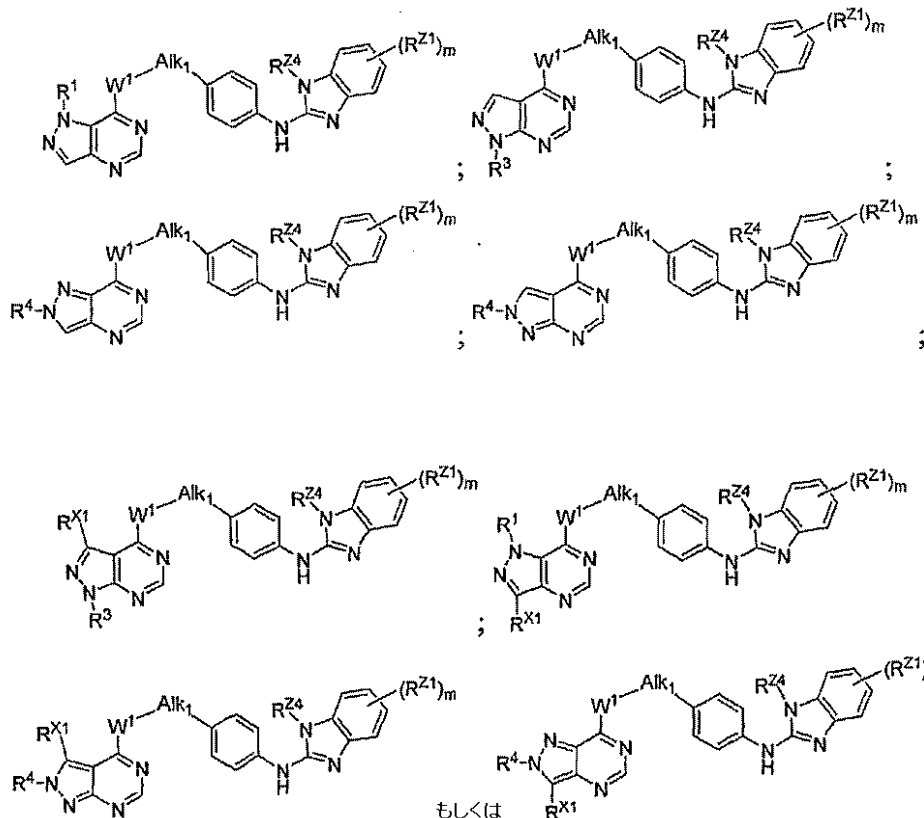
【請求項 29】

R^{Z1} および R^{Z2} は、各々 C1、F、メチルもしくは $-CF_3$ である、請求項 27 または 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

構造：

【化 35】



10

20

30

40

50

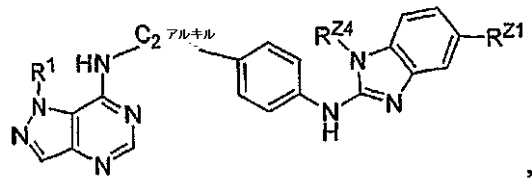
(式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X1} は、請求項 1 に規定されたとおりであり； W^1 は、O もしくは $-NR^{W1}$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである) であり； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり； m は 0 ~ 3 の整数であり； r は 1 ~ 4 の整数であり；そして R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} 、 R^{Z3} および R^{Z4} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルであるか；または R^{Z2} および R^{Z3} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環、アリールもしくはヘテロア

リール環を形成する)である)
を有する、請求項 1 に記載の化合物。

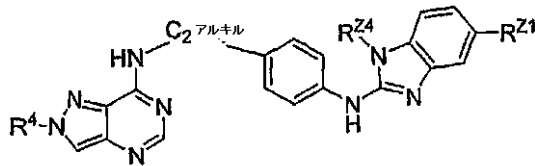
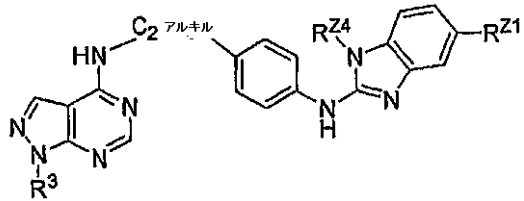
【請求項 3 1】

構造：

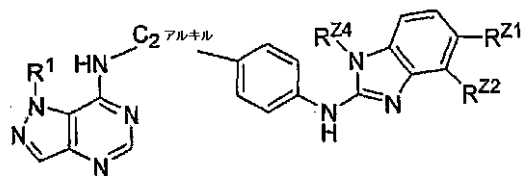
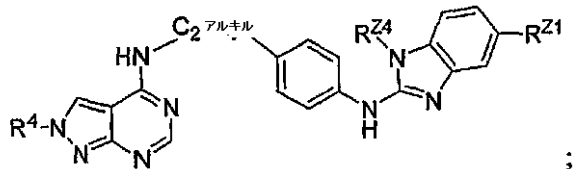
【化 3 6】



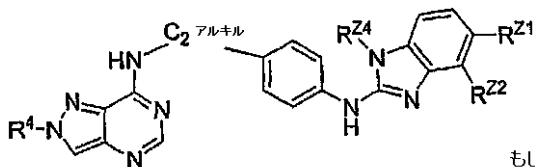
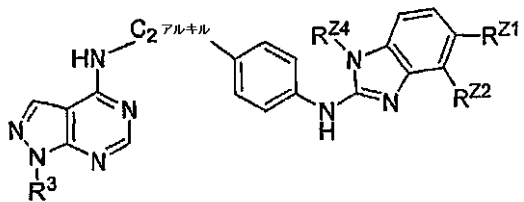
10



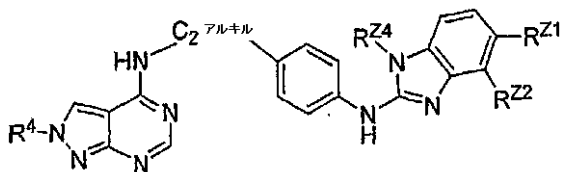
20



30



もしくは



40

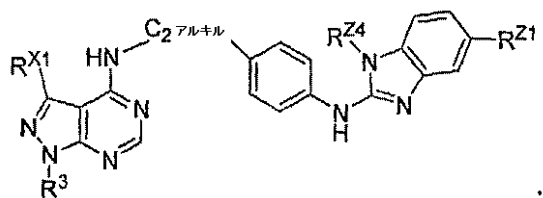
(式中、 R^{Z1} および R^{Z2} は、独立してハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルであり、 R^{Z4} は水素もしくは低級アルキルである)
を有する、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

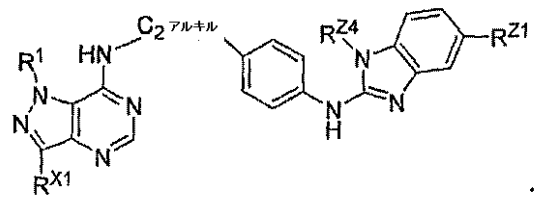
構造：

50

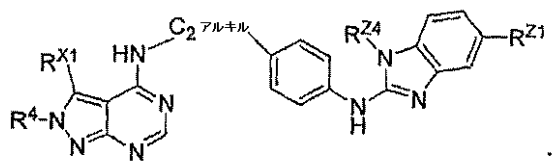
【化 3 7】



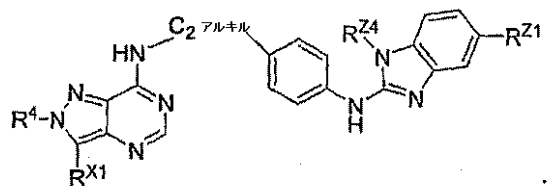
;



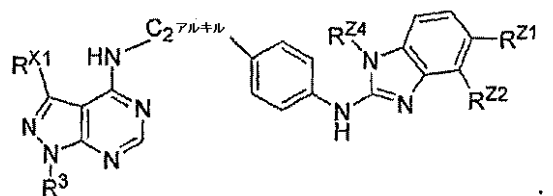
;



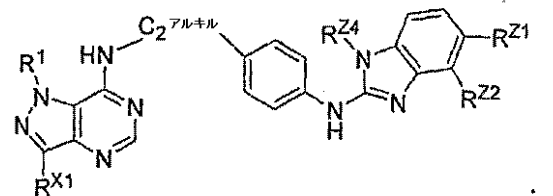
;



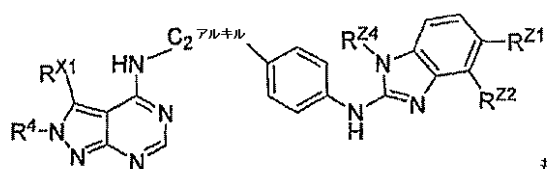
;



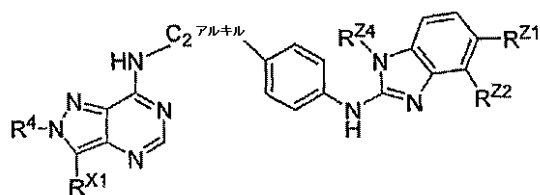
;



;



もしくは



(式中、 R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) であり； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルであり； R^{Z1} および R^{Z2} は、独立してハロゲン、低級ア

10

20

30

40

50

ルキルもしくは低級ハロアルキルであり、 R^{Z4} は水素もしくは低級アルキルである) を有する、請求項30に記載の化合物。

【請求項33】

R^{Z1} および R^{Z2} は、各々 C1、F、メチルもしくは $-CF_3$ である、請求項31または32に記載の化合物。

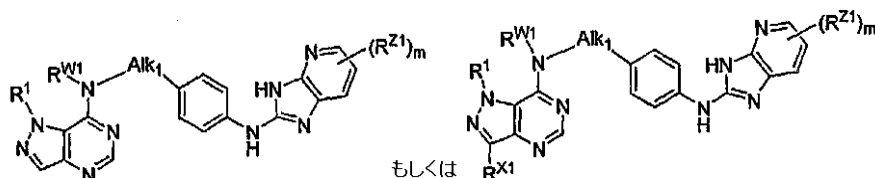
【請求項34】

R^{Z4} は、水素またはイソプロピルである、請求項31または32に記載の化合物。

【請求項35】

構造：

【化38】



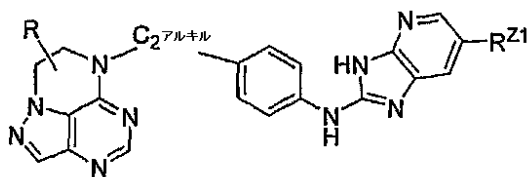
(式中、 R^{X1} は請求項1に記載したとおりであり； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された5～6員環を形成し； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり； m は0～3の整数であり； r は1～4の整数であり； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ であり；ここで、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルであり；または R^{Z2} および R^{Z3} はそれらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する)

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項36】

構造：

【化39】



(式中、 R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシであり；そして R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである) を有する、請求項35に記載の化合物。

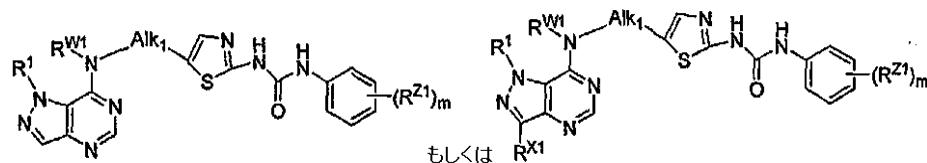
【請求項37】

R および R^{Z1} は各々水素である、請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

構造：

【化 40】



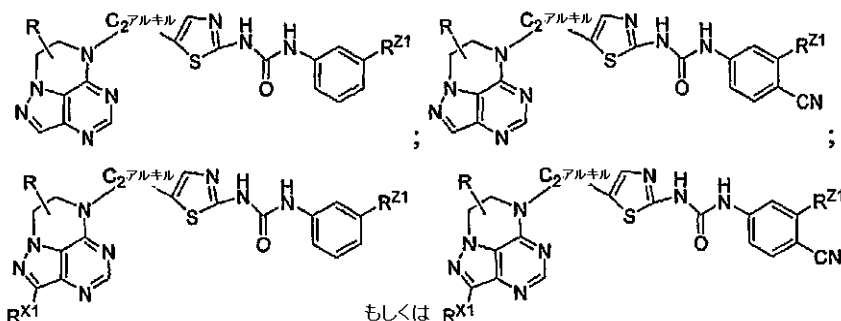
(式中、 R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりであり； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ~ 6 員環を形成し； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり；m は 0 ~ 3 の整数であり；r は 1 ~ 4 の整数であり； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルであるか、または R^{Z2} および R^{Z3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 39】

構造：

【化 41】



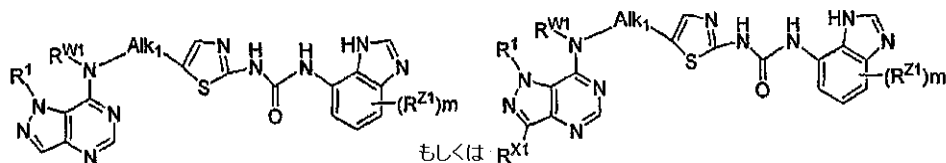
(式中、R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシであり； R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルであり、そして R^{Z1} は水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである)

を有する、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

構造：

【化 4 2】



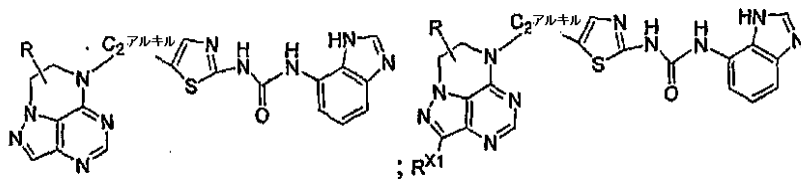
(式中、 R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりであり； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ～ 6 員環を形成する； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されており；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり； m は 0 ～ 3 の整数であり； r は 1 ～ 4 の整数であり； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルであるか、または R^{Z2} および R^{Z3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ～ 6 員の複素環を形成する) である)

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

構造：

【化 4 3】



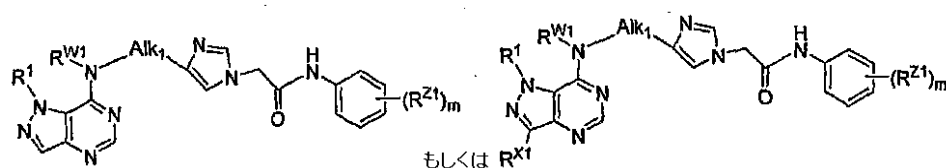
(式中、 R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシであり；そして R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである)

を有する、請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

構造：

【化 4 4】



(式中、 R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりであり； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ～ 6 員環を形成し； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、

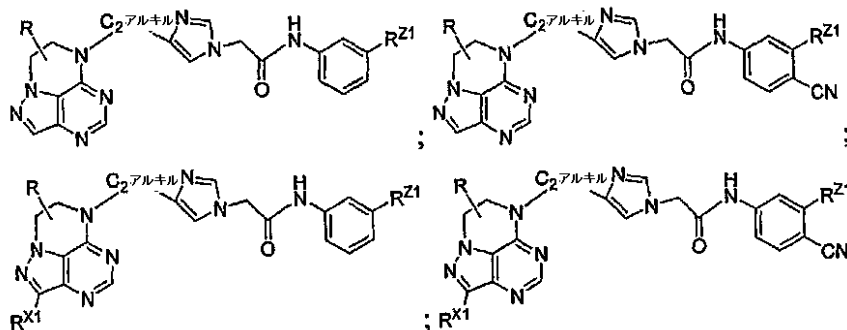
- C(=O)C(=O)-、- C(=O)NR^{L1A}-、- OC(=O)-、- OC(=O)NR^{L1A}-、- NR^{L1A}NR^{L1B}-、- NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-、- NR^{L1A}C(=O)-、- NR^{L1A}CO₂-、- NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-、- S(=O)-、- SO₂-、- NR^{L1A}SO₂-、- SO₂NR^{L1A}-、- NR^{L1A}SO₂NR^{L1B}-、- O-、- S-、もしくは- NR^{L1A}-で置換されており；ここで、R^{L1A}およびR^{L1B}の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであり；mは0～3の整数であり；rは1～4の整数であり；R^{Z1}の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリールもしくは- (アルキル)ヘテロアリール、- OR^{Z2}、- SR^{Z2}、- NR^{Z2}R^{Z3}、- SO₂NR^{Z2}R^{Z3}、- SO₂R^{Z1}、- C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}、ハロゲン、- CN、- NO₂、- C(=O)OR^{Z3}、- N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3} (式中、R^{Z2}およびR^{Z3}の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリール、- (アルキル)ヘテロアリールもしくはアシルであるか、またはR^{Z2}およびR^{Z3}は、それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成する)である)

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項43】

構造：

【化45】



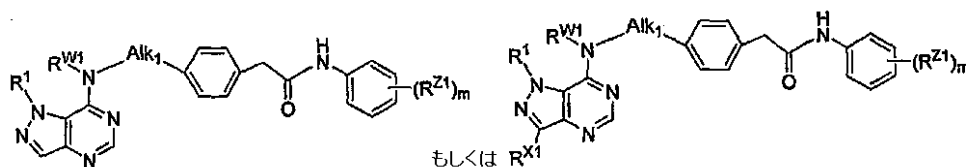
(式中、Rは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシであり；R^{X1}は、水素、メチルもしくはチエニルであり、そしてR^{Z1}は水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである)

を有する、請求項42に記載の化合物。

【請求項44】

構造：

【化46】



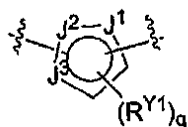
(式中、R^{X1}は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりであり；R¹およびR^{W1}は共に、任意に置換された5～6員環を形成し；Alk₁は、置換もしくは非置換C₁～6アルキレンもしくはC₂～6アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で- C(=O)-、- CO₂-、- C(=O)C(=O)-、- C(=O)NR^{L1A}-、- OC(=O)-、- OC(=O)NR^{L1A}-、- NR^{L1A}NR^{L1B}-、- NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-、- NR^{L1A}C(=O)-、- NR^{L1A}CO₂-、- NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-、- S(=O)-、- SO₂-、- NR^{L1A}SO₂-、- SO₂NR^{L1A}-、- NR^{L1A}SO₂NR^{L1B}-、- O-、- S-、もしくは- NR^{L1A}-で置換されてお

10

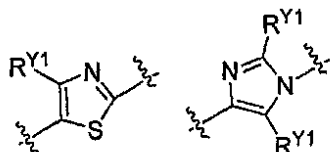
【化 4 7】



【化 4 8】

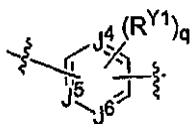


40



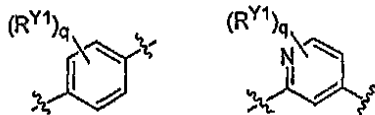
構造：

【化 5 0】



を有する前記 6 員環は、以下の構造：

【化 5 1】



10

の 1 つを有する、請求項 13、16 または 17 に記載の化合物。

【請求項 48】

- W¹ - Alk₁ - は、- NH - C₁₋₆ アルキル - もしくは - O - C₁₋₆ アルキル - (式中、C₁₋₆ アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい) である、請求項 6、13、14、15、16、17 または 18 に記載の化合物。

【請求項 49】

- W¹ - Alk₁ - は、- NHCH₂CH₂ -、- OCH₂CH₂ - もしくは - NH - CH₂CH(CH₂OH) - である、請求項 48 に記載の化合物。

20

【請求項 50】

- N(R^{W2})C(=O)G₂ - は、- NHC(=O) -、NHC(=O)O -、または - NHC(=O)NH - である、請求項 7、14 または 16 に記載の化合物。

【請求項 51】

- N(R^{W2})C(=O)G₂ - は - NHC(=O)NH - である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

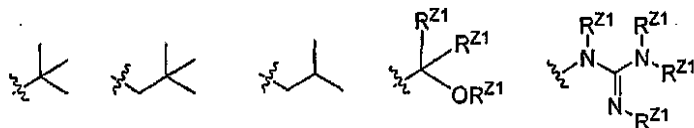
- N(R^{W2})C(=O)N(R^{W2})CR^{W3}R^{W4} - は - NHC(=O)NHCH₂ - であり、そして - CR^{W3}R^{W4}C(=O)N(R^{W2}) - は - CH₂C(=O)NH - である、請求項 8、15 もしくは 17 に記載の化合物。

30

【請求項 53】

Z は以下の構造：

【化 5 2】



(式中、R^{Z1} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである)

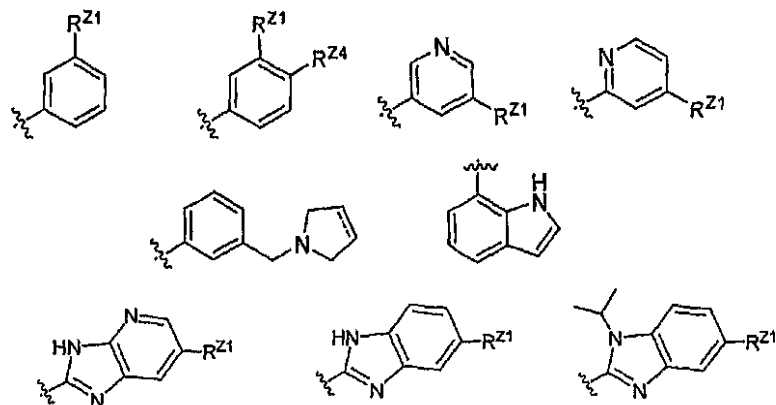
の 1 つを有する、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 54】

Z は以下の構造：

【化 5 3】



10

(式中、 R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である；および R^{Z4} は、水素もしくはシアノである)

の1つを有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項55】

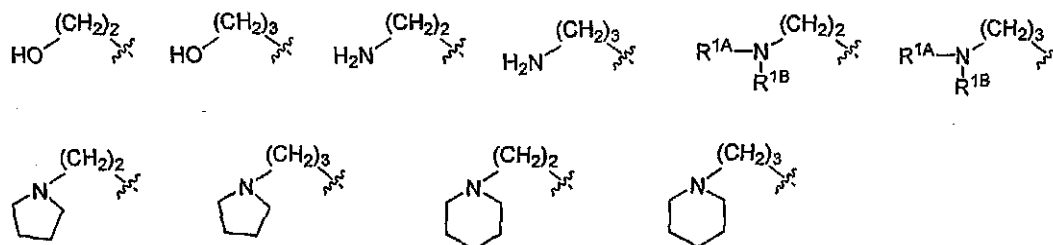
R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素または低級アルキルである、請求項1～54のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項56】

R^1 、 R^3 および R^4 は独立して水素、メチル、エチル、イソプロピルまたは：

20

【化 5 4】



30

(式中、 R^{1A} および R^{1B} は、独立して水素、メチルもしくはエチルである)の1つである、請求項55に記載の化合物。

【請求項57】

有効量の請求項1～56のいずれか一項に記載の化合物、および医薬上許容される担体、アジュバント、またはピヒクルを含む、組成物。

【請求項58】

前記化合物はAuroraプロテインキナーゼ活性を検出可能に阻害する量にある、請求項57に記載の組成物。

【請求項59】

化学療法薬もしくは抗増殖薬、免疫調節もしくは免疫抑制薬、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬物、破壊性骨疾患を治療するための薬物、肝臓疾患を治療するための薬物、抗ウイルス薬、血液疾患を治療するための薬物、糖尿病を治療するための薬物、または免疫不全性疾患を治療するための薬物から選択された薬物をさらに含む、請求項57に記載の組成物。

40

【請求項60】

(a) 被験体；または

(b) 生物学的サンプルにおけるAuroraキナーゼ活性を阻害する方法であって、該方法は：

a) 請求項57に記載の組成物；または

b) 請求項1～56のいずれか一項に記載の化合物

50

を、該患者に投与するか、または該生物学的サンプルと接触させる工程を含む方法。

【請求項 6 1】

前記方法は、A u r o r a キナーゼ活性を阻害する工程を含む、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

増殖性疾患、心疾患、神経変性疾患、自己免疫疾患、臓器移植に関連する状態、炎症性疾患、免疫媒介性疾患、ウイルス疾患、または骨疾患から選択された状態の疾患を治療するか、または重症度を緩和する方法であって、前記被験体に：

a) 請求項 5 7 に記載の組成物；または

b) 請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む方法。

10

【請求項 6 3】

前記被験体に、化学療法薬もしくは抗増殖薬、免疫調節もしくは免疫抑制薬、神経栄養因子、心血管疾患を治療するための薬物、破壊性骨疾患を治療するための薬物、肝臓疾患を治療するための薬物、抗ウイルス薬、血液疾患を治療するための薬物、糖尿病を治療するための薬物、または免疫不全性疾患を治療するための薬物から選択された追加の治療薬を投与する工程をさらに含む、請求項 6 2 に記載の方法であって、該追加の治療薬は治療されている疾患のために適切であり；かつ該追加の治療薬は、単回投与製剤として該組成物と共に投与されるか、または複数回製剤の一部として該組成物とは別個に投与される、請求項 6 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

(優先権)

本願は、米国特許法第 1 1 9 条第 (e) 項の下、2 0 0 5 年 7 月 2 2 日に出願された米国仮特許出願第 6 0 / 7 0 1 , 6 9 5 号に優先権を主張し、この全ての内容は本明細書中に参考として援用される。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

新規な治療薬の探求は、疾患と関連がある酵素や他の生体分子の構造についての理解が進んだことにより近年大きく促進されてきた。広範囲の研究の主題となってきた 1 つの重要なクラスの酵素は、プロテインキナーゼである。

30

【0003】

プロテインキナーゼは、細胞内の様々なシグナル伝達プロセスを制御することに責任を負っている、構造的に関連する極めて大きな酵素ファミリーを構成している（例えば、非特許文献 1 を参照されたい）。プロテインキナーゼは、それらの構造および触媒機能の保存に起因して共通先祖遺伝子から進化してきたと考えられる。ほぼすべてのキナーゼが、類似の 2 5 0 ~ 3 0 0 アミノ酸触媒ドメインを含有している。これらのキナーゼは、それらがリン酸化する基質（例、プロテイン - チロシン、プロテイン - セリン / トレオニン、脂質など）によってファミリーに分類できる。これらのキナーゼファミリー各々に概して対応する配列モチーフは同定されている（例えば、非特許文献 2 ; 非特許文献 3 ; 非特許文献 4 ; 非特許文献 5 ; 非特許文献 6 参照）。

40

【0004】

一般に、プロテインキナーゼは、ヌクレオシド三リン酸からシグナリング経路に含まれているタンパク質受容体へのリン酸基転移を実行することによって細胞内シグナリングを媒介する。これらのリン酸化イベントは、標的タンパク質の生物学的機能を変調もしくは調節できる分子的オン / オフスイッチとして機能する。これらのリン酸化イベントは、最終的には様々な細胞外およびその他の刺激へ応答して誘発される。そのような刺激の例には、環境的および化学的ストレスシグナル（例えば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線、細菌内毒素、および H_2O_2 ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン 1 (I L

50

- 1) および腫瘍壊死因子 (T N F -))、成長因子 (例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (G M - C S F)、および線維芽細胞成長因子 (F G F)) が含まれる。細胞外刺激は、細胞増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調節に関連する 1 つまたは複数の細胞応答に影響を及ぼすことができる。

【 0 0 0 5 】

多くの疾患には、上述したようにプロテインキナーゼ媒介性イベントによって誘発される異常な細胞応答が関連している。これらの疾患には、自己免疫疾患、炎症疾患、骨疾患、代謝疾患、神経および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、A l z h e i m e r 病、ならびにホルモン関連疾患が含まれるが、それらに限定されない。そこで、治療薬として有効であるプロテインキナーゼ阻害剤を見いだすために医薬品化学において実質的な努力が積み重ねられてきた。

10

【 0 0 0 6 】

セリン/トレオニンキナーゼのA u r o r aファミリーは、細胞増殖において重要な役割を果たす。3種の知られている哺乳動物ファミリーメンバーであるA u r o r a - A (「 2 」)、B (「 1 」) およびC (「 3 」) は、染色体の分離、有糸分裂紡錘体およびサイトカインの原因となる高度に同種のタンパク質である。A u r o r a発現は、静止細胞中では低いか検出不能であり、細胞分裂中の細胞のG 2 およびM (分裂前) 期中には発現および活性がピークに達する。全A u r o r aファミリーメンバーの上昇したレベルは、極めて広範囲の腫瘍細胞系において観察される。例えば、A u r o r a - 2タンパク質は、ヒト結腸癌組織中で過剰発現することが見いだされている [非特許文献 7 ; 非特許文献 8 ; 非特許文献 9]。A u r o r a - 2 は、結腸癌、乳癌およびその他の充実性腫瘍などのヒト癌に関係付けられてきた。このキナーゼは、細胞周期を調節するタンパク質リン酸化イベントに関係している。詳細には、A u r o r a - 2 は、有糸分裂中の染色体の正確な分離を制御することに役割を果たしている。そこで、A u r o r a阻害剤は、A u r o r a媒介性疾患の治療において重要な役割を果たす。

20

【 0 0 0 7 】

したがって、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物を開発することには大きな必要がある。詳細には、特に、それらの活性化に関係付けられた多数の疾患に対して現在利用できる不適正な治療を考えると、A u r o r aの阻害剤として有用である化合物を開発することが望ましいであろう。

30

【非特許文献 1】H a r d i e , G . a n d H a n k s , S . T h e P r o t e i n K i n a s e F a c t s B o o k , I a n d I I , A c a d e m i c P r e s s , S a n D i e g o , C A : 1 9 9 5 年

【非特許文献 2】H a n k s , S . K . , H u n t e r , T . , F A S E B J . 1 9 9 5 , 9 , 5 7 6 - 5 9 6

【非特許文献 3】K n i g h t o n ら、S c i e n c e 1 9 9 1 年、2 5 3、4 0 7 - 4 1 4

【非特許文献 4】H i l e s ら、C e l l 1 9 9 2 年、7 0、4 1 9 - 4 2 9

【非特許文献 5】K u n z ら、C e l l 1 9 9 3 年、7 3、5 8 5 - 5 9 6

40

【非特許文献 6】G a r c i a - B u s t o s ら、E M B O J . 1 9 9 4 年、1 3、2 3 5 2 - 2 3 6 1

【非特許文献 7】B i s c h o f f ら、E M B O J . 1 9 9 8 年 1 7、3 0 5 2 - 3 0 6 5

【非特許文献 8】S c h u m a c h e r ら、J C e l l B i o l . 1 9 9 8 年、1 4 3、1 6 3 5 - 1 6 4 6

【非特許文献 9】K i m u r a ら、J . B i o l . C h e m . 1 9 9 7 年、2 7 2、1 3 7 6 6 - 1 3 7 7 1

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

50

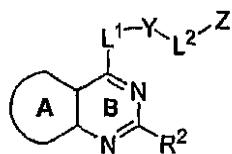
【 0 0 0 8 】

(発 明 の 要 旨)

上記で考察したように、依然として *Aurora* によって媒介される疾患を治療するために有用な新規な治療薬および物質を開発する必要性が存在する。所定の実施形態では、本発明は、構造：

【 0 0 0 9 】

【 化 5 5 】



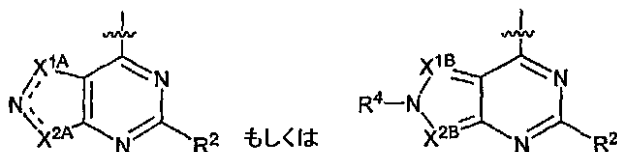
(I)

10

(式 中 、 A ~ B は 共 に 、 以 下 の 構 造 ：

【 0 0 1 0 】

【 化 5 6 】



20

(式 中 、

【 0 0 1 1 】

【 化 5 7 】

の 1 つは、原子価が許容する二重結合である；および R^2 、 R^4 、 X^{1A} 、 X^{2A} 、 X^{1B} 、 X^{2B} 、 L^1 、 L^2 、 Y および Z は、本明細書に記載したクラスおよびサブクラスに規定されている) の 1 つを表す) を有する新規な化合物、ならびに一般におよび本明細書のサブクラスに記載したそれらの医薬組成物を提供するが、当該化合物はプロテインキナーゼ (例、*Aurora*) の阻害剤として有用であるので、例えば *Aurora* 媒介性疾患を治療するために有用である。

30

【 0 0 1 2 】

所定の他の実施形態では、本発明は、発明の化合物を含む医薬組成物を提供するが、ここで、本化合物は *Aurora* 活性を阻害するために有効な量で存在する。所定の他の実施形態では、本発明は、発明の化合物を含み、さらに任意に追加の治療薬を含む医薬組成物を提供する。さらにまた別の実施形態では、追加の治療薬は、癌を治療するための物質である。

【 0 0 1 3 】

さらになお別の態様では、本発明は、患者もしくは生物学的サンプルにおけるキナーゼ活性 (例、*Aurora*) を阻害するための方法であって、有効阻害量の本発明の化合物を前記患者に投与する工程、または前記生物学的サンプルと接触させる工程を含む方法を提供する。さらにまた別の態様では、本発明は、*Aurora* 活性に関係する任意の疾患を治療するための方法であって、それを必要とする被験者に治療有効量の本発明の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

40

【 発 明 を 実 施 す る た め の 最 良 の 形 態 】

【 0 0 1 4 】

(用 語 の 定 義)

本明細書に記載した化合物は、任意の数の置換基もしくは官能成分と置換されてよいことは理解されている。一般に、用語「任意に」が先行してもしなくても用語「置換(され

50

た)」、および本発明の式に含まれる置換基は、所定の構造内の水素ラジカルと指示された置換基のラジカルとの置換を意味する。任意の所定の構造内の 2 つ以上の位置が指示された基から選択される 2 つ以上の置換基と置換されてよい場合には、置換基は各々の位置で同一であっても相違していてもよい。本明細書で使用する用語「置換(された)」は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが企図されている。広範囲の態様において、許容される置換基には、有機化合物の非環式および環式、分枝状および非分枝状、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族、炭素およびヘテロ原子置換基が含まれる。本発明のためには、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載した有機化合物の水素置換基および / または任意の許容される置換基を有してよい。さらに、本発明は、有機化合物の許容される置換基による任意の方法によって限定されることは意図していない。本発明によって想定される置換基および変数の組み合わせは、好ましくは、例えば概して上述した疾患の治療および予防において有用な安定性化合物の形成を生じさせる組み合わせである。置換基の例には、脂肪族；ヘテロ脂肪族；脂環式；ヘテロ脂環式；芳香族、ヘテロ芳香族；アリール；ヘテロアリール；アルキルアリール；アルキルヘテロアリール；アルコキシ；アリールオキシ；ヘテロアルコキシ；ヘテロアリールオキシ；アルキルチオ；アリールチオ；ヘテロアルキルチオ；ヘテロアリールチオ；F；Cl；Br；I；-NO₂；-CN；-CF₃；-CH₂CF₃；-CHCl₂；-CH₂OH；-CH₂CH₂OH；-CH₂NH₂；-CH₂SO₂CH₃；または -GR^{G1}（式中、G は、-O-、-S-、-NR^{G2}-、-C(=O)-、-S(=O)-、-SO₂-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^{G2}-、-OC(=O)-、-NR^{G2}(C=O)-、-OC(=O)O-、-OC(=O)NR^{G2}-、-NR^{G2}C(=O)O-、-NR^{G2}(C=O)NR^{G2}-、-C(=S)-、-C(=S)S-、-SC(=S)-、-SC(=S)S-、-C(=NR^{G2})-、-C(=NR^{G2})O-、-C(=NR^{G2})NR^{G3}-、-OC(=NR^{G2})-、-NR^{G2}C(=NR^{G3})-、-NR^{G2}SO₂-、-NR^{G2}SO₂NR^{G3}-、もしくは -SO₂NR^{G2}-（式中、R^{G1}、R^{G2} および R^{G3} の各存在には独立して水素、ハロゲン、もしくは任意に置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、またはアルキルヘテロアリール成分が含まれるがそれらに限定されない）である）が含まれるが、それらに限定されない。一般に適合する置換基のさらなる例は、本明細書に記載した実施例に示した特定の実施形態によって例示される。

10

20

30

【0015】

本明細書で使用する用語「安定性(の)」は、製造を許容するために十分な安定性を有し、検出するために十分な期間にわたって、好ましくは、本明細書に詳述した目的のために有用である十分な期間にわたって化合物の完全性を維持する化合物に関する。

【0016】

本明細書で使用する用語「脂肪族」には、任意に一つまたは複数の官能基で置換されている、飽和および不飽和両方の、直鎖状（すなわち、非分枝状）もしくは分枝状脂肪族炭化水素が含まれる。当業者には明白であるように、「脂肪族」は、本明細書ではアルキル、アルケニル、アルキニル成分を含むがそれらに限定されないことが企図されている。そこで、本明細書で使用する用語「アルキル」には、直鎖状および分枝状アルキル基が含まれる。類似の慣例は、「アルケニル」、「アルキニル」などの他の一般用語にも当てはまる。さらに、本明細書で使用する用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」などは、置換基および非置換基の両方を含んでいる。所定の実施形態では、本明細書で使用する用語「低級アルキル」は、約 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基（置換、非置換、分枝状もしくは非分枝状）を示すために使用される。

40

【0017】

所定の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約 1 ~ 20 個の脂肪族炭素原子を含有している。所定の他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約 1 ~ 10 個の脂肪

50

族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約 1 ~ 8 個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約 1 ~ 6 個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約 1 ~ 4 個の炭素原子を含有している。そこで代表的な脂肪族基には、さらに、1 つまたは複数の官能基を有してよい、例えば、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、アリル、n - ブチル、sec - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、sec - ペンチル、イソペンチル、tert - ペンチル、n - ヘキシル、sec - ヘキシル成分が含まれるが、それらに限定されない。アルケニル基には、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1 - メチル - 2 - ブテン - 1 - イルなどが含まれるが、それらに限定されない。代表的なアルキニル基には、エチニル、2 - プロピニル (プロパルギル)、1 - プロピニルなどが含まれるが、それらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0018】

本明細書で使用する用語「脂環式」は、脂肪族および環式化合物の特性を併せ持つ化合物を意味しており、任意に 1 つまたは複数の官能基と置換されている環式、もしくは多環式脂肪族炭化水素および架橋シクロアルキル化合物が含まれるが、それらに限定されない。当業者には明白であるように、「脂環式」は、本明細書では、任意で 1 つまたは複数の官能基で置換されているシクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニル成分を含むがそれらに限定されないことが企図されている。そこで代表的な脂環式基には、例えば、さらに 1 つまたは複数の置換基を有してよいシクロプロピル、-CH₂-シクロプロピル、シクロブチル、-CH₂-シクロブチル、シクロペンチル、-CH₂-シクロペンチル-n、シクロヘキシル、-CH₂-シクロヘキシル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキサニルエチル、ノルボルビル (norbornyl) 成分などが含まれるが、それらに限定されない。

【0019】

本明細書で使用する用語「シクロアルキル」は、詳細には、3 ~ 7 個、好ましくは 3 ~ 10 個の炭素原子を有する環式アルキル基を意味する。適切なシクロアルキルには、脂肪族、ヘテロ脂肪族もしくは複素環式成分の場合のように、任意に置換されてよいシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルなどが含まれるが、それらに限定されない。類似の慣例は、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」などの他の一般用語にも当てはまる。

【0020】

本明細書で使用する用語「ヘテロ脂肪族」は、主鎖における 1 つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子で置換されている脂肪族成分を意味する。そこで、ヘテロ脂肪族基は、炭素原子の代わりに 1 つまたは複数の酸素、硫黄、窒素、リンもしくはケイ素原子を含有する脂肪族鎖を意味する。そこで、本明細書で使用するヘテロ脂肪族主鎖内に少なくとも 1 つの N 原子を有する 1 ~ 6 原子のヘテロ脂肪族リンカーは、C₁₋₆ 脂肪族鎖 (式中、少なくとも 1 つの炭素原子は窒素原子と置換され、残り 5 個の炭素原子のうちの任意の 1 つまたは複数は酸素、硫黄、窒素、リンもしくはケイ素原子で置換されてよい) を意味する。本明細書で使用するヘテロ脂肪族主鎖内に少なくとも 1 つの N 原子を有する 1 原子のヘテロ脂肪族リンカーは、-NH- もしくは -NR- (式中、R は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、アシル、芳香族、ヘテロ芳香族または窒素保護基である) を意味する。ヘテロ脂肪族成分は、分枝状または直鎖状の非分枝状であってよい。所定の実施形態では、ヘテロ脂肪族成分は、上述した置換基のいずれかを含むその上の 1 つまたは複数の成分での 1 つまたは複数の水素原子の独立置換によって置換されている。

【0021】

本明細書で使用する用語「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクロアルキル」もしくは「複素環式」は、ヘテロ脂肪族および環式化合物の特性を併せ持つ化合物を意味しており、本明細書に規定したように任意に 1 つまたは複数の官能基と置換されているモルホリノ、ピロ

リジニル、フラニル、チオフラニル、ピロリルなどの飽和および不飽和の単環式もしくは多環式複素環が含まれるが、それらに限定されない。所定の実施形態では、用語「複素環式」は、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する縮合 6 員環を含む二環式もしくは三環式基を含む非芳香族の 5、6 もしくは 7 員環もしくは多環式基を意味するが、ここで、(i) 各 5 員環は 0 ~ 2 個の二重結合を有し、各 6 員環は 0 ~ 2 個の二重結合を有する、(i i) 窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されてよい、(i i i) 窒素ヘテロ原子は任意に 4 級化されてよい、および (i v) 上記の複素環のいずれかはアリールもしくはヘテロアリール環に縮合させることができる。代表的な複素環には、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、およびテトラヒドロフリルが含まれるが、それらに限定されない。

10

【 0 0 2 2 】

さらに、上述および本明細書に記載した脂環式もしくはヘテロ脂環式成分のいずれかはそれらに縮合したアリールもしくはヘテロアリール成分を含んでよいことは理解されるであろう。一般に適合する置換基のさらなる例は、本明細書に記載した実施例に示した特定の実施形態によって例示される。

【 0 0 2 3 】

一般に、本明細書で使用する用語「芳香族成分」は、芳香族性についての H u c k e l 則を満たす少なくとも 1 つの環を含む、好ましくは 3 ~ 1 4 個の炭素原子を有する安定性の置換もしくは非置換の不飽和単環式もしくは多環式炭化水素成分を意味する。芳香族成分の例には、フェニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェナントリルおよびアントラシルが含まれるが、それらに限定されない。

20

【 0 0 2 4 】

一般に、本明細書で使用する用語「ヘテロ芳香族成分」は、芳香族性についての H u c k e l 則を満たす少なくとも 1 つの環を含む、好ましくは 3 ~ 1 4 個の炭素原子を有する安定性の置換もしくは非置換の不飽和単複素環式もしくは多複素環式成分を意味する。ヘテロ芳香族成分の例には、ピリジル、キノリニル、ジヒドロキノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ジヒドロキナゾリル、およびテトラヒドロキナゾリルが含まれるが、それらに限定されない。

30

【 0 0 2 5 】

本明細書に規定した芳香族およびヘテロ芳香族成分は、脂肪族（例、アルキル）もしくはヘテロ脂肪族（例、ヘテロアルキル）成分を介して結合させることができ、このために - （脂肪族）芳香族、 - （ヘテロ脂肪族）芳香族、 - （脂肪族）ヘテロ芳香族、 - （ヘテロ脂肪族）ヘテロ芳香族、 - （アルキル）芳香族、 - （ヘテロアルキル）芳香族、（アルキル）ヘテロ芳香族、および - （ヘテロアルキル）ヘテロ芳香族成分などの成分もまた含まれることも明白であろう。そこで、本明細書で使用するフレーズ「芳香族もしくはヘテロ芳香族成分」および「芳香族、ヘテロ芳香族、 - （アルキル）芳香族、 - （ヘテロアルキル）芳香族、（ヘテロアルキル）ヘテロ芳香族、および - （ヘテロアルキル）ヘテロ芳香族」は互換可能である。置換基には、安定性化合物の形成を生じさせる以前に言及した置換基のいずれかが含まれるが、それらに限定されない。

40

【 0 0 2 6 】

一般に、用語「アリール」は、上述したように、脂肪族（例、アルキル）もしくはヘテロ脂肪族（例、ヘテロアルキル）成分を介して結合している成分を除く芳香族成分を意味する。本発明の所定の実施形態では、「アリール」は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどを含むがそれらに限定されない、芳香族性についての H u c k e l 則を満たす 1 つまたは 2 つの環を有する単環式もしくは二環式炭素環系を意味する。

【 0 0 2 7 】

同様に、用語「ヘテロアリール」は、上述したように、脂肪族（例、アルキル）もしくは

50

はヘテロ脂肪族（例、ヘテロアルキル）成分を介して結合している成分を除くヘテロ芳香族成分を意味する。本発明の所定の実施形態では、本明細書で使用する用語「ヘテロアリアル」は、1つの環原子がS、OおよびNから独立して選択される；0、1もしくは2個の環原子がS、OおよびNから独立して選択される追加のヘテロ原子である；および残りの環原子は炭素であり、ラジカルは例えばピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニルなどの環原子のいずれかを介して分子の残りに結合されている、約5～約10個の環原子を有する環式不飽和ラジカルを意味する。

【0028】

アリアルおよびヘテロアリアル成分のための置換基には、以前に言及した置換基のいずれか、すなわち脂肪族成分、または本明細書に開示した安定性化合物の形成を生じさせる他の成分のために言及した置換基が含まれるが、それらに限定されない。

【0029】

本明細書で使用する用語「アルコキシ」（もしくは「アルキルオキシ」）、および「チオアルキル」は、以前に規定したように、酸素原子（「アルコキシ」）または硫黄原子（「チオアルキル」）を通して親分子成分に結合しているアルキル基を意味する。所定の実施形態では、アルキル基は、約1～20個の脂肪族炭素原子を含有している。所定の他の実施形態では、アルキル基は、約1～10個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～8個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～6個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～4個の脂肪族炭素原子を含有している。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、ネオペントキシおよびn-ヘキソキシが含まれるが、それらに限定されない。チオアルキル基の例として、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなどが挙げられるが、それらに限定されない。

【0030】

用語「アミン」は、構造-N(R)₂（式中、Rの各存在は独立して水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分である、またはR基は、共にまとめて、複素環成分を形成することがある）を有する基を意味する。

【0031】

用語「アルキルアミノ」は、構造-NHR'（式中、R'は、本明細書で規定したようにアルキルである）を有する基を意味する。用語「アミノアルキル」は、構造-NH₂R'-（式中、R'は、本明細書で規定したようにアルキルである）を有する基を意味する。所定の実施形態では、アルキル基は、約1～20個の脂肪族炭素原子を含有している。所定の他の実施形態では、アルキル基は、約1～10個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、本発明において使用されるアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、約1～8個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～6個の脂肪族炭素原子を含有している。さらに他の実施形態では、アルキル基は、約1～4個の脂肪族炭素原子を含有している。アルキルアミノの例には、メチルアミノ、エチルアミノ、イソ-プロピルアミノなどが含まれるが、それらに限定されない。

【0032】

本明細書で使用する用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択される原子を意味する。

【0033】

用語「ハロゲン化（された）」は、それに結合した1、2、もしくは3個のハロゲン原子を有する成分を意味する。

【0034】

用語「ハロアルキル」は、それに結合した1、2、もしくは3個のハロゲン原子を有す

10

20

30

40

50

る上記に規定したようなアルキル基を意味しており、クロロメチル、プロモエチル、トリフルオロメチルなどの基によって例示される。

【0035】

本明細書で使用する用語「アシルオキシ」は、当技術分野における一般的意味とは実質的に相違しておらず、構造 - $\text{OC}(\text{O})\text{R}_x$ (式中、 R_x は、置換もしくは非置換の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリーールおよびヘテロアリーール成分である) の成分を意味する。

【0036】

本明細書で使用する用語「アシル」は、当技術分野における一般的意味とは実質的に相違しておらず、構造 - $\text{C}(\text{O})\text{R}_x$ (式中、 R_x は、置換もしくは非置換の脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリーールおよびヘテロアリーール成分である) の成分を意味する。

10

【0037】

本明細書で使用する用語「イミノ」は、当技術分野における一般的意味とは実質的に相違しておらず、構造 - $\text{C}(=\text{NR}_x)\text{R}_y$ (式中、 R_x は、水素または任意に置換された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリーールおよびヘテロアリーール成分である；および R_y は任意に置換された脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族、ヘテロ脂環式、アリーールおよびヘテロアリーール成分である) の成分を意味する。

【0038】

本明細書で使用する用語「 C_{1-6} アルキレン」は、ラジカルの両端で自由原子価「 \cdot 」を有する、1～6個の炭素原子を有する炭素および水素原子のみからなる置換もしくは非置換の、直鎖状もしくは分枝状の、飽和二価ラジカルを意味する。

20

【0039】

本明細書で使用する用語「 C_{2-6} アルケニレン」は、ラジカルの両端で自由原子価「 \cdot 」を有する、2～6個の炭素原子を有する炭素および水素原子のみからなる置換もしくは非置換の、直鎖状もしくは分枝状の、不飽和二価ラジカルを意味しており、ここで、不飽和は二重結合としてのみ存在しており、二重結合は鎖の第1炭素と分子の残りとの間に存在し得る。

【0040】

本明細書で使用する用語「脂肪族」、「ヘテロ脂肪族」、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルキニル」などは、同様に置換および非置換の、飽和および不飽和の、そして直鎖状および分枝状基を含んでいる。同様に、用語「脂環式」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」、「複素環」などは置換および非置換の、および飽和および不飽和基を含んでいる。さらに、単独または大きな成分の一部として使用される用語「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、「シクロアルキニル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクロアルケニル」、「ヘテロシクロアルキニル」、「芳香族」、「ヘテロ芳香族」、「アリーール」、ヘテロアリーールなどは、置換および非置換基の両方を含んでいる。

30

【0041】

本明細書で使用する用語「単離(された)」は、本発明の化合物に適用する場合には、(i) それらが自然に、またはそれらが作製された時点に結び付いている少なくとも一部の構成成分から分離されている、および/または(ii) 人間の手で製造、調製または製造されている化合物を意味する。

40

【0042】

本明細書で使用するフレーズ「医薬上許容される誘導体」は、そのような化合物の任意の医薬上許容される塩、エステル、もしくはそのようなエステルの塩、または患者に投与すると本明細書に記載した化合物またはそれらの代謝産物もしくは残留物を(直接的もしくは間接的に)提供できる任意の他の付加生成物もしくは誘導体を意味する。そこで、医薬上許容される誘導体には、特にプロドラッグが含まれる。プロドラッグは、薬理学的活性種として親分子を産生してインビボで除去されやすい追加の成分を含有する、通常は有

50

意に減少した薬理学的活性を備える化合物の誘導体である。プロドラッグの例は、インビボで分解されて当該化合物を産生するエステルである。様々な化合物のプロドラッグ、ならびにプロドラッグを作製するために親化合物を誘導体化するための材料および方法は、知られており、本発明に適合させることができる。以下では、所定の典型的な医薬組成物および医薬上許容される誘導体についてより詳細に考察する。

【0043】

本明細書で使用する用語「Aurora媒介性疾患」もしくは「Aurora媒介性状態」は、Auroraがある役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「Aurora媒介性疾患」もしくは「Aurora媒介性状態」もまた、Aurora阻害剤を用いた治療によって緩和する疾患もしくは状態を意味する。そのような状態には、制限なく、大腸癌、乳癌、胃癌、および卵巣癌が含まれる。本明細書で使用する用語「Aurora媒介性疾患」は、Auroraがある役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。そのような状態には、制限なく、大腸癌および乳癌などの癌が含まれる。

10

【0044】

本明細書で使用する用語「治療する（工程）」は、一般には、疾患の少なくとも暫定的診断を有するヒトもしくは動物において本発明の化合物を使用できることを意味している。所定の実施形態では、本発明の化合物は、疾患の進行を遅延もしくは緩徐化し、それにより個体により長い寿命を与えるであろう。

20

【0045】

本明細書で使用する用語「予防する（工程）」は、投与時点には疾患を有する可能性があるとは診断されていないが、通常であればその疾患を発生すると予測される、もしくはその疾患に対する高リスク状態にある患者に投与された場合に本発明の化合物が有用であることを意味している。本発明の化合物は、疾患の症状の発生を緩徐化する、疾患の発生を遅延させる、または個体が疾患を発生するのを完全に予防するであろう。予防する工程には、家族歴、遺伝的もしくは染色体異常に起因して、および/またはその疾患についての1つまたは複数の生物学的マーカーの存在に起因して、疾患に対する素因があると考えられる個体への本発明の化合物の投与もさらにまた含まれる。

【0046】

本明細書で使用する用語「生物学的サンプル」には、制限なく、細胞培養もしくはその抽出物；動物（例えば、哺乳動物）から得られた生検材料もしくはその抽出物；および血液、唾液、尿、便、精子、涙、またはその他の体液もしくはその抽出物が含まれる。例えば、用語「生物学的サンプル」は、単細胞微生物（細菌および酵母など）および多細胞生物（植物および動物など、例えば脊椎動物もしくは哺乳動物、および詳細には健常もしくは外見上は健常なヒト被験者または診断もしくは検査対象の状態もしくは疾患に罹患しているヒト被験者）を含む任意の生体から得られた、排出された、もしくは分泌された任意の個体もしくは液体サンプルを意味する。生物学的サンプルは、組織、細胞、細胞ペレット、細胞抽出物、細胞ホモジネート、もしくは細胞分画などの個体材料；または生検、もしくは生体液を含む、任意の形態にあってよい。生体液は、任意の部位（例えば、血液、唾液（もしくは口腔細胞を含有するマウスウォッシュ）、涙、血漿、血清、尿、胆汁、脳脊髄液、腹水、もしくはそれらからの細胞、眼房水もしくは硝子水、または任意の分泌液）、濾出液、滲出液（例えば、膿瘍または感染もしくは炎症の任意の他の部位から得られた液体）、または関節（例えば、正常関節または慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風もしくは敗血症性関節炎などの疾患に罹患した関節）から得られた液体から入手できる。生物学的サンプルは、任意の器官もしくは組織（生検もしくは剖検材料を含む）から入手できる、または細胞（初代細胞であっても培養細胞であっても）もしくは任意の細胞、組織もしくは器官によって状態調節した培地を含んでいてよい。生物学的サンプルには、組織学検査のために採取された冷凍切片などの組織切片をさらに含むことができる。生物学的サンプルには、細胞もしくは組織ホモジネートの部分もしくは完全分画化によって生成したタンパク質、脂質、炭水化物および核酸を含む生物学的分子の混合物がさらにまた含

30

40

50

まれる。サンプルは、好ましくはヒト被験者から採取され、生物学的サンプルは任意の動物、植物、細菌、ウイルス、酵母由来であってよい。本明細書で使用する用語「動物」は、例えば、哺乳動物、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、蠕虫類および単細胞を含む、任意の発生段階にあるヒトならびに非ヒト動物を意味する。細胞培養および生体組織サンプルは、複数個の動物であると考えられる。所定の典型的実施形態では、非ヒト動物は哺乳動物（例、齧歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類、またはブタ）である。動物は、トランスジェニック動物もしくはヒトクローンであってよい。所望であれば、生物学的サンプルは、予備分離技術を含む予備プロセッシングにかけることができる。

【0047】

10

（発明の所定の好ましい実施形態の詳細な説明）

上述したように、近年ますます、プロテインキナーゼ媒介性イベントを含む疾患／状態を治療するための治療薬としてプロテインキナーゼ阻害剤、詳細には Aurora 阻害剤の開発に対する関心が高まってきた。1つの態様では、本発明は、Aurora 阻害剤を提供する。

【0048】

本発明の化合物には、一般に上記に規定した、ならびに本明細書で詳細に記載する化合物が含まれ、一部には本明細書に開示した様々なクラス、亜属および種によって例示される。さらに、本発明は、発明の化合物の医薬上許容される誘導体、およびこれらの化合物、それらの医薬組成物、またはこれらのいずれかと1つまたは複数の追加の治療薬との組み合わせを用いて被験者を治療する方法を提供する。

20

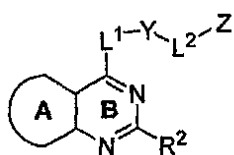
【0049】

（1）発明の化合物についての一般的説明）

所定の実施形態では、本発明の化合物には、以下で詳細に規定する一般式（I）：

【0050】

【化58】



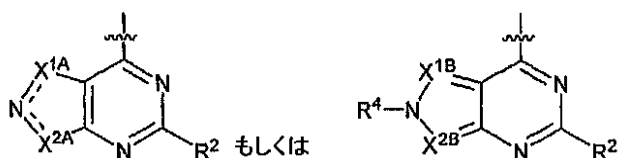
(I)

30

（式中、A～Bは共に、以下の構造：

【0051】

【化59】



40

（式中、

【0052】

【化60】

の1つは、である；

R² は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分である；

R⁴ は、水素、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分である；

50

X^{1A} は、 NR^1 もしくは $-C(R^{X^1})-$ (式中、 R^1 は L^1 上に存在する成分と共に任意に置換された複素環を形成することがある) である；

X^{2A} は NR^3 もしくは $-C(R^{X^1})-$ (式中、 X^{1A} および X^{2A} のうちの一方は $-C(R^{X^1})-$ であるが、両方ではない) である；

X^{1B} および X^{2B} は $-N-$ もしくは $-C(R^{X^1})-$ (式中、 X^{1B} および X^{2B} のうちの一方は $-C(R^{X^1})-$ であるが、両方ではない)；

ここで、 R^1 および R^3 は、独立して水素、窒素保護基、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分である；および R^{X^1} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、または脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分である；

L^1 は、ヘテロ脂肪族主鎖内に少なくとも 1 つの N、O もしくは S 原子を有する 2 ~ 8 原子のヘテロ脂肪族リンカーである；

L^2 は、ヘテロ脂肪族主鎖内に少なくとも 1 つの N 原子を有する 1 ~ 6 原子のヘテロ脂肪族リンカーである；

Y は、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分である；および

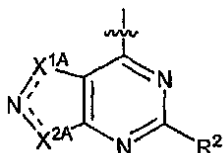
Z は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族成分である) の 1 つを表す) の化合物およびそれらの医薬上許容される誘導体が含まれる。

【0053】

所定の実施形態では、以下の基は規定したように同時には発生しない：A ~ B は共に

【0054】

【化61】



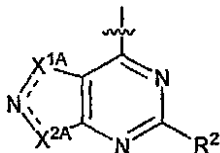
を表す； X^{1A} は NR^1 であり、 X^{2A} は CR^{X^1} である、または X^{1A} は CR^{X^1} であり、 X^{2A} は NR^3 である； L^1 は $-X(CHR^X)_{0-2}-$ (式中、X は O、S、NH もしくは NC_{1-4} アルキルであり、および R^X は H もしくは C_{1-4} アルキルである) である；Y は、フェニル、チエニル、フラニル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾリル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、ナフチル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニルもしくはキナゾリニルである；および L^2-Z は、低級アルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルコキシ (1 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルコキシ (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級ペルフルオロアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級アシルオキシ (1 ~ 4 個の炭素原子； $-OC(O)R$)、アミノ、低級モノもしくはジアルキルアミノ (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級モノもしくはジシクロアルキルアミノ (3 ~ 8 個の炭素原子)、ヒドロキシメチル、低級アシル (1 ~ 4 個の炭素原子； $-C(O)R$)、低級チオアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級スルフィニルアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、低級スルホニルアルキル (1 ~ 4 個の炭素原子)、チオシクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、スルフィニルシクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、スルホニルシクロアルキル (3 ~ 8 個の炭素原子)、スルホンアミド、低級モノもしくはジアルキルスルホンアミド (1 ~ 4 個の炭素原子)、モノもしくはジシクロアルキルスルホンアミド (3 ~ 8 個の炭素原子)、メルカプト、カルボキシ、カルボキサミド ($-C(O)NH_2$)、低級モノもしくはジアルキルカルボキサミド (1 ~ 4 個の炭素原子)、モノもしくはジシクロアルキルカルボキサミド (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルコキシカルボニル (1 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルコキシカルボニル (3 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルケニル (2 ~ 4 個の炭素原子)、シクロアルケニル (4 ~ 8 個の炭素原子)、低級アルキニル (2 ~ 4 個の炭素原子) である。

【0055】

所定の実施形態では、以下の基は規定したように同時には発生しない：A ~ B は共に

【0056】

【化62】



を表す； X^{1A} は NR^1 であり、 X^{2A} は CR^{X^1} である、または X^{1A} は CR^{X^1} であり、 X^{2A} は NR^3 である； R^{X^1} は、水素、ハロ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-CONR^aR^b$ 、 $-O(CH_2)_nNR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_nNR^aR^b$ もしくは $-NR^aR^b$ である； L^1 は、 $-NHCH_2-$ である； $Y-L^2-Z$ は、各々がハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-O(CH_2)_nNR^xR^y$ 、 $-O(CH_2)_nOR^x$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-(CH_2)_nNR^xR^y$ 、 $-CH_2OR^x$ 、 $-COOR^x$ 、 $-CONR^xR^y$ 、 $-CH_2SO_2NR^xR^y$ 、 $-SO_2NR^xR^y$ で任意に置換されたピリジニル、ピリミジニル、インダゾリル、ジヒドロイソインドリル、ベンズイソキサゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリルもしくはチアゾリル、または任意に置換されたフェニルである；および R^2 は、ピリジン-2-イル、 C_{1-6} アルキルピリジン-2-イル、 C_{1-6} アルキルピロル-2-イルもしくは C_{1-6} アルキルチアゾール-2-イルである；ここで、 R^a は H もしくは C_{1-4} アルキルであり、 R^b は C_{1-4} アルキルである、または R^a および R^b は共に 3 ~ 7 員の複素環を形成する；および R^x および R^y は、独立して H もしくは C_{1-6} アルキルである。

10

20

【0057】

所定の実施形態では、式 (I) の化合物については、 R^1 、 R^3 、 R^4 もしくは R^{X^1} の不在は Q^1 、 Q^2 もしくは Q^3 (式中、

Q^1 は、 $-(CR^{1A}R^{1B})_mC-C-(CR^{1A}R^{1B})_tR^{1C}$ 、 $-(CR^{1A}R^{1B})_mC=C-(CR^{1A}R^{1B})_tR^{1C}$ 、 $-C=NOR^{1D}$ 、もしくは $-X^3R^{1D}$ (式中、 m は 0 ~ 3 の整数であり、 t は 0 ~ 5 の整数であり、および X^3 はアゼチン、オキセタンもしくは C_{3-4} 炭素環基に由来する二価基である) である；

Q^2 は、 $-(CR^{1A}R^{1B})_mC-C-(CR^{1A}R^{1B})_kR^{1E}$ 、 $-(CR^{1A}R^{1B})_mC=C-(CR^{1A}R^{1B})_kR^{1E}$ (式中、 k は 1 ~ 3 の整数であり、 m は 0 ~ 3 の整数である) である；および

Q^3 は、 $-(CR^{1A}R^{1B})_tR^{1C}$ (式中、 t は 0 ~ 5 の整数であり、 R^{1C} への結合点は R^{1C} 基の炭素原子を通してである) である；ここで、 R^{1A} および R^{1B} は、独立して H もしくは C_{1-6} アルキルである； R^{1C} は、任意に置換された非芳香族単環式環、縮合もしくは架橋二環式環もしくはスピロ環式環である； R^{1E} は $-NR^{1A}R^{1D}$ もしくは $-OR^{1D}$ である； R^{1D} は、 R^{1F} 、 $-C(=O)R^{1F}$ 、 $-SO_2R^{1F}$ 、 $-C(=O)N(R^{1F})_2$ 、 $-SO_2N(R^{1F})_2$ 、もしくは $-CO_2R^{1F}$ である； R^{1F} は、H、 C_{1-6} アルキル、 $-(CR^{1A}R^{1B})_t(C_{6-10}$ アリール) もしくは $-(CR^{1A}R^{1B})_t(4 \sim 10$ 員の複素環) である) である。

30

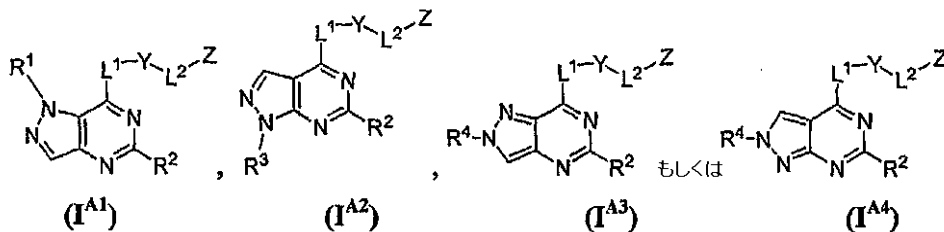
40

【0058】

所定の実施形態では、本発明は、特に重要である特定クラスの化合物を規定する。例えば、特に重要な 1 つのクラスの化合物には、式 (I^{A1}) ~ (I^{A4})：

【0059】

【化 6 3】



の化合物が含まれる。

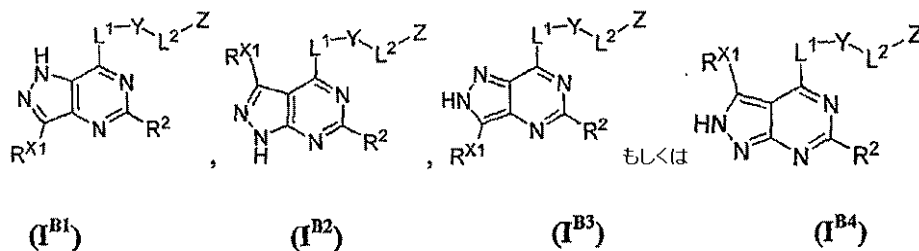
【 0 0 6 0 】

10

特に重要なまた別のクラスの化合物には、式 (I^{B 1}) ~ (I^{B 4}) :

【 0 0 6 1 】

【化 6 4】



20

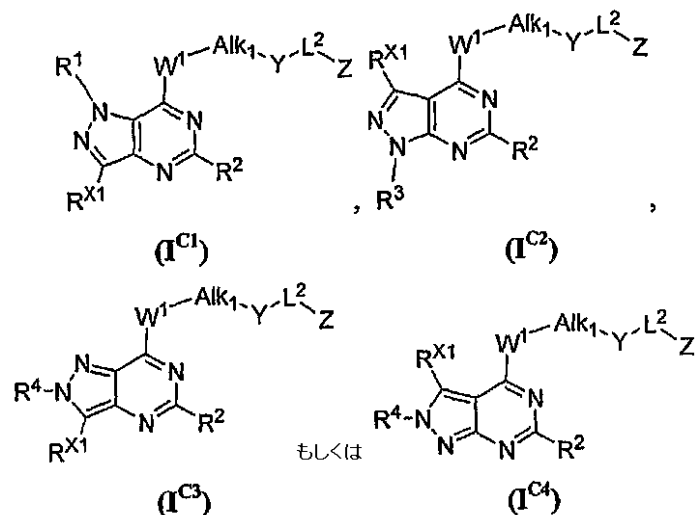
の化合物が含まれる。

【 0 0 6 2 】

特に重要なまた別のクラスの化合物には、式 (I^{C 1}) ~ (I^{C 4}) :

【 0 0 6 3 】

【化 6 5】



30

(式中、W¹は、OもしくはNR^{W 1}(式中、R^{W 1}は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、もしくはアシルである；およびAlk₁は、C₁-₆アルキレンもしくはC₂-₆アルケニレン成分である)である)の化合物が含まれる。

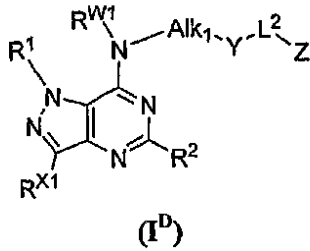
40

【 0 0 6 4 】

特に重要なまた別のクラスの化合物には、式 (I^D) :

【 0 0 6 5 】

【化 6 6】



(式中、Alk₁は、C₁ - 6 アルキレンもしくはC₂ - 6 アルケニレン成分である；およびR^{W1}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、もしくはアシルである；またはR^{W1}はR¹と共に複素環成分を形成することがある)の化合物が含まれる。

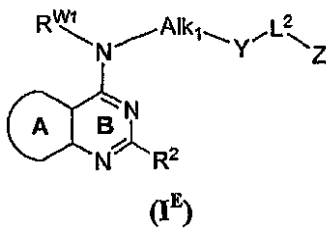
10

【0066】

特に重要なまた別のクラスの化合物には、式(I^E)：

【0067】

【化 6 7】

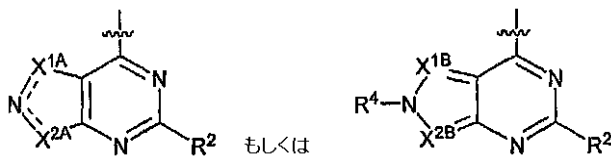


20

(式中、A ~ Bは共に、以下の構造：

【0068】

【化 6 8】



30

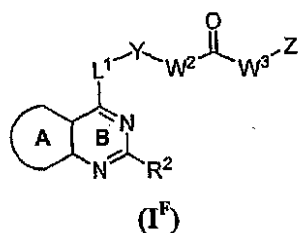
(式中、R^{W1}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、もしくはアシルである；Alk₁は、C₁ - 6 アルキレンもしくはC₂ - 6 アルケニレン成分である；またはR^{W1}はAlk₁上に存在する炭素原子と共に複素環成分を形成することがある)の1つを表す)の化合物が含まれる。

【0069】

特に重要なまた別のクラスの化合物には、式(I^F)：

【0070】

【化 6 9】

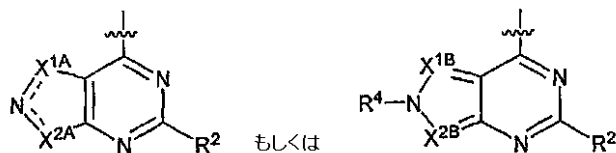


40

(式中、A ~ Bは共に、以下の構造：

【0071】

【化 7 0】



(式中、 W^2 および W^3 は、独立して不在、O、 NR^W 、 $CR^{W1}R^{W2}$ 、もしくは $NR^{WC}R^{W1}R^{W2}$ (式中、 R^{W1} は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、もしくはアシルである；および R^{W1} および R^{W2} は、独立して水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族もしくはヘテロ芳香族である；ただし W^2 および W^3 は各々が不在ではない、および W^2 および W^3 のうちの少なくとも1つは NR^W もしくは $NR^WC R^{W1}R^{W2}$ であることを前提とする)である)の1つを表す)の化合物が含まれる。

10

【0072】

上記のクラスの各々の多数の重要なサブクラスは、個別の言及に値する；これらのサブクラスには、上記のサブクラスが含まれる：ここで、

i) R^2 は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、またはアルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリール、- (アルキル)ヘテロアリール、- (ヘテロアルキル)アリールもしくは - (ヘテロアルキル)ヘテロアリール成分である；

20

ii) R^2 は、 C_{1-3} アルキルもしくは C_{1-3} アルコキシである；

iii) R^2 は、メチルもしくは $-CF_3$ である；

iv) R^2 は、ハロゲンである；

v) R^2 は水素である；

vi) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、またはアルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリール、- (アルキル)ヘテロアリール、- (ヘテロアルキル)アリールもしくは - (ヘテロアルキル)ヘテロアリール成分である；

30

vii) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、またはアルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール成分である；

40

viii) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、または低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール成分である；

ix) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、または低級アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール成分である；

x) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 である

50

あり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 C_1-5 アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_1-5$ アルキル、 $-CN$ もしくは $-NO_2$ である；

x i) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は CH である；

x i i) $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は CH である；

x i i i) $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は CH である；

x i v) $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は CH である；

x v) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^1 A$ 、 $-C(=O)OR^1 A$ 、 $-C(=O)NR^1 A R^1 B$ 、 $-S(O)_2 R^1 C$ 、 $-P(=O)(R^1 C)_2$ 、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ もしくは $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ 成分である；ここで、 $R^1 A$ および $R^1 B$ は、独立して水素、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ もしくは $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ 成分である；またはそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する；および $R^1 C$ の各存在は、独立してアルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ もしくは $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ 成分である；

x v i) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^1 A$ 、 $-S(O)_2 R^1 C$ 、 $-P(=O)(R^1 C)_2$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリールである；ここで、 $R^1 A$ は、水素もしくは C_1-6 アルキルである；および $R^1 C$ の各存在は、独立して C_1-6 アルキルである；

x v i i) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、水素、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_1-5 アルキルもしくは C_1-5 アルコキシである；

x v i i i) $X^1 A$ は NH であり $X^2 A$ は $-CH-$ である、または $X^2 A$ は NH であり $X^1 A$ は $-CH-$ である；

x i x) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、F、Cl、Br もしくは I である；

x x) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニルもしくはヘテロアルキニルである；

10

20

30

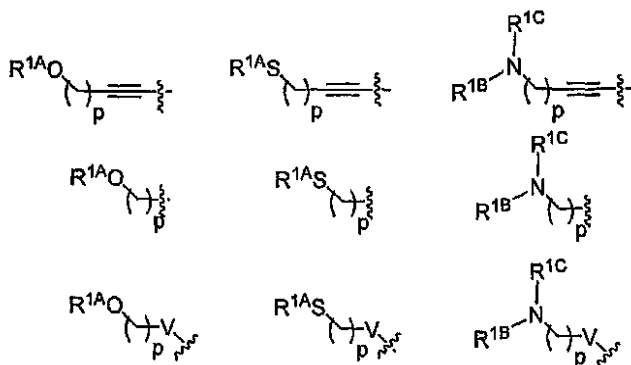
40

50

x x i) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は：

【 0 0 7 3 】

【 化 7 1 】



10

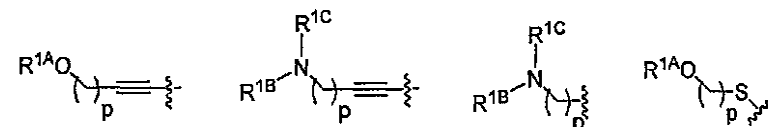
(式中、 V は、 O 、 S もしくは R^{1B} である； p は $0 \sim 6$ の整数である；および R^{1A} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-C(=O)OR^{1B}$ である；ここで、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである；または R^{1B} および R^{1C} は、それらが結合している窒素原子と共に置換もしくは非置換複素環成分を形成する)の1つである；

20

x x i i) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、 $-CN$ 、低級アルキル、低級アルキニル、 $-CO_2R^{1D}$ 、または：

【 0 0 7 4 】

【 化 7 2 】



(式中、 p は $1 \sim 4$ の整数である；および R^{1A} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-C(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $-C(=O)OR^{1B}$ である；ここで、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである；または R^{1B} および R^{1C} は、それらが結合している窒素原子と共に置換もしくは非置換複素環成分を形成する；および R^{1D} は、水素もしくは低級アルキルである)の1つである；

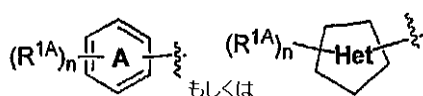
40

x x i i i) $X^1 A$ は NR^1 であり $X^2 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 A$ は NR^3 であり $X^1 A$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^1 B$ は N であり $X^2 B$ は $-C(R^{X1})-$ である、または $X^2 B$ は N であり $X^1 B$ は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は、 $-CN$ 、 $-CCH$ 、メチル、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2Me$ 、または：

【 0 0 7 5 】

10

【化 7 4】



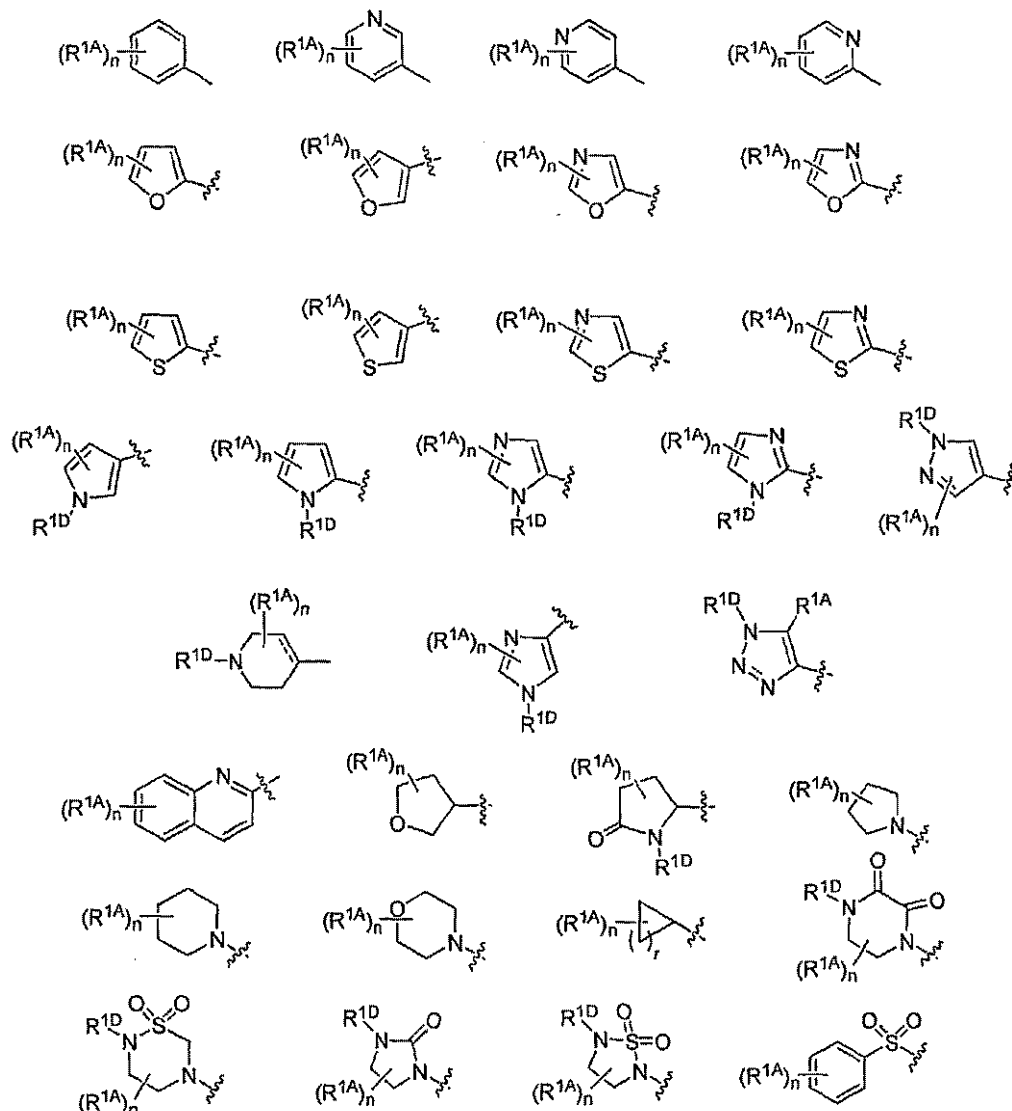
20

30

40

【 0 0 7 7 】

【化 7 5】



10

20

30

(式中、 R^{1A} の各存在は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)ヘテロシクリル、- (アルキル)アリール、- (アルキル)ヘテロアリール、- OR^{1B} 、- SR^{1B} 、- $N(R^{1B})_2$ 、- $SO_2N(R^{1B})_2$ 、- SO_2R^{1E} 、- $C(=O)N(R^{1B})_2$ 、ハロゲン、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)OR^{1B}$ 、- $N(R^{1B})C(=O)R^{1C}$ もしくは- $N(R^{1B})SO_2R^{1E}$ である；ここで、 R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリール、- (アルキル)ヘテロアリールもしくはアシルである；または R^{1B} および R^{1C} は、それらが結合している原子と共に置換もしくは非置換複素環成分を形成する； R^{1D} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)ヘテロシクリル、- (アルキル)アリール、- (アルキル)ヘテロアリール、アシルもしくは窒素保護基である；および R^{1E} は、低級アルキル、低級アルキルヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル)アリール、もしくは- (アルキル)ヘテロアリールである；ここで、 n は0～3の整数であり、 r は1～6の整数である)の1つである；

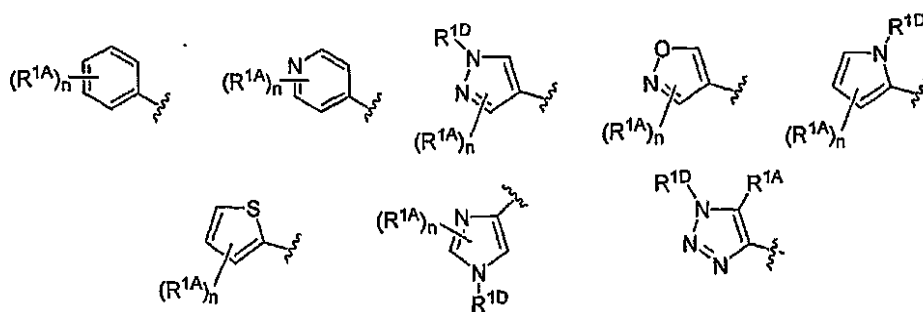
40

$x \times v i i) X^{1A}$ は NR^1 であり X^{2A} は- $C(R^{X1})$ -である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は- $C(R^{X1})$ -である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は- $C(R^{X1})$ -である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は- $C(R^{X1})$ -である；ここで、 R^{X1} は：

50

【 0 0 7 8 】

【 化 7 6 】



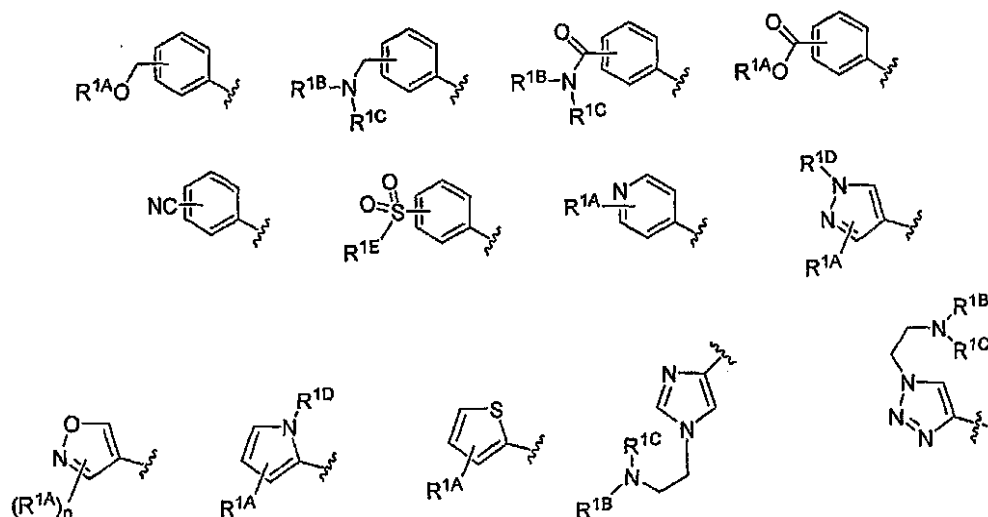
10

(式中、 n 、 R^{1A} および R^{1D} は、上記の x l i i) に規定されたとおりである) の 1 つである ;

x x v i i i) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は $-C(R^{X1})-$ である ; ここで、 R^{X1} は :

【 0 0 7 9 】

【 化 7 7 】



20

30

(式中、 n は 0 ~ 2 である ; R^{1A} は、水素もしくは低級アルキルである ; R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して水素、低級アルキルである、または R^{1B} および R^{1C} は、それらが結合している窒素原子と共に置換もしくは非置換の 5 ~ 6 員の複素環成分を形成する ;

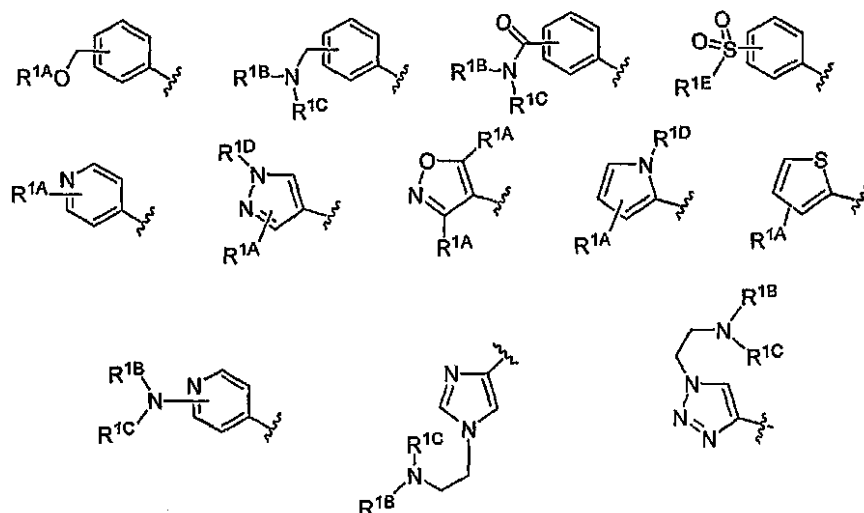
R^{1D} は、水素もしくは低級アルキルである ; R^{1E} は、水素もしくは低級アルキルである) の 1 つである ;

x x i x) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は $-C(R^{X1})-$ である ; ここで、 R^{X1} は :

40

【 0 0 8 0 】

【化 7 8】



10

(式中、 R^{1A} の各存在は、独立して水素もしくは低級アルキルである； R^{1B} および R^{1C} の各存在は、独立して水素、低級アルキルである、または R^{1B} および R^{1C} は、それらが結合している窒素原子と共に置換もしくは非置換の5～6員の複素環成分を形成する；

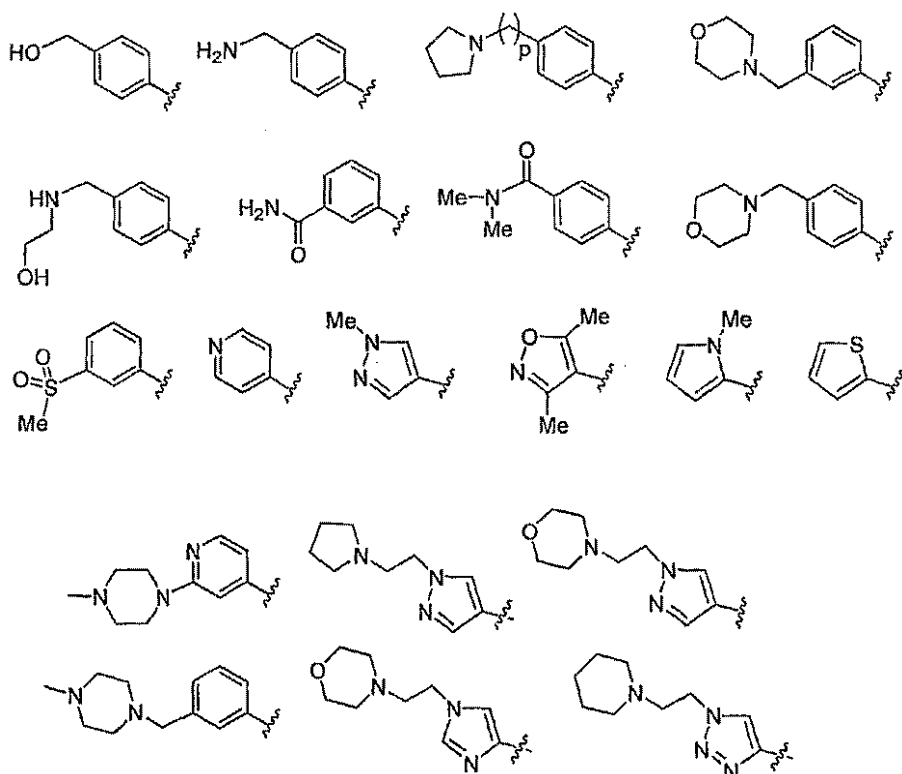
R^{1D} は、水素もしくは低級アルキルである； R^{1E} は、水素もしくは低級アルキルである)の1つである；

20

xxx) X^{1A} は NR^1 であり X^{2A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2A} は NR^3 であり X^{1A} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{1B} は N であり X^{2B} は $-C(R^{X1})-$ である、または X^{2B} は N であり X^{1B} は $-C(R^{X1})-$ である；ここで、 R^{X1} は：

【0081】

【化 7 9】



30

40

の1つである；

xxxi) R^1 は、水素、 $-C(=O)R^{1A}$ 、 $-C(=O)OR^{1A}$ 、 $-C(=O)$

50

10

20

30

40

50

$\text{X} \text{X} \text{X} \text{V} \text{i} \text{i} \text{) R}^1$ は、 $-\text{C}_1 -_6$ アルキル - $\text{GR}^{\text{G}1}$ (式中、 G は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}3}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})-$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}2})\text{NR}^{\text{G}3}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{G}2})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{G}3})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{\text{G}2}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}3}-$ 、もしくは $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{G}2}-$ である、または $-\text{GR}^{\text{G}1}$ は、ハロゲン、 CN もしくは N_3 である；ここで、 $\text{R}^{\text{G}1}$ 、 $\text{R}^{\text{G}2}$ および $\text{R}^{\text{G}3}$ の各存在は、独立して水素、ハロゲン、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{ヘテロアルキル})\text{アリール}$ もしくは $-(\text{ヘテロアルキル})\text{ヘテロアリール}$ である；および G は $-\text{NR}^{\text{G}2}-$ であり、 $\text{R}^{\text{G}1}$ および $\text{R}^{\text{G}2}$ はそれらが結合している窒素原子と共に 4 ~ 8 員の複素環を形成することがある) である；

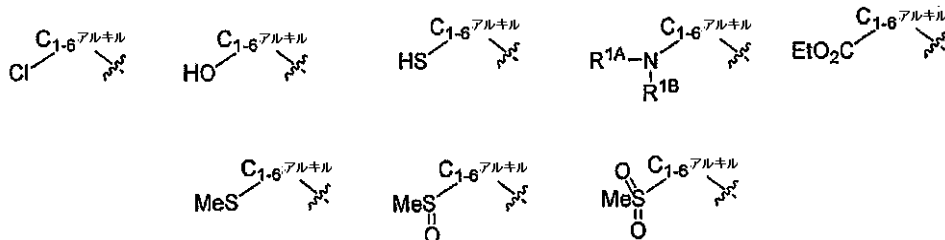
$\text{X-X-X-}i\text{-X}$) R^1 は - C_{1-6} アルキル - G-R^{G^1} (式中、Gは、-O-、-S-、-

$\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、
 もしくは $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{G}2}-\text{SO}_2-$ である、または $-\text{GR}^{\text{G}1}$ はハロゲンである；
 ここで、 $\text{R}^{\text{G}1}$ および $\text{R}^{\text{G}2}$ の各存在は、独立して水素、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロ
 アルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-($
 (アルキル) ヘテロアリール、 $-(\text{ヘテロアルキル})$ アリールもしくは $-(\text{ヘテロアルキル})$
 (ヘテロアリール) である；および G は $-\text{NR}^{\text{G}2}-$ であり、 $\text{R}^{\text{G}1}$ および $\text{R}^{\text{G}2}$ はそれ
 らが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成することがある）である；

x 1) R^1 は：

【0082】

【化80】

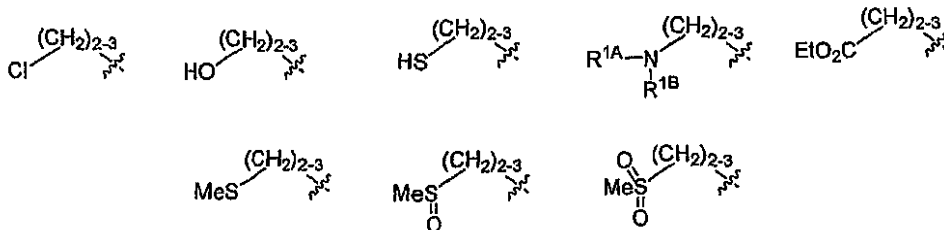


(式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されている；および R^{1A} および R^{1B} は、
 独立して水素もしくは低級アルキルである)の1つである；

x 1 i) R^1 は：

【0083】

【化81】

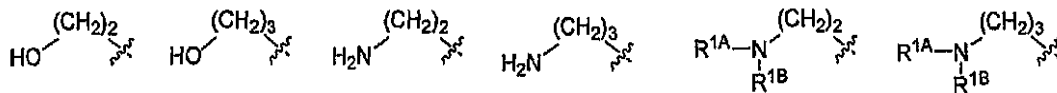


(式中、 R^{1A} および R^{1B} は、独立して水素もしくは低級アルキルである)の1つであ
 る；

x 1 i i) R^1 は：

【0084】

【化82】



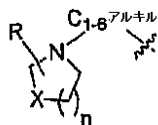
(式中、 R^{1A} および R^{1B} は、独立して水素、メチルもしくはエチルである)の1つであ
 る；

x 1 i i i) R^1 は C_{1-6} アルキル $-\text{NR}^{\text{G}1}\text{R}^{\text{G}2}$ (式中、 $\text{R}^{\text{G}1}$ および $\text{R}^{\text{G}2}$ は
 それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成することがある)である；

x 1 i v) R^1 は

【0085】

【化83】



(式中、 n は0、1もしくは2である； R は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低

10

20

30

40

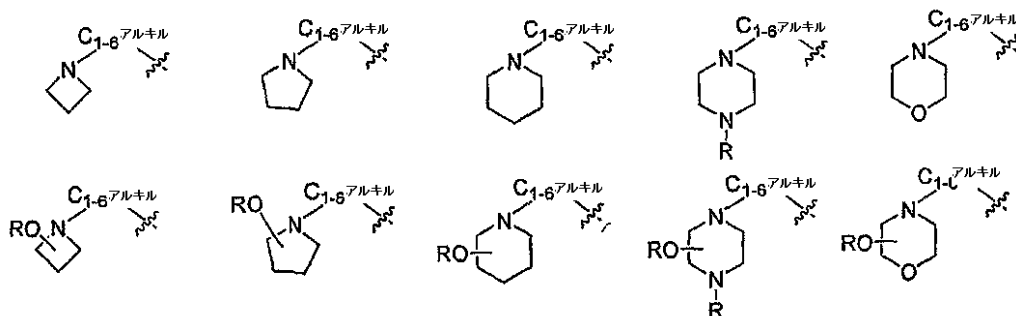
50

級アルコキシである；およびXは、OもしくはNR'（式中、R'は、水素もしくは低級アルキルである）である）；

x l v) R¹は：

【0086】

【化84】



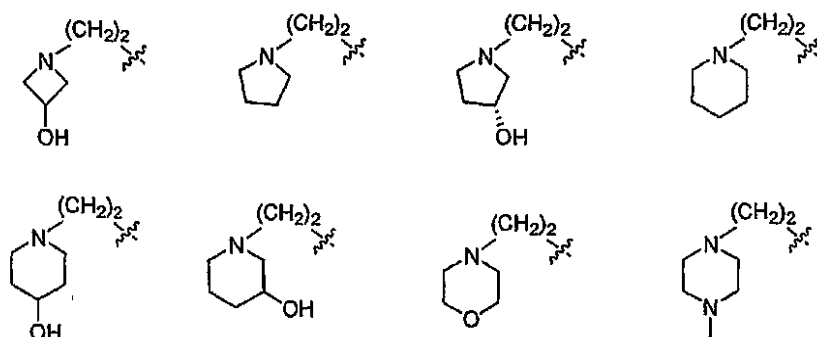
10

（式中、C₁₋₆アルキル成分は任意に置換されている；およびRは、水素もしくは低級アルキルである）である；

x l v i) R¹は：

【0087】

【化85】



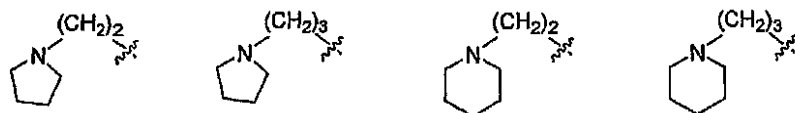
20

である；

x l v i i) R¹は：

【0088】

【化86】



30

である；

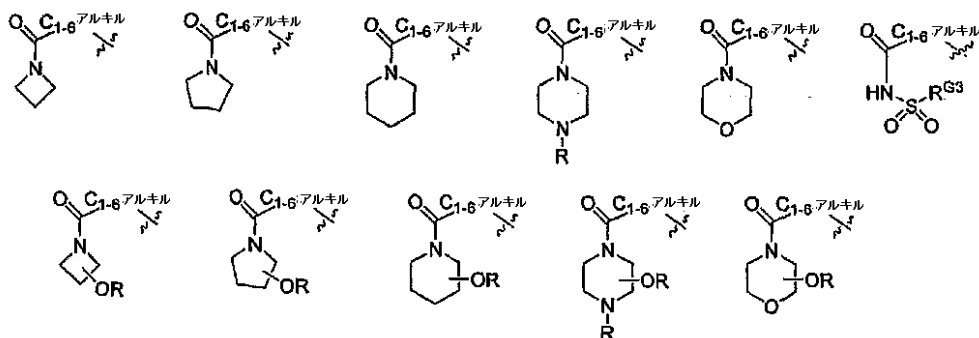
x l i i i) R¹は、-C₁₋₆アルキル-C(=O)-NR^{G1}R^{G2}もしくは-C₁₋₆アルキル-C(=O)-NH-SO₂-R^{G3}（式中、R^{G1}およびR^{G2}はそれらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成することがある；およびR^{G3}は低級アルキルである）である；

40

x l i x) R¹は：

【0089】

【化 8 7】



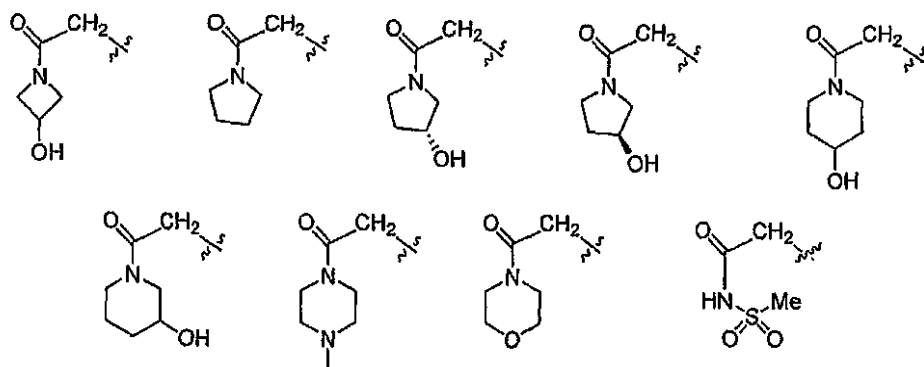
10

(式中、C₁₋₆アルキル成分は任意に置換されている；Rは、水素もしくは低級アルキルである；およびR^{G3}は低級アルキルである)である；

1) R¹は：

【0090】

【化 8 8】



20

である；

1 i) サブセットv i) ~ x x x) (式中、R¹はサブセットx x x i) ~ 1) に示した定義を有する)の化合物；

1 i i) R³は、水素、-C(=O)R^{3A}、-C(=O)OR^{3A}、-C(=O)NR^{3A}R^{3B}、-S(=O)₂R^{3C}、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリール、-(ヘテロアルキル)アリールもしくは-(ヘテロアルキル)ヘテロアリールである；ここで、R^{3A}およびR^{3B}は、独立して水素、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリール、-(ヘテロアルキル)アリールもしくは-(ヘテロアルキル)ヘテロアリールである；またはそれらが結合している窒素原子と共に5~6員の複素環を形成する；およびR^{3C}の各存在は、独立してアルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリール、-(ヘテロアルキル)アリールもしくは-(ヘテロアルキル)ヘテロアリールである；

30

40

1 i i i) R³は、水素、-C(=O)R^{3A}、低級アルキル、低級アルケニル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリールである；ここで、R^{3A}は、水素、または低級アルキル、アリール、もしくはヘテロアリールである；

1 i v) R³は、水素もしくは低級アルキルである；

1 v) R³は水素である；

1 v i) R³は低級アルキルである；

50

1 v i i) R^3 は、メチル、エチルもしくはイソプロピルである；

1 v i i i) R^3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル - GR^{G^3} (式中、 G は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G^4}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{G^2}C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)O-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^{G^4})-$ 、 $-C(=NR^{G^4})O-$ 、 $-C(=O)NR^{G^2})NR^{G^5}-$ 、 $-OC(=NR^{G^4})-$ 、 $-NR^{G^4}C(=NR^{G^5})-$ 、 $-NR^{G^4}SO_2-$ 、 $-NR^{G^4}SO_2NR^{G^5}-$ 、もしくは $-SO_2NR^{G^4}-$ である、または $-GR^{G^3}$ は、水素、 CN もしくは N_3 である；ここで、 R^{G^3} 、 R^{G^4} および R^{G^5} の各存在は、独立して水素、ハロゲン、または任意に置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール成分である；および G は $-NR^{G^4}-$ であり、 R^{G^3} および R^{G^4} はそれらが結合している窒素原子と共に 4 ~ 8 員の複素環を形成することがある) である；

10

1 i x) R^3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル - GR^{G^3} (式中、 G は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G^4}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)O-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)NR^{G^5}-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^{G^4})-$ 、 $-C(=NR^{G^4})O-$ 、 $-C(=NR^{G^4})NR^{G^5}-$ 、 $-OC(=NR^{G^4})-$ 、 $-NR^{G^4}C(=NR^{G^5})-$ 、 $-NR^{G^4}SO_2-$ 、 $-NR^{G^4}SO_2NR^{G^5}-$ 、もしくは $-SO_2NR^{G^4}-$ である、または $-GR^{G^3}$ は、ハロゲン、 CN もしくは N_3 である；ここで、 R^{G^3} 、 R^{G^4} および R^{G^5} の各存在は、独立して水素、ハロゲン、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ もしくは $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ である；および G は $-NR^{G^4}-$ であり、 R^{G^3} および R^{G^4} はそれらが結合している窒素原子と共に 4 ~ 8 員の複素環を形成することがある) である；

20

1 x) R^3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル - GR^{G^3} (式中、 G は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G^4}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、もしくは $-C(=O)NR^{G^4}-SO_2-$ である、または $-GR^{G^3}$ はハロゲンである；ここで、 R^{G^3} および R^{G^4} の各存在は、独立して水素、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ もしくは $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ 成分である；および G は $-NR^{G^4}-$ であり、 R^{G^3} および R^{G^4} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成することがある) である；

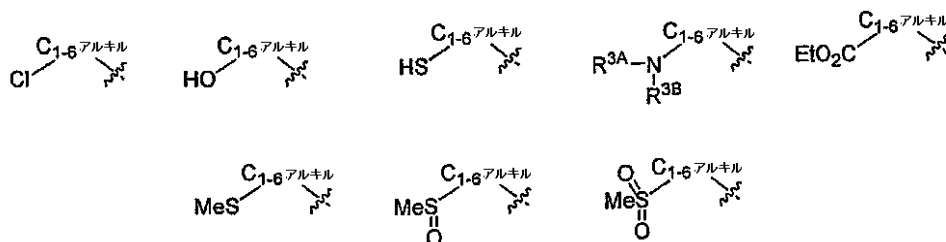
30

1 x i) R^3 は：

【0091】

40

【化89】



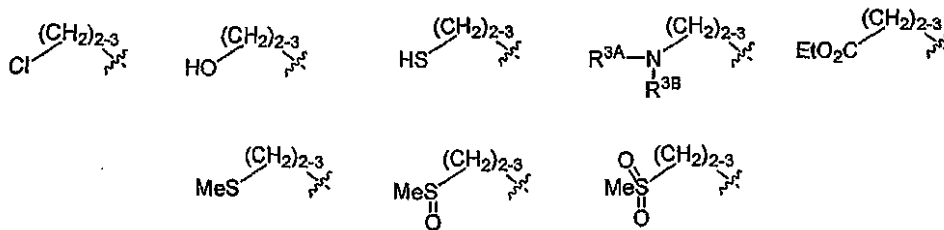
(式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されている；および R^{3A} および R^{3B} は、独立して水素もしくは低級アルキルである) の 1 つである；

50

1 x i i) R^3 は :

【 0 0 9 2 】

【 化 9 0 】



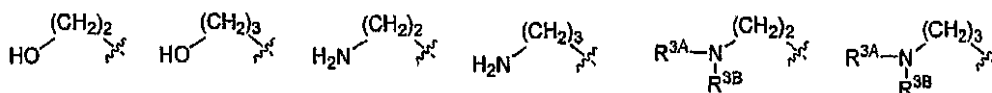
10

(式中、 R^{3A} および R^{3B} は、独立して水素もしくは低級アルキルである) の 1 つである ;

1 x i i i) R^3 は :

【 0 0 9 3 】

【 化 9 1 】



(式中、 R^{3A} および R^{3B} は、独立して水素、メチルもしくはエチルである) の 1 つである ;

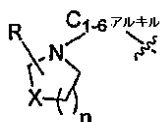
20

1 x i v) R^3 は C_{1-6} アルキル - $NR^{G1}R^{G2}$ (式中、 R^{G1} および R^{G2} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成することがある) である ;

1 x v) R^3 は

【 0 0 9 4 】

【 化 9 2 】



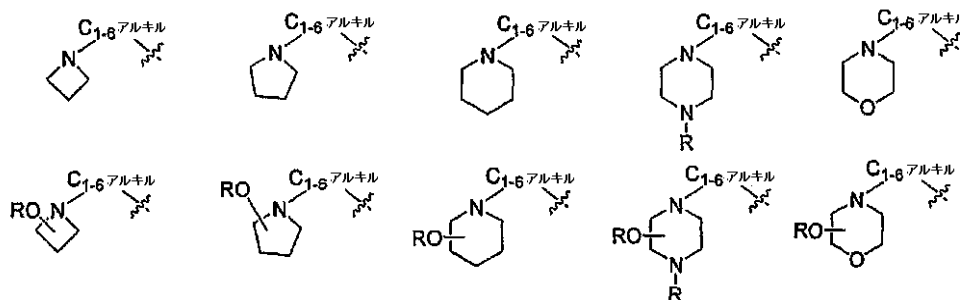
(式中、 n は 0、1 もしくは 2 である ; R は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである ; および X は、O もしくは NR' (式中、 R' は、水素もしくは低級アルキルである) である ;

30

1 x v i) R^3 は :

【 0 0 9 5 】

【 化 9 3 】



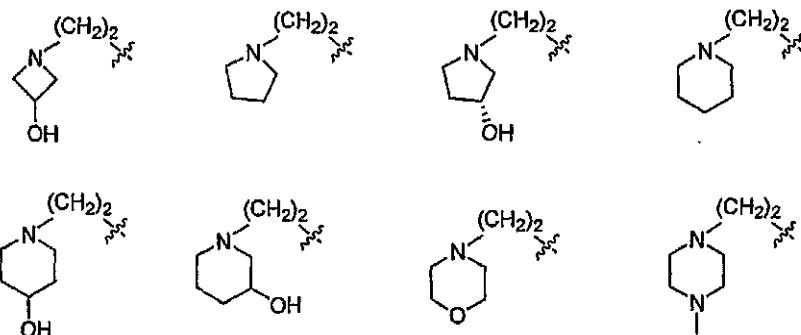
40

(式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されている ; および R は、水素もしくは低級アルキルである) である ;

1 x v i i) R^3 は :

【 0 0 9 6 】

【化 9 4】



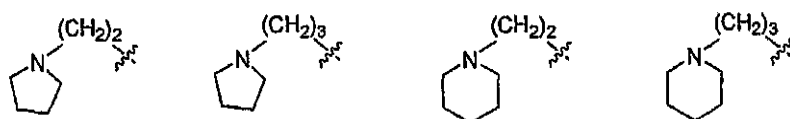
10

である；

l x v i i i) R^3 は：

【 0 0 9 7 】

【化 9 5】



である；

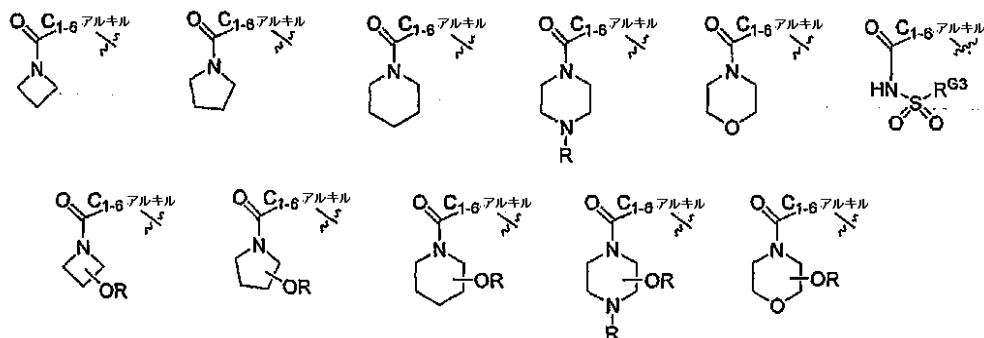
20

l x i x) R^3 は、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C(=O)-NR^{G1}R^{G2}$ もしくは $-C_{1-6}$ アルキル $-C(=O)-NH-SO_2R^{G3}$ (式中、 R^{G1} および R^{G2} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成することがある；および R^{G3} は低級アルキルである) である；

l x x) R^3 は：

【 0 0 9 8 】

【化 9 6】



30

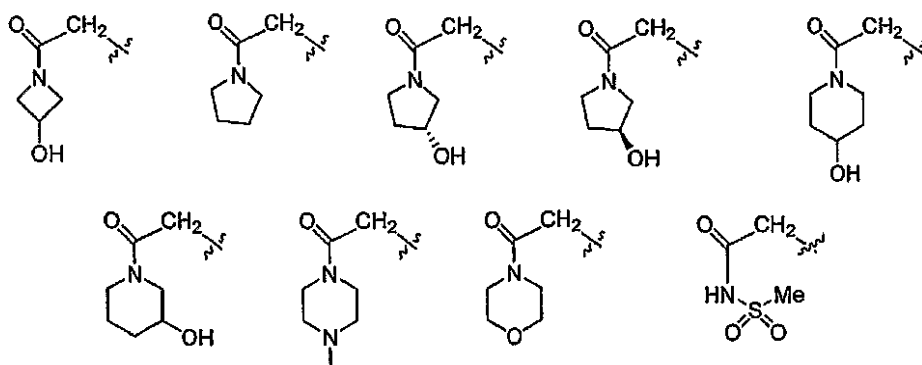
(式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されている； R は、水素もしくは低級アルキルである；および R^{G3} は低級アルキルである) である；

l x x i) R^3 は：

40

【 0 0 9 9 】

【化 97】



10

である；

1 x x i i) サブセット v i) ~ x x x) (式中、 R^3 はサブセット l i i) ~ l x x i) に示した定義を有する) の化合物；

1 x x i i i) R^4 は、水素、 $-C(=O)R^{4A}$ 、 $-C(=O)OR^{4A}$ 、 $-C(=O)NR^{4A}R^{4B}$ 、 $-S(=O)_2R^{4B}$ 、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{ヘテロアルキル})\text{アリール}$ もしくは $-(\text{ヘテロアルキル})\text{ヘテロアリール}$ である；ここで、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して水素、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{ヘテロアルキル})\text{アリール}$ もしくは $-(\text{ヘテロアルキル})\text{ヘテロアリール}$ である；またはそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する；および R^{4C} の各存在は、独立してアルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-(\text{ヘテロアルキル})\text{アリール}$ もしくは $-(\text{ヘテロアルキル})\text{ヘテロアリール}$ である；

20

30

1 x x i v) R^4 は、水素、 $-C(=O)R^{4A}$ 、低級アルキル、低級アルケニル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリールである；ここで、 R^{4A} は、水素、または低級アルキル、アリール、もしくはヘテロアリールである；

1 x x v) R^4 は、水素もしくは低級アルキルである；

1 x x v i) R^4 は水素である；

1 x x v i i) R^4 は低級アルキルである；

1 x x v i i i) R^4 は、メチル、エチルもしくはイソプロピルである；

1 x x i x) R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル $-GR^{G3}$ (式中、 G は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G4}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G4}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{G2}C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{G4}-$ 、 $-NR^{G4}C(=O)O-$ 、 $-NR^{G4}C(=O)NR^{G4}-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^{G4})-$ 、 $-C(=NR^{G4})O-$ 、 $-C(=NR^{G2})NR^{G5}-$ 、 $-OC(=NR^{G4})-$ 、 $-NR^{G4}C(=NR^{G5})-$ 、 $-NR^{G4}SO_2-$ 、 $-NR^{G4}SO_2NR^{G5}-$ 、もしくは $-SO_2NR^{G4}-$ である、または $-GR^{G3}$ は、ハロゲン、 CN もしくは N_3 である；ここで、 R^{G3} 、 R^{G4} および R^{G5} の各存在は、独立して水素、ハロゲン、または任意に置換された脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、アリール、ヘテロアリール、アルキルアリール、もしくはアルキルヘテロアリール成分である；および G は $-NR^{G4}-$ であり、 R^{G3} および R^{G4} はそれらが結合している窒素原子と共に 4 ~ 8 員の複素環を形成することがある) である；

40

50

1 x x x) R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル - GR^{G^3} (式中、 G は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G^4}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)O-$ 、 $-NR^{G^4}C(=O)NR^{G^5}-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^{G^4})-$ 、 $-C(=NR^{G^4})O-$ 、 $-C(=NR^{G^4})NR^{G^5}-$ 、 $-OC(=NR^{G^4})-$ 、 $-NR^{G^4}C(=NR^{G^5})-$ 、 $-NR^{G^4}SO_2-$ 、 $-NR^{G^4}SO_2NR^{G^5}-$ 、もしくは $-SO_2NR^{G^4}-$ である、または $-GR^{G^3}$ は、ハロゲン、 CN もしくは N_3 である；ここで、 R^{G^3} 、 R^{G^4} および R^{G^5} の各存在は、独立して水素、ハロゲン、アルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ もしくは $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ 成分である；および G は $-NR^{G^4}-$ であり、 R^{G^3} および R^{G^4} はそれらが結合している窒素原子と共に 4 ~ 8 員の複素環を形成することがある) である；

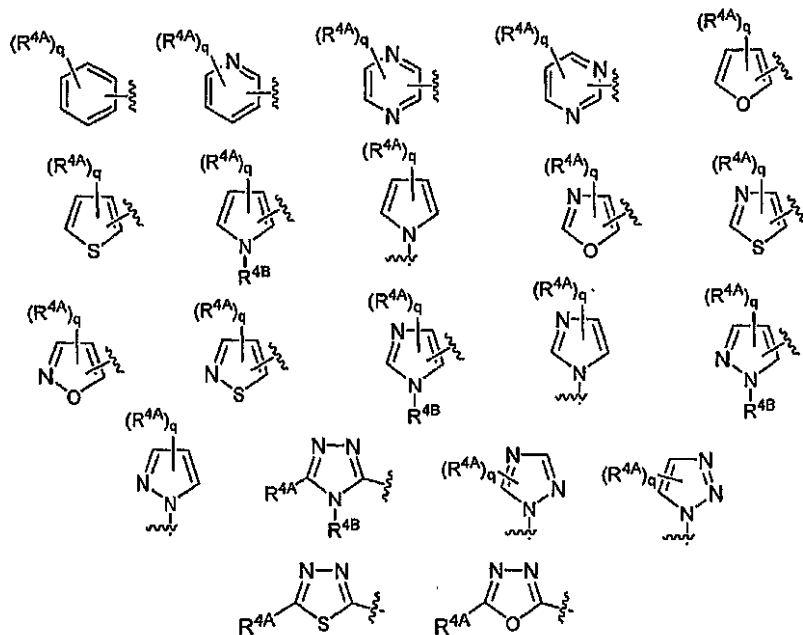
1 x x x i) R^4 は $-C_{1-6}$ アルキル - GR^{G^3} (式中、 G は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{G^4}-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^{G^4}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ もしくは $-C(=O)NR^{G^4}-SO_2-$ である、または $-GR^{G^3}$ はハロゲンである；ここで、 R^{G^3} および R^{G^4} の各存在は、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-(ヘテロアルキル)アリール$ もしくは $-(ヘテロアルキル)ヘテロアリール$ である；および G は $-NR^{G^4}-$ であり、 R^{G^3} および R^{G^4} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成することがある) である；

1 x x x i i) R^4 は、アリールもしくはヘテロアリールである；

1 x x x i i i) R^4 は：

【0100】

【化98】



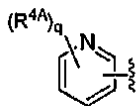
(式中、 q は 0 ~ 3 の整数である； R^{4A} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{4C}$ 、 $-SR^{4C}$ 、 $-NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-SO_2NR^{4B}R^{4C}$ 、 $-C(=O)NR^{4B}R^{4C}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{4C}$ 、 $-N(R^{4B})C(=O)R^{4C}$ である；ここで、 R^{4B} および R^{4C} の各存在は、独立

して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{4B} および R^{4C} は、それらが結合している窒素原子と共に 5～6 員の複素環を形成する）の 1 つである；

l x x x i v) R^4 は

【 0 1 0 1 】

【 化 9 9 】



10

である；

l x x x v) R^4 は

【 0 1 0 2 】

【 化 1 0 0 】



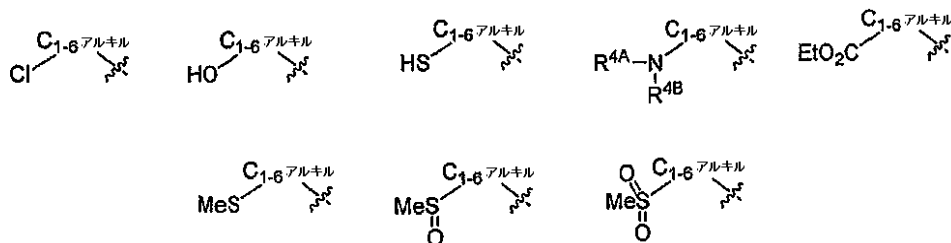
である；

l x x x v i) R^4 は：

20

【 0 1 0 3 】

【 化 1 0 1 】



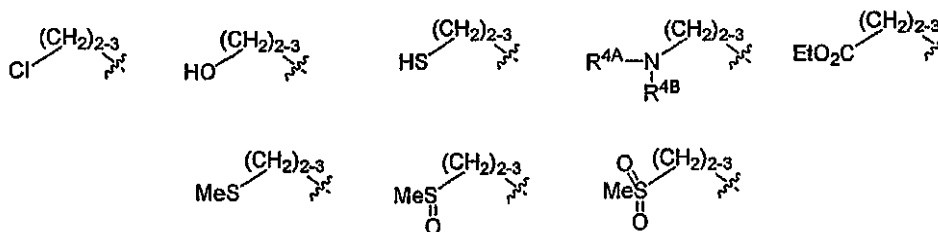
（式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されている；および R^{4A} および R^{4B} は、独立して水素もしくは低級アルキルである）の 1 つである；

30

l x x x v i i) R^4 は：

【 0 1 0 4 】

【 化 1 0 2 】



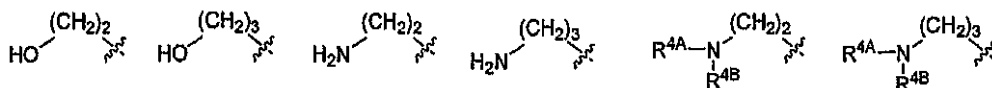
40

（式中、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して水素もしくは低級アルキルである）の 1 つである；

l x x x v i i i) R^4 は：

【 0 1 0 5 】

【 化 1 0 3 】



（式中、 R^{4A} および R^{4B} は、独立して水素、メチルもしくはエチルである）の 1 つで

50

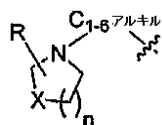
ある；

l x x i x) R⁴ は、C₁₋₆ アルキル - NR^{G1} R^{G2} (式中、R^{G1} および R^{G2} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成することがある) である；

x c) R⁴ は

【0106】

【化104】



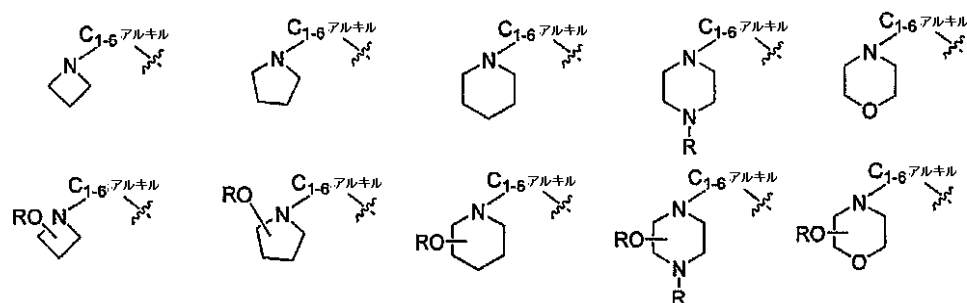
10

(式中、n は 0、1 もしくは 2 である；R は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである；および X は、O もしくは NR' (式中、R' は、水素もしくは低級アルキルである) である) である；

x c i) R⁴ は：

【0107】

【化105】



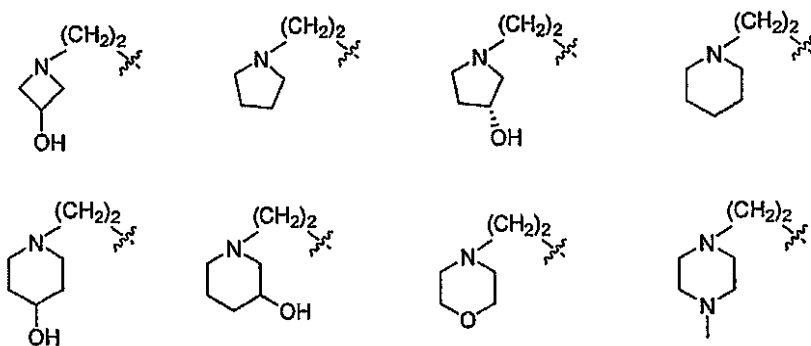
20

(式中、C₁₋₆ アルキル成分は任意に置換されている；および R は、水素もしくは低級アルキルである) である；

x c i i) R⁴ は：

【0108】

【化106】



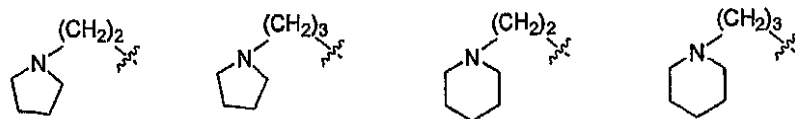
40

である；

x c i i i) R⁴ は：

【0109】

【化107】



である；

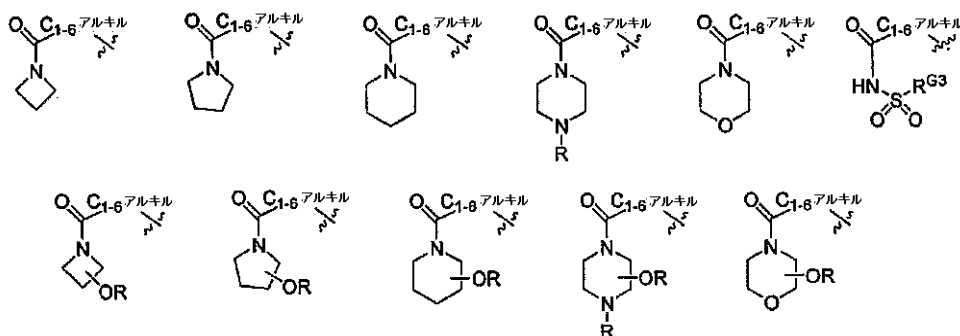
50

x c i v) R^4 は、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C(=O)-NR^{G1}R^{G2}$ もしくは $-C_{1-6}$ アルキル $-C(=O)-NH-SO_2R^{G3}$ (式中、 R^{G1} および R^{G2} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成することがある) である ; および R は低級アルキルである) である ;

x c v) R^4 は :

【 0 1 1 0 】

【 化 1 0 8 】



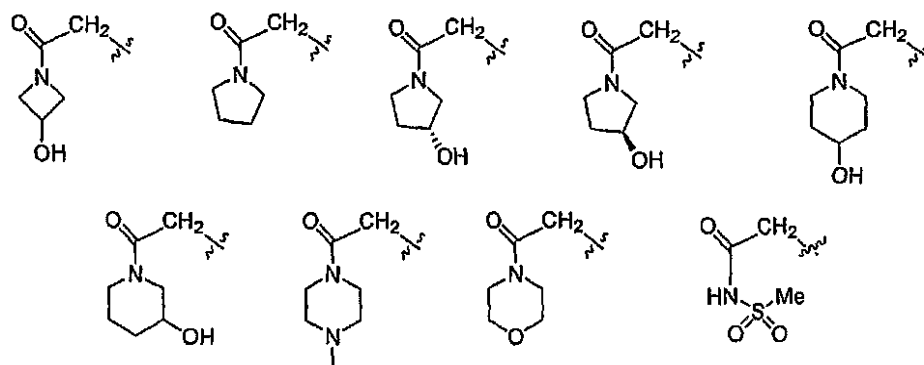
10

(式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されている ; R は、水素もしくは低級アルキルである ; および R^{G3} は低級アルキルである) である ;

x c v i) R^4 は :

【 0 1 1 1 】

【 化 1 0 9 】



30

である ;

x c v i i) サブセット v i) ~ x x x) (式中、 R^4 はサブセット l x x i i i) ~ x c v i) に示した定義を有する) の化合物 ;

x c v i i i) L^1 は $-W^1-Alk_1-$ (式中、 W^1 は、 O 、 S 、 NR^{W1} もしくは $-C(=O)NR^{W1}$ (式中、 R^{W1} は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくは アシル である) である ; および Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレン もしくは C_{2-6} アルキレン鎖 であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている ; ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、芳香族、ヘテロ芳香族 もしくは アシル である) である ;

40

x c i x) L^1 は $-W^1-Alk_1-$ (式中、 W^1 は、 O 、 S 、 NR^{W1} もしくは $-C(=O)NR^{W1}$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、低

50

級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリー
 ル、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである) である; および Alk_1 は、
 置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、
 2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-$
 $C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)$
 $NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-$
 $NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$
 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている
 ; ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテ
 ロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである) である
 ;

10

c) 上記のサブセット xci (式中、 W^1 は S である) の化合物;

ci) 上記のサブセット xci (式中、 W^1 は、O もしくは NR^{W1} である) の化
 合物;

cii) L^1 は $-O-Alk_1-$ (式中、 Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_2 アルキ
 レン鎖である) である;

ciii) L^1 は $-O-$ シクロプロピル - である;

civ) L^1 は $-O-CH_2CH_2-$ である;

cv) L^1 は $-NR^{W1}-Alk_1$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、 C_{3-6}
 シクロアルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリー
 ル、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである; および Alk_1 は、置換も
 しくは非置換の C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニッ
 トは独立して $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは
 $-NR^{L1A}-$ (式中、 R^{L1A} は、水素もしくは低級アルキルである) で置換されている
) である;

20

cvi) L^1 は $-NR^{W1}-Alk_1-$ (式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキルもしく
 はヘテロアルキルである; および Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_2 アルキレン鎖であ
 る) である;

cvi) L^1 は $-NH-$ シクロプロピル - である;

30

cvi) L^1 は $-NH-CH_2CH_2-$ である;

cix) L^1 は $-NH-CH_2CF_2-$ である;

cx) L^1 は $-NH-CH_2CH[(CH_2)_pOR^{W2}]$ (式中、 p は 1 もしくは
 2 であり、 R^{W2} は水素もしくは低級アルキルである) である;

cx) L^1 は $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である;

cx) L^1 は $-NH-CH_2CH(CH_2CH_2OH)-$ である;

cxii) L^1 は $-NR^{W1}-Alk_1-$ (式中、 R^{W1} は低級アルキルである; お
 よび Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_2 アルキレン鎖である) である;

cxiv) L^1 は $-NR^{W1}-Alk_1-$ (式中、 R^{W1} は $-(CH_2)_2NR^{W2}R^{W3}$
 W^3 である; および Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_2 アルキレン鎖である; および R^{W2}
 W^2 および R^{W3} は、独立して水素もしくは低級アルキルである) である;

40

cxv) L^1 は $-NR^{W1}-(CH_2)_2-$ (式中、 R^{W1} は $-(CH_2)_2NR^{W2}R^{W3}$
 W^3 である; および R^{W2} および R^{W3} は、独立して水素もしくは低級アルキルである
) である;

cxvi) L^1 は $-NR^{W1}-(CH_2)_2-$ (式中、 R^{W1} は $-(CH_2)_2NMe_2$
 2 である) である;

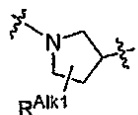
cxvii) L^1 は $-NR^{W1}-Alk_1-$ (式中、 R^{W1} は R^1 と共に任意に置換さ
 れた 5 ~ 6 員の複素環成分を形成する) である;

cxviii) L^1 は構造:

【0112】

50

【化 1 1 0】



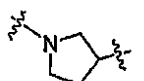
(式中、 R^{Alk1} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールである)を有する；

c x i x) L^1 は構造：

【0 1 1 3】

【化 1 1 1】

10



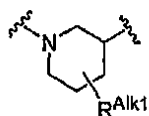
を有する；

c x x) L^1 は構造：

【0 1 1 4】

【化 1 1 2】

20

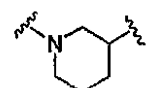


(式中、 R^{Alk1} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールである)を有する；

c x x i) L^1 は構造：

【0 1 1 5】

【化 1 1 3】



を有する；

30

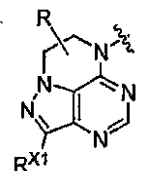
c x x i i) $X^1 A$ は NR^1 であり L^1 は $-NR^{W1}-Alk_1-$ (式中、 R^{W1} は Alk_1 上に存在する炭素原子と共に任意に置換された 5 ~ 6 員の複素環成分を形成する)である；

c x x i i i) 上記のサブセット c x x i i) (式中、 R^{W1} 、 R^1 およびそれらが結合しているピラゾロピリミジン)は構造：

【0 1 1 6】

【化 1 1 4】

40

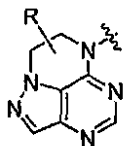


(式中、R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、CN、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールである)を形成する)の化合物；

c x x i v) 上記のサブセット c x x i i) (式中、 R^{W1} 、 R^1 およびそれらが結合しているピラゾロピリミジン)は構造：

【0 1 1 7】

【化 1 1 5】



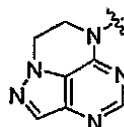
を形成する)の化合物:

c x x v) 上記のサブセット c x x i i) (式中、 R^{W1} 、 R^1 およびそれらが結合しているピラゾロピリミジンは構造:

【0 1 1 8】

10

【化 1 1 6】



を形成する)の化合物:

c x x v i) L^1 は $-C(=O)NR^{W1}-Alk_1-$ (式中、 R^{W1} は、水素もしくは低級アルキルである; および Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_1 アルキレン成分である)である;

c x x v i i) L^1 は $-C(=O)NH-CH_2-$ である;

20

c x x v i i i) Y は、S、N および O から選択された 1 つもしくは複数のヘテロ原子を任意で含む飽和もしくは不飽和環式環系である;

c x x i x) Y は、S、N および O から選択された 1 つもしくは複数のヘテロ原子を任意で含む飽和もしくは不飽和単環式環系である;

c x x x) Y は、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、アリアルもしくはヘテロアリアル成分である;

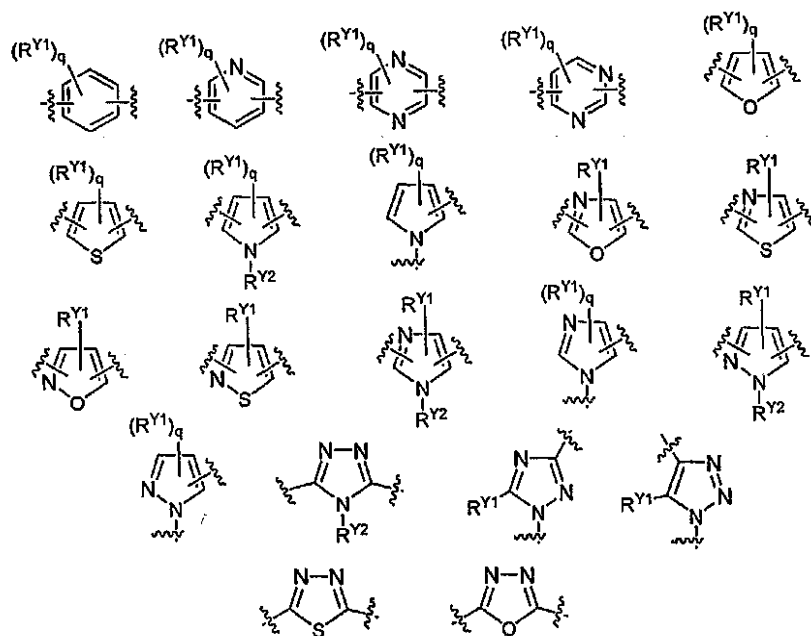
c x x x i) Y は、5 ~ 6 員のシクロアルキル、5 ~ 6 員のシクロアルケニル、5 ~ 6 員の複素環、6 員のアリアルもしくは 6 員のヘテロアリアル成分である;

c x x x i i) Y は:

【0 1 1 9】

30

【化 1 1 7】



40

(式中、q は 0 ~ 3 の整数である; R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、- (アルキル) アリアルもしくは - (アルキル)

50

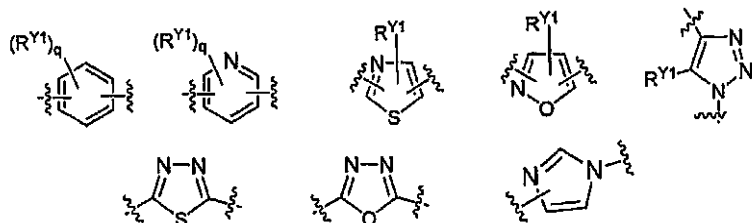
ヘテロアリール、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ （式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成する）である）の1つである；

c x x x i i i) Y は：

【 0 1 2 0 】

【 化 1 1 8 】

10



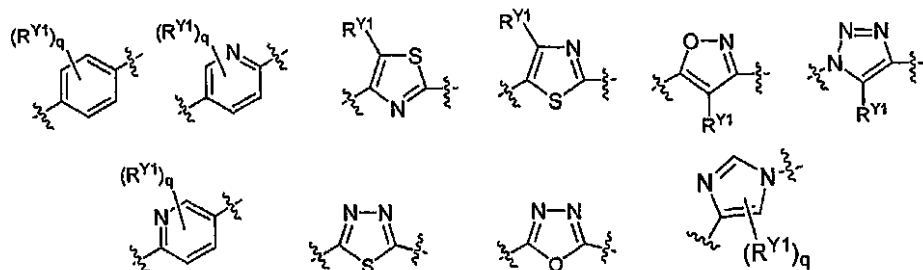
（式中、 q および R^{Y1} はすぐ上に規定したとおりである）の1つである；

c x x x i v) Y は：

【 0 1 2 1 】

【 化 1 1 9 】

20



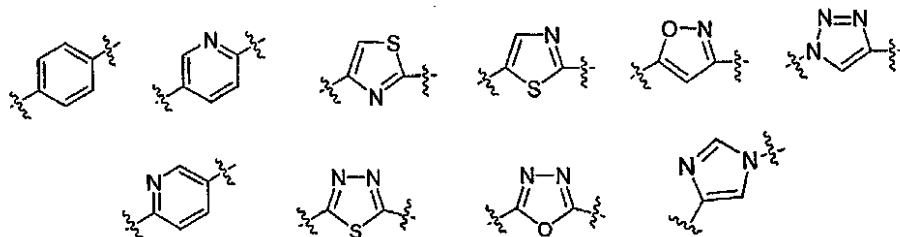
（式中、 n は0～3である；および R^{Y1} は、水素、ハロゲンもしくは低級アルキルである）の1つである；

c x x x v) Y は：

【 0 1 2 2 】

【 化 1 2 0 】

30



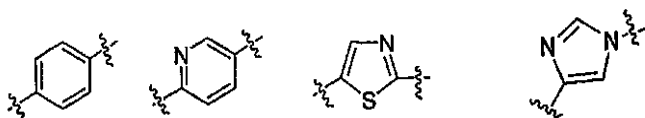
40

の1つである；

c x x x v i) Y は：

【 0 1 2 3 】

【 化 1 2 1 】



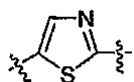
の1つである；

50

c x x x v i i) Y は :

【 0 1 2 4 】

【 化 1 2 2 】



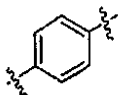
である ;

c x x x v i i i) Y は :

【 0 1 2 5 】

【 化 1 2 3 】

10



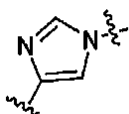
である ;

c x x x i x) Y は :

【 0 1 2 6 】

【 化 1 2 4 】

20



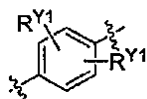
である ;

c x l) Y は :

【 0 1 2 7 】

【 化 1 2 5 】

30

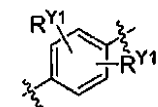


(式中、少なくとも 1 つの R^{Y1} はハロゲンであり、その他は水素もしくはハロゲンである) である ;

c x l i) Y は :

【 0 1 2 8 】

【 化 1 2 6 】



40

(式中、少なくとも 1 つの R^{Y1} はフルオロであり、その他は水素もしくはフルオロである) である ;

c x l i i) L^2 は、 $-NR^{L2A}-$ または少なくとも 1 つの窒素原子で中断された置換もしくは非置換 C_1-6 アルキレンもしくは C_2-6 アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}NR^{L2B}-$ 、 $-NR^{L2A}NR^{L2B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L2A}CO_2-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L2A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}SO_2NR^{L2B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L2A}-$ で置換されている ;

50

ここで、 R^{L2A} 、 R^{L2B} 、 R^{L2C} および R^{L2D} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、芳香族、ヘテロ芳香族もしくはアシルである；

$c \times l i i i) L^2$ は、 $-NR^{L2A}-$ または少なくとも1つの窒素原子で中断された置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}NR^{L2B}-$ 、 $-NR^{L2A}NR^{L2B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L2A}CO_2-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L2A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}SO_2NR^{L2B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L2A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L2A} 、 R^{L2B} 、 R^{L2C} および R^{L2D} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである；

$c \times l i v) L^2$ は、 $-(CH_2)_mNR^{L2A}(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mC(=O)NR^{L2A}(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mOC(=O)NR^{L2A}(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNR^{L2A}NR^{L2B}(CH_2)_m-$ 、 $(CH_2)_mNR^{L2A}NR^{L2B}C(=O)(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNR^{L2A}C(=O)(CH_2)_m-$ 、 $(CH_2)_mNR^{L2A}C(=O)O(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}(CH_2)_m-$ 、 $(CH_2)_mNR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}CR^{L2C}R^{L2D}(CH_2)_m-$ 、 $(CH_2)_mCR^{L2C}R^{L2D}C(=O)NR^{L2B}(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNR^{L2A}SO_2(CH_2)_m-$ 、 $(CH_2)_mSO_2NR^{L2A}(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_mNR^{L2A}SO_2NR^{L2B}(CH_2)_m-$ (式中、 m の各存在は独立して0~4である；および R^{L2A} 、 R^{L2B} 、 R^{L2C} および R^{L2D} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである) である；

$c \times l v) L^2$ は、 $-NR^{L2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-OC(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}NR^{L2B}-$ 、 $-NR^{L2A}NR^{L2B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L2A}CO_2-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}CR^{L2C}R^{L2D}$ 、 $CR^{L2C}R^{L2D}C(=O)NR^{L2B}$ 、 $-NR^{L2A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}SO_2NR^{L2B}$ (式中、 R^{L2A} 、 R^{L2B} 、 R^{L2C} および R^{L2D} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである) である；

$c \times l v i) L^2$ は、 $-NR^{L2A}-$ 、 $-C(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}CO_2-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}CR^{L2C}R^{L2D}$ もしくは $-CR^{L2C}R^{L2D}C(=O)NR^{L2B}$ (式中、 R^{L2A} 、 R^{L2B} 、 R^{L2C} および R^{L2D} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである) である；

$c \times l v i i) L^2$ は、 $-NR^{L2A}-$ 、 $-NR^{L2A}C(=O)-$ 、 $ONR^{L2A}C(=O)NR^{L2B}CR^{L2C}R^{L2D}$ もしくは $-CR^{L2C}R^{L2D}C(=O)NR^{L2B}$ (式中、 R^{L2A} 、 R^{L2B} 、 R^{L2C} および R^{L2D} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである) である；

$c \times l v i i i) L^2$ は、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-CH_2-C(=O)NH-$ もしくは $-NHC(=O)NHCH_2-$ である；

$c l) L^2$ は $-NH-$ である；

$c l i) L^2$ は $-NHC(=O)NH-$ である；

$c l i i) L^2$ は $-CH_2-C(=O)NH-$ である；

10

20

30

40

50

c l i i i) L^2 は $-NH(C=O)NHCH_2-$ である ;

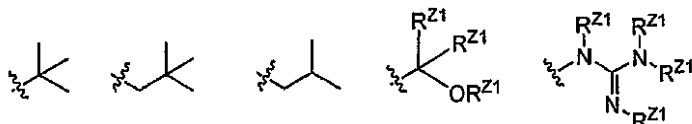
c l i v) Z は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール成分である ;

c l v) Z は、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキルもしくはヘテロアルケニル成分である ;

c l v i) Z は :

【 0 1 2 9 】

【 化 1 2 7 】



10

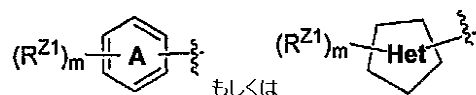
(式中、 R^{Z1} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである) の 1 つである ;

c l v i i) Z は、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール成分である ;

c l v i i i) Z は、構造 :

【 0 1 3 0 】

【 化 1 2 8 】



20

(式中、「A」環式成分は、0 ~ 4 個の窒素原子を含む 6 ~ 10 員の単環式もしくは縮合二環式芳香族環である ; 「Het」成分は、N、O および S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する完全もしくは部分飽和もしくは不飽和の 5 ~ 8 員の単環式もしくは縮合二環式環を表す ; m は 0 ~ 6 の整数である ; および R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) ヘテロシクリル、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリール、- OR^{Z2} 、- SR^{Z2} 、- $N(R^{Z2})_2$ 、- $SO_2N(R^{Z2})_2$ 、- SO_2R^{Z4} 、- $C(=O)N(R^{Z2})_2$ 、ハロゲン、- CN、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Z2}$ 、- $N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ もしくは - $N(R^{Z2})SO_2R^{Z4}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである ; または R^{Z2} の任意の 2 つの存在は、それらが結合している窒素原子と共に置換もしくは非置換複素環成分 (例、 $N(R^{Z2})_2$) を形成する ; および R^{Z4} は、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、もしくは - (アルキル) ヘテロアリールである ; および R^{Z1} の任意の 2 つの隣接する存在は、縮合した 5 ~ 6 員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環を形成することがある) である) の 1 つを有するシクロアルキル、シクロアルケニル、もしくはヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール成分である ;

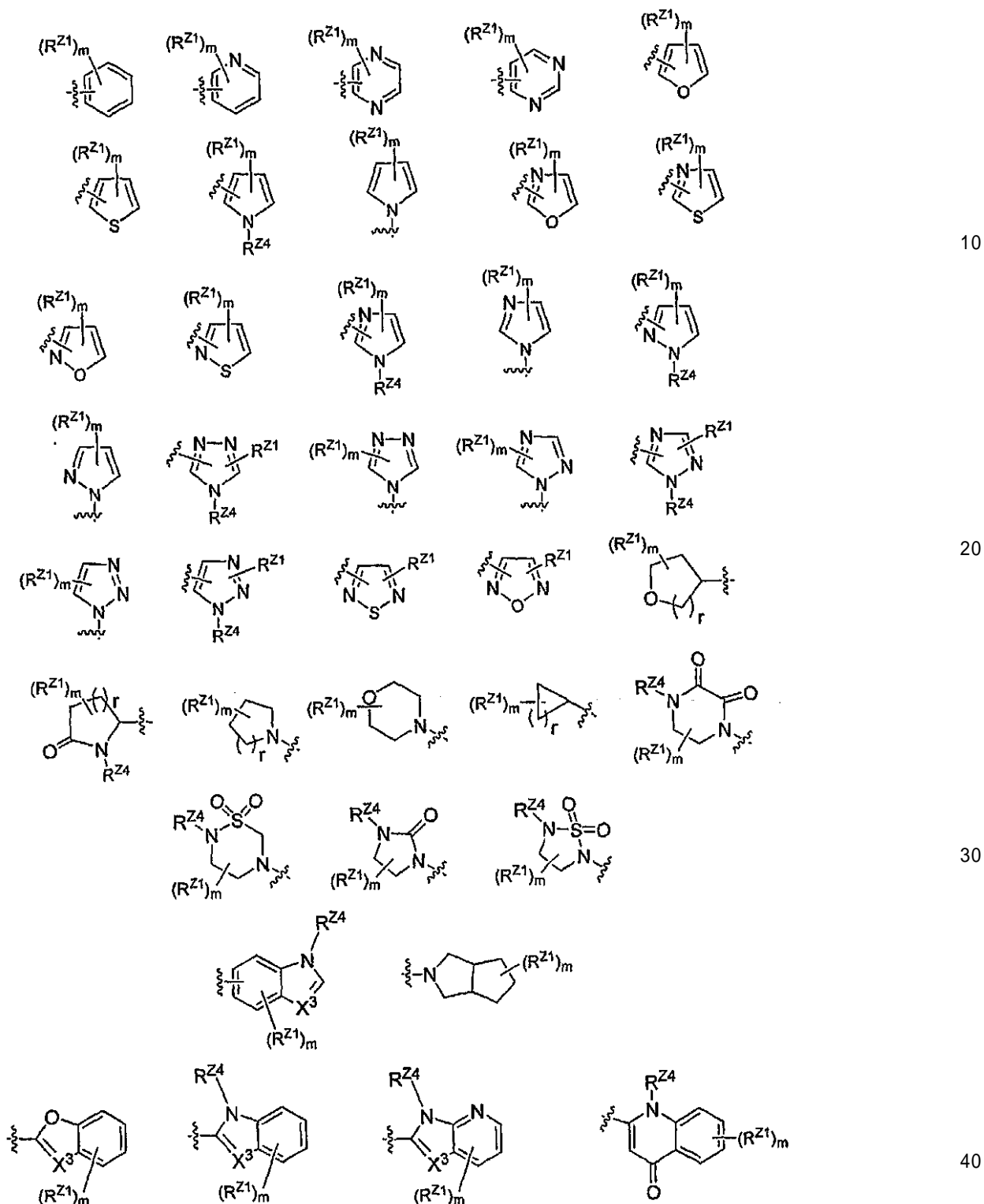
30

40

c l i x) Z は :

【 0 1 3 1 】

【化 1 2 9】



(式中、 m は0～3の整数である； r は1～4の整数である； X^3 はNもしくは CR^{Z1} である； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリールもしくは-(アルキル)ヘテロアリール、- OR^{Z2} 、- SR^{Z2} 、- $NR^{Z2}R^{Z3}$ 、- $SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、- SO_2R^{Z1} 、- $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、-CN、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Z3}$ 、- $N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキル)アリール、-

c l x) Z は :

【化 1 3 0】



c l x i) Z は :

【化 1 3 1】



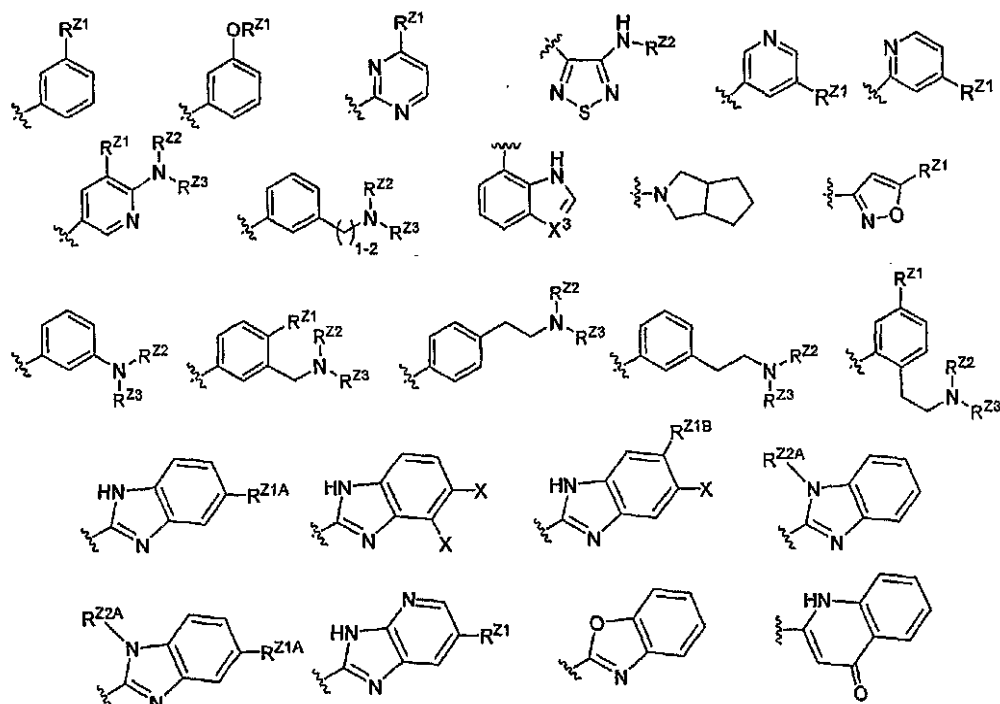
50

³ は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する；および R^{Z 4} は、水素もしくは低級アルキルである) の 1 つである；

c l x i i) Z は：

【 0 1 3 4 】

【 化 1 3 2 】



10

20

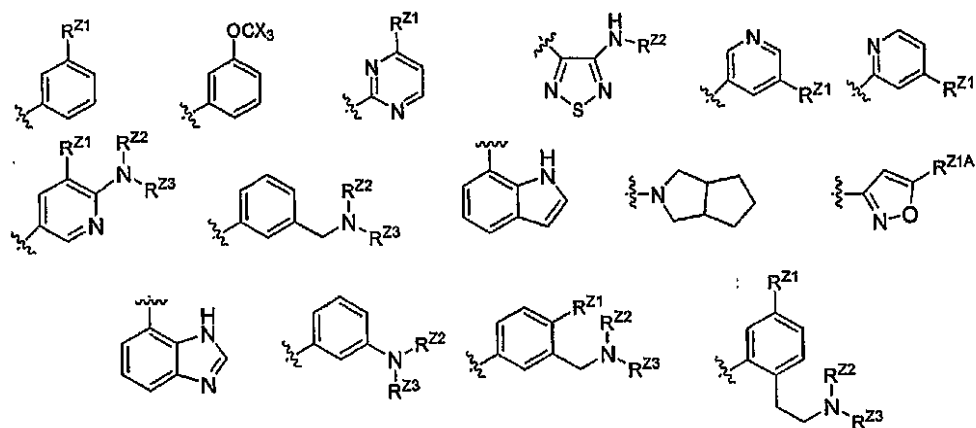
(式中、X³ は N もしくは C R^{Z 1} である；R^{Z 1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである；および R^{Z 2} および R^{Z 3} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アシルである、または R^{Z 2} および R^{Z 3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する；X はハロゲンであり、R^{Z 1 A} は、水素、ハロゲン、- C N、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキルもしくは - S O₂ R である；R^{Z 4} は低級アルキルである；R^{Z 1 B} は、水素もしくはハロゲンである；および R^{Z 2 A} は、水素もしくは低級アルキルである) の 1 つである；

30

c l x i i i) Z は：

【 0 1 3 5 】

【 化 1 3 3 】



40

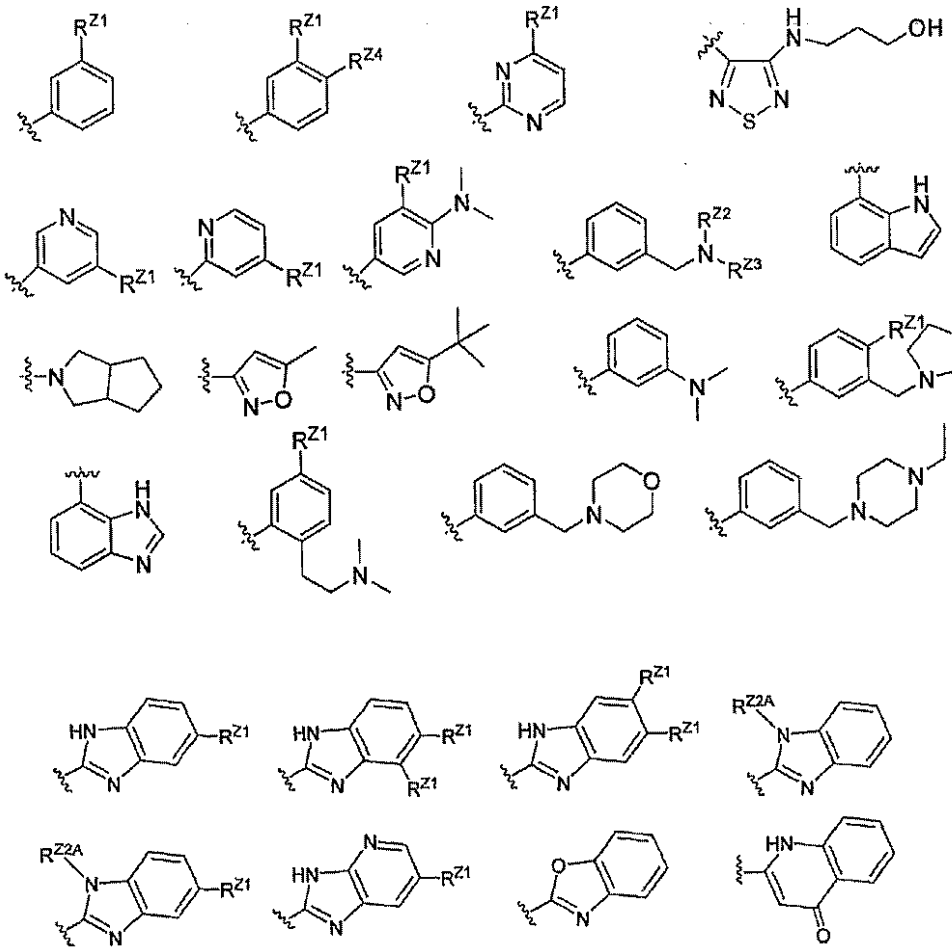
(式中、X はハロゲンである；R^{Z 1 A} は低級アルキルである；R^{Z 1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである；および R^{Z 2} および R^{Z 3} は、独立して低級アルキルである、または R^{Z 2} および R^{Z 3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) の 1 つである；

50

c l x i v) Z は :

【 0 1 3 6 】

【 化 1 3 4 】



10

20

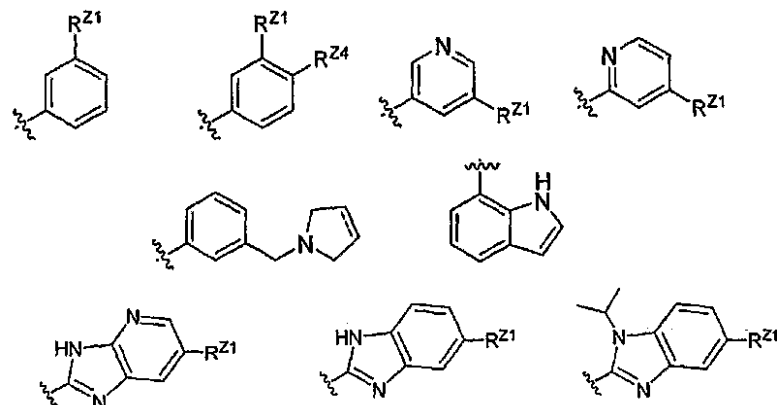
30

(式中、R^{Z1}は、C1、F、メチルもしくは-CF₃である；R^{Z2}およびR^{Z3}は、各々メチルもしくはエチルである、またはそれらが結合している窒素原子と共に飽和もしくは不飽和のピロリジニル環を形成する；R^{Z2A}は、水素、メチルもしくはイソプロピルである；およびR^{Z4}は、水素もしくはシアノである)の1つである；

c l x v) Z は :

【 0 1 3 7 】

【 化 1 3 5 】



40

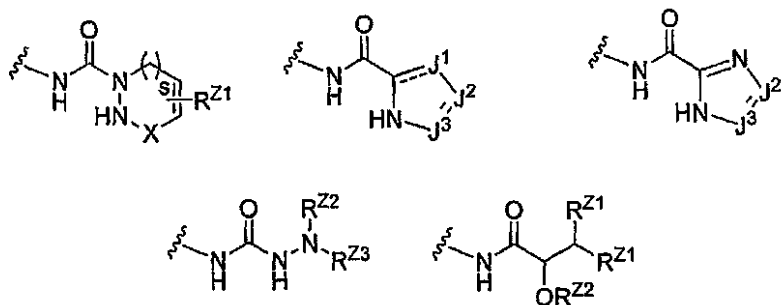
(式中、R^{Z1}は、C1、F、メチルもしくは-CF₃である；およびR^{Z4}は、水素もしくはシアノである)の1つである；

c l x v i) - L² - Z は、共に以下の構造 :

50

【 0 1 3 8 】

【 化 1 3 6 】



10

(式中、 s は 0 もしくは 1 である； X は、 $-C(R^{Z1})_2$ 、 $-C(=O)-$ もしくは $-SO_2-$ である； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して N 、 S 、 O 、 NR^{Z1} もしくは CR^{Z1} である； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくは アシル である；または R^{Z2} および R^{Z3} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する) である) の 1 つを有する成分を表す；

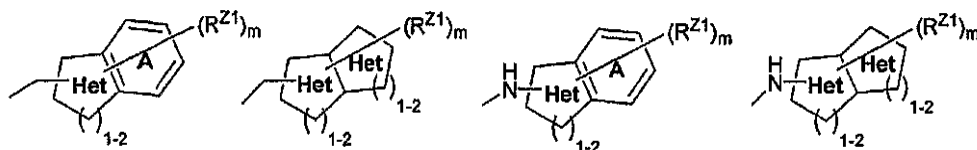
20

$clxvii) -L^2 - Z$ は共に $CH_2 - Cy$ もしくは $-NH - Cy$ (式中、 Cy は任意に置換された二環式複素環である) を表す；

$clxviii) -L^2 - Z$ は、共に以下の構造；

【 0 1 3 9 】

【 化 1 3 7 】



30

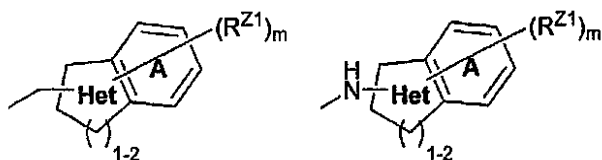
(式中、「 A 」環式成分は、0 ~ 4 個の窒素原子を含む 6 員の芳香族環である；各「 Het 」成分は、独立して N 、 O および S から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する完全もしくは部分飽和もしくは不飽和の 5 ~ 6 員環を表す； m は 0 ~ 6 の整数である；および R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z2})_2$ 、 $-SO_2N(R^{Z2})_2$ 、 $-SO_2R^{Z4}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z2})_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ もしくは $-N(R^{Z2})SO_2R^{Z4}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくは アシル である；または R^{Z2} の任意の 2 つの存在は、それらが結合している窒素原子と共に置換もしくは非置換複素環成分 (例、 $N(R^{Z2})_2$) を形成する) である；および R^{Z4} は、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ である；および R^{Z1} の任意の 2 つの隣接する存在は、縮合した 5 ~ 6 員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環を形成する) の 1 つを有する成分を表す；

40

$clxix) -L^2 - Z$ は、共に以下の構造；

【 0 1 4 0 】

【化 1 3 8】

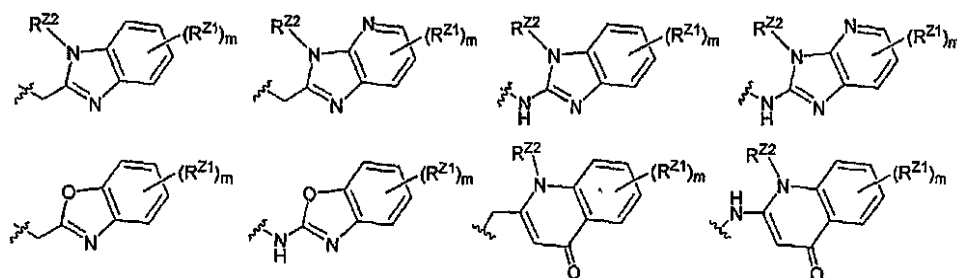


(式中、「A」環式成分は、0～4個の窒素原子を含む6員の芳香族環である；各「Het」成分は、独立してN、OおよびSから選択された1～4個のヘテロ原子を有する完全もしくは部分飽和もしくは不飽和の5～6員環を表す；mは0～6の整数である；および R^{Z1} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級アルコキシ、 $-SO_2R^{Z4}$ 、ハロゲンもしくは $-CN$ である；ここで、 R^{Z4} は低級アルキルである)の1つを有する成分を表す；

c l x x) - L² - Zは、共に以下の構造：

【0 1 4 1】

【化 1 3 9】

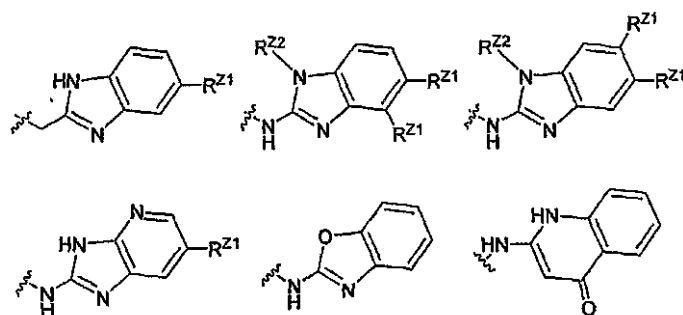


(式中、mは0～4の整数である； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z2})_2$ 、 $-SO_2N(R^{Z2})_2$ 、 $-SO_2R^{Z4}$ 、 $-C(=O)N(R^{Z2})_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z2}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ もしくは $-N(R^{Z2})SO_2R^{Z4}$ である；ここで、 R^{Z2} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである；および R^{Z1} の任意の2つの隣接する存在は、縮合した5～6員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環を形成する)の1つを有する成分を表す；

c l x x i) - L² - Zは、共に以下の構造：

【0 1 4 2】

【化 1 4 0】



(式中、 R^{Z2} は、水素もしくは低級アルキルである； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、ハロゲン、 $-CN$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキルもしくは $-SO_2R^{Z4}$ である；ここで、 R^{Z4} は低級アルキルである)の1つを有する成分を表す；

c l x x i i) - L² - Zは、共に以下の構造：

【0 1 4 3】

10

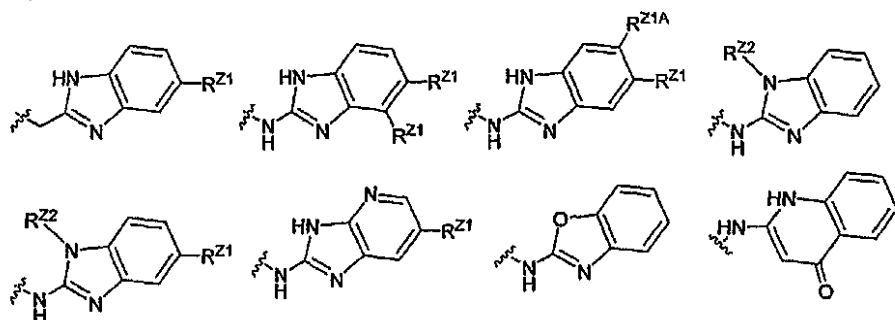
20

30

40

50

【化 1 4 1】



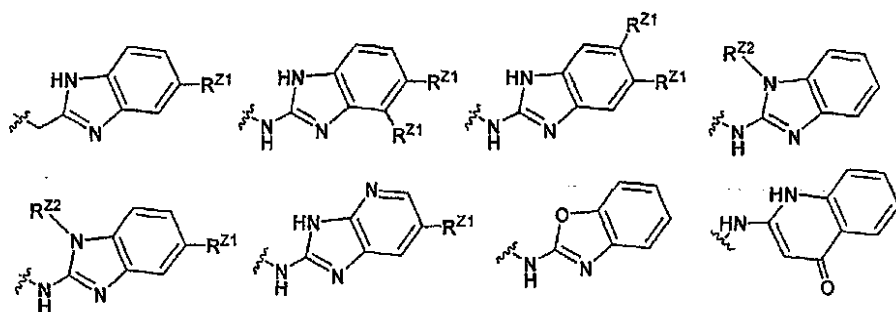
10

(式中、X はハロゲンであり、 R^{Z1A} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルキルもしくは $-SO_2R^{Z4}$ である；ここで、 R^{Z4} は低級アルキルである；および R^{Z2} は、水素もしくは低級アルキルである)の1つを有する成分を表す；

c l x x i i i) - L^2 - Z は、共に以下の構造：

【0 1 4 4】

【化 1 4 2】



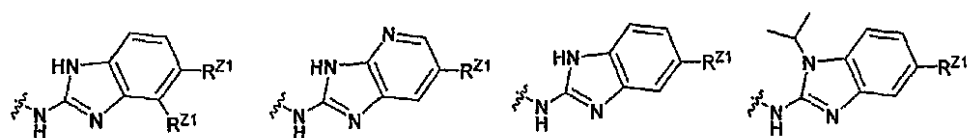
20

(式中、 R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である；および R^{Z2} は、水素、メチルもしくはイソプロピルである)の1つを有する成分を表す；および/または

c l x x i v) - L^2 - Z は、共に以下の構造：

【0 1 4 5】

【化 1 4 3】



(式中、 R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である)の1つを有する成分を表す。

【0 1 4 6】

上記および本明細書に記載したクラスおよびサブクラス各々について、脂肪族もしくはヘテロ脂肪族の任意の1つまたは複数の存在は独立して置換もしくは非置換、環式もしくは非環式、直鎖状もしくは分枝状、飽和もしくは不飽和であってよく、そしてアリール、ヘテロアリール、脂環式、シクロヘテロ脂肪族の任意の1つまたは複数の存在は置換もしくは非置換であってよいことは理解されるであろう。

40

【0 1 4 7】

読者は、上記の i) ~ c l x x i v) に記載の変量(例、特に R^2 、 L^1 、 L^2 、 X^1 、 X^2 、YおよびZ)の任意およびすべての可能性のある組み合わせが本発明の一部と見なされることもまた認識するであろう。そこで、本発明は、上記で i) ~ l i i) では R^2 、 L^1 、 L^2 、 X^1 、 X^2 、YおよびZについて詳細に記載したように変量 R^2 、 L^1 、 L^2 、 X^1 、 X^2 、YおよびZならびにその他の変量/置換基(例、 R^1 、 R^3 、 R^X

50

【 0 1 4 8 】

R² は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、またはアルキル、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、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリール、-（ヘテロアルキル）アリールもしくは-（ヘテロアルキル）ヘテロアリール成分である；

X^{1B} および X^{2B} は - N - もしくは - C ($R^{X^{1B}}$) - (式中、 X^{1B} および X^{2B} の
うちの一方は - C ($R^{X^{1B}}$) - であるが、両方ではない) である ;

R^{L1} は - W^1 - Alk_1 - (式中、 W^1 は、O もしくは NR^{W1} (式中、 R^{W1} は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである；および Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で - $C(=O)$ -、- CO_2 -、- $C(=O)C(=O)$ -、- $C(=O)NR^{L1A}$ -、- $OC(=O)$ -、- $OC(=O)NR^{L1A}$ -、- $NR^{L1A}NR^{L1B}$ -、- $NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)$ -、- $NR^{L1A}C(=O)$ -、- $NR^{L1A}CO_2$ -、- $NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}$ -、- $S(=O)$ -、- SO_2 -、- $NR^{L1A}SO_2$ -、- SO_2NR^{L1A} -、- $NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}$ -、- O -、- S -、もしくは - NR^{L1A} - で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、芳香族、ヘテロ芳香族もしくはアシルである) である；

$\text{L}^{2\text{A}}$ は、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{A}}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{A}}-$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{NR}^{2\text{A}}$
 $\text{L}^{2\text{B}}$ は、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{NR}^{2\text{B}}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{SO}_2\text{NR}^{2\text{B}}$ - または少なくとも1つの窒素原子で中断
 された置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、こ
 こで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{A}}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{NR}^{2\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{NR}^{2\text{B}}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{CO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2\text{B}}$

2B -、-S(=O)-、-SO₂-、-NR^{L2A}SO₂-、-SO₂NR^{L2A}-、
-NR^{L2A}SO₂NR^{L2B}-、-O-、-S-、もしくは-NR^{L2A}-で置換され
ている；ここで、R^{L2A}およびR^{L2B}の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロ
アルキル、ヘテロシクリル、芳香族、ヘテロ芳香族もしくはアシルである；

Yは、S、NおよびOから選択された1つもしくは複数のヘテロ原子を任意で含む飽和
もしくは不飽和環式環系である；

Zは、アルキル、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、ヘテ
ロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、ヘテロシクリル、アリールもしくは
ヘテロアリール成分である)の化合物が含まれる。

【0149】

10

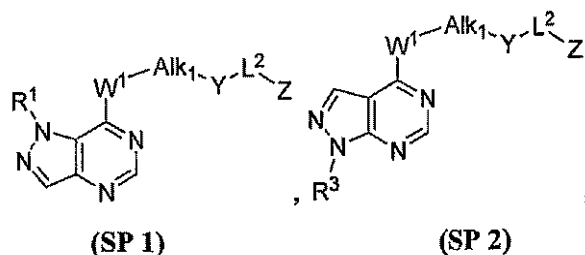
その他の典型的組み合わせを以下のサブグループI~XVIの化合物によって例示する
。

【0150】

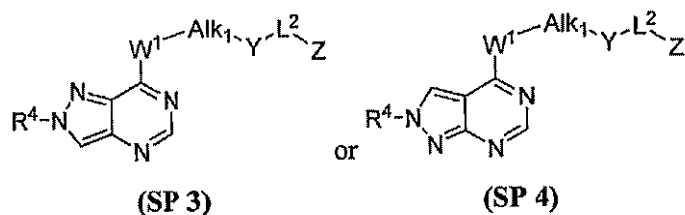
I. 以下の構造を有する化合物(およびそれらの医薬上許容される誘導体)：

【0151】

【化144】



20



30

式中、R¹、R³、R⁴、L²、YおよびZは一般に、ならびに本明細書のクラスおよ
びサブクラスに規定されたとおりである；W¹は、Oもしくは-NR^{W1}(式中、R^{W1}
は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-(アルキ
ル)アリール、-(アルキル)ヘテロアリールもしくはアシルである)である；およびA
lk₁は、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキレンもしくはC₂₋₆アルキレン鎖であり
、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で-C(=O)-、-C
O₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(=O)NR^{L1A}-、-OC(=O)-、
OC(=O)NR^{L1A}-、-NR^{L1A}NR^{L1B}-、-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-、
-NR^{L1A}C(=O)-、-NR^{L1A}CO₂-、-NR^{L1A}C(=O)N
R^{L1B}-、-S(=O)-、-SO₂-、-NR^{L1A}SO₂-、-SO₂NR^{L1A}-
、-NR^{L1A}SO₂NR^{L1B}-、-O-、-S-、もしくは-NR^{L1A}-で置換
されている；ここで、R^{L1A}およびR^{L1B}の各存在は、独立して水素、低級アルキル
、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルであ
る。

40

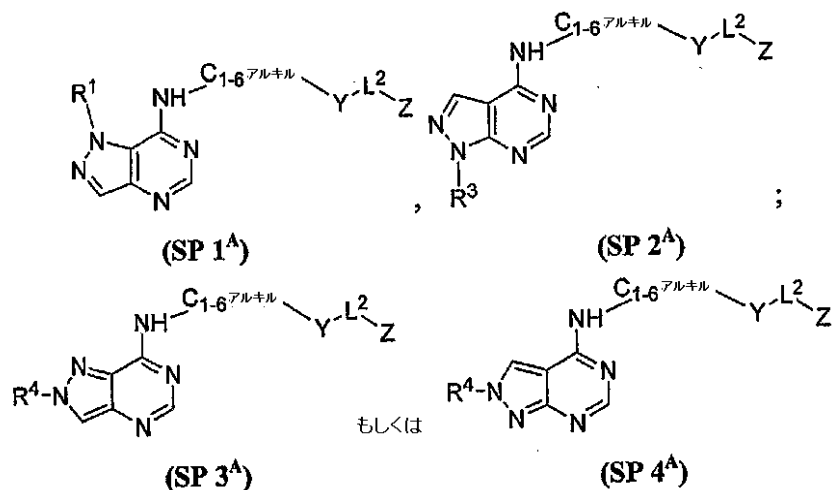
【0152】

所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造(SP 1^A)~(SP 4^A)：

【0153】

50

【化 1 4 5】



10

(式中、C₁₋₆ アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい) の 1 つを有する。

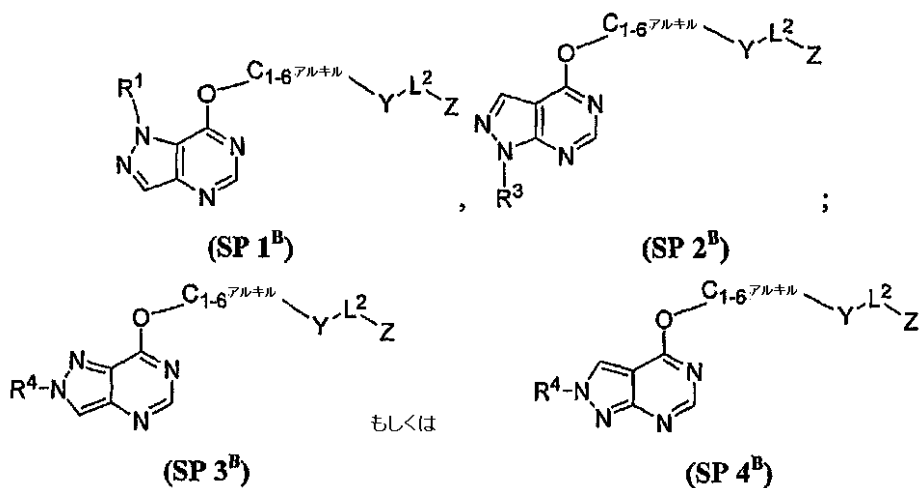
【 0 1 5 4 】

所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造 (1 ^B) ~ (4 ^B) :

【 0 1 5 5 】

【化 1 4 6】

20



30

(式中、C₁₋₆ アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい) の 1 つを有する。

【 0 1 5 6 】

所定の実施形態では、式 (1 ^A) ~ (4 ^A) および (1 ^B) ~ (4 ^B) の化合物については、C₁₋₆ アルキル成分は置換もしくは非置換の C₂ アルキル成分である。所定の典型的な実施形態では、C₁₋₆ アルキル成分は -CH₂CH₂- である。

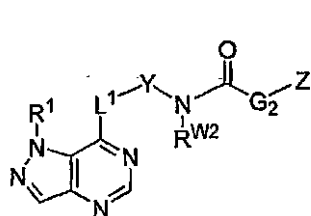
40

【 0 1 5 7 】

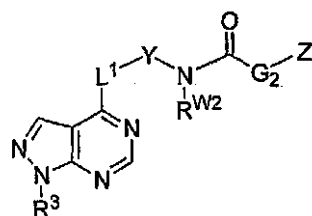
II . 以下の構造を有する化合物 (およびそれらの医薬上許容される誘導体) :

【 0 1 5 8 】

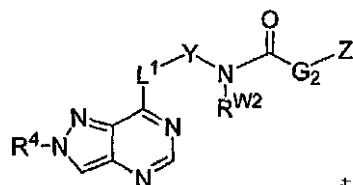
【化 1 4 7】



(SP 5)

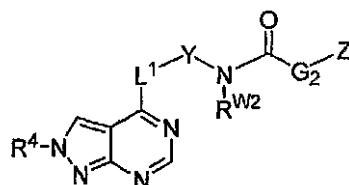


(SP 6)



(SP 7)

もしくは



(SP 8)

10

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 Y および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； G_2 は、不在、 O もしくは NR^{G2} である；および R^{W2} および R^{G2} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ もしくはアシルである。

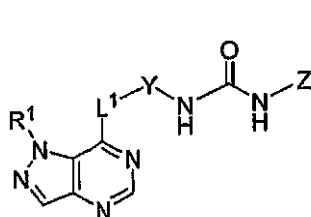
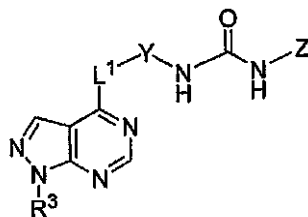
20

【0159】

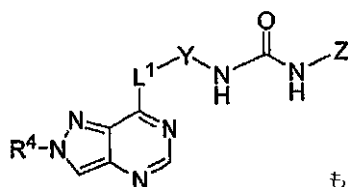
所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)G_2-$ は、 $-NHC(=O)-$ 、 $NHC(=O)O-$ 、もしくは $-NHC(=O)NH-$ である。所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造 (SP 5^A) ~ (SP 8^A)：

【0160】

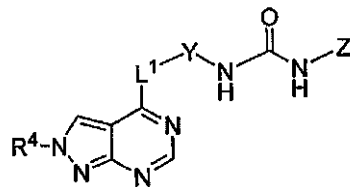
【化 1 4 8】

(SP 5^A)(SP 6^A)

30

(SP 7^A)

もしくは

(SP 8^A)

40

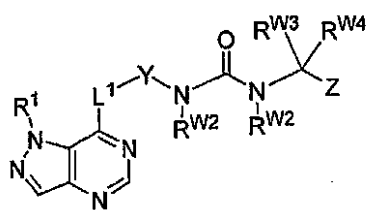
の1つを有する。

【0161】

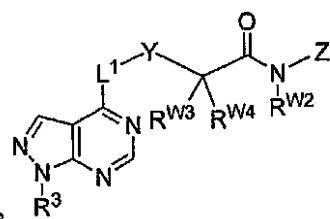
III. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0162】

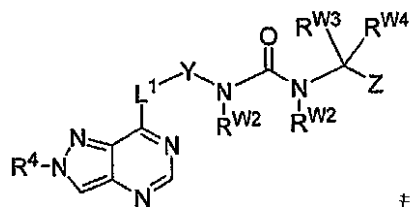
【化 1 4 9】



(SP 9)

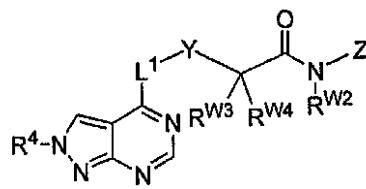


(SP 10)



(SP 11)

もしくは



(SP 12)

10

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 Y および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである；および R^{W2} 、 R^{W3} および R^{W4} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである。

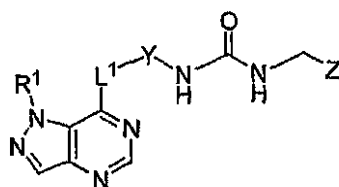
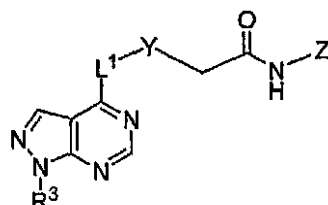
20

【0 1 6 3】

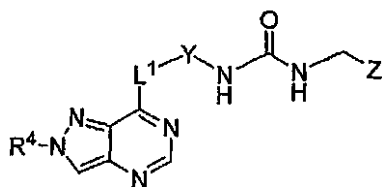
所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造（SP 9^A）～（SP 12^A）：

【0 1 6 4】

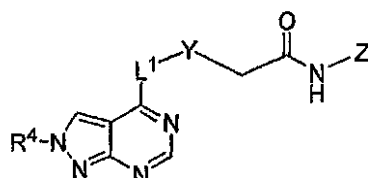
【化 1 5 0】

(SP 9^A)(SP 10^A)

30

(SP 11^A)

もしくは

(SP 12^A)

の1つを有する。

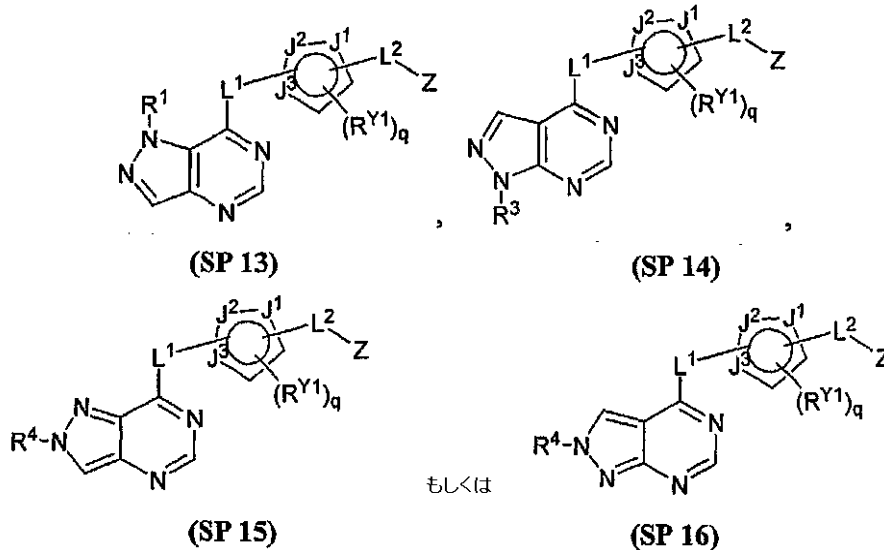
【0 1 6 5】

40

IV．以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0 1 6 6】

【化 1 5 1】



10

20

式中、 q は 0 ~ 2 の整数である； R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである；および J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O、S、N、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} である；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、
 - (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、
 - OR^{Y3} 、
 - SR^{Y3} 、
 - $NR^{Y2}R^{Y3}$ 、
 - $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、
 - $C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、
 ハロゲン、
 - CN 、
 - NO_2 、
 - $C(=O)OR^{Y3}$ 、
 - $N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、
 - (アルキル) アリール、
 - (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である。

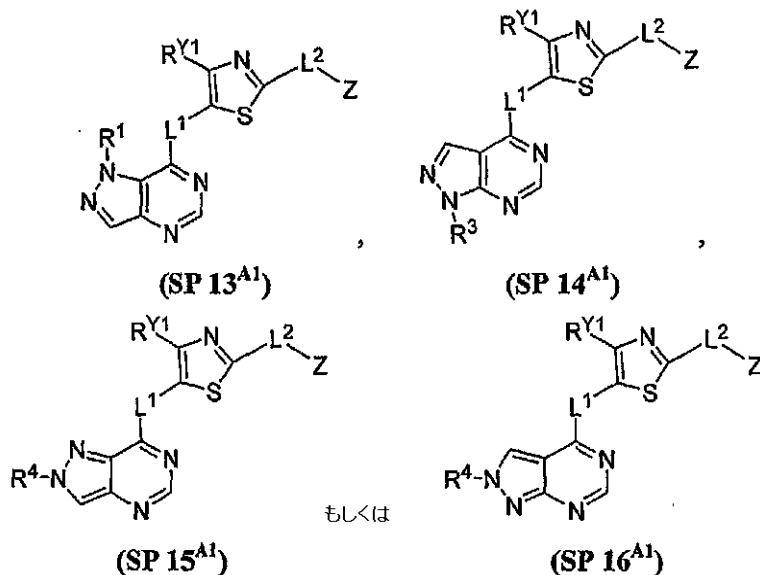
【0 1 6 7】

所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造 (SP 13^{A1}) ~ (SP 16^{A1}) :

30

【0 1 6 8】

【化 1 5 2】



40

の 1 つを有する。

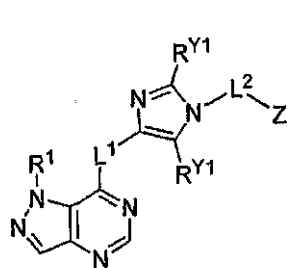
【0 1 6 9】

50

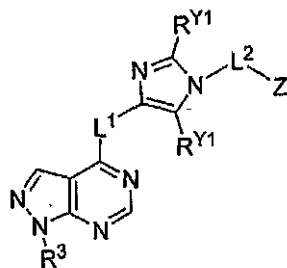
所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造 (SP 13^{A2}) ~ (SP 16^A²) :

【 0 1 7 0 】

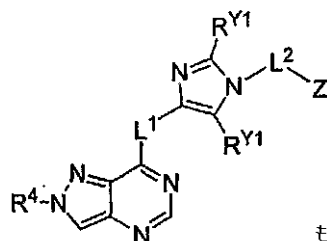
【 化 1 5 3 】



(SP 13^{A2})

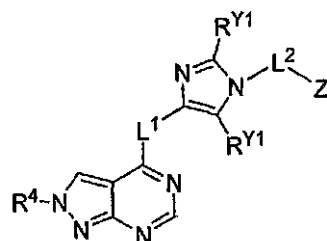


(SP 14^{A2})



(SP 15^{A2})

もしくは



(SP 16^{A2})

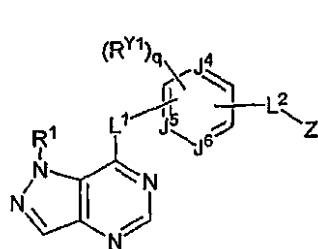
の 1 つを有する。

【 0 1 7 1 】

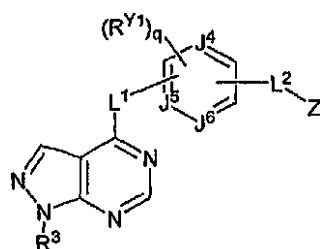
V. 以下の構造を有する化合物 (およびそれらの医薬上許容される誘導体) :

【 0 1 7 2 】

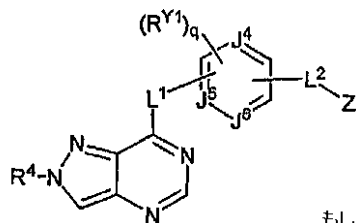
【 化 1 5 4 】



(SP 17)

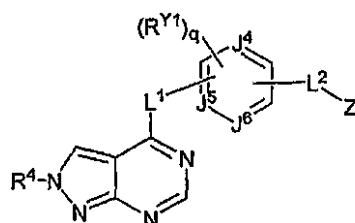


(SP 18)



(SP 19)

もしくは



(SP 20)

式中、 q は 0 ~ 3 の整数である ; R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 、 L^2 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである ; および J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y1} である ; ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、- OR^{Y3} 、- SR^{Y3} 、- $NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Y3}$ 、- $N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリ

10

20

30

40

50

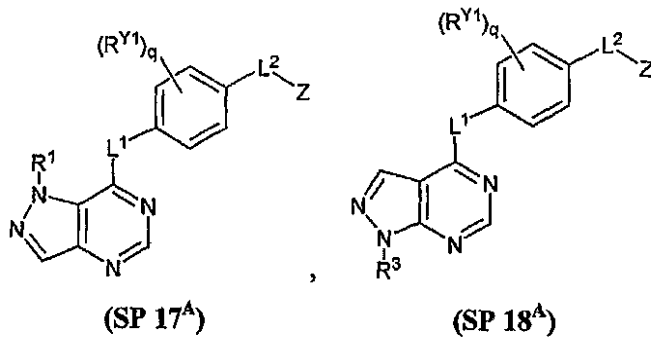
ール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である。

【0173】

所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造 (SP 17^A) ~ (SP 20^A) :

【0174】

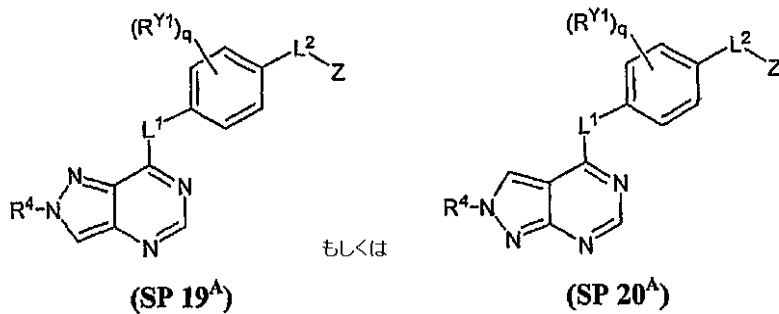
【化155】



10

【0175】

【化156】



20

の 1 つを有する。

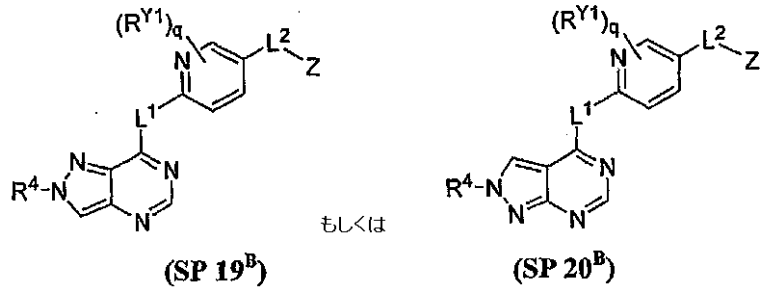
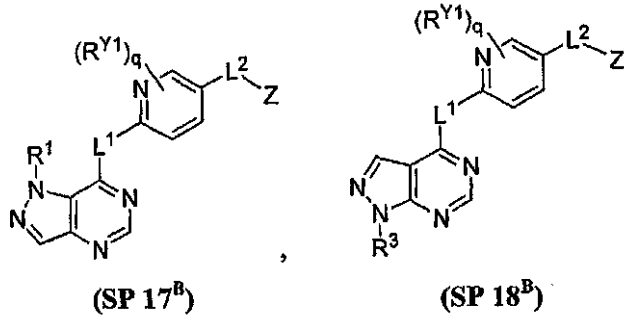
【0176】

所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造 (SP 17^B) ~ (SP 20^B) :

【0177】

30

【化 1 5 7】



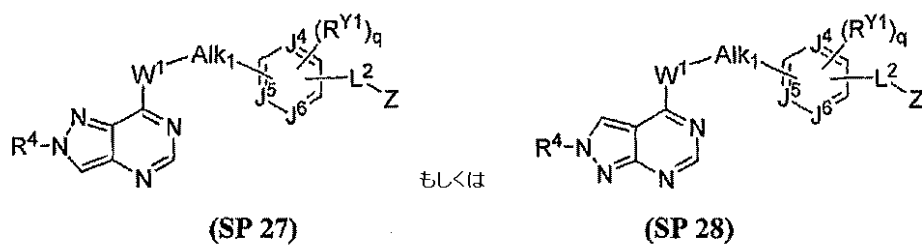
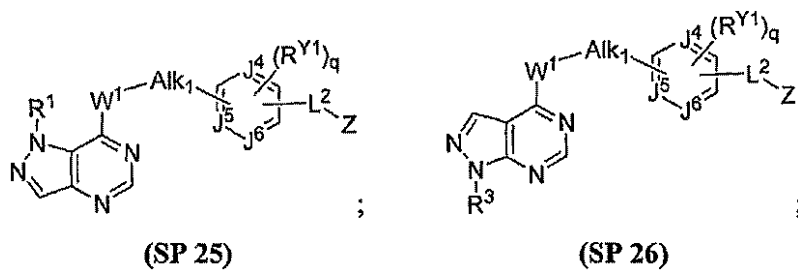
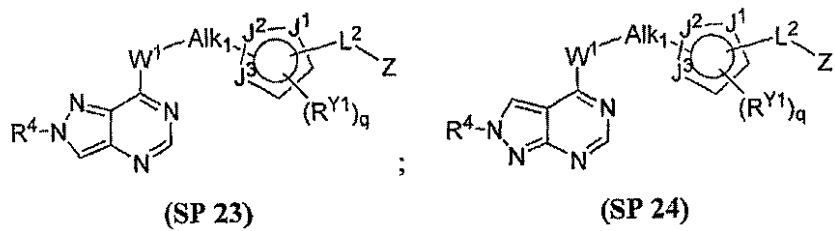
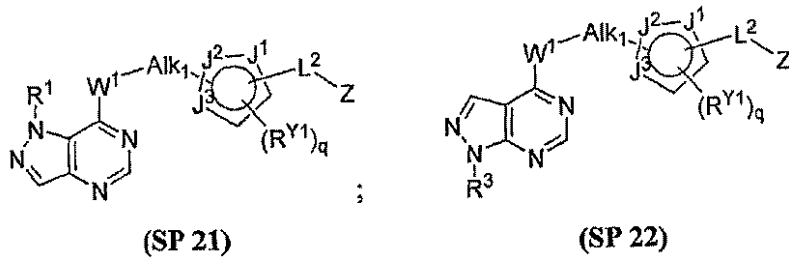
の 1 つを有する。

【 0 1 7 8 】

V I . 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【 0 1 7 9 】

【化 1 5 8】



10

20

30

40

50

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^2 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W^1}$ （式中、 R^{W^1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくは $アシル$ である）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L^1A}-$ 、 $-NR^{L^1A}NR^{L^1B}-$ 、 $-NR^{L^1A}NR^{L^1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L^1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L^1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L^1A}C(=O)NR^{L^1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L^1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L^1A}-$ 、 $-NR^{L^1A}SO_2NR^{L^1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L^1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L^1A} および R^{L^1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール もしくは $アシル$ である； q は 0 ~ 3 の整数である； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O 、 S 、 N 、 NR^{Y^1} もしくは CR^{Y^1} である； J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y^1} である；ここで、 R^{Y^1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Y^3}$ 、 $-SR^{Y^3}$ 、 $-NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、 $-SO_2NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y^3}$ 、 $-N(R^{Y^2})C(=O)R^{Y^3}$ （式中、 R^{Y^2} および R^{Y^3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくは $アシル$ である、または R^{Y^2} および R^{Y^3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する）である。

10

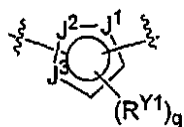
20

【0180】

所定の実施形態では、式 (SP21) ~ (SP24) の化合物において構造：

【0181】

【化159】

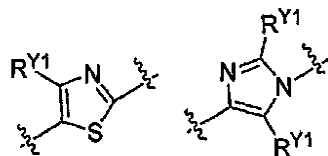


30

を有する 5 員環は、以下の構造：

【0182】

【化160】



40

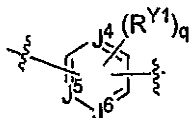
の 1 つを有する。

【0183】

所定の実施形態では、式 (SP25) ~ (SP28) の化合物において構造：

【0184】

【化161】

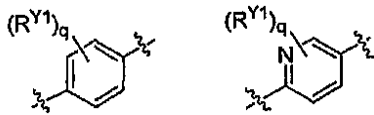


を有する 6 員環は、以下の構造：

50

【 0 1 8 5 】

【 化 1 6 2 】



の 1 つを有する。

【 0 1 8 6 】

所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_{1-6}$ アルキル - もしくは $-OC_{1-6}$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_2$ アルキル - もしくは $-OC_2$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

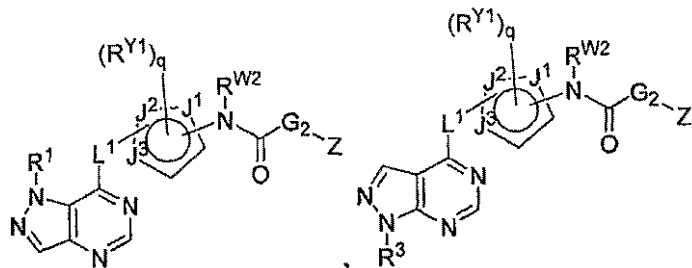
10

【 0 1 8 7 】

VII. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【 0 1 8 8 】

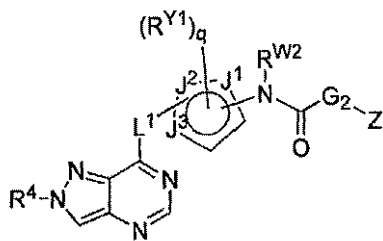
【化 1 6 3】



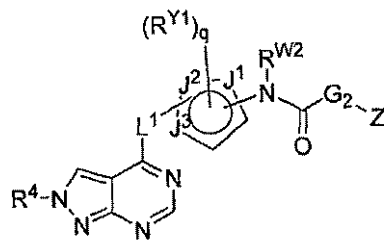
(SP 29)

(SP 30)

10

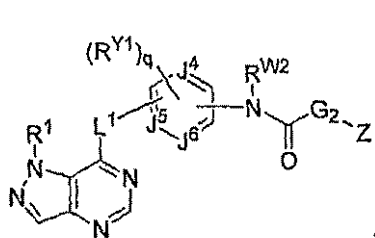


(SP 31)

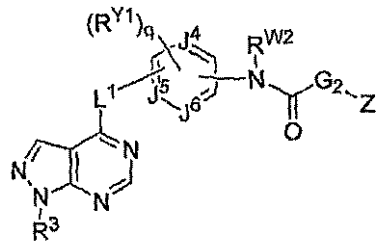


(SP 32)

20

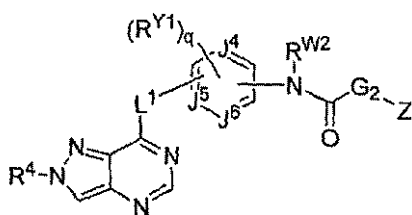


(SP 33)



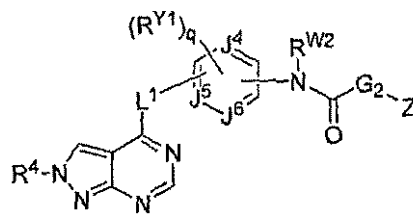
(SP 34)

30



(SP 35)

もしくは



(SP 36)

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； q は0～3の整数である； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立してO、S、N、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} である； J^4 、 J^5 および J^6 は、独立してNもしくは CR^{Y1} である；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリールもしくは-（アルキル）ヘテロアリール、- OR^{Y3} 、- SR^{Y3} 、- $NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、-CN、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Y3}$ 、- $N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ （式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成する）である

40

50

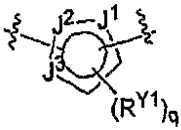
; G_2 は、不在、Oもしくは NR^{G2} である; および R^{W2} および R^{G2} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである。

【0189】

所定の実施形態では、式 (SP29) ~ (SP32) の化合物において構造:

【0190】

【化164】

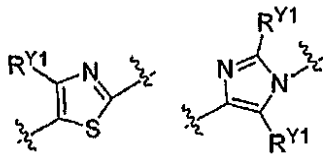


10

を有する5員環は、以下の構造:

【0191】

【化165】



20

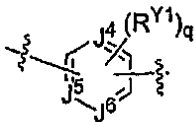
の1つを有する。

【0192】

所定の実施形態では、式 (SP33) ~ (SP36) の化合物において構造:

【0193】

【化166】

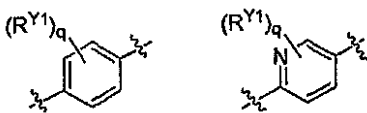


を有する6員環は、以下の構造:

30

【0194】

【化167】



の1つを有する。

【0195】

所定の実施形態では、-N(R^{W2})C(=O)G₂-は、-NH C(=O)-、NH C(=O)O-、もしくは-NH C(=O)NH-である。

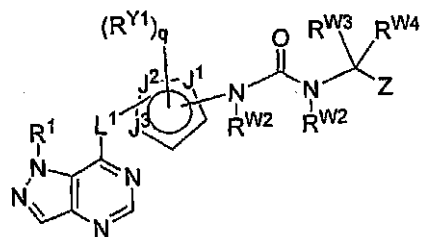
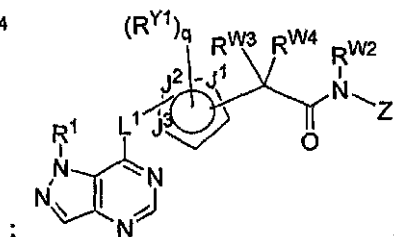
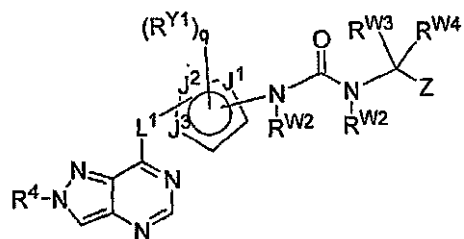
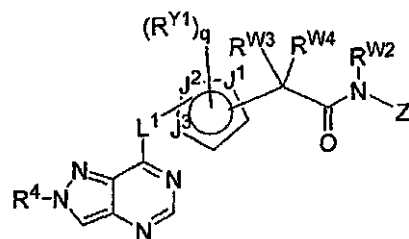
40

【0196】

VIII, 以下の構造を有する化合物(およびそれらの医薬上許容される誘導体):

【0197】

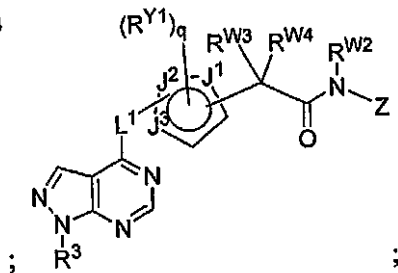
【化 1 6 8】

(SP 37^A)(SP 38^A)(SP 39^A)(SP 40^A)

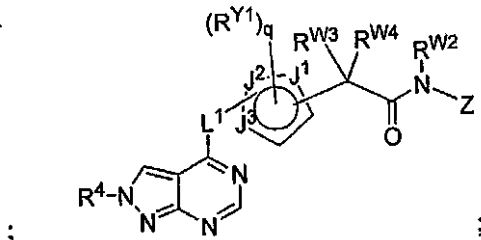
10

【 0 1 9 8 】

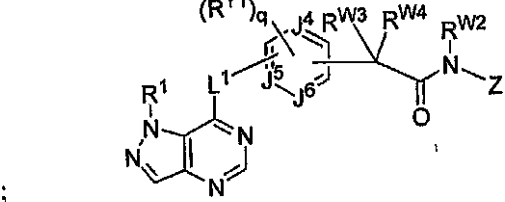
10



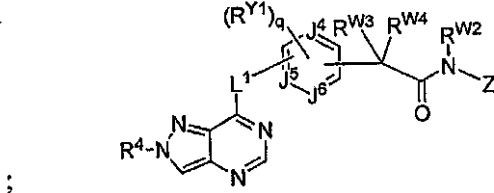
(SP 38^B)



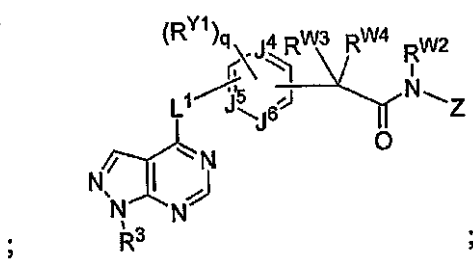
(SP 40^B)



(SP 42^A)



(SP 44^A)

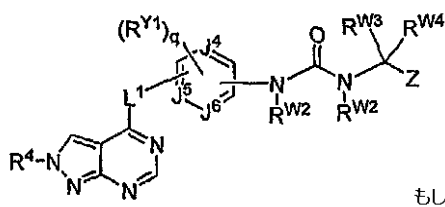


(SP 42^B)

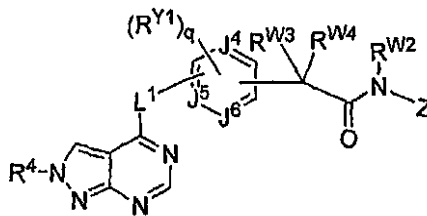
40

【 0 1 9 9 】

【化 1 7 0】

(SP 43^B)

もしくは

(SP 44^B)

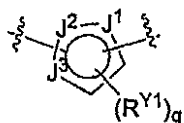
式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 L^1 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； q は 0 ~ 3 の整数である； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O、N、S、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} である； J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y1} である；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール もしくは - (アルキル) ヘテロアリール、- OR^{Y3} 、- SR^{Y3} 、- $NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、- $C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Y3}$ 、- $N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリール もしくは アシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である； R^{W3} および R^{W4} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシルである；および R^{W2} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリール もしくは アシルである。

【0 2 0 0】

所定の実施形態では、式 (SP 37^{A-B}) ~ (SP 40^{A-B}) の化合物において構造：

【0 2 0 1】

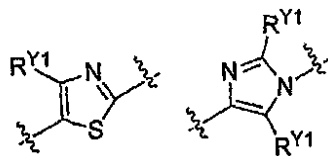
【化 1 7 1】



を有する 5 員環は、以下の構造：

【0 2 0 2】

【化 1 7 2】



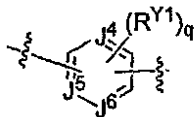
の 1 つを有する。

【0 2 0 3】

所定の実施形態では、式 (SP 41^{A-B}) ~ (SP 44^{A-B}) の化合物において構造：

【0 2 0 4】

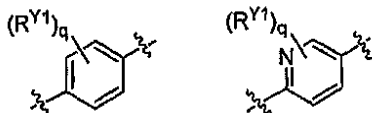
【化 1 7 3】



を有する 6 員環は、以下の構造：

【 0 2 0 5】

【化 1 7 4】



10

の 1 つを有する。

【 0 2 0 6】

所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)N(R^{W2})CR^{W3}R^{W4}-$ は $-NHCH(=O)NHCH_2-$ であり、および $-CR^{W3}R^{W4}C(=O)N(R^{W2})-$ は $-CH_2C(=O)NH-$ である。

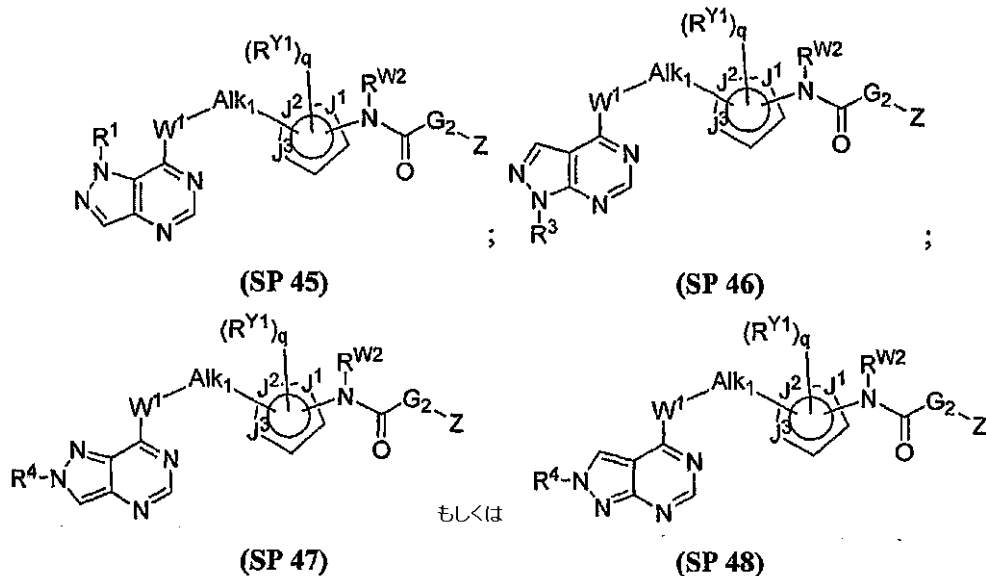
【 0 2 0 7】

IX. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【 0 2 0 8】

20

【化 1 7 5】



30

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； q は 0 ~ 3 の

40

50

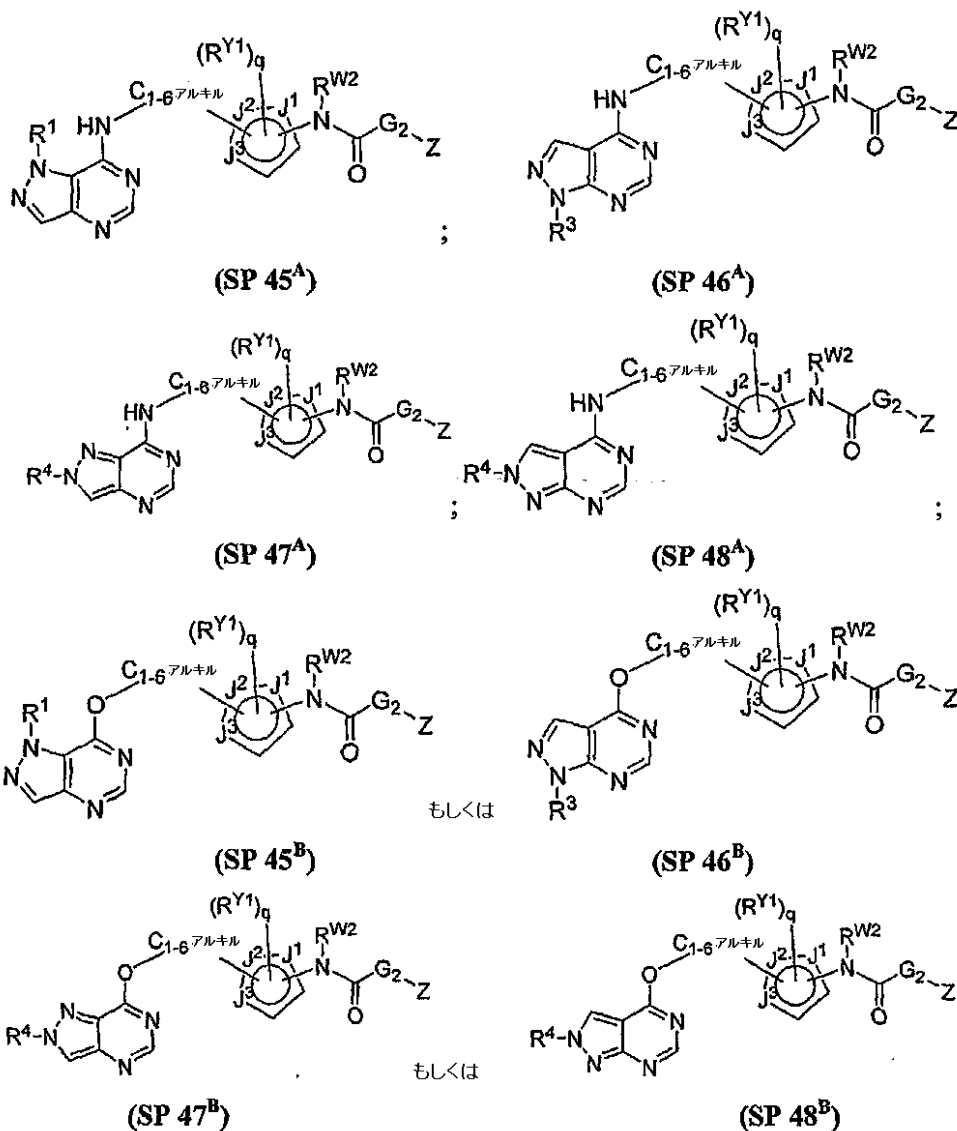
整数である； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O、S、N、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} である；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である； G_2 は、不在、O もしくは NR^{G2} である；および R^{W2} および R^{G2} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである。

【0209】

所定の実施形態では、このクラスの化合物は、以下の構造 (SP 45^{A-B})、(SP 46^{A-B})、(SP 47^{A-B}) もしくは (SP 48^{A-B}) :

【0210】

【化176】



(式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい) を有する。

【0211】

10

20

30

40

50

所定の実施形態では、式 (SP 45) ~ (SP 48) の化合物については、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2$ アルキル - もしくは $-OCH_2$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NHCH_2CH(CH_2OH)-$ である。

【0212】

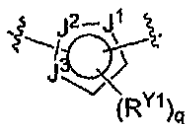
所定の実施形態では、式 (SP 45^{A-B}) ~ (SP 48^{A-B}) の化合物については、 C_{1-6} アルキル成分は置換もしくは非置換の C_2 アルキル成分である。所定の典型的な実施形態では、 C_{1-6} アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0213】

所定の実施形態では、式 (SP 45) ~ (SP 48)、および (SP 45^{A-B}) ~ (SP 48^{A-B}) の化合物において構造：

【0214】

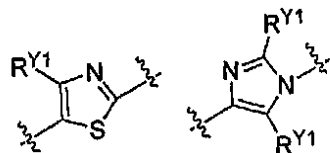
【化177】



を有する5員環は、以下の構造：

【0215】

【化178】



の1つを有する。

【0216】

所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)G_2-$ は、 $-NHCH(=O)-$ 、 $NHCH(=O)O-$ 、もしくは $-NHCH(=O)NH-$ である。

【0217】

X：以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

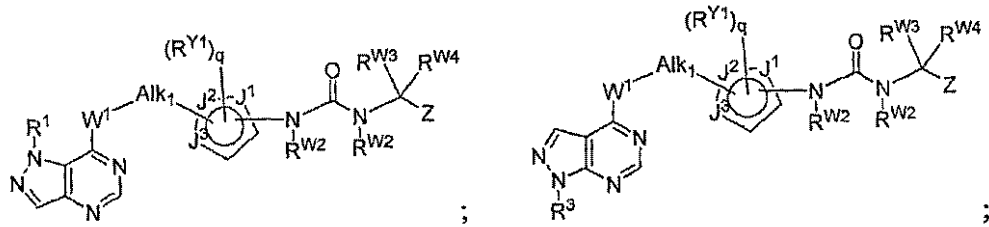
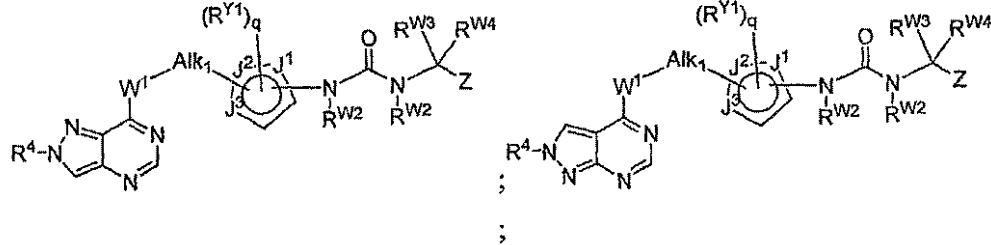
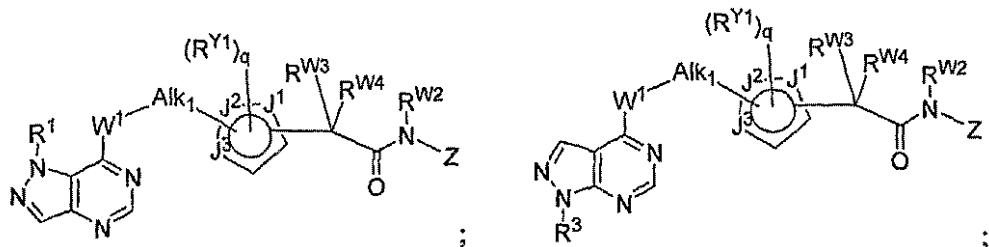
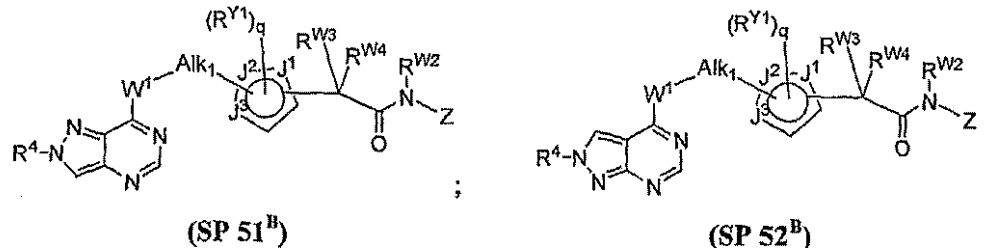
【0218】

10

20

30

【化 179】

(SP 49^A)(SP 50^A)(SP 51^A)(SP 52^A)(SP 49^B)(SP 50^B)(SP 51^B)(SP 52^B)

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}$

$\text{SO}_2\text{NR}^{\text{L}1\text{B}}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、もしくは $-\text{NR}^{\text{L}1\text{A}}-$ で置換されている；ここで、 $\text{R}^{\text{L}1\text{A}}$ および $\text{R}^{\text{L}1\text{B}}$ の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； q は0～3の整数である； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立してO、S、N、 $\text{NR}^{\text{Y}1}$ もしくは $\text{CR}^{\text{Y}1}$ である；ここで、 $\text{R}^{\text{Y}1}$ の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ もしくは $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ 、 $-\text{OR}^{\text{Y}3}$ 、 $-\text{SR}^{\text{Y}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{Y}2}\text{R}^{\text{Y}3}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{Y}2}\text{R}^{\text{Y}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{Y}2}\text{R}^{\text{Y}3}$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Y}3}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{Y}2})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{Y}3}$ （式中、 $\text{R}^{\text{Y}2}$ および $\text{R}^{\text{Y}3}$ の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ もしくはアシルである、または $\text{R}^{\text{Y}2}$ および $\text{R}^{\text{Y}3}$ は、それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成する）である； $\text{R}^{\text{W}3}$ および $\text{R}^{\text{W}4}$ は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシルである；および $\text{R}^{\text{W}2}$ は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})\text{アリール}$ 、 $-(\text{アルキル})\text{ヘテロアリール}$ もしくはアシルである。

10

【0219】

所定の実施形態では、 $-\text{W}^1-\text{Alk}_1-$ は、 $-\text{NHC}_1-\text{アルキル}-$ もしくは $-\text{OC}_1-\text{アルキル}-$ である。所定の実施形態では、 $-\text{W}^1-\text{Alk}_1-$ は、 $-\text{NHC}_2\text{アルキル}-$ もしくは $-\text{OC}_2\text{アルキル}-$ である。所定の実施形態では、 $-\text{W}^1-\text{Alk}_1-$ は、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ である。

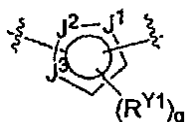
20

【0220】

所定の実施形態では、式 $(\text{SP}49^{\text{A}-\text{B}}) \sim (\text{SP}52^{\text{A}-\text{B}})$ の化合物において構造：

【0221】

【化180】

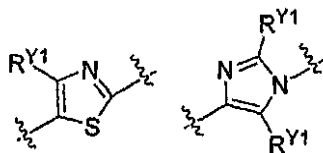


30

を有する5員環は、以下の構造：

【0222】

【化181】



の1つを有する。

40

【0223】

所定の実施形態では、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}2})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{W}2})\text{CR}^{\text{W}3}\text{R}^{\text{W}4}-$ は $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHCH}_2-$ であり、および $-\text{CR}^{\text{W}3}\text{R}^{\text{W}4}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{W}2})-$ は $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ である。

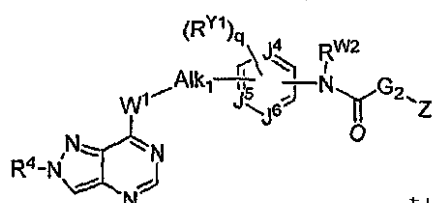
【0224】

XI. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0225】

Chemical structures 1 and 2 are shown. Structure 1 features a pyrazoloquinoline core with substituents R^1 and W^1 . It is linked via an alkyl group Alk_1 to a cyclohexene ring with substituents $(R^{Y1})_q$, J^4 , J^5 , and J^6 . This ring is further connected to a carbonyl group $C(=O)N(R^{W2})$, which is then linked to a group G_2 and a terminal group Z . Structure 2 is similar but features a pyrazoloquinoline core with substituents R^3 and W^1 , and a different terminal group Z .

(SP 54)



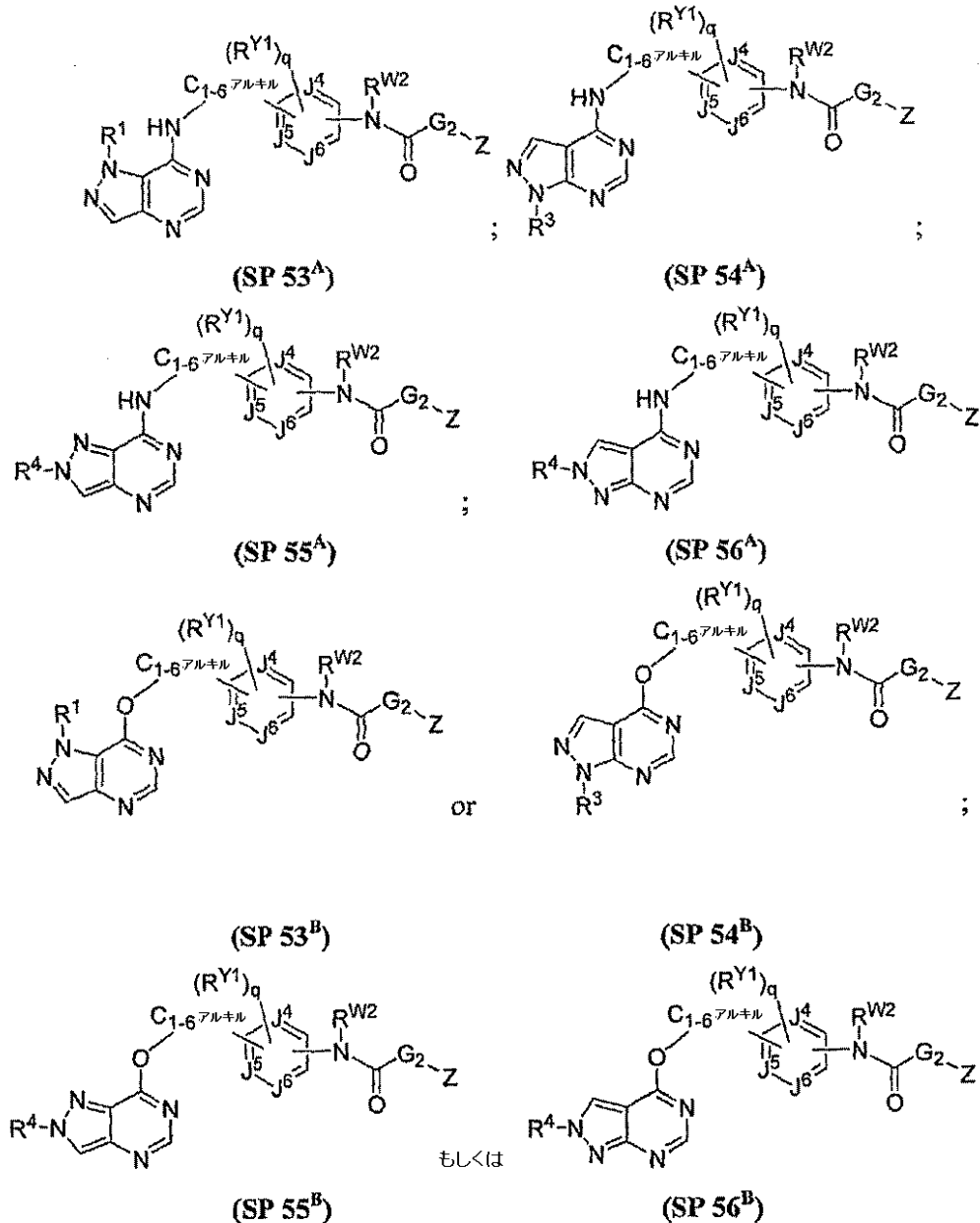
(SP 56)

もしくは

40

【 0 2 2 7 】

【化 1 8 3】



10

20

30

(式中、C₁₋₆ アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい)を有する。

【0228】

所定の実施形態では、式 (SP 53) ~ (SP 56) の化合物については、-W¹-Alk₁- は、-NHC₂ アルキル- もしくは -OC₂ アルキル- である。所定の実施形態では、-W¹-Alk₁- は、-NHCH₂CH₂-、-OCH₂CH₂- もしくは -NH-CH₂CH(CH₂OH)- である。

40

【0229】

所定の実施形態では、式 (SP 53^{A-B}) ~ (SP 56^{A-B}) の化合物については、C₁₋₆ アルキル成分は置換もしくは非置換の C₂ アルキル成分である。所定の典型的な実施形態では、C₁₋₆ アルキル成分は -CH₂CH₂- である。

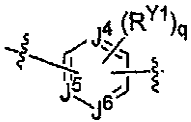
【0230】

所定の実施形態では、式 (SP 53) ~ (SP 56)、および (SP 53^{A-B}) ~ (SP 56^{A-B}) の化合物において構造：

【0231】

50

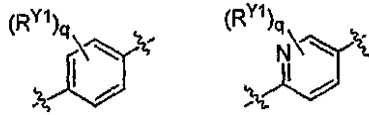
【化 1 8 4】



を有する 6 員環は、以下の構造：

【 0 2 3 2】

【化 1 8 5】



10

の 1 つを有する。

【 0 2 3 3】

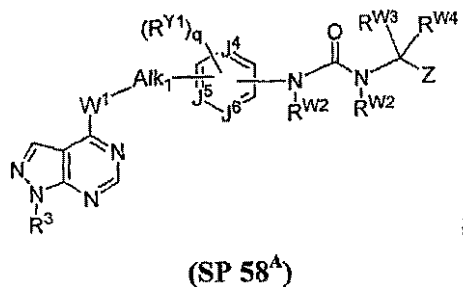
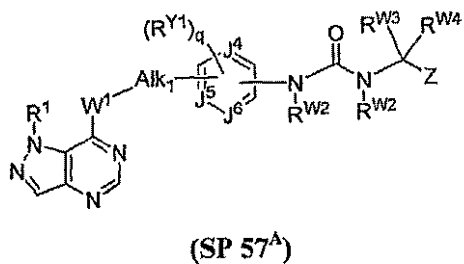
所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)G_2-$ は、 $-NHC(=O)-$ 、 $NHC(=O)O-$ 、もしくは $-NHC(=O)NH-$ である。

【 0 2 3 4】

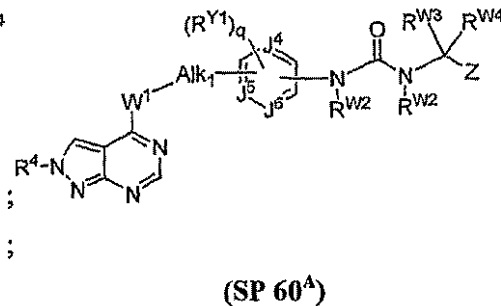
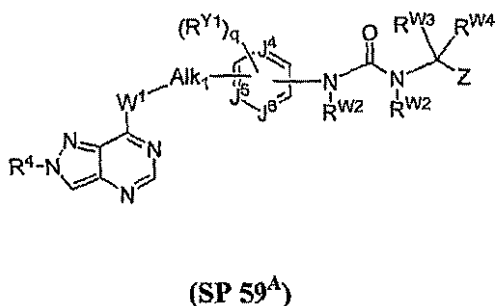
XII．以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【 0 2 3 5】

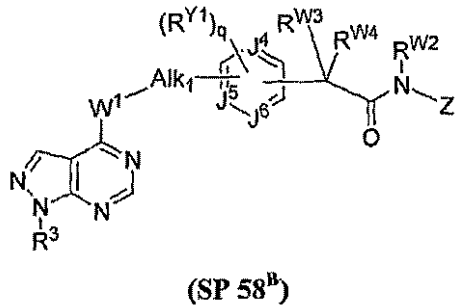
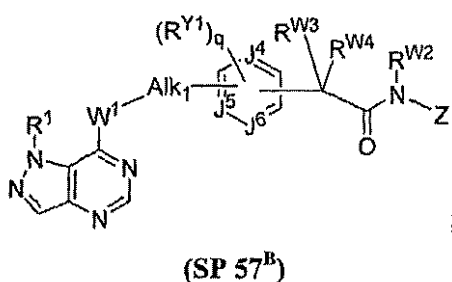
【化 1 8 6】



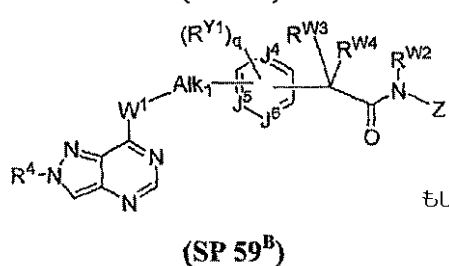
10



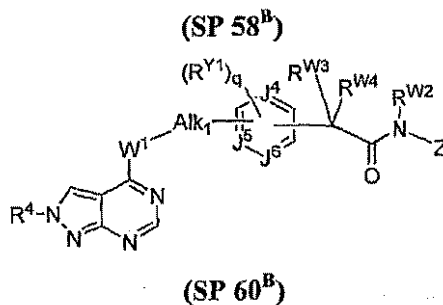
20



30



もしくは



式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； q は $0 \sim 3$ の整数である； J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y1} である；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリールもしくは $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR$

40

50

Y^3 、 $-NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、 $-SO_2NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y^2}R^{Y^3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y^3}$ 、 $-N(R^{Y^2})C(=O)R^{Y^3}$ （式中、 R^{Y^2} および R^{Y^3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Y^2} および R^{Y^3} は、それらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環を形成する）である； R^{W^3} および R^{W^4} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシルである；および R^{W^2} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである。

10

【0236】

所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_1-6$ アルキル-もしくは $-OC_1-6$ アルキル-である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_2$ アルキル-もしくは $-OC_2$ アルキル-である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

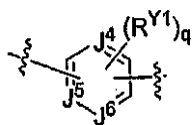
【0237】

所定の実施形態では、式 $(SP57^A-B) \sim (SP60^A-B)$ の化合物において構造：

20

【0238】

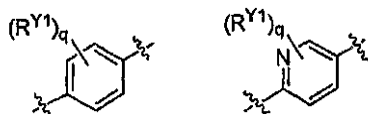
【化187】



を有する6員環は、以下の構造：

【0239】

【化188】



30

の1つを有する。

【0240】

所定の実施形態では、 $-N(R^{W^2})C(=O)G_2-$ は、 $-NHC(=O)-$ 、 $NHC(=O)O-$ 、もしくは $-NHC(=O)NH-$ である。

【0241】

所定の実施形態では、 $-N(R^{W^2})C(=O)N(R^{W^2})CR^{W^3}R^{W^4}-$ は $-NHC(=O)NHCH_2-$ であり、および $-CR^{W^3}R^{W^4}C(=O)N(R^{W^2})-$ は $-CH_2C(=O)NH-$ である。

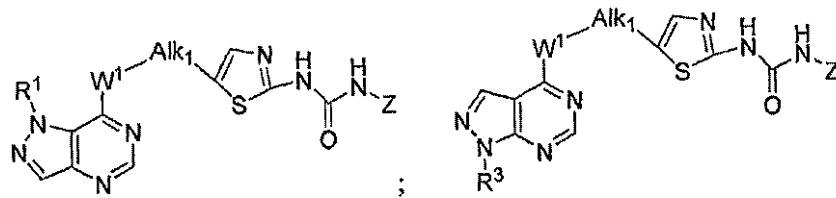
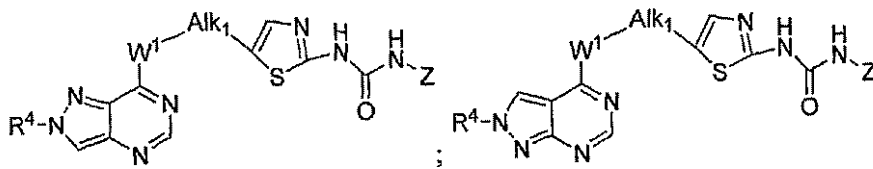
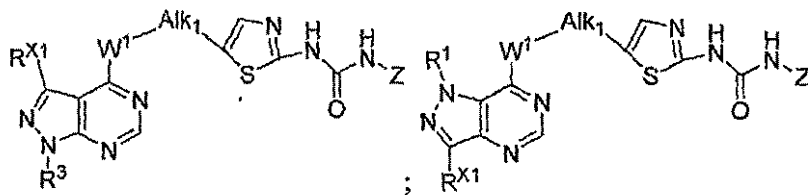
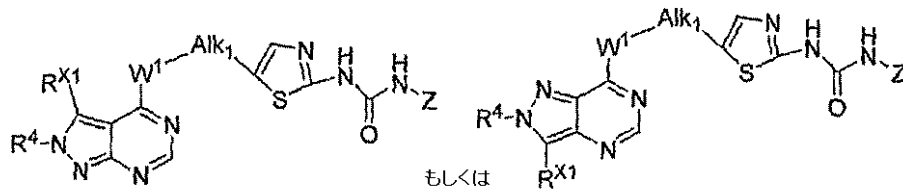
40

【0242】

XIII. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0243】

【化 1 8 9】

(SP 61^A)(SP 62^A)(SP 63^A)(SP 64^A)(SP 61^B)(SP 62^B)(SP 63^B)(SP 64^B)

もしくは

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； Z は、アリール、ヘテロアリールもしくは複素環成分である； W^1 は、 O もしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は 0 ~ 3 の整数である； r は 1 ~ 4 の整数である；および R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリールもしくは $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリール、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ （式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$

10

20

30

40

50

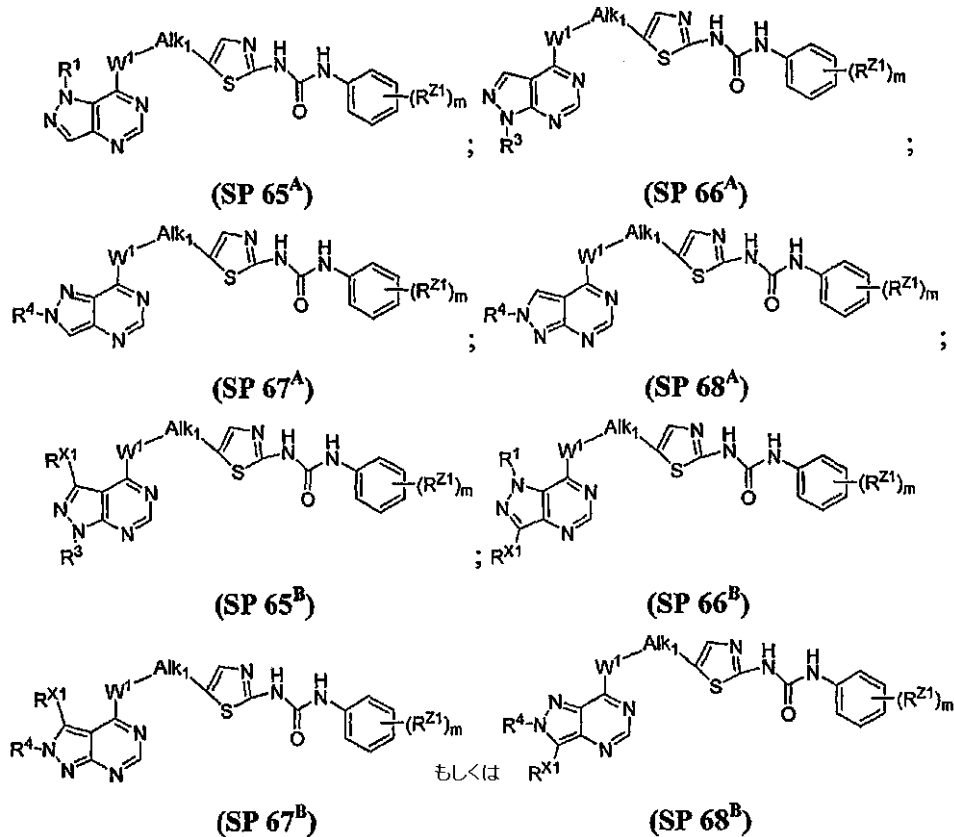
）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである；または R^{Z2} および R^{Z3} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ～ 6 員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する）である。

【0244】

XIV. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0245】

【化190】



10

20

30

40

50

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； W^1 は、Oもしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は 0 ～ 3 の整数である； r は 1 ～ 4 の整数である；および R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリールもしくは-（アルキル）ヘテロアリール、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ （式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルで

ある；または R^{Z2} および R^{Z3} はそれらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する) である。

【0246】

所定の実施形態では、グループ X I I I ~ X I V の化合物については、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NH-C_1-6$ アルキル - もしくは $-O-C_2-6$ アルキル - (式中、 C_1-6 アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい) である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NH-C_2$ アルキル - もしくは $-O-C_2$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NH-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

【0247】

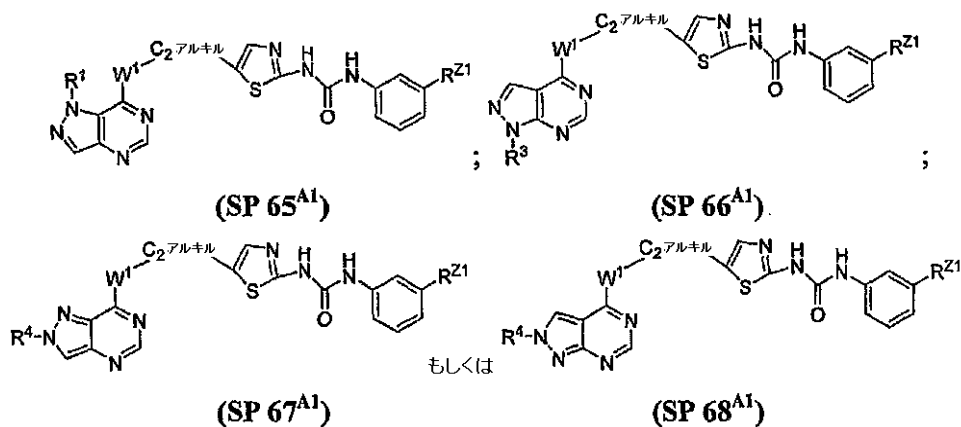
所定の実施形態では、グループ X I V の化合物については、 R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は $-CF_3$ である。所定の実施形態では、 m は 2 であり、 R^{Z1} の各存在は、独立して CN 、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の実施形態では、 m は 2 であり、 R^{Z1} の各存在は、 CN 、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の実施形態では、 m は 2 であり、 R^{Z1} の 1 つの存在は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ であり、その他は CN である。

【0248】

所定の実施形態では、グループ X I V の化合物は以下の構造：

【0249】

【化191】



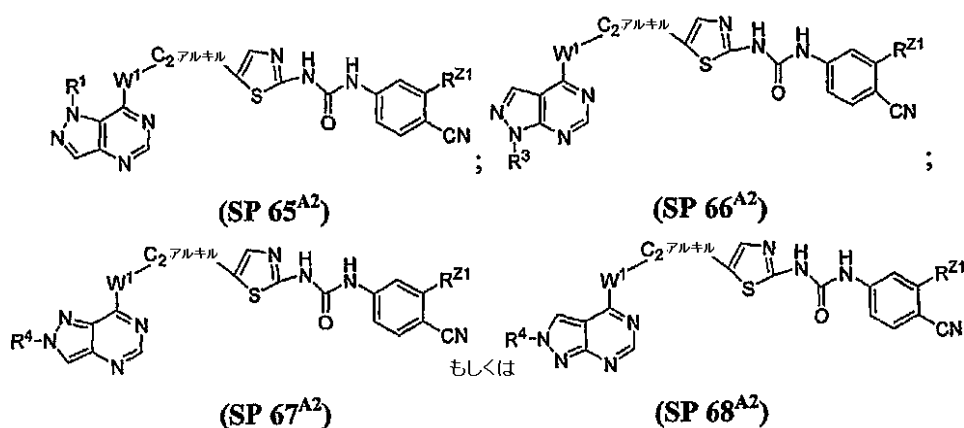
(式中、 W^1 は NH もしくは O である； C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である； R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} は、 Cl もしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0250】

所定の実施形態では、グループ X I V の化合物は以下の構造：

【0251】

【化 1 9 2】



10

20

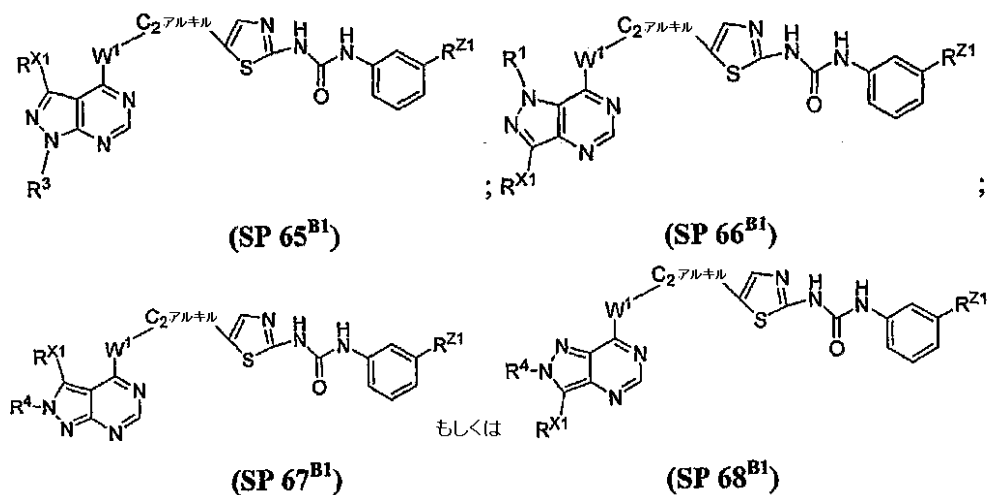
(式中、 W^1 は NH もしくは O である； C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である； R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} は、Cl もしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0 2 5 2】

所定の実施形態では、グループ X I V の化合物は以下の構造：

【0 2 5 3】

【化 1 9 3】



30

40

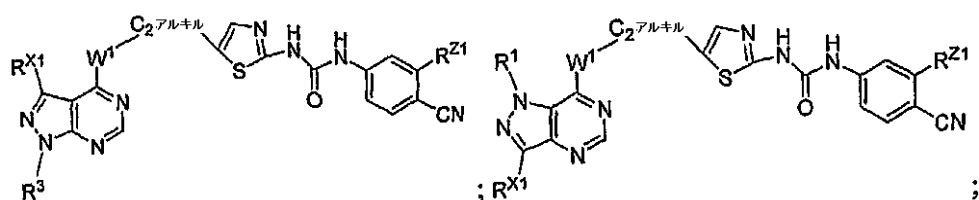
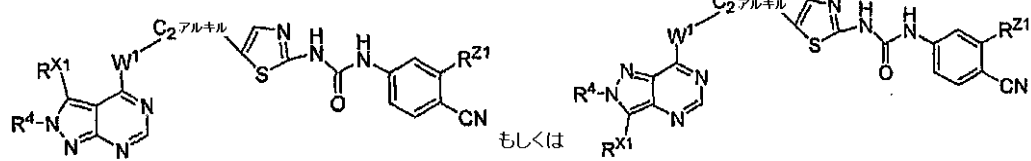
(式中、 W^1 は NH もしくは O である； C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；および R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである； R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0 2 5 4】

所定の実施形態では、グループ X I V の化合物は以下の構造：

【0 2 5 5】

【化 1 9 4】

(SP 65^{B2})(SP 66^{B2})(SP 67^{B2})(SP 68^{B2})

10

20

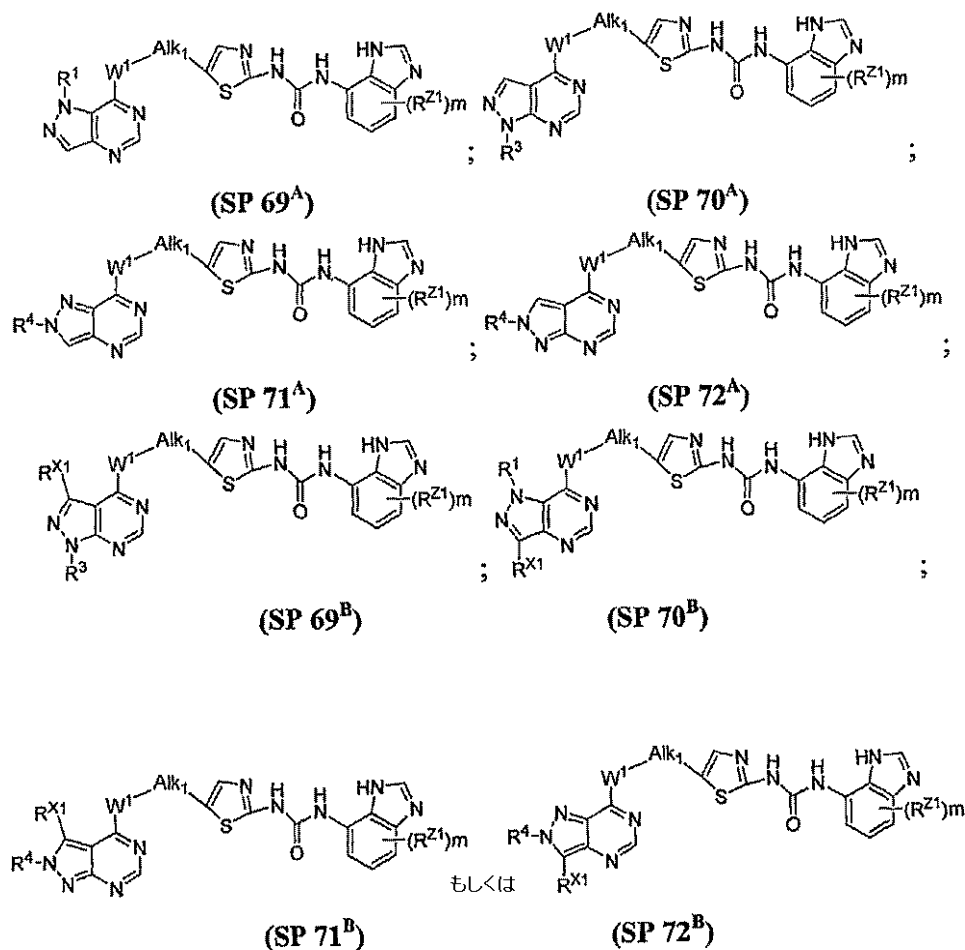
(式中、 W^1 は NH もしくは O である； C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；および R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである；および R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0256】

XV. 以下の構造を有する化合物 (およびそれらの医薬上許容される誘導体) :

【0257】

【化 1 9 5】



10

20

30

40

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； W^1 は、Oもしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(\text{アルキル})$ アリール、 $-(\text{アルキル})$ ヘテロアリールもしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_1-6 アルキレンもしくは C_2-6 アルケニレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は0

30

40

50

【0258】

50

所定の実施形態では、グループX Vの化合物については、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_{1-6}$ アルキル-もしくは $-OCH_{1-6}$ アルキル-である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2$ アルキル-もしくは $-OCH_2$ アルキル-である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

【0259】

所定の実施形態では、グループX Vの化合物については、 R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は0である。

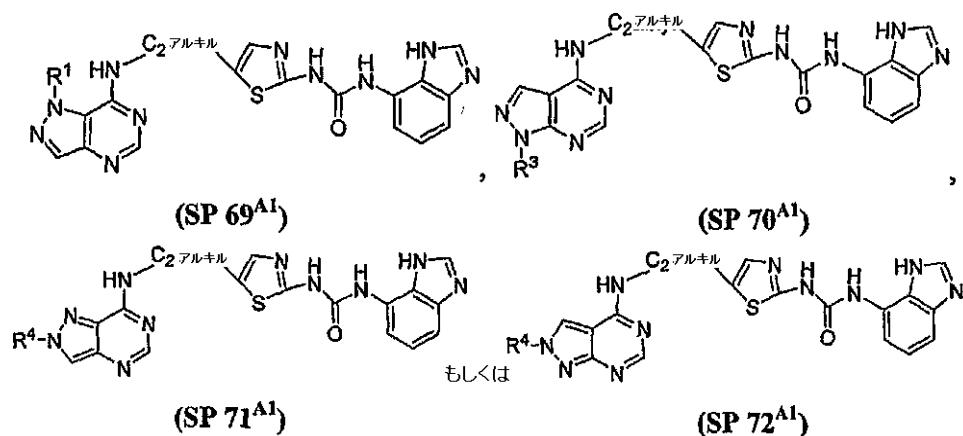
【0260】

所定の実施形態では、グループX Vの化合物は以下の構造：

10

【0261】

【化196】



20

を有する。

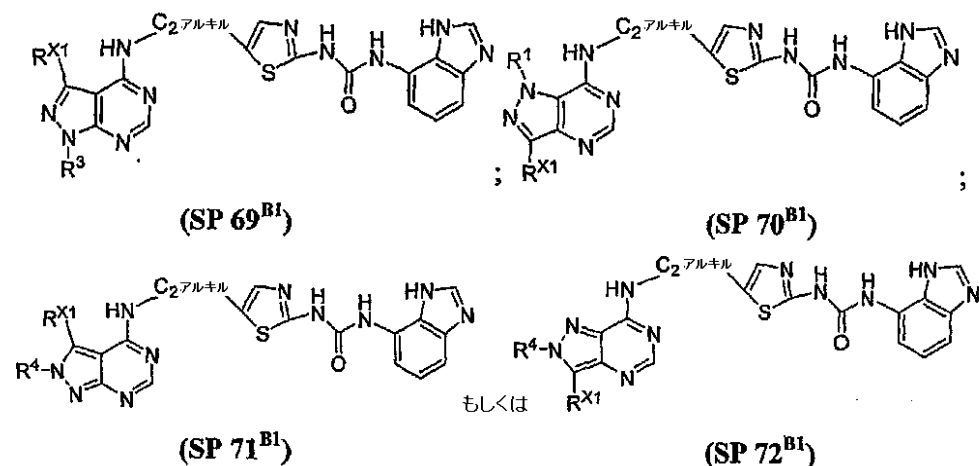
【0262】

所定の実施形態では、グループX Vの化合物は以下の構造：

【0263】

【化197】

30



40

を有する。

【0264】

所定の実施形態では、上記の構造 (SP 69^{A1}) ~ (SP 72^{A1}) および (SP 69^{B1}) ~ (SP 72^{B1}) の1つを有する化合物においては、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である；および R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである。所定の典型的な実施形態では、 R

50

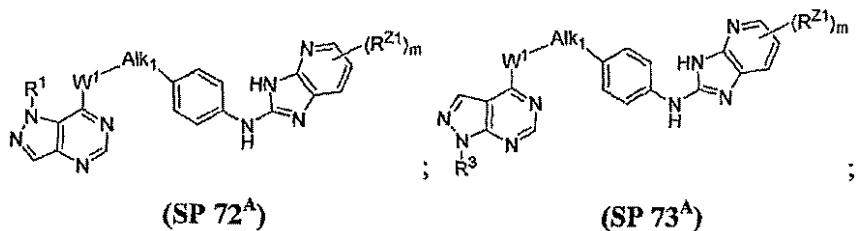
¹、 R^3 および R^4 は独立して水素もしくはメチルである；および R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0265】

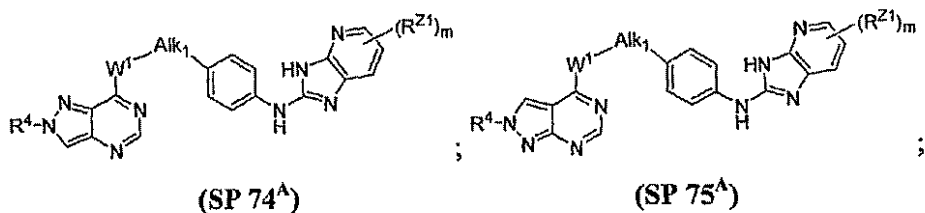
XVI. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0266】

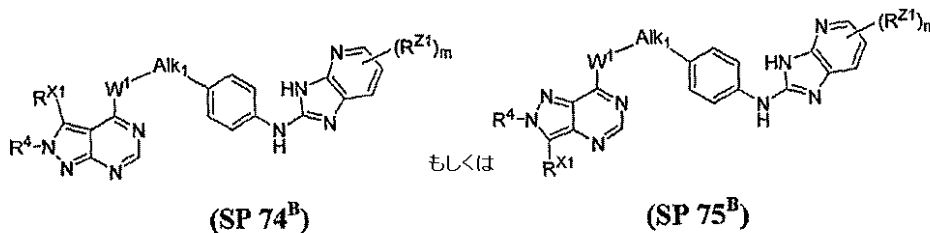
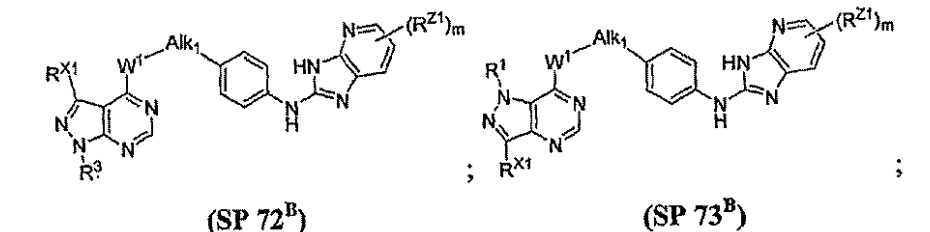
【化198】



10



20



30

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 および R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； W^1 は、Oもしくは $-NR^{W1}$ （式中、 R^{W1} は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである）である； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は0～3の整数である； r は1～4の整数である； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^Z$

40

50

R^{Z3} 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ （式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである；または R^{Z2} および R^{Z3} はそれらが結合している窒素原子と共に 5～6 員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する）である。

【0267】

所定の実施形態では、グループXVIの化合物については、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_1-6アルキル-$ もしくは $-OC_1-6アルキル-$ である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_2アルキル-$ もしくは $-OC_2アルキル-$ である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

10

【0268】

所定の実施形態では、グループXVIの化合物については、 R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は $-CF_3$ である。

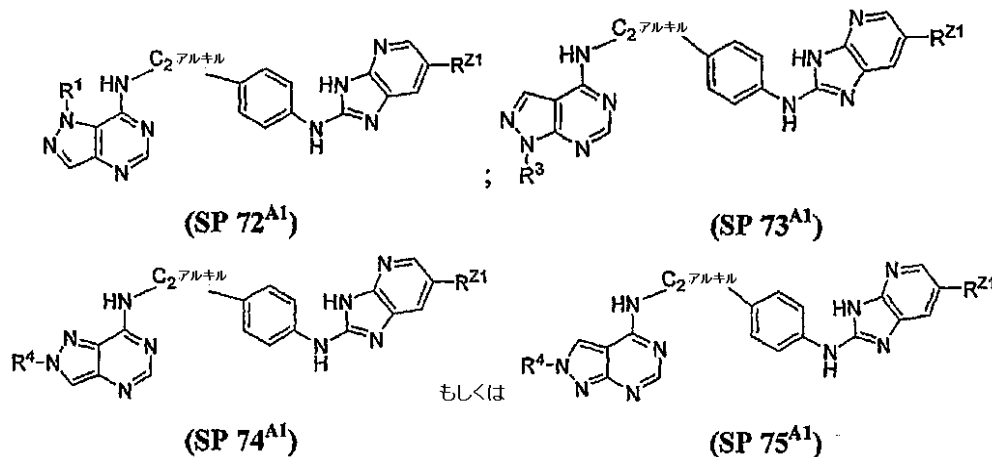
【0269】

所定の実施形態では、グループXVIの化合物は以下の構造：

20

【0270】

【化199】



30

（式中、 $C_2アルキル$ 成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ （式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである）である； R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである）を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 $C_2アルキル$ 成分は $-CH_2CH_2-$ である。

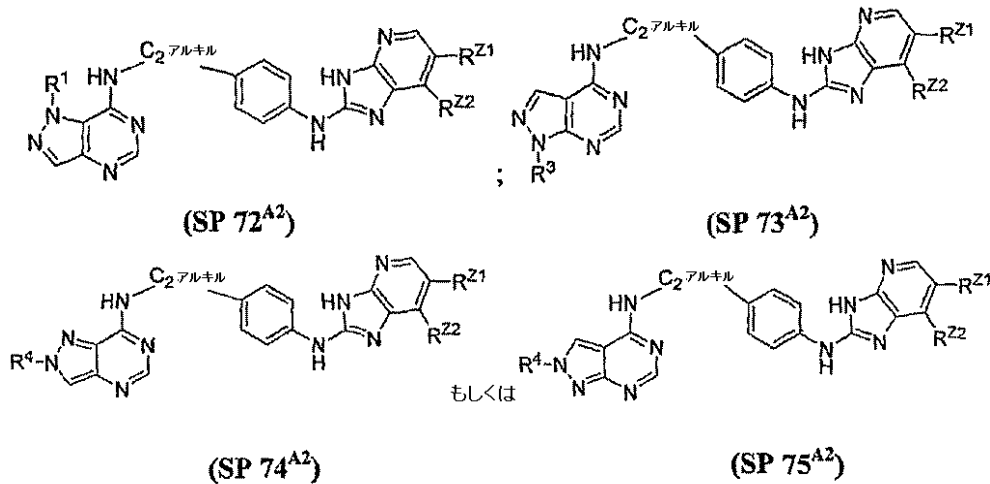
40

【0271】

所定の実施形態では、グループXVIの化合物は以下の構造：

【0272】

【化 2 0 0】



10

(式中、C₂アルキル成分は任意に置換されている；R¹、R³およびR⁴は、独立して水素、低級アルキルもしくは-CO₂R^{1A}(式中、R^{1A}は水素もしくは低級アルキルである)である；R^{Z1}およびR^{Z2}は、独立してハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである)を有する。所定の典型的な実施形態では、R^{Z1}およびR^{Z2}は、Cl、F、メチルもしくは-CF₃である。所定の典型的な実施形態では、C₂アルキル成分は-CH₂CH₂-である。所定の典型的な実施形態では、R^{Z1}およびR^{Z2}は、各々Cl、F、メチルもしくは-CF₃である。

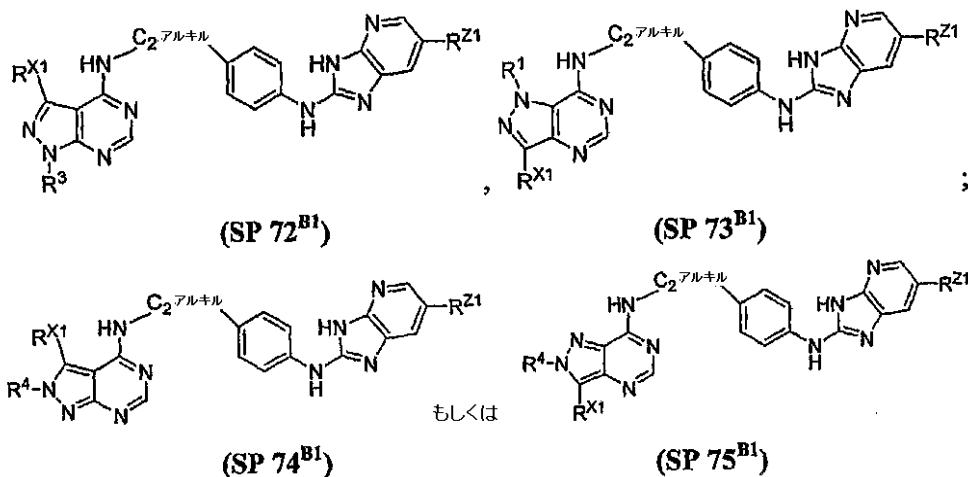
20

【0 2 7 3】

所定の実施形態では、グループXVIの化合物は以下の構造：

【0 2 7 4】

【化 2 0 1】



30

(式中、C₂アルキル成分は任意に置換されている；R¹、R³およびR⁴は、独立して水素、低級アルキルもしくは-CO₂R^{1A}(式中、R^{1A}は水素もしくは低級アルキルである)である；R^{X1}は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；およびR^{Z1}は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである)を有する。所定の典型的な実施形態では、R^{X1}は、水素、メチルもしくはチエニルである；およびR^{Z1}は、Cl、F、メチルもしくは-CF₃である。所定の典型的な実施形態では、C₂アルキル成分は-CH₂CH₂-である。

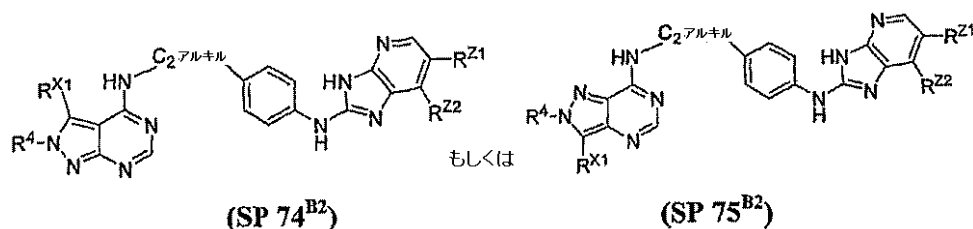
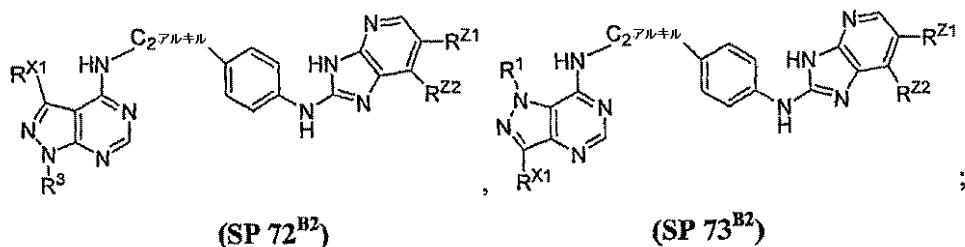
40

【0 2 7 5】

所定の実施形態では、グループXVIの化合物は以下の構造：

【0 2 7 6】

【化 2 0 2】



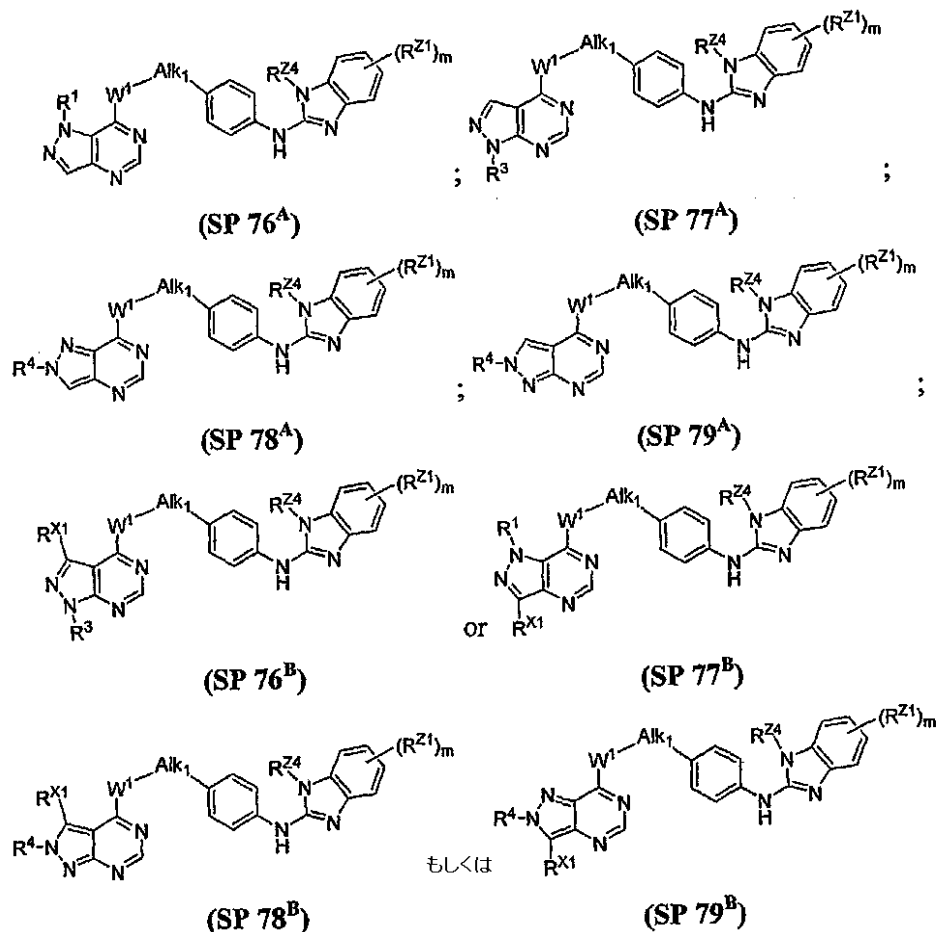
(式中、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；および R^{Z1} および R^{Z2} は、独立してハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである；および R^{Z1} および R^{Z2} は、独立して Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} および R^{Z2} は、各々 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。

【0 2 7 7】

XVII. 以下の構造を有する化合物 (およびそれらの医薬上許容される誘導体) :

【0 2 7 8】

【化 2 0 3】



10

20

30

40

50

式中、R¹、R³、R⁴およびR^{X1}は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである；W¹は、Oもしくは-NR^{W1}（式中、R^{W1}は、水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである）である；Alk₁は、置換もしくは非置換C₁₋₆アルキレンもしくはC₂₋₆アルキレン鎖であり、ここで、2つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で-C(=O)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(=O)NR^{L1A}-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^{L1A}-、-NR^{L1A}NR^{L1B}-、-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-、-NR^{L1A}C(=O)-、-NR^{L1A}CO₂-、-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-、-S(=O)-、-SO₂-、-NR^{L1A}SO₂-、-SO₂NR^{L1A}-、-NR^{L1A}SO₂NR^{L1B}-、-O-、-S-、もしくは-NR^{L1A}-で置換されている；ここで、R^{L1A}およびR^{L1B}の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである；mは0～3の整数である；rは1～4の整数である；R^{Z1}の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリールもしくは-（アルキル）ヘテロアリール、-OR^{Z2}、-SR^{Z2}、-NR^{Z2}R^{Z3}、-SO₂NR^{Z2}R^{Z3}、-SO₂R^{Z1}、-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(=O)OR^{Z3}、-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}（式中、R^{Z2}およびR^{Z3}の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、-（アルキル）アリール、-（アルキル）ヘテロアリールもしくはアシルである；またはR^{Z2}およびR^{Z3}はそれらが結合している窒素原子と共に5～6員の複素環、アリールもしくはヘテロアリール環を形成する）である。

【0279】

所定の実施形態では、グループXVIIの化合物については、-W¹-Alk₁-は、

- NHC₁₋₆ アルキルもしくは - OC₁₋₆ アルキルである。所定の実施形態では、
W¹ - Alk₁ - は、- NHC₂ アルキル - もしくは - OC₂ アルキル - である。所定の実施形態では、
- W¹ - Alk₁ - は、- NHCH₂CH₂ -、- OCH₂CH₂ - もしくは - NH - CH₂CH(CH₂OH) - である。

【0280】

所定の実施形態では、グループXVIIの化合物については、R^{Z1}は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、mは1であり、
R^{Z1}は、Cl、F、メチルもしくは - CF₃ である。所定の実施形態では、mは1であり、
R^{Z1}は低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、mは1であり、R^{Z1}は
- CF₃ である。所定の実施形態では、mは2であり、R^{Z1}の各存在は、独立してCl
、F、メチルもしくは - CF₃ である。所定の実施形態では、mは2であり、R^{Z1}の各存在は、
Cl、F、メチルもしくは - CF₃ である。所定の実施形態では、mは2であり、
R^{Z1}の各存在はFである。

10

【0281】

所定の実施形態では、グループXVIIの化合物については、R^{Z4}は、水素もしくは低級アルキルである。所定の実施形態では、R^{Z4}は低級アルキルである。所定の実施形態では、R^{Z4}はイソプロピルである。

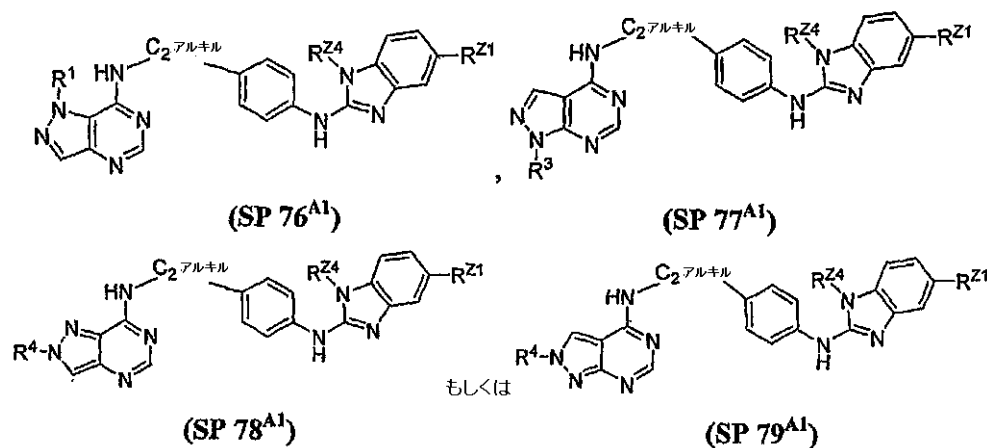
【0282】

所定の実施形態では、グループXVIIの化合物は以下の構造：

【0283】

20

【化204】



30

(式中、C₂ アルキル成分は任意に置換されている；R¹、R³およびR⁴は、独立して水素、低級アルキルもしくは - CO₂R^{1A} (式中、R^{1A}は水素もしくは低級アルキルである) である；R^{Z1}は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルであり、
R^{Z4}は水素もしくは低級アルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、R^{Z1}は、
Cl、F、メチルもしくは - CF₃ であり、R^{Z1}は水素もしくはイソプロピルである。所定の典型的な実施形態では、C₂ アルキル成分は - CH₂CH₂ - である。

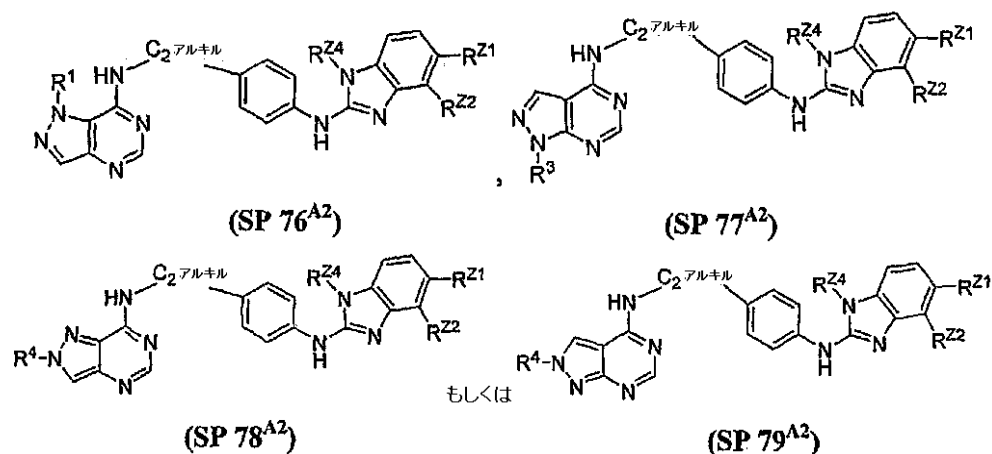
40

【0284】

所定の実施形態では、グループXVIIの化合物は以下の構造：

【0285】

【化 2 0 5】



10

20

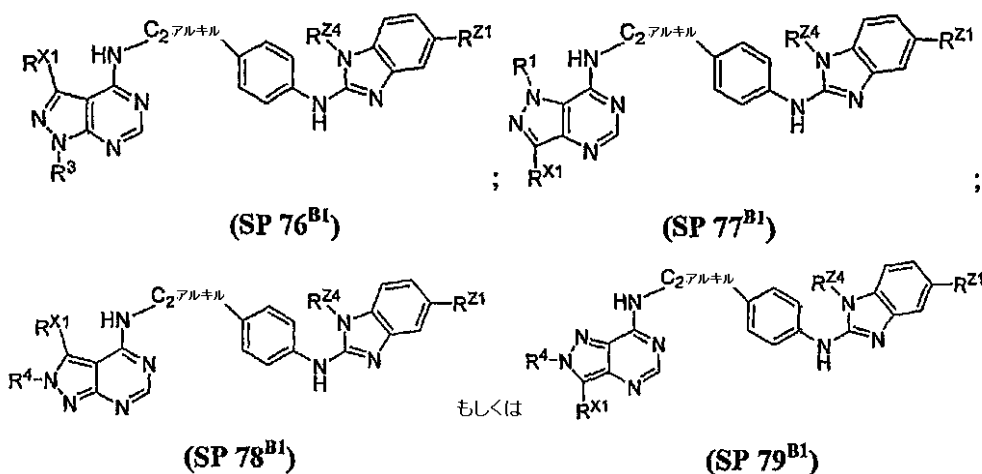
(式中、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である； R^{Z1} および R^{Z2} は、独立してハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルであり、 R^{Z4} は水素もしくは低級アルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} および R^{Z2} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である；および R^{Z4} は、水素もしくはイソプロピルである。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} および R^{Z2} は、各々 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。

【0 2 8 6】

所定の実施形態では、グループ X V I I の化合物は以下の構造：

【0 2 8 7】

【化 2 0 6】



30

40

(式中、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ (式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである) である； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである； R^{Z1} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルであり、 R^{Z4} は水素もしくは低級アルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである； R^{Z1} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である；および R^{Z4} は、水素もしくはイソプロピルである。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

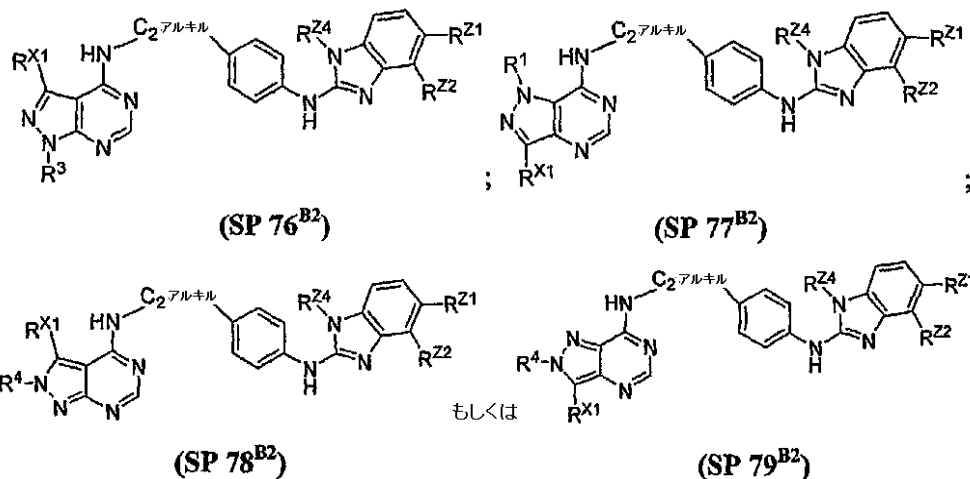
【0 2 8 8】

所定の実施形態では、グループ X V I I の化合物は以下の構造：

【0 2 8 9】

50

【化 2 0 7】



10

20

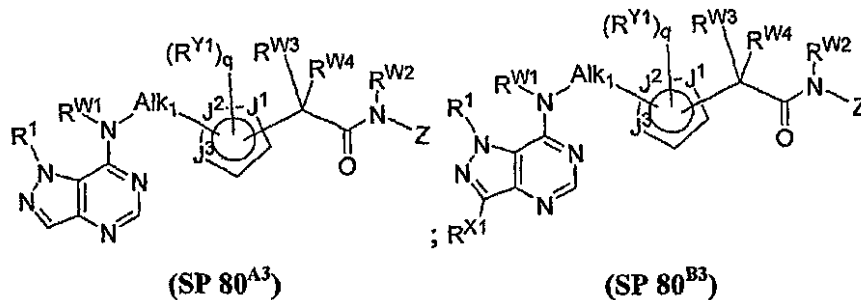
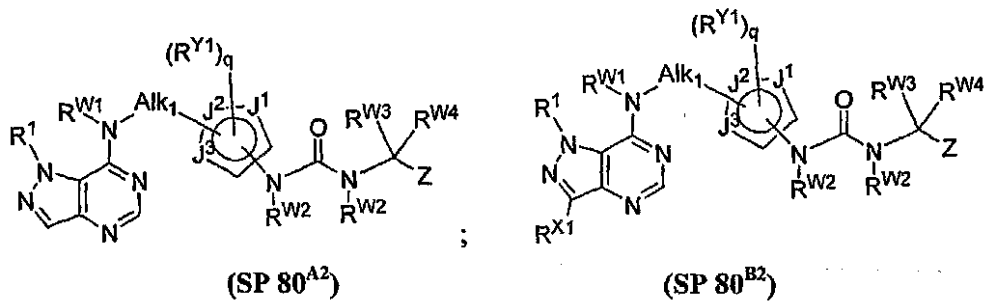
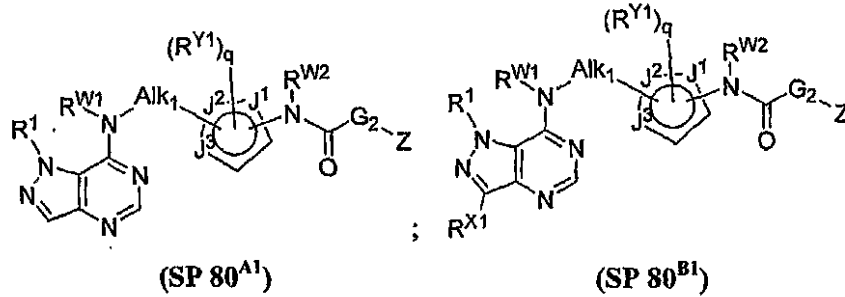
(式中、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R^1 、 R^3 および R^4 は、独立して水素、低級アルキルもしくは $-CO_2R^{1A}$ （式中、 R^{1A} は水素もしくは低級アルキルである）である； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである； R^{Z1} および R^{Z2} は、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルであり、 R^{Z4} は水素もしくは低級アルキルである）を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである； R^{Z1} および R^{Z2} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ であり、 R^{Z4} は水素もしくはイソプロピルである。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} および R^{Z2} は、各々 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。

【0290】

XVII I . 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0291】

【化 2 0 8】



式中、 R^{X1} および Z は、一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ~ 6 員環を形成する； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1BC}(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； q は 0 ~ 3 の整数である； J^1 、 J^2 および J^3 は、独立して O、S、N、 NR^{Y1} もしくは CR^{Y1} である；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である； G_2 は、不在、O もしくは NR^{G2} である； R^{W3} および R^{W4} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシルである；および R^{W2} および R^{G2} は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである。

【0292】

所定の実施形態では、グループXVIIの化合物については、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NH-C_1-6$ アルキル-もしくは $-O-C_1-6$ アルキル-である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NH-C_2$ アルキル-もしくは $-O-C_2$ アルキル-である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NH-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

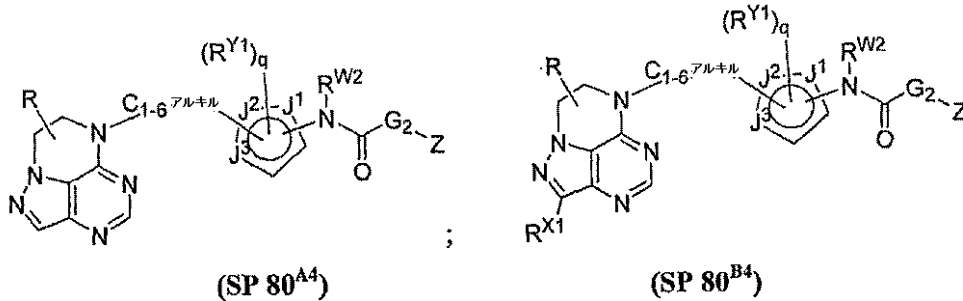
【0293】

所定の実施形態では、このクラスの化合物は、以下の構造(SP80^{A4-6})~(SP80^{B4-6}):

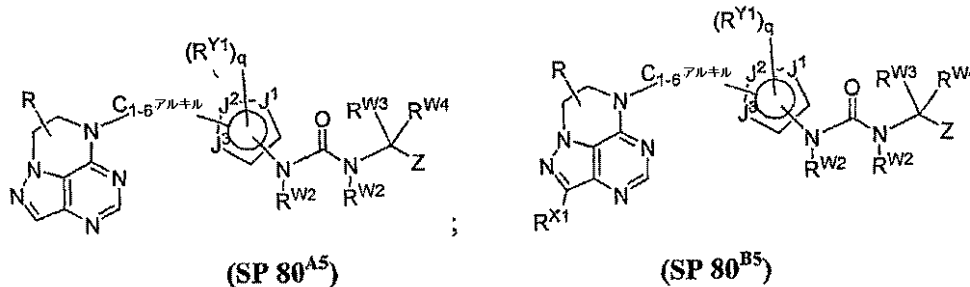
【0294】

【化209】

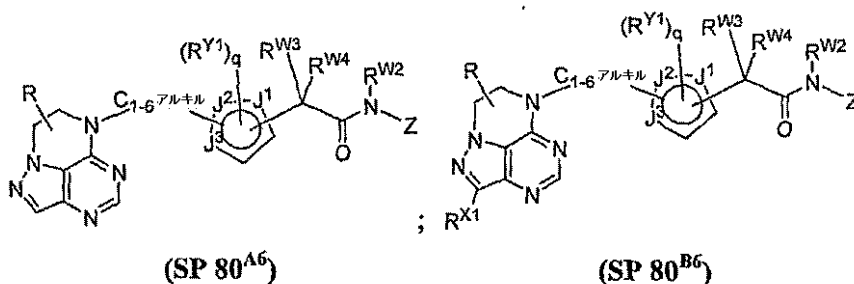
10



20



30



40

(式中、 C_1-6 アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい)の1つを有する。

【0295】

所定の実施形態では、式(SP80^{A4-6})および(SP80^{B4-6})の化合物については、 C_1-6 アルキル成分は置換もしくは非置換の C_2 アルキル成分である。所定の典型的な実施形態では、 C_1-6 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0296】

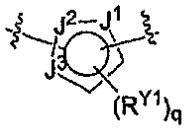
所定の実施形態では、式(SP80^{A1-6})および(SP80^{B1-6})の化合物に

50

において構造：

【 0 2 9 7 】

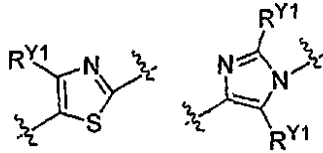
【 化 2 1 0 】



を有する 5 員環は、以下の構造：

【 0 2 9 8 】

【 化 2 1 1 】



の 1 つを有する。

【 0 2 9 9 】

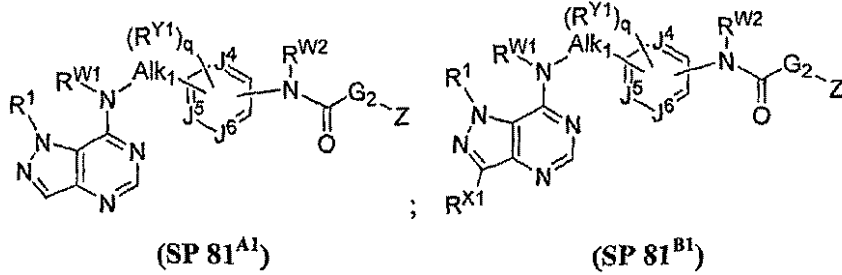
所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)G_2-$ は、 $-NHC(=O)-$ 、 $NHC(=O)O-$ 、もしくは $-NHC(=O)NH-$ である。所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)N(R^{W2})CR^{W3}R^{W4}-$ は $-NHC(=O)NHCH_2-$ であり、 $-CR^{W3}R^{W4}C(=O)N(R^{W2})-$ は $-CH_2C(=O)NH-$ である。

【 0 3 0 0 】

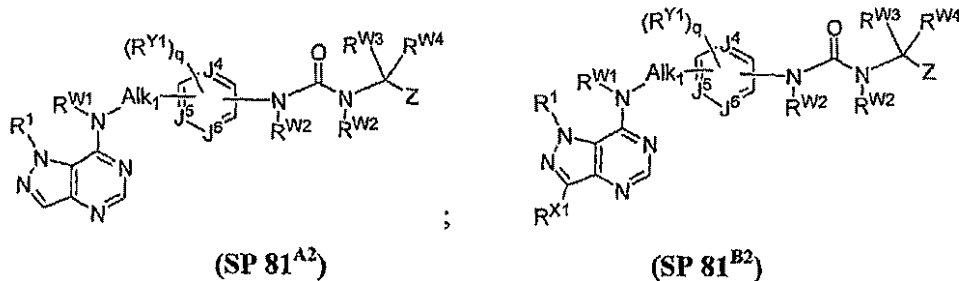
X I X . 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【 0 3 0 1 】

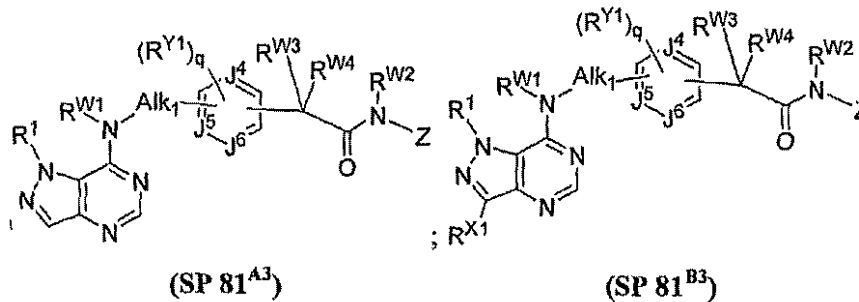
【化 2 1 2】



10



20



30

式中、 R^{X1} および Z は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ~ 6 員環を形成する； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； q は 0 ~ 3 の整数である； J^4 、 J^5 および J^6 は、独立して N もしくは CR^{Y1} である；ここで、 R^{Y1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Y3}$ 、 $-SR^{Y3}$ 、 $-NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-SO_2NR^{Y2}R^{Y3}$ 、 $-C(=O)NR^{Y2}R^{Y3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Y3}$ 、 $-N(R^{Y2})C(=O)R^{Y3}$ (式中、 R^{Y2} および R^{Y3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである、または R^{Y2} および R^{Y3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である； G_2 は、不在、 O もしくは

40

50

は $\text{NR}^{\text{G}2}$ である； $\text{R}^{\text{W}3}$ および $\text{R}^{\text{W}4}$ は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくはアシルである；および $\text{R}^{\text{W}2}$ および $\text{R}^{\text{G}2}$ は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである。

【0302】

所定の実施形態では、グループXVIIの化合物については、 $-\text{W}^1-\text{Alk}_1-$ は、 $-\text{NHC}_{1-6}$ アルキル - もしくは $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-\text{W}^1-\text{Alk}_1-$ は、 $-\text{NHC}_2$ アルキル - もしくは $-\text{OC}_2$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-\text{W}^1-\text{Alk}_1-$ は、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ もしくは $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$ である。

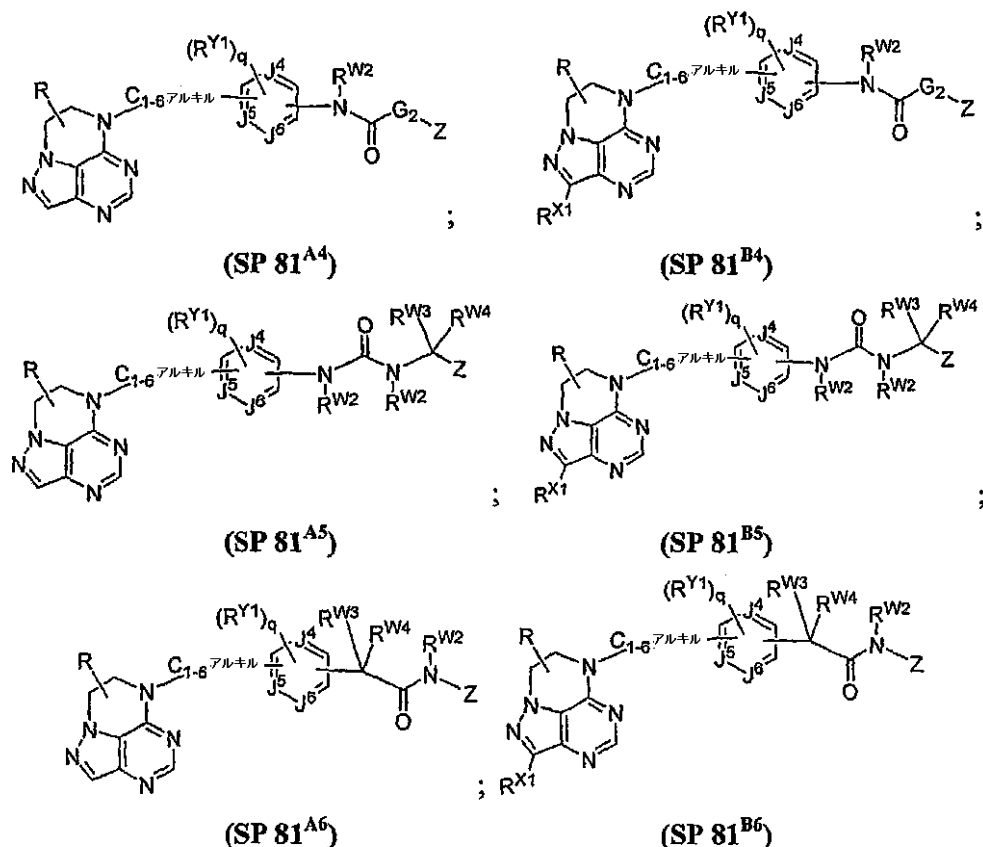
10

【0303】

所定の実施形態では、このクラスの化合物は、以下の構造 (SP80^{A4-6}) ~ (SP80^{B4-6}) :

【0304】

【化213】



20

30

(式中、 C_{1-6} アルキル成分は任意に置換されていても非置換であってもよい) の1つを有する。

40

【0305】

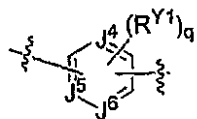
所定の実施形態では、式 (SP81^{A4-6}) および (SP81^{B4-6}) の化合物については、 C_{1-6} アルキル成分は置換もしくは非置換の C_2 アルキル成分である。所定の典型的な実施形態では、 C_{1-6} アルキル成分は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0306】

所定の実施形態では、式 (SP81^{A1-6}) および (SP81^{B1-6}) の化合物において構造：

【0307】

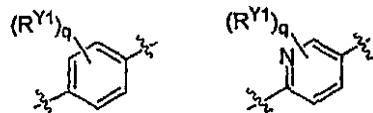
【化 2 1 4】



を有する 6 員環は、以下の構造：

【0 3 0 8】

【化 2 1 5】



10

の 1 つを有する。

【0 3 0 9】

所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)G_2-$ は、 $-NHC(=O)-$ 、 $NHC(=O)O-$ 、もしくは $-NHC(=O)NH-$ である。所定の実施形態では、 $-N(R^{W2})C(=O)N(R^{W2})CR^{W3}R^{W4}-$ は $-NHC(=O)NHCH_2-$ であり、 $-CR^{W3}R^{W4}C(=O)N(R^{W2})-$ は $-CH_2C(=O)NH-$ である。

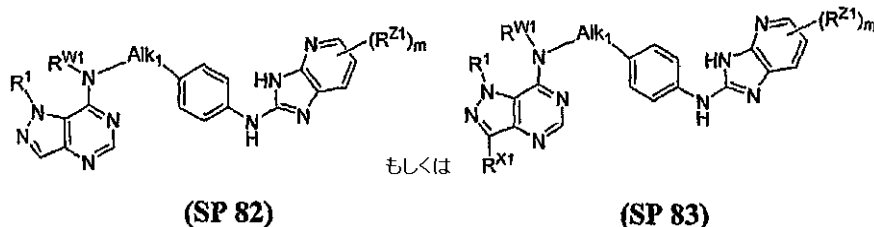
【0 3 1 0】

XX. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

20

【0 3 1 1】

【化 2 1 6】



30

式中、 R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ~ 6 員環を形成する； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は 0 ~ 3 の整数である； r は 1 ~ 4 の整数である； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ （式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ 、 $-(アルキル)ヘテロアリール$ もしくはアシルである、または R^{Z2} および R^{Z3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する）である。

40

【0 3 1 2】

50

所定の実施形態では、グループ X X の化合物については、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_{1-6}$ アルキル - もしくは $-OC_{1-6}$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2$ アルキル - もしくは $-OC_2$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

【0313】

所定の実施形態では、グループ X X の化合物については、 R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は、H、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は水素である。

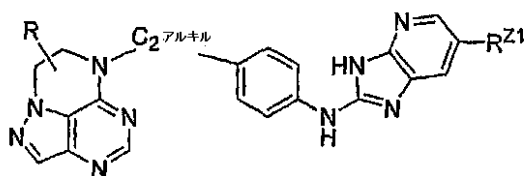
10

【0314】

所定の実施形態では、グループ X X の化合物は以下の構造：

【0315】

【化217】

(SP 82^A)

20

(式中、R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシである；および R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} は、水素、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、 R^{Z1} は水素である。所定の実施形態では、R は水素である。

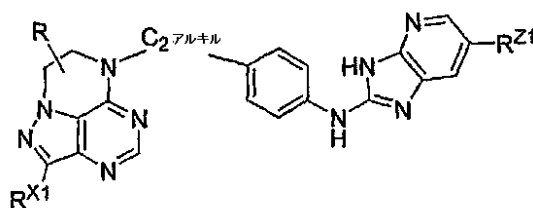
【0316】

所定の実施形態では、グループ X X の化合物は以下の構造：

【0317】

【化218】

30

(SP 83^A)

(式中、R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシである； R^{Z1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；および R^{Z1} は水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである) を有する。所定の典型的な実施形態では、R は、水素もしくは低級アルキルである； R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである；および R^{Z1} は、水素、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、R および R^{Z1} は、各々水素である；および R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである。

40

【0318】

X X I . 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0319】

もしくは

(SP 85)

20

30

30

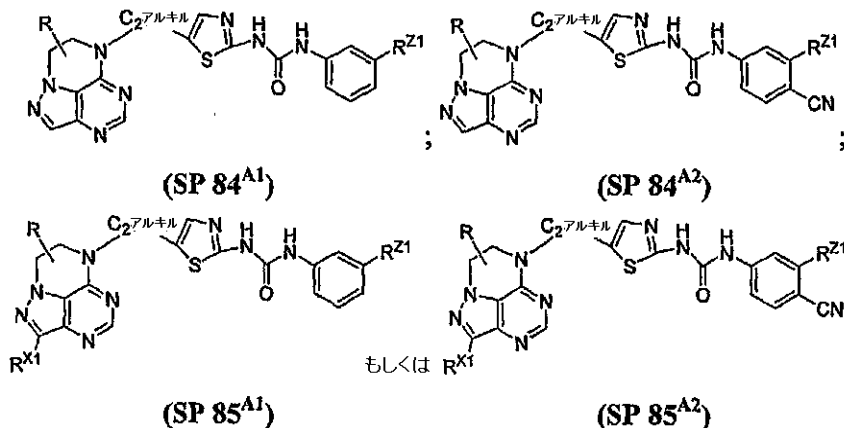
40

40

所定の実施形態では、グループXXIの化合物は以下の構造：

【 0 3 2 3 】

【化 2 2 0】



10

20

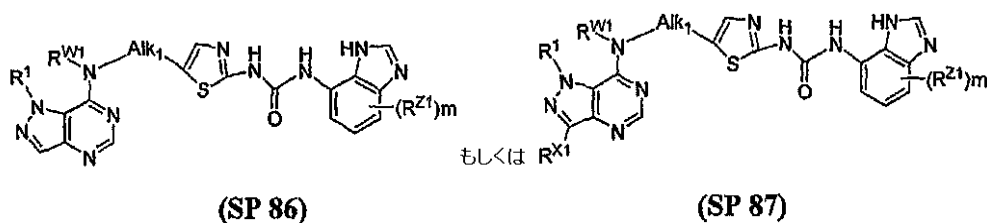
(式中、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシである； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；および R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである；および R^{Z1} は、水素、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である。所定の典型的な実施形態では、式 (SP 84^{A1}) および (SP 85^{A1}) の化合物においては、 R^{Z1} は水素である。所定の典型的な実施形態では、式 (SP 84^{A2}) および (SP 85^{A2}) の化合物においては、 R^{Z1} は Cl もしくは $-CF_3$ である。所定の実施形態では、 R は水素である。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

【0324】

XXII. 以下の構造を有する化合物 (およびそれらの医薬上許容される誘導体) :

【0325】

【化 2 2 1】



30

40

50

式中、 R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ~ 6 員環を形成する； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキレンもしくは C_{2-6} アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は 0 ~ 3 の整数である； r は 1 ~ 4 の整数である； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-(アルキル)アリール$ もしくは $-(アルキル)ヘテロアリール$ 、 $-OR^{Z2}$ 、 $-SR^{Z2}$ 、 $-NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、 $-SO_2R^{Z1}$ 、 $-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)OR^{Z3}$ 、 $-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} および

R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Z2} および R^{Z3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である。

【0326】

所定の実施形態では、グループ XXII の化合物については、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_1-6$ アルキル - もしくは $-OC_1-6$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHC_2$ アルキル - もしくは $-OC_2$ アルキル - である。所定の実施形態では、 $-W^1-Alk_1-$ は、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ もしくは $-NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

10

【0327】

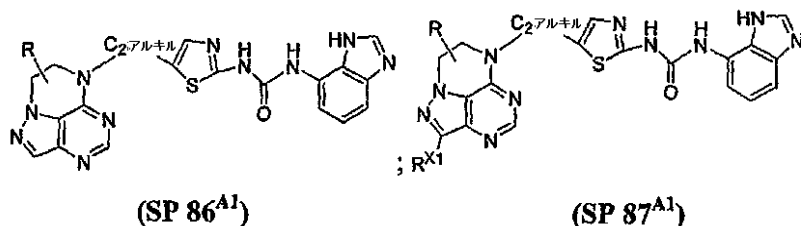
所定の実施形態では、グループ XXII の化合物については、 R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 0 である。

【0328】

所定の実施形態では、グループ XXII の化合物は以下の構造：

【0329】

【化222】



20

(式中、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシである；および R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである) を有する。所定の実施形態では、 R^{X1} は水素、メチルもしくはチエニルである。所定の実施形態では、 R は水素である。所定の典型的な実施形態では、 C_2 アルキル成分は $-CH_2CH_2-$ である。

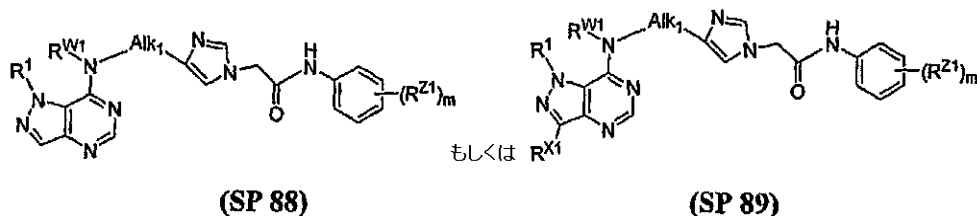
30

【0330】

XXIII. 以下の構造を有する化合物 (およびそれらの医薬上許容される誘導体)：

【0331】

【化223】



40

式中、 R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである； R^1 および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ~ 6 員環を形成する； Alk_1 は、置換もしくは非置換 C_1-6 アルキレンもしくは C_2-6 アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で $-C(=O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}-$ 、 $-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)-$ 、 $-NR^{L1A}CO_2-$ 、 $-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{L1A}-$ 、 $-NR^{L1A}SO_2NR^{L1B}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、もしくは $-NR^{L1A}-$ で置換されている；ここで、 R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級

50

ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである； m は 0 ~ 3 の整数である； r は 1 ~ 4 の整数である； R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、- OR^{Z2} 、- SR^{Z2} 、- $NR^{Z2}R^{Z3}$ 、- $SO_2NR^{Z2}R^{Z3}$ 、- SO_2R^{Z1} 、- $C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}$ 、ハロゲン、- CN 、- NO_2 、- $C(=O)OR^{Z3}$ 、- $N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}$ (式中、 R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Z2} および R^{Z3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する) である。

10

【0332】

所定の実施形態では、グループ $XXIII$ の化合物については、- W^1-Alk_1 - は、- NHC_1-6 アルキル - もしくは - OC_1-6 アルキル - である。所定の実施形態では、- W^1-Alk_1 - は、- NHC_2 アルキル - もしくは - OC_2 アルキル - である。所定の実施形態では、- W^1-Alk_1 - は、- $NHCH_2CH_2-$ 、- OCH_2CH_2- もしくは - $NH-CH_2CH(CH_2OH)-$ である。

【0333】

所定の実施形態では、グループ $XXIII$ の化合物については、 R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは - CF_3 である。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、 m は 1 であり、 R^{Z1} は - CF_3 である。所定の実施形態では、 m は 2 であり、 R^{Z1} の各存在は、独立して CN 、 Cl 、 F 、メチルもしくは - CF_3 である。所定の実施形態では、 m は 2 であり、 R^{Z1} の各存在は、 CN 、 Cl 、 F 、メチルもしくは - CF_3 である。所定の実施形態では、 m は 2 であり、 R^{Z1} の 1 つの存在は、 Cl 、 F 、メチルもしくは - CF_3 であり、その他は CN である。

20

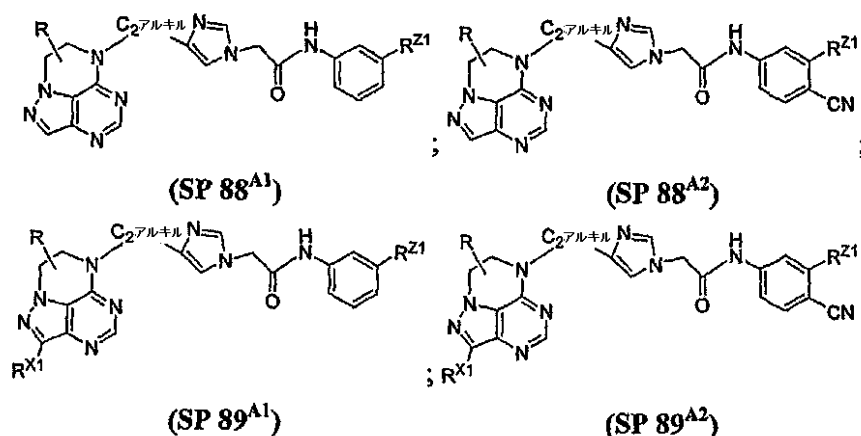
【0334】

所定の実施形態では、グループ $XXIII$ の化合物は以下の構造：

【0335】

【化224】

30



40

(式中、 C_2 アルキル成分は任意に置換されている； R は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキルもしくは低級アルコキシである； R^{X1} は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；および R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである) を有する。所定の典型的な実施形態では、 R^{X1} は、水素、メチルもしくはチエニルである；および R^{Z1} は、水素、 Cl 、 F 、メチルもしくは - CF_3 である。所定の典型的な実施形態では、式 (SP 88^{A1}) および (SP 89^{A1}) の化合物においては、 R^{Z1} は水素である。所定の典型的な実施形態では、式 (SP 88^{A2}) および (SP 89^{A2}) の化合物においては、 R^{Z1} は Cl もしくは - CF_3 である。所定

50

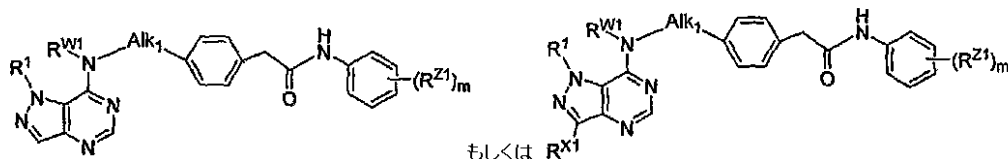
の実施形態では、R は水素である。所定の典型的な実施形態では、C₂ アルキル成分は -CH₂CH₂- である。

【0336】

XXIV. 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【0337】

【化225】



(SP 90)

(SP 91)

10

式中、R^{X1} は一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである；R¹ および R^{W1} は共に、任意に置換された 5 ~ 6 員環を形成する；Alk₁ は、置換もしくは非置換 C₁ - ₆ アルキレンもしくは C₂ - ₆ アルキレン鎖であり、ここで、2 つまでの非隣接メチレンユニットは、独立して任意で -C(=O)-、-CO₂-、-C(=O)C(=O)-、-C(=O)NR^{L1A}-、-OC(=O)-、-OC(=O)NR^{L1A}-、-NR^{L1A}NR^{L1B}-、-NR^{L1A}NR^{L1B}C(=O)-、-NR^{L1A}C(=O)-、-NR^{L1A}CO₂-、-NR^{L1A}C(=O)NR^{L1B}-、-S(=O)-、-SO₂-、-NR^{L1A}SO₂-、-SO₂NR^{L1A}-、-NR^{L1A}SO₂NR^{L1B}-、-O-、-S-、もしくは -NR^{L1A}- で置換されている；ここで、R^{L1A} および R^{L1B} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである；m は 0 ~ 3 の整数である；r は 1 ~ 4 の整数である；R^{Z1} の各存在は、独立して水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリールもしくは - (アルキル) ヘテロアリール、-OR^{Z2}、-SR^{Z2}、-NR^{Z2}R^{Z3}、-SO₂NR^{Z2}R^{Z3}、-SO₂R^{Z1}、-C(=O)NR^{Z2}R^{Z3}、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(=O)OR^{Z3}、-N(R^{Z2})C(=O)R^{Z3}（式中、R^{Z2} および R^{Z3} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、- (アルキル) アリール、- (アルキル) ヘテロアリールもしくはアシルである、または R^{Z2} および R^{Z3} は、それらが結合している窒素原子と共に 5 ~ 6 員の複素環を形成する）である。

20

30

【0338】

所定の実施形態では、グループ XXIV の化合物については、-W¹-Alk₁- は、-NHC₁ - ₆ アルキル - もしくは -OC₁ - ₆ アルキル - である。所定の実施形態では、-W¹-Alk₁- は、-NHC₂ アルキル - もしくは -OC₂ アルキル - である。所定の実施形態では、-W¹-Alk₁- は、-NHCH₂CH₂-、-OCH₂CH₂- もしくは -NH-CH₂CH(CH₂OH)- である。

【0339】

所定の実施形態では、グループ XXIV の化合物については、R^{Z1} は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、m は 1 であり、R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは -CF₃ である。所定の実施形態では、m は 1 であり、R^{Z1} は低級ハロアルキルである。所定の実施形態では、m は 1 であり、R^{Z1} は -CF₃ である。所定の実施形態では、m は 2 であり、R^{Z1} の各存在は、独立して CN、Cl、F、メチルもしくは -CF₃ である。所定の実施形態では、m は 2 であり、R^{Z1} の各存在は、CN、Cl、F、メチルもしくは -CF₃ である。所定の実施形態では、m は 2 であり、R^{Z1} の 1 つの存在は、Cl、F、メチルもしくは -CF₃ であり、その他は CN である。

40

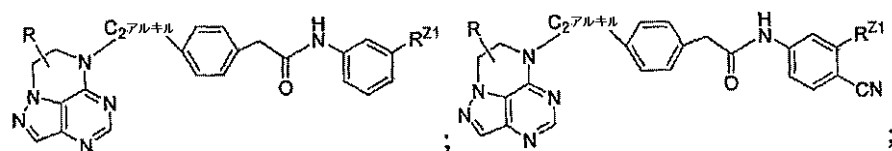
【0340】

50

所定の実施形態では、グループ X X I V の化合物は以下の構造：

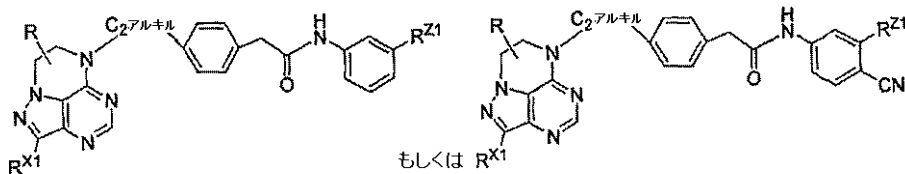
【 0 3 4 1 】

【 化 2 2 6 】



(SP 90^{A1})

(SP 90^{A2})



(SP 91^{A1})

(SP 91^{A2})

10

20

30

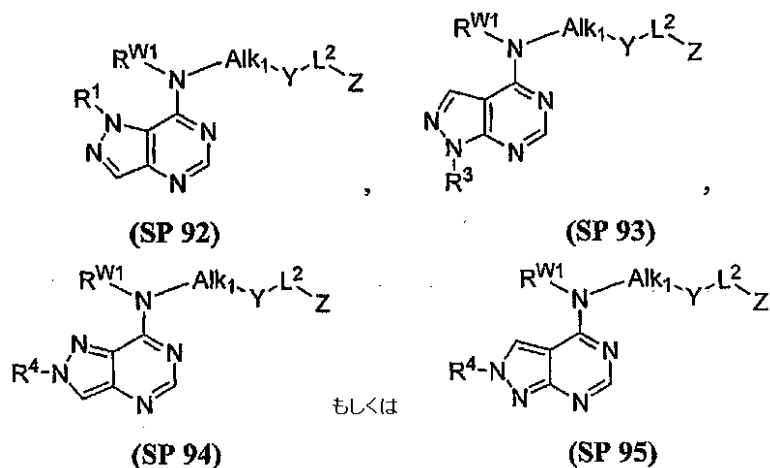
(式中、C₂アルキル成分は任意に置換されている；Rは、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、低級アルキルもしくは低級アルコキシである；R^{X1}は、水素、低級アルキルもしくはヘテロシクリルである；およびR^{Z1}は、水素、ハロゲン、低級アルキルもしくは低級アルコキシである)を有する。所定の典型的な実施形態では、R^{X1}は、水素、メチルもしくはチエニルである；およびR^{Z1}は、水素、C1、F、メチルもしくは-CF₃である。所定の典型的な実施形態では、式(SP 90^{A1})および(SP 91^{A1})の化合物においては、R^{Z1}は水素である。所定の典型的な実施形態では、式(SP 90^{A2})および(SP 91^{A2})の化合物においては、R^{Z1}はC1もしくは-CF₃である。所定の実施形態では、Rは水素である。所定の典型的な実施形態では、C₂アルキル成分は -CH₂CH₂- である。

【 0 3 4 2 】

X X V . 以下の構造を有する化合物（およびそれらの医薬上許容される誘導体）：

【 0 3 4 3 】

【 化 2 2 7 】



(SP 92)

(SP 93)

(SP 94)

(SP 95)

40

式中、R¹、R³、R⁴、L²、YおよびZは一般に、ならびに本明細書のクラスおよびサブクラスに規定されたとおりである；およびR^{W1}はAlk₁上に存在する炭素原子

50

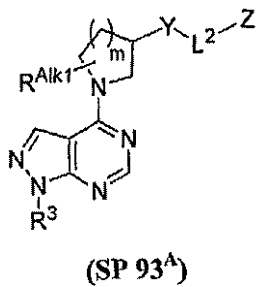
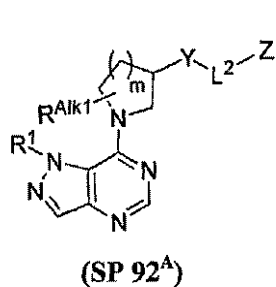
と共に任意に置換された 5 ~ 6 員の複素環成分を形成する。

【 0 3 4 4 】

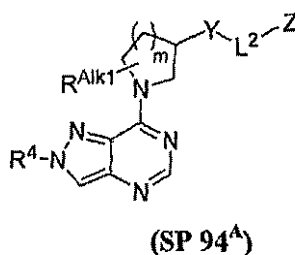
所定の実施形態では、本発明の化合物は、以下の構造 (S P 9 2 ^A) ~ (S P 9 5 ^A)
:

【 0 3 4 5 】

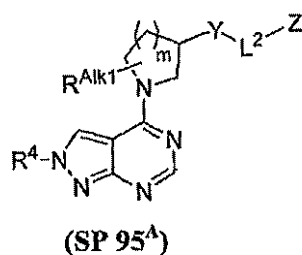
【 化 2 2 8 】



10



もしくは



20

(式中、m は 1 もしくは 2 であり、R^{A 1 k 1} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C N、ニトロ、低級アルキル、低級アルコキシ、アリール、もしくはヘテロアリールである) の 1 つを有する。所定の実施形態では、R^{A 1 k 1} は水素である。

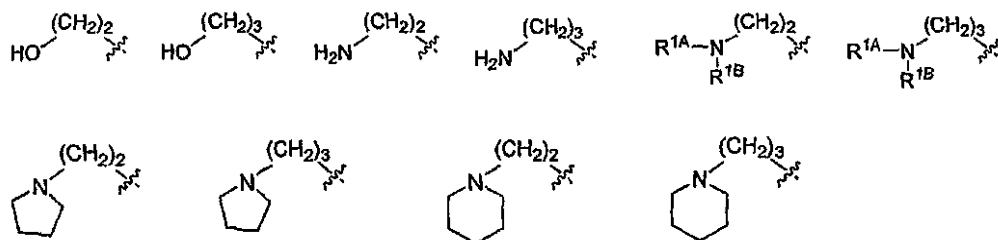
【 0 3 4 6 】

上記のサブグループ I ~ X V I I および X X V に記載された化合物については、R¹、R³ および R⁴ は独立して水素もしくはアルキルである。所定の実施形態では、R¹、R³ および R⁴ は独立して水素である。所定の実施形態では、R¹、R³ および R⁴ は独立して水素、メチル、エチル、イソプロピルもしくは :

30

【 0 3 4 7 】

【 化 2 2 9 】



40

(式中、R^{1 A} および R^{1 B} は、独立して水素、メチルもしくはエチルである) の 1 つである。

【 0 3 4 8 】

所定の実施形態では、上記のサブグループ I ~ X X V に記載の化合物については、R^{W 1} は A 1 k 1 上に存在する炭素原子と共に任意に置換された 5 ~ 6 員の複素環成分を形成する。

【 0 3 4 9 】

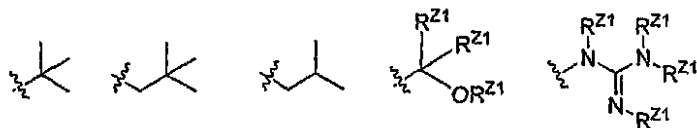
所定の実施形態では、上記のサブグループ I ~ X I I I、X V I I I ~ X I X および X X V に記載した化合物については、Z は、分枝状アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘ

50

テロアルキルもしくはヘテロアルケニル成分である。所定の典型的な実施形態では、Zは以下の構造：

【0350】

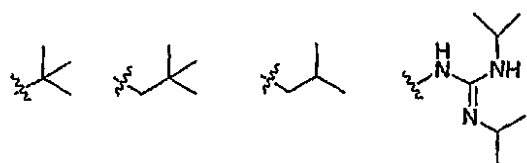
【化230】



(式中、 R^{Z1} の各存在は、独立して水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール、ヘテロアリールもしくはアシルである)の1つを有する。所定の典型的な実施形態では、Zは以下の構造：

【0351】

【化231】



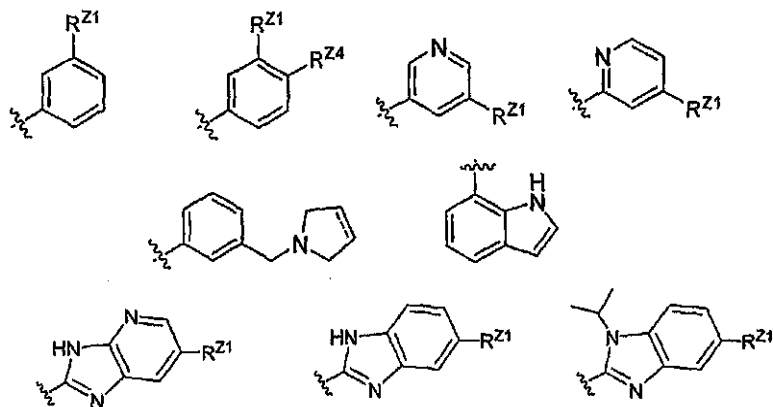
の1つを有する。

【0352】

所定の実施形態では、上記のサブグループI～XIIII、XVIIII～XIXおよびXXVに記載した化合物については、Zは、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール成分である。所定の典型的な実施形態では、Zは以下の構造：

【0353】

【化232】



(式中、 R^{Z1} は、Cl、F、メチルもしくは $-CF_3$ である；および R^{Z4} は、水素もしくはシアノである)の1つを有する。

【0354】

所定の実施形態では、上記のサブグループI、IV～VIおよびXXVに記載した化合物については、 $-L^2-Z$ は共に以下の構造：

【0355】

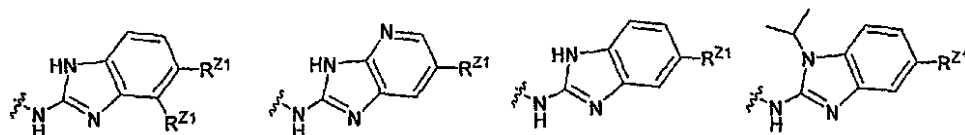
10

20

30

40

【化 2 3 3】



(式中、 R^{21} は、 Cl 、 F 、メチルもしくは $-CF_3$ である) の 1 つを有する成分を表す。

【0356】

上記に記載したサブグループ I ~ XXV の各々については、上記に記載した i) ~ c 1 x x i v) のクラスならびに上記および本明細書に記載した実施例に記載した化合物の様々なクラス、サブクラスおよび種を含むがそれらに限定されないその他のサブクラスが特に重要であることもまた認識されるであろう。

【0357】

上記の化合物の一部は、1 つまたは複数の不斉中心を含んでいてよく、このために様々な異性体形、例えば立体異性体および / またはジアステレオマーで存在することができる。そこで、本発明の化合物およびそれらの医薬組成物は個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形状にあってよい、または立体異性体の混合物の形状にあってよい。所定の実施形態では、本発明の化合物はエナンチオピュアな化合物である。所定の実施形態では、立体異性体もしくはジアステレオマーの混合物が提供される。

【0358】

さらに、本明細書に記載した所定の化合物は、他に特に指示しない限り、Z もしくは E いずれかの異性体として存在することができる 1 つまたは複数の二重結合を有していてもよい。本発明は、さらに、実質的にその他の異性体を含んでいない個別異性体としての、および / または例えば立体異性体のラセミ混合物などの様々な異性体の混合物としての化合物を含んでいる。上記の化合物自体に加えて、本発明は、これらの化合物の医薬上許容される誘導体ならびに本発明の 1 つまたは複数の化合物および 1 つまたは複数の医薬上許容される賦形剤もしくは添加物を含む組成物をさらに含んでいる。

【0359】

本発明の化合物は、様々な条件下での式 (I) の化合物の結晶化によって調製でき、本発明の一部を形成する一般式 (I) の化合物の 1 つまたは多形体の組み合わせとして存在し得る。例えば、様々な多形は再結晶化のための様々な溶媒または様々な溶媒の混合物を用いて ; 様々な温度で結晶化を実施する工程によって ; または結晶化中の極めて高速から極めて低速の冷却に及ぶ様々な冷却様式を用いることによって同定および / または調製することができる。多形は、化合物を加熱もしくは融解させ、その後に徐冷却もしくは急速冷却によって入手することもできる。多形の存在は、固体プローブ NMR 分光法、IR 分光法、示差走査熱量測定法、粉末 X 線回折法および / またはその他の技術によって決定することができる。そこで、本発明は発明の化合物、それらの誘導体、それらの互変異性体形、それらの立体異性体、それらの多形、それらの医薬上許容される塩、それらの医薬上許容される溶媒和物およびそれらを含む組成物を含んでいる。

【0360】

(2) 合成の概要)

医師は、様々な R^2 および R^3 置換基ならびに L^1 、 L^2 、Y および Z 成分を含有する化合物を含む本発明の化合物を合成するために有用な合成戦略、保護基、ならびにその他の材料および方法についての指針とするために、本明細書に含まれる情報と組み合わせて利用するためのピラゾロピリミジン化学に関する明確に確定された参考文献を有している。

【0361】

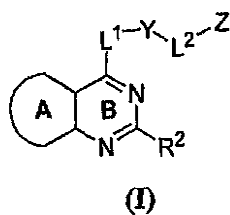
さらに、医師には、様々な典型的な化合物およびそれらの中間体に関連して本文書に提供される特定の指針および実施例が指示されている。

【 0 3 6 2 】

上述したように、本発明は、新規な化合物、特別には以下の一般構造：

【 0 3 6 3 】

【 化 2 3 4 】

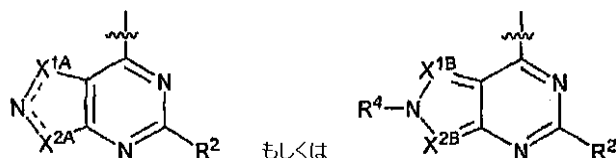


10

(式中、A ~ B は共に、以下の構造：

【 0 3 6 4 】

【 化 2 3 5 】



20

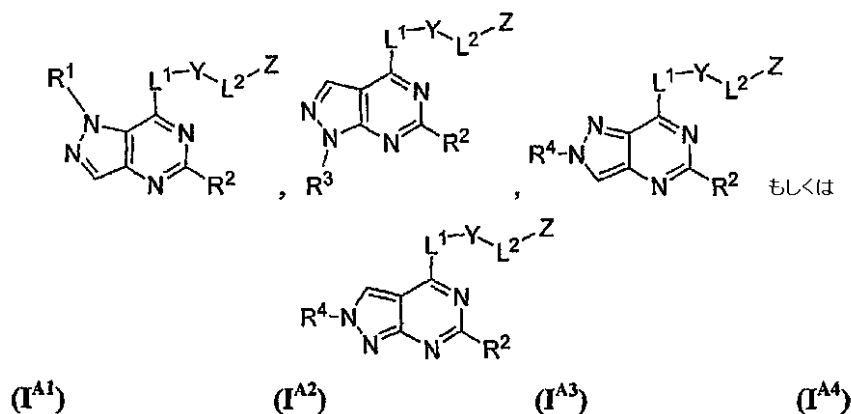
(式中、 R^2 、 R^4 、 X^{1A} 、 X^{2A} 、 X^{1B} 、 X^{2B} 、 L^1 、 L^2 、YおよびZは、本明細書のクラスおよびサブクラスに規定したとおりである)の1つを表す)およびそれらの医薬上許容される誘導体を有する化合物を提供する。

【 0 3 6 5 】

上記に一般に記載した化合物については、所定のクラスの化合物が特に重要であることは認識されるであろう。例えば、特に重要な1つのクラスの化合物には、式(I^{A1}) ~ (I^{A4})：

【 0 3 6 6 】

【 化 2 3 6 】



30

を有するピラゾロピリミジン類が含まれる。

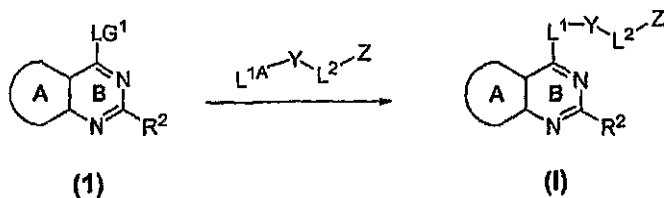
【 0 3 6 7 】

40

本発明のさらにまた別の態様では、式(I)および(I^{A1}) ~ (I^{A4})の化合物を調製するために有用な中間体を生成する方法が提供されており、前記方法の実施形態は概してスキームA：

【 0 3 6 8 】

【化 2 3 7】



スキームA

(式中、LG¹ は適切な脱離基であり、L^{1A} は、ピラゾロピリミジン (1) と反応すると LG¹ を置換するために適合する) に描出されている。

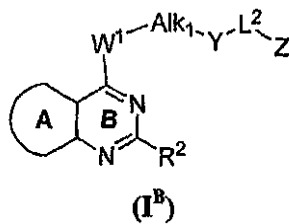
10

【0 3 6 9】

所定の実施形態では、本方法を使用すると、一般式 (I^B) :

【0 3 7 0】

【化 2 3 8】



20

(式中、W¹ は、O もしくは N R^{W1} (式中、R^{W1} は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、脂環式、ヘテロ脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、もしくはアシルである) である ; および Alk₁ は、C₁ - 6 アルキレンもしくは C₂ - 6 アルケニレン成分である) の発明の化合物を生成することができる。

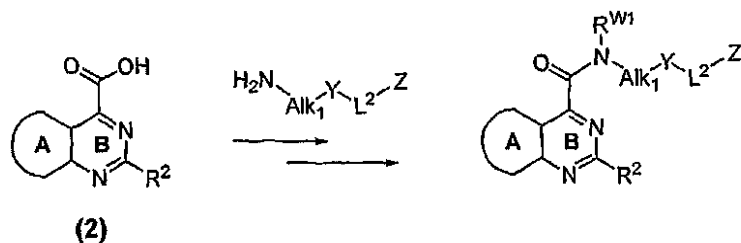
【0 3 7 1】

本発明のさらにまた別の態様では、式 (I^{C1}) および (I^{C2}) (式中、W¹ は - C (= O) N (R^{W1}) - (式中、R^{W1} は上記に規定したとおりである) である) の化合物を調製するために有用な中間体を生成する方法が提供されており、前記方法の実施形態は概してスキーム B :

30

【0 3 7 2】

【化 2 3 9】



スキームB

40

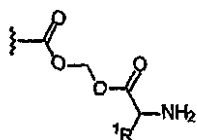
に描出されている。

【0 3 7 3】

数多くの適切なプロドラッグ成分、およびそれらの選択、合成および使用に関する情報は、当技術分野においてよく知られている。重要なプロドラッグ成分の例には、特に、第 1 級もしくは第 2 級アミン含有官能基に結合させることのできるプロドラッグ成分が含まれる。例えば、重要なプロドラッグ成分には、- NH₂ 基に結合させることのできるプロドラッグ成分が含まれる。そのようなプロドラッグ成分の例として、以下が挙げられる。

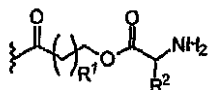
【0 3 7 4】

【化 2 4 0】



R^1 = すべての天然、
非天然アミノ酸

プロドラッグ基の合成については、Borchardt, R. Tら、
J. Org. Chem. 1997, 62, 1356-1362 および 1363-
1367を参照されたい。

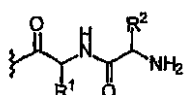


R^1 = C1-C4アルキル、シクロアルキル、
オキシアルキル、アミノアルキルなど。

R^2 = すべての天然、非天然アミノ酸

プロドラッグ基の合成については、Zhou, X-X. ら、
PCT WO99/51613を参照されたい。

10



R^1, R^2 = すべての天然、非天然アミノ酸

プロドラッグ基の合成については、Ezra, A. ら、
J. Med. Chem. 2000, 43, 3641-3652を参照されたい。

本発明は、本明細書に記載した化合物の任意のプロドラッグ形を含んでいる。本明細書では本発明の化合物のアミノ基から生成された所定の他の典型的なプロドラッグ成分について詳述しているが、本発明がこれらのプロドラッグ成分に限定されると意図されていないことは理解されるであろう；むしろ、当業者は、さらなる広範囲のプロドラッグ成分を容易に同定することができる。

20

【0375】

(3) 医薬組成物)

上述したように、本発明はプロテインキナーゼ（例、Auroraキナーゼ）の阻害剤である化合物を提供するので、本発明の化合物は、黒色腫、白血病、または例えば結腸癌、乳癌、胃癌、卵巣癌、子宮頸癌、腎臓癌、前立腺癌、リンパ腫、神経芽腫、膵臓癌および膀胱癌などの癌を含むがそれらに限定されない疾患、障害、および状態を治療するために有用である。したがって、本発明のまた別の態様では、医薬上許容される組成物が提供されるが、ここで、これらの組成物は本明細書に記載した化合物のいずれかを含み、さらに任意で医薬上許容される担体、アジュバントもしくはビヒクルを含んでいる。所定の実施形態では、これらの組成物は、任意で1つまたは複数のさらなる治療薬をさらに含んでいる。

30

【0376】

本発明の所定の化合物は、治療のために遊離形で、または適切な場合はそれらの医薬上許容される誘導体として存在できることもまた理解されるであろう。本発明によると、医薬上許容される誘導体には、医薬上許容される塩、エステル、もしくはそのようなエステルの塩、または必要とする患者に投与すると本明細書に記載した化合物またはそれらの代謝産物もしくは残留物を直接的もしくは間接的に提供できる任意の他の付加生成物もしくは誘導体が含まれるが、それらに限定されない。

40

【0377】

本明細書で使用する用語「医薬上許容される塩」は、信頼できる医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを発生させずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適合する、そして合理的な有益性/危険性比で適切と見なされる塩を意味する。「医薬上許容される塩」は、レシピエントに投与されると、直接的もしくは間接的のいずれかで、本発明の化合物またはそれらの阻害的に活性な代謝産物もしくは残留物を提供できる、本発明の化合物の任意の非毒性塩もしくはエステルの塩を意味する。本明細書で使用する用語「それらの阻害的に活性な代謝産物もしくはその残留物」は、

50

それらの代謝産物もしくは残留物もまた Aurora キナーゼの阻害剤であることを意味する。

【0378】

医薬上許容される塩は、当技術分野においてよく知られている。例えば、S. M. Berg 等は、参照して本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 の中で医薬上許容される塩について詳細に記載している。本発明の化合物の医薬上許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基に由来する塩が含まれる。医薬上許容される非毒性の酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、またはイオン交換などの当技術分野において使用される他の方法を用いて生成されるアミノ基の塩である。その他の医薬上許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_{1-4} \text{ アルカリ})_4$ 塩が含まれる。本発明は、本明細書に開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化もまた想定している。水溶性もしくは油溶性または分散性生成物はそのような四級化によって入手できる。代表的なアルカリもしくはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。その他の医薬上許容される塩には、適切な場合は、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成される非毒性のアンモニウム、4級アンモニウムおよびアミンカチオンが含まれる。

【0379】

上述したように、本発明の医薬上許容される組成物は、さらに医薬上許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含んでおり、これらは本明細書で使用するように所望の特定剤形に適合するように、任意およびすべての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、粘稠剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などを含んでいる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、医薬上許容される組成物を調製する際に使用される様々な担体およびそれらを調製するために知られている技術を開示している。任意の望ましくない生物学的作用を生成する、もしくはさもないならば医薬上許容される組成物の任意の他の成分と有害な方法で相互作用するなどの任意の従来型担体媒質が本発明の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本発明の範囲内に企図されている。医薬上許容される担体として機能できる材料の一部の例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩などのバッファー物質、グリシン、ソルビン酸、もしくはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩もしくは電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマ

ー、羊毛脂、例えばラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロースならびにカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびセルロースアセテートなどの誘導体；粉末状トラガント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオ脂および坐剤用ろうなどの賦形剤；落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油などの油；プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質無含有の水；等張食塩液；Captisol（登録商標）などのシクロデキストリンタイプの化合物；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性の適合する潤滑剤が含まれるが、それらに限定されない。さらに、着色剤、解除剤、コーティング剤、甘味料、フレーバー剤および香料剤、保存剤および酸化防止剤もまた、配合者の判断にしたがって、本組成物中に存在し得る。

10

20

30

40

50

【0380】

（化合物および医薬上許容される組成物の使用）

研究用の使用

本発明によると、本発明の化合物は、プロテアーゼ阻害活性を有する化合物を同定するために当技術分野において知られている利用可能な任意のアッセイで分析することができる。例えば、このアッセイは、細胞もしくは非細胞、インビボ（生体内）もしくはインビトロ（生体外）、高もしくは低スループットフォーマットであってよい。

【0381】

所定の典型的な実施形態では、本発明の化合物は、それらがプロテインキナーゼ、より詳細には Aurora を阻害する能力についてアッセイされた。

【0382】

そこで、1つの態様では、特に重要である本発明の化合物には：

- ・ プロテインキナーゼの阻害剤である；
- ・ Aurora キナーゼを阻害する能力を示す；
- ・ Aurora 媒介性疾患もしくは状態に罹患している哺乳動物（例、ヒト）もしくは動物を治療するため、およびそのような疾患／状態の発生を予防もしくは遅延させるために役立つために有用である；
- ・ 有益な治療プロファイル（例えば、安全性、有効性、および安定性）を示す、化合物が含まれる。

【0383】

所定の実施形態では、本発明の化合物は Aurora キナーゼ阻害剤である。所定の実施形態では、本発明の化合物は Aurora - A 阻害剤である。所定の実施形態では、本発明の化合物は、 $100\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $75\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $50\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $25\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $7.5\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $5\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $2.5\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 $1\text{ }\mu\text{M}$ の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 800 nM の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 600 nM の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 500 nM の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 300 nM の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 200 nM の IC_{50} 値を有する。所定の他の実施形態では、本発明の化合物は、 100 nM の IC_{50} 値を有する。

C₅₀ 値を有する。

【0384】

さらにまた別の態様では、Aurora媒介性疾患もしくは状態を治療する、もしくは重症度を緩和するための方法であって、それを必要とする被験者に有効量の化合物、または化合物を含む医薬上許容される組成物を投与する工程を含む方法が提供される。本発明の所定の実施形態では、本化合物もしくは医薬上許容される組成物の「有効量」は、Aurora媒介性疾患もしくは状態を治療する、もしくは重症度を緩和するための有効量である。本化合物および組成物は、本発明の方法によると、Aurora媒介性疾患もしくは状態を治療する、もしくは重症度を緩和するために有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与することができる。必要とされる正確な量は、被験者の種、年齢、および全身状態、感染の重症度、特定物質、投与様式などに依存して、被験者毎に変動するであろう。本発明の化合物は、好ましくは投与の容易さおよび用量の一樣性のために用量単位で調製される。本明細書で使用する表現「用量単位形」は、治療対象の患者にとって適切な物質の物理的に別個の単位を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の総1日量は信頼できる医学的判断の範囲内で担当医師によって決定されることは理解されるであろう。任意の特定の患者もしくは生体のために特に有効な用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；使用される特定化合物の活性；使用される特定組成物；患者の年齢、体重、全身状態、性別および食事；使用される特定化合物の投与時刻、投与経路、および排出速度；治療期間；使用される特定化合物と組み合わせ、もしくは同時に使用される薬物および医学分野において知られている同様の因子を含む様々な因子に左右されるであろう。本明細書で使用する用語「患者」は、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

10

20

【0385】

本発明の医薬上許容される組成物は、治療される感染の重症度に依存して、ヒトおよびその他の動物へ、経口、経直腸、非経口、槽内、腔内、腹腔内、局所的（散剤、軟膏剤、もしくは滴剤によって）、口腔スプレーもしくは鼻内スプレーのように経口腔によって投与できる。所定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療作用を入手するために、1日当たり、もしくは1日1もしくは複数回にわたり、被験者の体重につき約0.01 mg/kg ~ 約50 mg/kg、および好ましくは約1 mg/kg ~ 約25 mg/kgの用量レベルで経口もしくは非経口投与することができる。

30

【0386】

経口投与するための液体製剤には、医薬上許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれるが、それらに限定されない。活性化合物に加えて、液体製剤は、例えば、水もしくはその他の溶媒、可溶化剤、ならびにエチルアルコール、イソプロピルアルコール、カルボン酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの乳化剤などの当技術分野において一般に使用される不活性希釈剤を含有してよい。不活性希釈剤に加えて、経口用組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、フレーバー剤、ならびに着香料などのアジュバントをさらに含むことができる。

40

【0387】

注射用製剤、例えば無菌注射用水性もしくは油性懸濁剤は、適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いて知られている技術によって調製できる。無菌注射用製剤は、さらにまた、例えば1,3-ブタンジオール中の液剤として、非毒性の非経口に適合する希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射液剤、懸濁剤もしくはエマルジョンであってよい。使用できる特に許容できるビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー液、米薬局方および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌の不揮発性油は、従来とおり溶媒もしくは懸濁化剤として使用される。このためには合成モノグリセリドもしくはジグリセリドを含む任意

50

の刺激のない不揮発油を使用できる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製において使用される。

【0388】

注射用製剤は、例えば細菌保持フィルターを通しての濾過によって、または無菌水もしくは他の無菌注射用媒質中に使用前に溶解もしくは分散させることのできる無菌固体組成物の形状にある滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【0389】

本発明の化合物の作用を延長させるためには、皮下もしくは筋肉内注射からの本化合物の吸収を緩徐化させることがしばしば望ましい。これは、難水溶性を備える結晶質もしくは非晶質材料の液体懸濁液の使用によって遂行できる。本発明の化合物の吸収速度は、その分解速度に左右されるがこれは順に結晶のサイズおよび結晶形に左右される可能性がある。または、非経口投与される化合物形の遅延吸収は、本化合物を油性ビヒクル中に溶解もしくは懸濁させることによって遂行される。注射用デポー剤は、ポリラクチド・ポリグリコリドなどの生体分解性ポリマー中で本化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物対ポリマー比および使用される特定ポリマーの性質に依存して、化合物の遊離速度を制御することができる。その他の生体分解性ポリマーの例として、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤もまた、本化合物を身体組織と適合性であるリポソームもしくはマイクロエマルジョン中に取り込むことによって調製される。

10

20

【0390】

経直腸もしくは経腔投与のための組成物は、好ましくは本発明の化合物を周囲温度では固体であるが体温では液体であり、このために直腸もしくは腔内では融解して本活性化化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールもしくは坐剤用ろうなどの適切な非刺激性の賦形剤もしくは担体と混合することによって調製できる。

【0391】

経口投与のための固体製剤には、カプセル剤、錠剤、ピル剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。そのような固体製剤では、本活性化化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性の医薬上許容される賦形剤もしくは担体、および/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは増量剤、b)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保水剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、所定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第3級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、およびi)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤およびピル剤の場合には、製剤は緩衝剤をさらに含んでよい。

30

【0392】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースもしくは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤としてさらにまた使用できる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ピル剤、および顆粒剤の固体製剤は、医薬調剤分野においてよく知られている腸溶コーティングおよびその他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製できる。それらは、乳白剤を任意で含有してよく、さらにそれらは有効成分だけを、または優先的に消化管の所定の部分において、任意で遅延性方法で放出する組成物であってよい。使用できる埋め込み用組成物の例として、ポリマー物質およびろうが挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースもしくは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤としてさらにまた使用できる。

40

50

【0393】

本活性化合物は、さらにまた上述した1つまたは複数の賦形剤とのマイクロカプセル化形にあってよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ピル剤、および顆粒剤の固体制剤は、医薬調剤分野においてよく知られている腸溶コーティング、放出制御コーティングおよびその他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製できる。そのような固体制剤では、本活性化合物は、スクロース、ラクトースもしくはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合することができる。そのような製剤は、通常の実践と同様に、不活性希釈剤以外に追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶セルロースなどの錠剤化用潤滑剤および他の錠剤化助剤をさらに含んでいてよい。カプセル剤、錠剤およびピル剤の場合には、製剤は緩衝剤をさらに含んでいてよい。それらは、乳白剤を任意で含有してよく、さらにそれらは有効成分だけを、または優先的に消化管の所定の部分において、任意で遅延性方法で放出する組成物であってよい。使用できる埋め込み用組成物の例には、ポリマー物質およびろうが含まれる。

10

【0394】

本発明の化合物の局所もしくは経皮投与するための製剤には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤もしくはパッチ剤が含まれる。本活性化合物は、必要に応じて、無菌条件下で医薬上許容される担体および任意の必要な保存剤もしくは緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点鼻剤、および点眼剤もまた、本発明の範囲に含まれることが企図されている。さらに、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供するさらなる長所を有する、経皮パッチの使用を企図している。そのような製剤は、適正な媒質中に本化合物を溶解もしくは分散させることによって作製できる。吸収増強剤を使用すると、さらに皮膚を越える化合物の流入を増加させることができる。この速度は、速度制御膜を提供する工程、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に本化合物を分散させる工程のいずれかによって制御できる。

20

【0395】

概して上述したように、本発明の化合物は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用である。1つの実施形態では、本発明の化合物および組成物はAuroraキナーゼ阻害剤であるので、任意の特定の理論で結び付けようとしなくても、本化合物および組成物は、Auroraキナーゼの活性化が疾患、状態、もしくは障害に関係している場合の疾患、状態、もしくは障害を治療するため、または重症度を緩和するために特に有用である。Auroraキナーゼの活性化が特定の疾患、状態、もしくは障害に関係している場合は、その疾患、状態、もしくは障害は、「Aurora媒介性疾患」もしくは疾患症状と言うこともできる。さらに、また別の態様では、本発明は、Auroraキナーゼの活性化が疾患の状態に関係している場合の疾患、状態、もしくは障害を治療するため、または重症度を緩和するための方法を提供する。

30

【0396】

Auroraキナーゼ阻害剤として本発明において利用される化合物の活性は、インビトロ、インビボもしくは細胞系中で分析できる。インビトロアッセイには、活性化されたAurora A、Bおよび/またはCのリン酸化活性もしくはATPase活性いずれかの阻害を決定するアッセイが含まれる。また別のインビトロアッセイは、本阻害剤がAurora A、Bおよび/またはCに結合する能力を定量する。阻害剤結合は、結合前に阻害剤を放射標識し、阻害剤/Aurora A、Bおよび/またはC複合体を分離させ、結合した放射標識の量を決定することによって測定できる。または、阻害剤結合は、新規阻害剤が知られている放射リガンドに結合したAurora A、Bおよび/またはCと共にインキュベートされる競合実験を実行することによって決定できる。

40

【0397】

本明細書で使用する用語「測定可能に阻害する」は、前記組成物およびAurora A、Bおよび/またはCキナーゼを含むサンプルと、前記組成物の不在下でAurora A、Bおよび/またはCキナーゼを含む同等サンプルとの間のAurora A、Bおよび/またはC活性における測定可能な変化を意味する。

50

【0398】

本明細書で使用する用語「Aurora 媒介性疾患」もしくは「Aurora 媒介性状態」は、Aurora がある役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「Aurora 媒介性疾患」もしくは「Aurora 媒介性状態」もまた、Aurora 阻害剤を用いた治療によって緩和される疾患もしくは状態を意味する。そのような状態には、制限なく、大腸癌、乳癌、胃癌、および卵巣癌が含まれる。本明細書で使用する用語「Aurora 媒介性疾患」は、Aurora が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。そのような状態には、制限なく、大腸癌および乳癌などの癌が含まれる。

【0399】

本発明の化合物および医薬上許容される組成物は併用治療において使用できること、つまり本化合物および医薬上許容される組成物は1つまたは複数の他の所望の治療薬もしくは医療処置と同時に、先行して、または引き続いて投与することもまた理解されるであろう。併用レジメンにおいて使用するための治療（治療薬もしくは処置）の特定の組み合わせは、所望の治療薬および/または処置ならびに達成すべき所望の治療作用の適合性を考慮に入れるであろう。使用される治療は同一障害のための所望の作用を達成できる（例えば、本発明の化合物は同一障害を治療するために使用されるまた別の薬剤と同時に投与できる）こと、またはそれらは相違する作用を達成できること（例えば、任意に有害な作用の制御）もまた理解されるであろう。本明細書で使用するように、特定の疾患、もしくは状態を治療もしくは予防するために通常投与されるさらなる治療薬は、「治療されている疾患、もしくは状態のために適切」として知られている。

【0400】

例えば、その他の治療、化学療法薬もしくは他の抗増殖薬は、増殖性疾患および癌を治療するために本発明の化合物と併用することができる。本発明の抗癌薬と併用して使用できる治療もしくは抗癌薬の例には、手術、放射線療法（少数例を挙げると、放射線、中性子線放射線療法、電子線放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、および全身性放射性同位元素）、内分泌療法、生物学的応答修飾剤（少数例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子）、温熱療法および寒冷療法、有害作用を弱めるための薬剤（例、制吐薬）、ならびにアルキル化薬（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イフォスファミド）、抗代謝薬（メトトレキサート）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン）、紡錘体阻害剤（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、パクリタキセル）、ボドフィロトキシン（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキシソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソウレア（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）、およびホルモン（タモキシフェン、リュープロライド、フルタミド、およびメゲストロール）、Gleevec（商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、およびシクロホスファミドを含むがそれらに限定されない他の承認された化学療法薬が含まれる。最新の抗癌療法についてのより包括的な考察については、その全内容がこれにより参照して本明細書に組み込まれる The Merck Manual, Seventeenth Ed., 1999 を参照されたい。さらに FDA 承認抗癌薬のリストについては国立癌研究所 (NCI) のウェブサイト (www.nci.nih.gov) および食品医薬品局 (FDA) のウェブサイト (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe - 別紙を参照) を参照されたい。

【0401】

本発明の阻害剤を組み合わせることのできるその他の物質の例として、制限されないが、以下が挙げられる：Aricept（登録商標）および Exelon（登録商標）などの Alzheimer 病の治療薬；L-DOPA / カルビドパ、エンタカボン、ropinirole、プラミベキソール、プロモクリプチン、ベルゴリド、トリヘキセフェンジ

10

20

30

40

50

ル、およびアマンタジンなどのParkinson病の治療薬； インターフェロン（例、Avonex（登録商標）およびRebif（登録商標））、Copaxone（登録商標）およびミトキサントロンなどの多発性硬化症（MS）の治療薬； アルブテロールおよびSingulair（登録商標）などの喘息の治療薬； ジブレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドールなどの統合失調症の治療薬； コルチコステロイド剤、TNFブロッカー、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジンなどの抗炎症薬； シクロスポリン、タクロリムス、ラバマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド剤、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジンなどの免疫調節および免疫抑制薬； アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、MAO阻害剤、インターフェロン、鎮痙薬、イオンチャネルブロッカー、リルゾール、および抗Parkinsonian薬などの神経栄養因子； ブロッカー、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸塩剤、カルシウムチャネルブロッカー、およびスタチン類などの心血管疾患治療薬； コルチコステロイド剤、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス薬などの肝疾患治療薬； コルチコステロイド剤、抗白血病薬、および成長因子などの血液疾患治療薬； ならびにガンマグロブリンなどの免疫不全症疾患の治療薬が含まれる。

10

20

30

40

50

【0402】

本発明の組成物中に存在する追加の治療薬の量は、単独活性剤としてその治療薬を含む組成物で通常は投与されるであろう量を超えないであろう。好ましくは、本明細書に開示した組成物中に存在する追加の治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその物質を含む組成物で通常は投与されるであろう量の約50%～100%の範囲に及ぶであろう。

【0403】

本発明の化合物もしくはそれらの医薬上許容される組成物は、プロテアーゼ、人工弁、血管グラフト、ステントおよびカテーテルなどの植え込み型医療器具をコーティングするための組成物中に組み込むこともまたできる。さらに、本発明は、また別の態様では、上記および本明細書のクラスおよびサブクラスで概して記載した本発明の化合物を含む植え込み型器具をコーティングするための組成物、ならびに前記植え込み型器具をコーティングするために適合する担体をさらに含んでいる。さらにまた別の態様では、本発明は、上記および本明細書のクラスおよびサブクラスで概して記載した本発明の化合物を含む組成物、ならびに前記植え込み型器具をコーティングするために適合する担体でコーティングされた植え込み型器具をさらに含んでいる。

【0404】

例えば、血管ステントは、再狭窄（傷害後の血管壁の再狭小化）を克服するために使用されている。しかし、ステントもしくはその他の植え込み型器具を使用する患者には、血塊形成もしくは血小板活性化の危険性が伴う。これらの望ましくない作用は、キナーゼ阻害剤を含む医薬上許容される組成物で器具を事前にコーティングすることによって予防もしくは回避することができる。適切なコーティングおよびコーティングされた植え込み型器具の一般的調製については、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびそれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、任意で、組成物に徐放性の特性を付与するために、フルオロシリコン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの適切なトップコートによってさらに被覆することができる。

【0405】

本発明のまた別の態様は、生物学的サンプルもしくは患者においてAurora A、Bおよび/またはC活性を阻害する方法であって、式Iの化合物もしくは前記化合物を含む組成物を患者に投与する工程、または前記生物学的サンプルと接触させる工程を含む方法に関する。本明細書で使用する用語「生物学的サンプル」には、制限なく、細胞培養もしくはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料もしくはその抽出物；および血液、唾

液、尿、便、精子、涙、またはその他の体液もしくはその抽出物が含まれる。

【0406】

生物学的サンプル中の Aurora A、B および / または C キナーゼ活性の阻害は、当業者に知られている様々な目的のために有用である。そのような目的の例には、輸血、臓器移植、生物学的標本の保存、および生物学的アッセイが含まれるが、それらに限定されない。

【0407】

(治療用キット)

他の実施形態では、本発明は、本発明による方法を便宜的かつ効果的に実施するためにキットに関する。一般に、医薬用パックもしくはキットは、本発明の医薬組成物の1つまたは複数の成分が充填された1つまたは複数の容器を含んでいる。そのようなキットは、錠剤もしくはカプセル剤などの固体経口製剤を送達するために特に適合している。そのようなキットは、好ましくは、多数の単位用量を含んでおり、さらにそれらの企図される使用に合わせた用法を記載したカードをさらに含むことができる。所望であれば、例えば、数、文字、もしくは他のマーキングの形状で記憶補助を提供できる、または用量を投与できる治療スケジュールに日付を指定する書込用カレンダーを用意できる。または、製剤が毎日摂取されるキットを提供するために、プラセボ製剤、もしくはカルシウム含有栄養補助食品を本医薬組成物の製剤と類似の、もしくは相違する形状のいずれかで、含めることができる。そのような容器には、医薬製剤の製造、使用もしくは販売を規制する政府機関によって規定された形態にある、ヒトに投与するための製造、使用もしくは販売についての規制機関による承認を反映している注意書を任意で関連付けることができる。

10

20

【0408】

(同等物)

以下の代表的な実施例は、本発明を例示するために役立つことを意図しており、決して本発明の範囲を制限することを意図するものではなく、そのように見なしてはならない。実際に、本発明の様々な修飾およびそれらの多数のまた別の実施形態は、本明細書に示して記載した実施形態に加えて、以下に示す実施例ならびに本明細書に言及した科学文献および特許文献を含む本文書の全内容から当業者には明白になるであろう。さらに、本明細書に言及した参考文献の内容は、最新技術を例示するために役立つように参照して本明細書に組み込まれることもまた理解されたい。

30

【0409】

以下の実施例は、その様々な実施形態およびそれらの同等物において本発明の実践に適合させることのできる重要なさらなる情報、例証および指針を含有している。

【0410】

(例証)

本発明の化合物およびそれらの調製は、それによってこれらの化合物が調製もしくは使用されるプロセスの一部を例示する実施例によってより深く理解できる。しかし、これらの実施例は本発明を限定しないことは認識されるであろう。現在知られている、もしくは今後開発される本発明の変形は、本明細書に記載され、以下で要求されるように本発明の範囲内に含まれると見なされる。

40

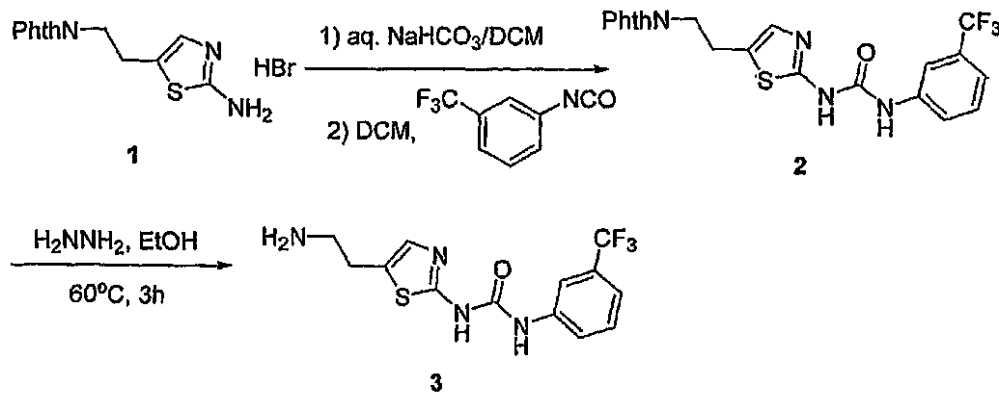
【実施例】

【0411】

(実施例1)

【0412】

【化 2 4 1】



10

化合物 2 : 250 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液および 150 mL の水中の 1 (15.5 g、44.0 mmol、Eriks, J. C. et al., J. Med. Chem., 1992, 3239.) の混合液をジクロロメタンで 3 回抽出した。結合有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残留物をジクロロメタン (500 mL) 中に溶解させ、3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (6.1 mL、44.3 mmol) で注意深く処理した。室温で 3 時間後、さらに 0.50 mL のイソシアネートを加えた。5 時間後、生じた白色沈降物を濾過して取り除き、ジクロロメタンで洗浄すると 2 が得られた。ES (+) MS $m/e = 461$ ($M + 1$)。

20

【0 4 1 3】

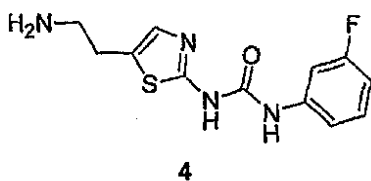
化合物 3 : 先行工程で得られた固体 (2) をエタノール中に取り出し、ヒドラジン (8.5 mL) で処理した。混合液は 60 で 5 時間加熱した。周囲温度へ冷却した後、混合液を濾過して濃縮すると 12.4 g (2 工程について 61%) の白色固体 3 が産生した。ES (+) MS $m/e = 331$ ($M + 1$)。

【0 4 1 4】

(実施例 2)

【0 4 1 5】

【化 2 4 2】



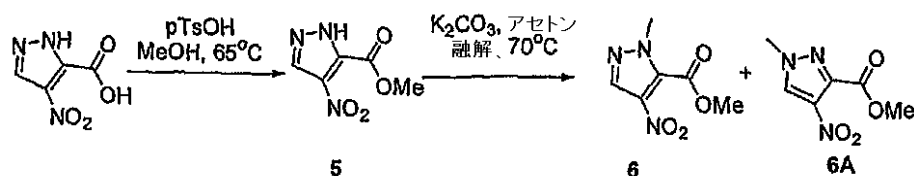
化合物 4 : この化合物は、2 の調製における第 1 工程における 3 - トリフルオロメチルフェニルイソシアネートの代わりに 3 - フロロフェニルイソシアネートを使用した以外は、2 および 3 の合成に関する方法によって作製した。

【0 4 1 6】

(実施例 3)

【0 4 1 7】

【化 2 4 3 - 1】



50

化合物 5 : p - トルエンスルホン酸一水化物 (0 . 3 g 、 1 . 6 m m o l) を 6 0 m L のメタノール中の 4 - ニトロ - 3 - ピラゾールカルボン酸 (5 . 0 g 、 3 1 . 8 m m o l) の溶液に加えた。反応混合液を加熱し、65 で一晩攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した (× 3) 。結合有機相を食塩液で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で濃縮して白色固体として 5 (4 . 7 9 g 、 8 8 %) が得られた。

【 0 4 1 8 】

【 化 2 4 3 - 2 】

¹H NMR (d6-DMSO) δ 3.85 (s, 3H) 8.81 (s, 1H); ES (+) MS m/e = 172 (M+1).

10

化合物 6 および 6 A : 6 0 m L のアセトン中に 5 (3 . 1 g 、 1 8 . 1 m m o l) および炭酸カリウム (5 . 0 g 、 3 6 . 2 m m o l) を含有する混合液にヨウ化メチル (2 . 2 m L 、 3 6 . 2 m m o l) を加えた。生じた溶液を加熱し、70 で2時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した後、水を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した (× 3) 。結合有機相を食塩液で洗浄し、乾燥させ (M g S O ₄) 、そして減圧下で濃縮した。粗残留物は溶離液としてヘキサン中の 2 0 % 酢酸エチルを用いてシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると、白色固体として 6 (1 . 1 g 、 3 3 %) が得られた。

【 0 4 1 9 】

【 化 2 4 4 - 1 】

20

¹H NMR (d6-DMSO) δ 3.96 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 8.36 (s, 1H); ES (+) MS m/e = 186 (M+1)

およびヘキサン中の 3 0 % 酢酸エチルを用いると白色固体として 6 A (2 . 2 g 、 6 6 %) が得られた。

【 0 4 2 0 】

【 化 2 4 4 - 2 】

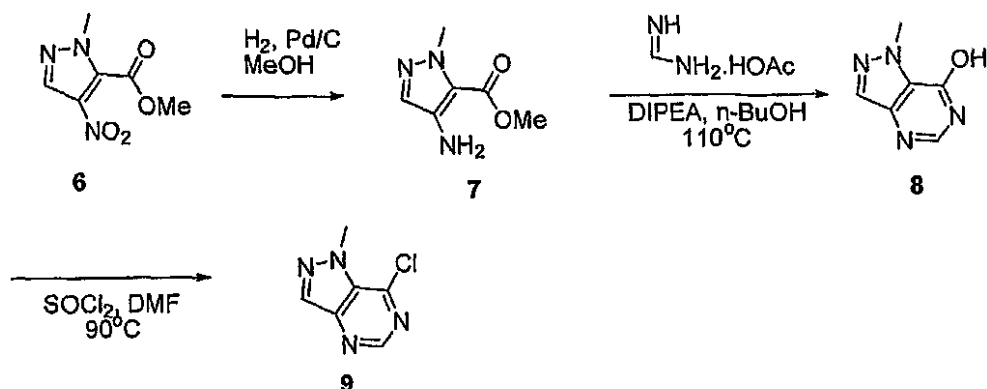
¹H NMR (d-CDCl₃) δ 3.98 (s, 3H) 4.00 (s, 3H) 8.13 (s, 1H); ES (+) MS m/e = 186 (M+1).

30

(実 施 例 4)

【 0 4 2 1 】

【 化 2 4 5 】



40

化合物 7 : 1 0 重量 % の P d / C (0 . 1 5 g 、 0 . 1 4 m m o l) を 1 0 m L のメタノール中に 6 (0 . 2 6 g 、 1 . 4 m m o l) を含有する溶液を加えた。この混合液を周囲温度の水素雰囲気下で攪拌した。3時間後、反応混合液はセライトプラグに通して濾過した。生じた濾液を減圧下で濃縮させると 7 (0 . 2 0 g 、 9 1 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 1 5 6 (M + 1) 。

50

【0422】

化合物 8 : 5 mL の H u n i g 塩基および 5 mL の n - ブタノール中の 7 (0 . 9 2 g 、 5 . 9 m m o l) の溶液に酢酸ホルムアミジン (0 . 6 8 g 、 6 . 5 m m o l) を加えた。反応混合液を加熱し、110 で 1 時間にわたり攪拌した。室温に冷却した後、白色沈降物を濾過によって収集し、ジエチルエーテルで洗浄した。生じた白色沈降物を減圧下で乾燥させると 8 (0 . 8 3 g 、 9 4 %) が得られた。

【0423】

【化246】

 $^1\text{H NMR (d6-DMSO)} \delta 4.33 (\text{s}, 3\text{H}) 8.50 (\text{s}, 1\text{H})$

10

 $8.80 (\text{s}, 1\text{H}); \text{ES (+) MS } m/e = 151 (\text{M}+1).$

化合物 9 : 10 mL の塩化チオニル中の 8 (0 . 8 3 5 g 、 5 . 5 m m o l) の溶液に 0 . 5 mL の D M F を加えた。生じた混合液を窒素下で 1 時間にわたり 90 へ加熱した。室温へ冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。生じた残留物に水を加え、この混合液をジクロロメタンで抽出した (× 3) 。結合有機相を乾燥させ (M g S O ₄) 、減圧下で濃縮させると 9 (0 . 9 4 g 、 100 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 169 (M + 1) 。

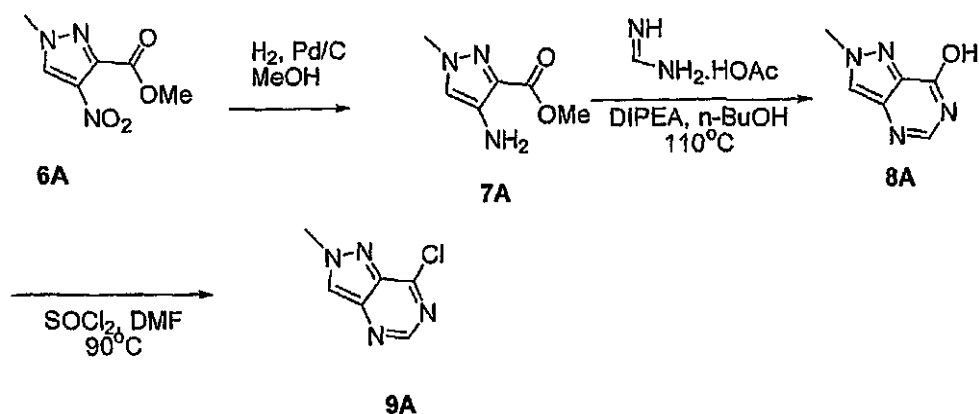
【0424】

(実施例 5)

【0425】

20

【化247】



30

化合物 7 A : この化合物は、6 の代わりに 6 A を使用した以外は 7 の合成に関する方法によって作製した。E S (+) M S m / e = 156 (M + 1) 。

【0426】

化合物 8 A : この化合物は、7 の代わりに 7 A を使用した以外は 8 の合成に関する方法によって作製した。E S (+) M S m / e = 151 (M + 1) 。

【0427】

化合物 9 A : この化合物は、8 の代わりに 8 A を使用した以外は 9 の合成に関する方法によって作製した。E S (+) M S m / e = 169 (M + 1) 。

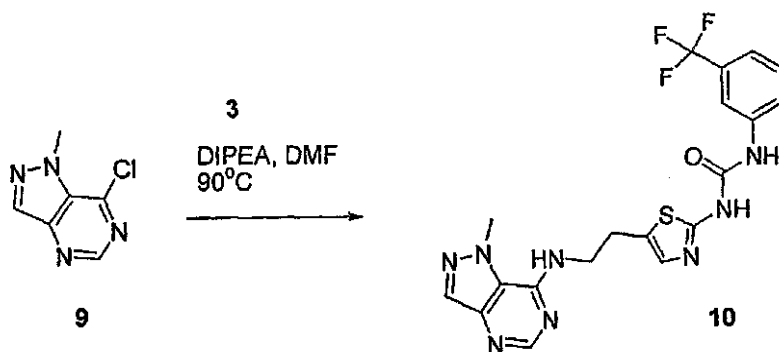
40

【0428】

(実施例 6)

【0429】

【化 2 4 8】



10

化合物 10 : 3 mL の DMF 中の 3 (0 . 33 g、1 . 0 mmol) および H u n i g 塩基 (0 . 52 mL、3 . 0 mmol) の溶液に 9 (0 . 169 g、1 . 0 mmol) を加えた。生じた混合液を加熱し、90 で 1 時間にわたり攪拌した。反応液を室温へ冷却した後、水を加え、この混合液を酢酸エチルで抽出した (× 3)。結合有機相を食塩液で洗浄し、乾燥させ (M g S O₄)、そして減圧下で濃縮した。粗残留物は分取的 R P - H P L C によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると b i s T F A 塩として 10 (59 mg、9 %) が得られた。

20

【 0 4 3 0】

【化 2 4 9】

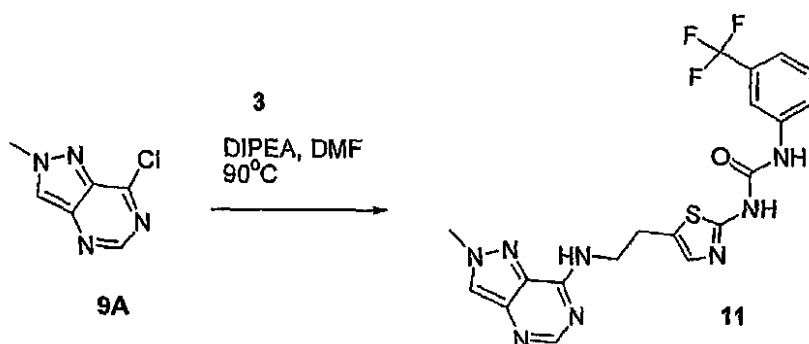
¹H NMR (d6-DMSO) δ 3.10 – 3.13 (m, 2H) 3.90 – 3.92 (m, 2H) 4.33 (s, 3H) 7.19 (s, 1H) 7.36 (m, 1H) 7.51 – 7.55 (m, 1H) 7.62 – 7.64 (m, 1H) 8.01 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 9.02 (bs, 1H) 9.57 (s, 1H); ES (+) MS m/e = 463 (M+1).

(実施例 7)

【 0 4 3 1】

30

【化 2 5 0】



40

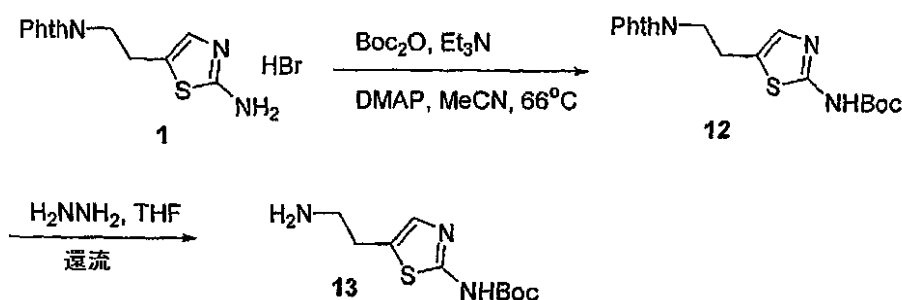
化合物 11 : この化合物は、9 の代わりに 9 A を使用した以外は 10 の合成に関する方法によって作製した。E S (+) M S m / e = 463 (M + 1)。

【 0 4 3 2】

(実施例 8)

【 0 4 3 3】

【化 2 5 1】



10

化合物 12 : 1 (60 g、170 mmol) を 190 mL のアセトニトリル中でスラリー化した。DMAP (0.05 等量、1 g) および Et_3N (1.1 等量、26 mL) を加えると反応液が黄変し、より多くの沈降物が形成され、反応温度は 31 ℃ へ上昇した。 Boc_2O (1.2 等量、44 g) を加え、反応液を加熱して 66 ℃ で還流させた。温度が上昇するにつれて、粘性反応混合液はより攪拌しやすくなった。45 分後に黄色が消失し、反応は TLC (50 / 50 EtOAc / ヘキサン) によって実施した。反応液を 0 ℃ へ冷却し、固体を濾過によって収集し、低温 ACN で洗浄した。固体は次に水でスラリー化し、濾過によって収集した。真空中での乾燥により 55 g の白色固体が得られた (収率 86 %)。

20

【 0 4 3 4 】

化合物 13 : 12 (40 g、107 mmol) を 500 mL の THF 中でスラリー化し、還流させるために加熱すると、ほぼ全部のフタルイミドが溶解した。無水ヒドラジン (2 等量、6.7 mL) を加え、反応液を 2 時間にわたり攪拌すると、その時点で TLC (50 / 50 EtOAc / ヘキサン中) は反応が約 75 % 完了していることを証明した。1 当量のヒドラジンを加え、さらに 1 時間還流させた後、TLC によって反応は完了した。反応液を 40 ℃ へ冷却し、白色沈降物を濾過して取り除き、200 mL の THF で洗浄した。濾液をインバキュオで約 200 mL へ濃縮すると、その時点で小さな白色固体が形成した。この混合液を 200 mL のヘキサンで希釈すると、乳白色の溶液が得られたので、一晩放置した。固体を濾過によって取り除き (4 g の 1 : 1 生成物 : フタル酸ヒドラジド)、濾液をインバキュオで濃縮すると 23 g の白色固体が得られた (収率 88 %)。

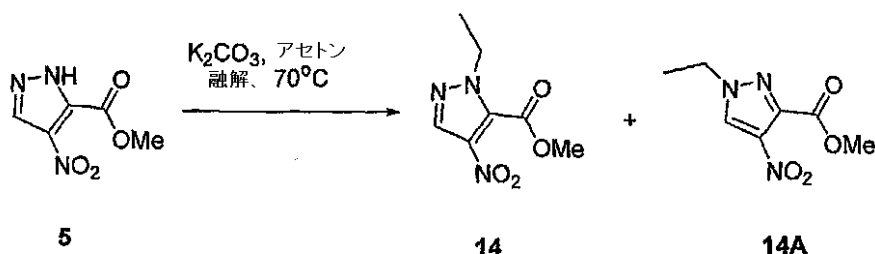
30

【 0 4 3 5 】

(実施例 9)

【 0 4 3 6 】

【化 2 5 2】



40

化合物 14 および 14A : 100 mL のアセトン中に 5 (1.9 g、11.1 mmol) および炭酸カリウム (3.07 g、22.2 mmol) を含有する混合液にヨードエタン (3.46 g、22.2 mmol) を加えた。反応液を加熱し、70 ℃ で 2 時間にわたり攪拌した。室温へ冷却した後、混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (× 2)。結合有機相を食塩液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。生じた残留物はヘキサン中の 20 % 酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、14 (0.65 g、29 %) が得られた。

【 0 4 3 7 】

50

【化 2 5 3 - 1】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1.37 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) 3.97 (s, 3H) 4.28 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz) 8.39 (s, 1H); ES (+) MS $m/e = 200$ (M+1)

およびヘキサン中の 30% 酢酸エチルを用いると 14A (1.3 g、58%) が得られた。

【0438】

【化 2 5 3 - 2】

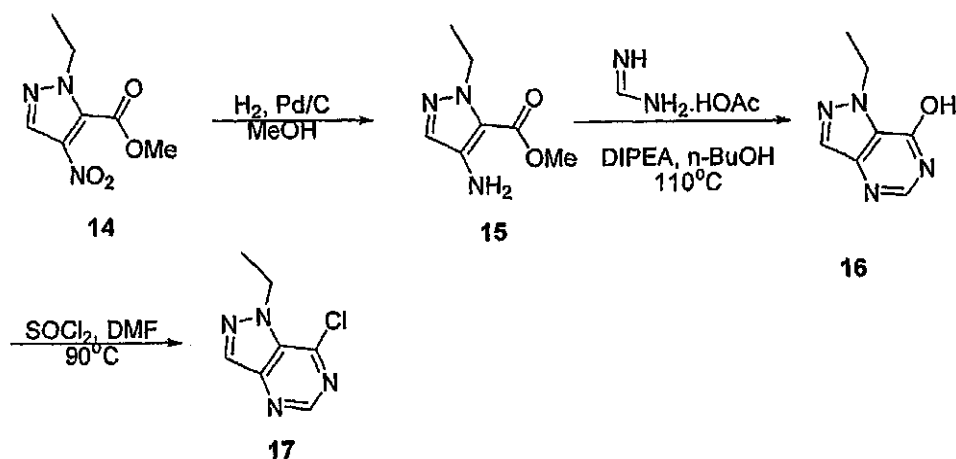
$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1.40 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz) 3.87 (s, 3H) 4.22 (q, 2H, $J = 7.3$ Hz) 9.00 (s, 1H); ES (+) MS $m/e = 200$ (M+1)

10

(実施例 10)

【0439】

【化 2 5 4】



20

化合物 15 : 10 重量%の Pd/C (0.35 g、0.33 mmol) を 30 mL のメタノール中に 14 (0.65 g、3.3 mmol) を含有する溶液を加えた。バルーンによって水素雰囲気圧を導入した。3 時間攪拌した後、反応混合液はセライトプラグに通して濾過した。生じた濾液を減圧下で濃縮させると 15 (0.55 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 170$ (M+1)。

30

【0440】

化合物 16 : 5 mL の Hunig 塩基および 5 mL の n-ブタノール中の 15 (0.55 g、3.3 mmol) の溶液に酢酸ホルムアミジン (0.37 g、3.6 mmol) を加えた。反応混合液を加熱し、110 で 1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を冷却した後、食塩液を加え、酢酸エチルで抽出した (×3)。結合有機相は MgSO_4 を用いて乾燥させ、濾過し、濃縮すると 16 (0.51 g、97%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 165$ (M+1)。

40

【0441】

化合物 17 : 6 mL の塩化チオニル中に 16 (0.51 g、3.1 mmol) を含有する溶液に 0.2 mL の DMF を加えた。反応混合液は 90 へ 1 時間にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した後、溶媒を減圧下で除去した。生じた残留物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した (×3)。結合有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮させると 17 (0.57 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 183$ (M+1)。

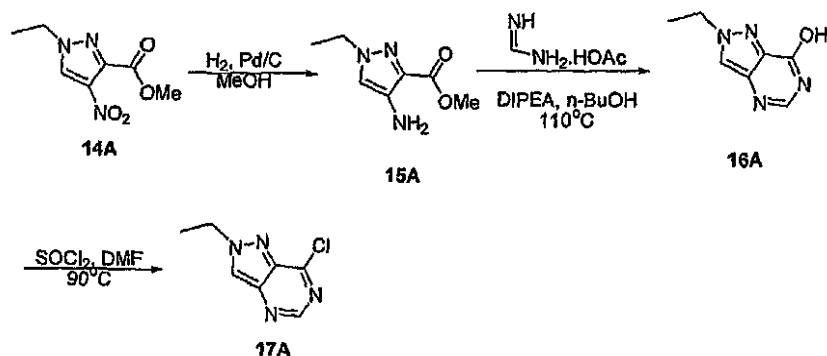
【0442】

(実施例 11)

【0443】

50

【化 2 5 5】



10

化合物 15A：この化合物は、14の代わりに14Aを使用した以外は15の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 170 (M+1)$ 。

【0444】

化合物 16A：この化合物は、15の代わりに15Aを使用した以外は16の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 165 (M+1)$ 。

【0445】

化合物 17A：この化合物は、16の代わりに16Aを使用した以外は17の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 183 (M+1)$ 。

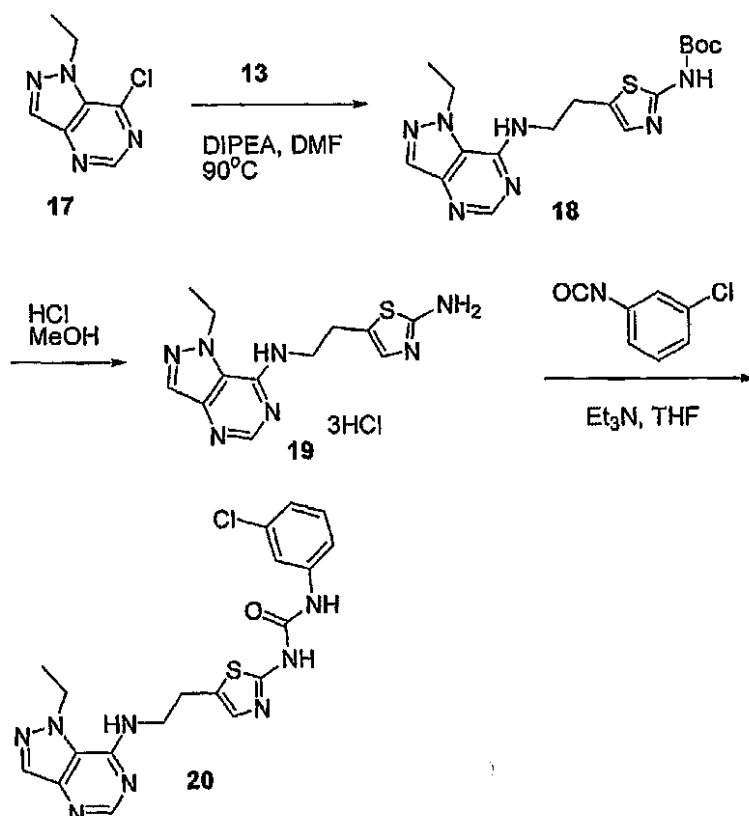
20

【0446】

(実施例 12)

【0447】

【化 2 5 6】



30

40

化合物 18：3 mL の DMF 中の 13 (0.75 g、3.1 mmol) および Hünig 塩基 (1.6 mL、9.3 mmol) の溶液に 17 (0.57 g、3.1 mmol) を加えた。生じた混合液を加熱し、90 で 1 時間にわたり攪拌した。室温へ冷却した後、混合液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した (×3)。結合有機相を食塩液で洗浄し、乾

50

燥させ (MgSO_4)、そして減圧下で濃縮した。生じた残留物はDCM中の10% MeOHを用いるシリカゲルクロマトグラフィによって精製すると、18 (0.726 g、60%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 390$ ($M+1$)。

【0448】

化合物19: 1 mLのMeOH中の18 (0.73 g、1.9 mmol) の溶液にジオキサン中の4.0 M HClを5 mL加えた。反応混合液を1時間攪拌し、次に減圧下で濃縮すると19 (0.74 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 290$ ($M+1$)。

【0449】

化合物20: 3 mLのTHF中に19 (80 mg、0.21 mmol) およびトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) を含有する溶液に3-クロロフェニルイソシアネート (64 mg、0.42 mmol) を加えた。反応混合液を30分間攪拌し、濃縮し、分取的RP-HPLCによって精製すると20が得られた。

10

【0450】

【化257】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ

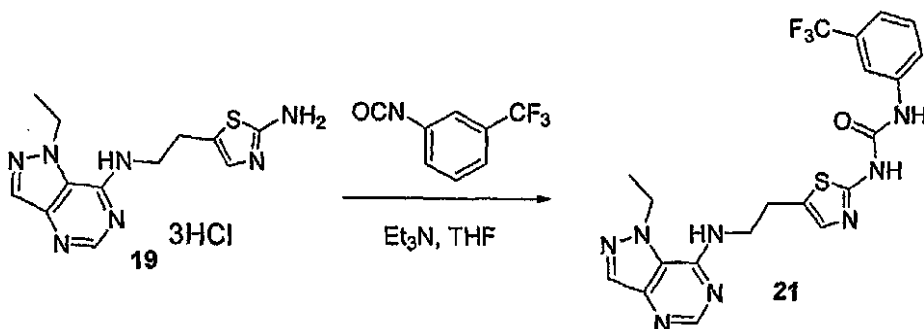
1.32 – 1.36 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz) 3.12 – 3.15 (m, 2H) 3.92 – 3.93 (m, 2H) 4.67 – 4.72 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz) 7.06 (bs, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.30 – 7.32 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.91 (bs, 1H) 9.37 (s, 1H); ES (+) MS $m/e = 443$ ($M+1$).

20

(実施例13)

【0451】

【化258】



30

化合物21: 3 mLのTHF中に19 (0.21 mmol、80 mg) およびトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol) を含有する溶液に3-トリフルオロフェニルイソシアネート (77 mg、0.42 mmol) を加えた。反応混合液を30分間攪拌し、濃縮し、分取的RP-HPLCによって精製すると21が得られた。

【0452】

【化259】

40

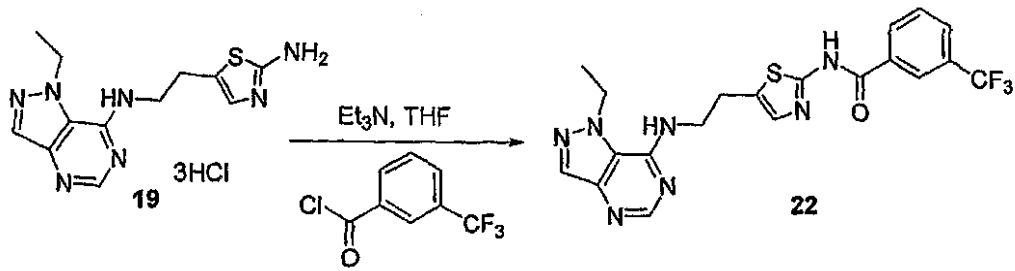
$^1\text{H NMR}$ (d_6 -

DMSO) δ 1.32 – 1.35 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz) 3.12 – 3.15 (m, 2H) 3.92 – 3.93 (m, 2H) 4.67 – 4.72 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz) 7.16 (bs, 1H) 7.34 – 7.36 (m, 1H) 7.50 – 7.52 (m, 1H) 7.61 – 7.63 (m, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.91 (bs, 1H) 9.55 (s, 1H); ES (+) MS $m/e = 477$ ($M+1$).

(実施例14)

【0453】

【化 2 6 0】



10

化合物 22 : 3 mL の THF 中の 19 (0 . 072 g、0 . 18 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 13 mmol、0 . 9 mmol) を含有する混合液に 3 - (トリフルオロメチル) - 塩化ベンゾイル (0 . 038 g、0 . 18 mmol) を加えた。30 分間攪拌した後、反応をメタノールでクエンチし、減圧下で濃縮すると油性残留物が産生した。粗生成物を分取的 RP - HPLC によって精製すると、22 が得られた。ES (+) MS $m/e = 462$ ($M + 1$)。

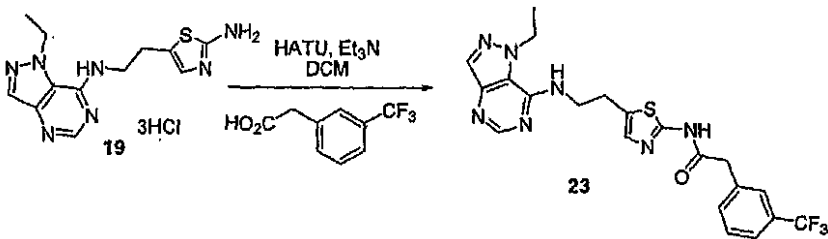
【 0 4 5 4】

(実施例 15)

【 0 4 5 5】

【化 2 6 1】

20



化合物 23 : HATU (0 . 085 g、0 . 22 mmol) は 3 mL の DCM 中にトリフルオロ - m - トイル酢酸 (0 . 046 g、0 . 22 mmol)、19 (0 . 089 g、0 . 22 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 16 mL、1 . 1 mmol) を含有する溶液に加えた。この反応混合液を 30 分間攪拌し、メタノールでクエンチした。反応混合液を次に減圧下で濃縮すると油性残留物が産生した。粗生成物を分取的 RP - HPLC によって精製すると、23 が得られた。ES (+) MS $m/e = 476$ ($M + 1$)。

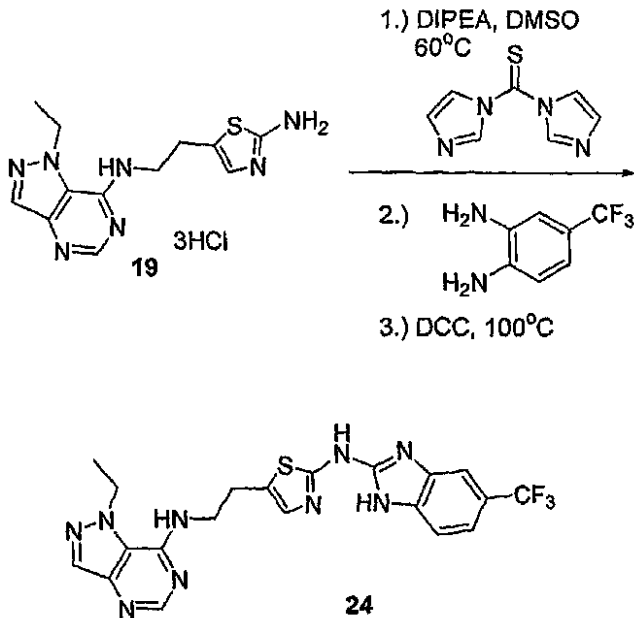
30

【 0 4 5 6】

(実施例 16)

【 0 4 5 7】

【化 2 6 2】



10

化合物 24 : 1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール (0.054 g、0.3 mmol) は 3 mL の DMSO 中に 19 (0.12 g、0.3 mmol) および Hunig 塩基 (0.2 mL、1.2 mmol) を含有する溶液に加えた。この反応混合液を 60 で加熱した。30 分後、4-(トリフルオロメチル)-o-フェニレンジアミン (0.053 g、0.3 mmol) を加えた。反応混合液を攪拌し続け、60 で一晩加熱した。DCC (0.062 g、0.33 mmol) を加え、反応液を 100 に加熱した。1 時間後、反応混合液を室温へ冷却した。水を加え、不均質溶液を 15 分間にわたり攪拌した。濃褐色沈降物を収集し、分取的 RP-HPLC によって精製すると、24 が得られた。ES (+) MS $m/e = 474 (M+1)$ 。

20

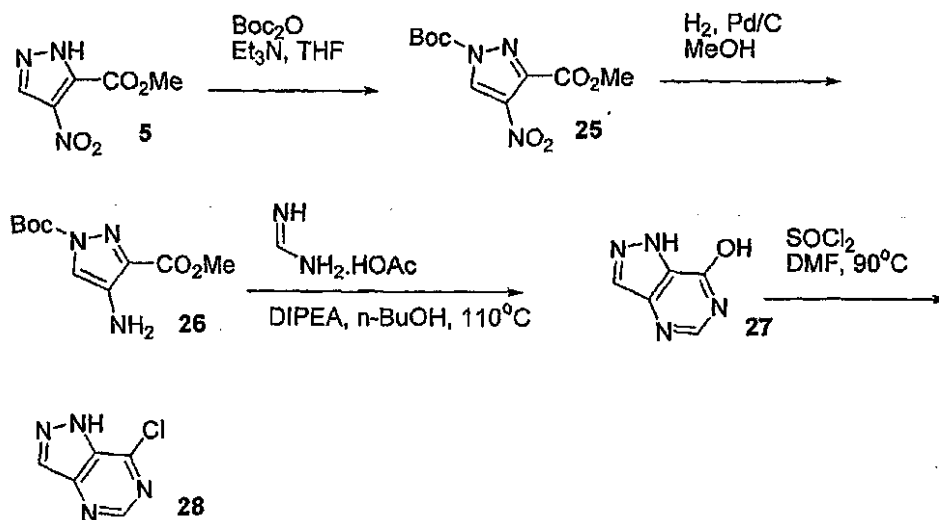
【0458】

(実施例 17)

【0459】

30

【化 2 6 3】



40

化合物 25 : Boc_2O (12.75 g、58.4 mmol) は、THF (200 mL) 中に 5 (10.0 g、58.4 mmol) および Et_3N (8.1 mL、58.4 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌し、次に水で希釈した。水相は酢酸エチルで抽出した。結合有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮させる

50

と 25 (14.7 g、93%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 272 (M+1)$ 。

【0460】

化合物 26 : 10 重量%の Pd/C (2.88 g、2.7 mmol) を MeOH 中に 25 (14.7 g、54.2 mmol) を含有する溶液を加えた。反応混合液を加熱し、1 気圧の H_2 圧下で 4 時間にわたり攪拌した。混合液を次にセライトプラグに通して濾過し、濃縮させると 26 (11.1 g、85%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 242 (M+1)$ 。

【0461】

化合物 27 : Hunig 塩基 (40 mL) および n-BuOH (40 mL) 中の 26 (8.85 g、36.7 mmol) の溶液に酢酸ホルムアミジン (40.3 mmol、4.2 g) を加えた。攪拌溶液は 110 °C で 1 時間加熱した。周囲温度へ冷却した後、生じた固体を収集し、ジクロロメタンで洗浄し、減圧下で乾燥させると、27 (4.46 g、89%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 137$ 。

10

【0462】

化合物 28 : 塩化チオニル (21 mL) 中に 27 (1.0 g、7.3 mmol) を含有する溶液に DMF (1.05 mL) を加えた。この攪拌溶液を 1 時間にわたり 90 °C へ加熱した。均質な反応混合液を室温へ冷却した。揮発性物質を除去するために濃縮し、この反応混合液を EtOAc、次に水で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過して濃縮させると 28 (0.73 g、64%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 155$ 。

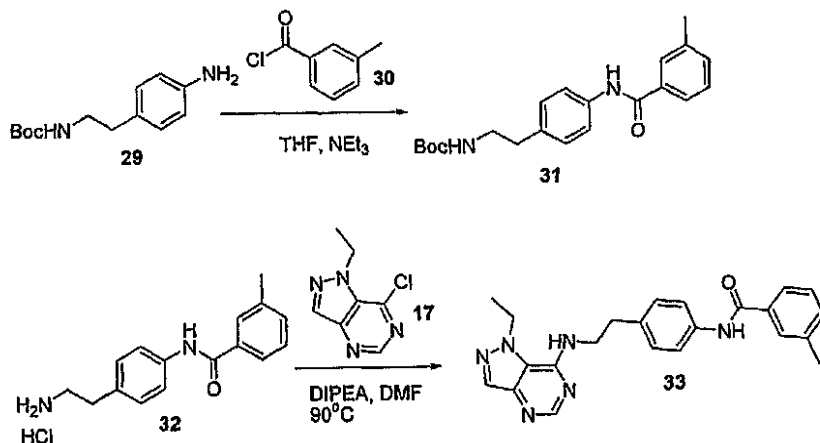
20

【0463】

(実施例 18)

【0464】

【化 264】



30

化合物 31 : 0 °C の窒素下で THF (10.0 mL) 中の 29 (1.0 mmol) および NEt_3 (2.0 mmol) の溶液に 30 (1.0 mmol) を滴下した。反応が完了したときに、酢酸エチルで希釈した。1.0 M HCl、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液および食塩液で洗浄した。 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製すると 31 が得られた。

40

【0465】

化合物 32 : ジオキサン中の 4.0 M HCl 中の 31 (0.5 mmol) の混合液を攪拌した。完了した後、混合液を濃縮し、残留物を高真空下で乾燥させると 32 が得られた。

【0466】

化合物 33 : 10 mL の DMF 中に 32 (1.0 mmol)、Hunig 塩基 (2.0 mmol) を含有する溶液に 17 (1.0 mmol) を加えた。この攪拌溶液を 1 時間にわたり 90 °C へ加熱した。反応混合液を室温へ冷却し、水で希釈した。水相を酢酸エチル

50

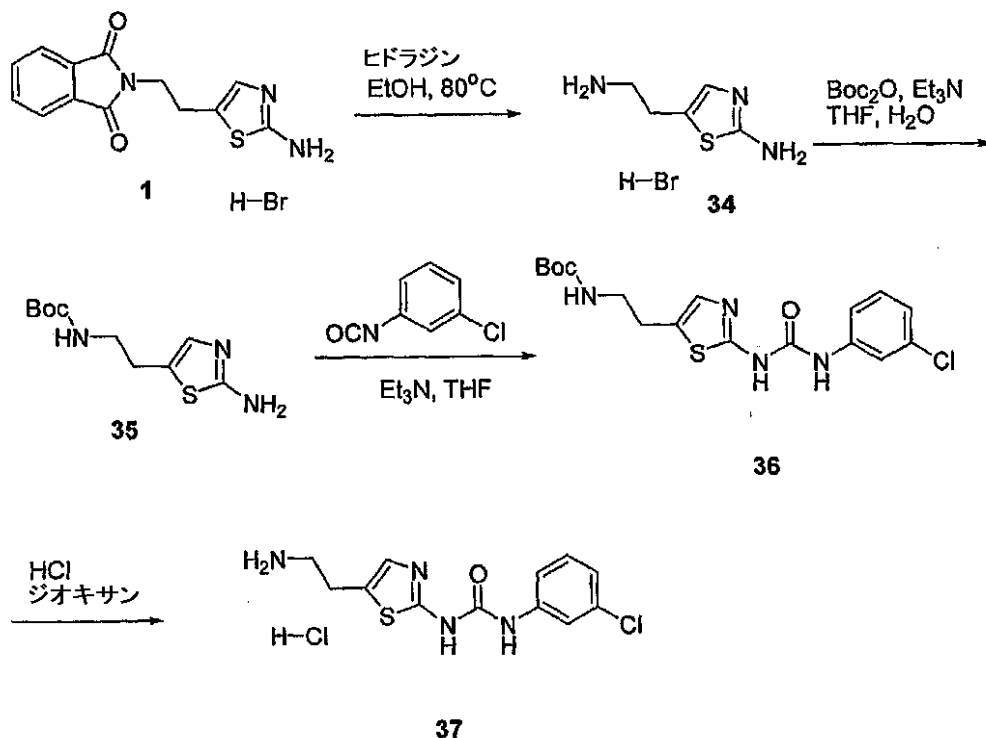
で抽出した (×3)。有機相を結合し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮すると粗残留物が得られた。分取的 RP-HPLC を用いて精製すると 33 が得られた。

【0467】

(実施例 19)

【0468】

【化265】



10

20

30

40

50

化合物 34 : ヒドラジーン水化物 (8.4 mL、173.6 mmol) は、THF (150 mL) および EtOH (150 mL) 中の 1 (15.37 g、43.4 mmol、Eriks, J. C. et al., J. Med. Chem., 1992, 3239.) の不均質溶液に加えた。反応混合液を攪拌し、80℃へ5時間にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却し、濾過した。生じた白色固体はメタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮させると白色固体として 34 (9.72 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 144$ (M + 1)。

【0469】

化合物 35 : Boc_2O (10.4 g、47.7 mmol) を Et_3N (12.1 mL、86.7 mmol)、THF (220 mL) および H_2O (20 mL) 中の 34 (9.72 g、43.4 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を1時間攪拌し、次に水/EtOAc (1:1、600 mL) を用いて希釈した。相を分離し、水相を EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。結合有機相を乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮させると 35 (10.55 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 244$ (M + 1)。

【0470】

化合物 36 : 35 (10.55 g、43.3 mmol)、 Et_3N (12.7 mL、91.0 mmol)、および THF (220 mL) の溶液に 3-クロロフェニルイソシアネート (5.2 mL、43.3 mmol) を加えた。反応混合液を3時間攪拌し、減圧下で濃縮させた。生じた固体を 1:1 DCM:ヘキサンで粉砕すると白色固体として 36 (16 g、93%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 397$ (M + 1)。

【0471】

化合物 37 : HCl (50 mL、ジオキサン中で 4 M) を MeOH (200 mL) 中の 36 (16 g、40.3 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を1時間攪拌すると白色

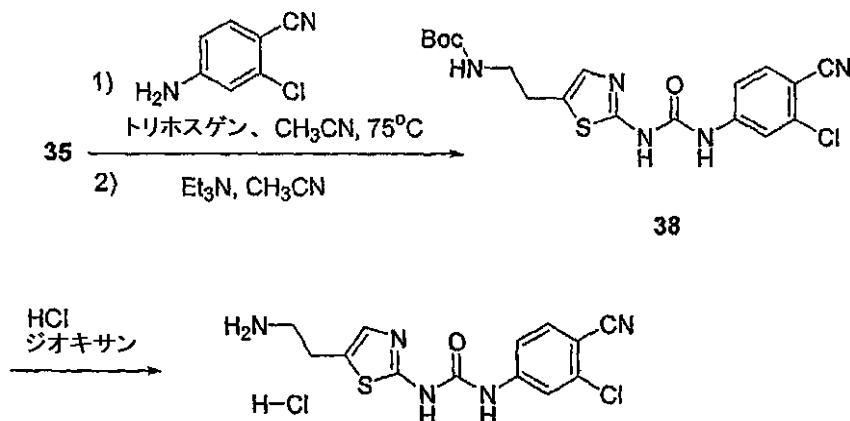
固体として 37 (13.43 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 297$ ($M + 1$)。

【0472】

(実施例 20)

【0473】

【化266】



10

20

化合物 38 : CH_3CN (10 mL) 中の 4 - アミノ - 2 - クロロベンゾニトリル (0.62 g、4.1 mmol) の溶液にトリホスゲン (0.48 g、1.61 mmol) を加えた。反応混合液を 75 $^\circ\text{C}$ へ 1 時間 30 分にわたり加熱し、次に室温へ緩徐に冷却した。35 (0.99 g、4.1 mmol)、 Et_3N (2.2 mL、16.3 mmol) および CH_3CN (10 mL) を含有する溶液を加え、15 分間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、 EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、 DCM 中の 20% MeOH を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 6 (0.43 g、30%) が得られた。

【0474】

30

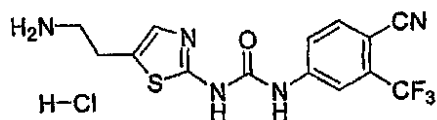
化合物 39 : HCl (2 mL、ジオキサン中で 4 M) を MeOH (5 mL) 中の 38 (0.43 g、1.0 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を 1 時間攪拌すると白色固体として 39 (0.37 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 322$ ($M + 1$)。

【0475】

(実施例 21)

【0476】

【化267】



40

化合物 39A : この化合物は、4 - アミノ - 2 - クロロベンゾニトリルの代わりに 4 - アミノ - 2 - トリフルオロメチルベンゾニトリルを使用した以外は 38 および 39 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 356$ ($M + 1$)。

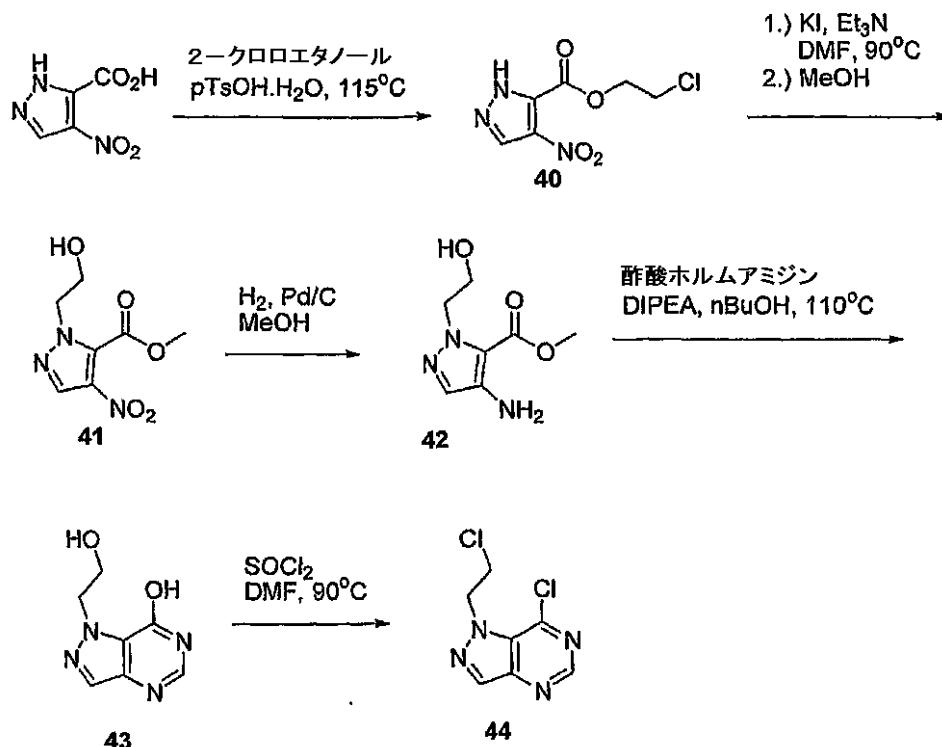
【0477】

(実施例 22)

【0478】

50

【化 2 6 8】



10

20

化合物 40 : 2 - クロロエタノール (6 4 m L) 中に 4 - ニトロ - 3 - ピラゾールカルボン酸 (1 0 g 、 6 3 . 7 m m o l) を含有する溶液に p T s O H - 水化物 (1 . 2 g 、 6 . 4 m m o l) を加えた。反応混合液を 1 1 5 ° C へ 2 時間加熱し、次に室温へ冷却した。バルク溶媒は減圧下で除去した。残留物は E t O A c および飽和 N a H C O ₃ 水溶液で希釈した。相を分離し、水相を E t O A c で抽出した。結合有機相を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、濃縮させると 4 0 (1 4 g 、 1 0 0 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 2 2 0 (M + 1) 。

【 0 4 7 9 】

化合物 41 : E t ₃ N (1 8 m L 、 1 2 7 . 5 m m o l) は、DMF (2 0 0 m L) 中の 4 0 (1 4 g 、 6 3 . 8 m m o l) および K I (1 . 0 g 、 6 . 4 m m o l) の溶液に加えた。反応混合液を 9 0 ° C へ加熱し、1 6 時間にわたり攪拌した。メタノール (1 0 0 m L) を加え、9 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。過剰なメタノールは減圧下で除去した。反応混合液は H ₂ O で希釈した。水相は E t O A c で抽出し、結合有機相は M g S O ₄ を用いて乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物はヘキサン中の 5 0 % E t O A c を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 4 1 (6 . 0 8 g 、 4 4 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 2 1 6 (M + 1) 。

30

【 0 4 8 0 】

化合物 42 : 4 1 (6 . 0 g 、 2 7 . 9 m m o l) は M e O H (1 0 0 m L) 中に 1 0 重量 % の P d / C (1 . 4 8 g 、 1 . 4 m m o l) を含有するフラスコ内に 1 気圧の H ₂ でバルーンを介して配置した。一晚攪拌した後に、反応混合液をセライトプラグに通して濾過し、濃縮させると 4 2 (5 . 1 6 g 、 1 0 0 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 1 8 6 (M + 1) 。

40

【 0 4 8 1 】

化合物 43 : 4 2 (5 . 1 6 g 、 2 7 . 9 m m o l) 、H u n i g 塩基 (4 0 m L) および n - ブタノール (3 0 m L) を含有する溶液に酢酸ホルムアミジン (3 . 3 4 g 、 3 0 . 7 m m o l) を加えた。反応混合液は 1 1 0 ° C へ 1 時間にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。E t ₂ O (3 0 m L) を加え、生じた固体を収集し、E t ₂ O で洗浄し、減圧下で乾燥させると、4 3 (4 . 3 g 、 8 5 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 1 8 1 (M + 1) 。

50

【0482】

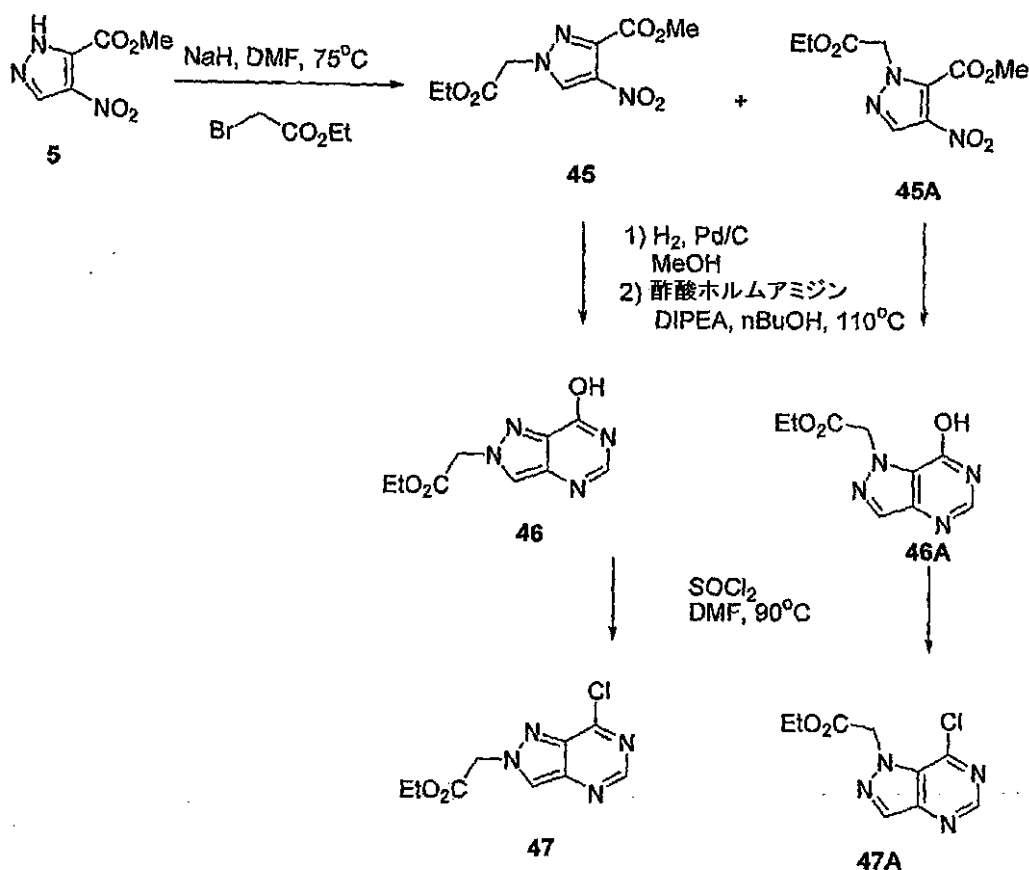
化合物44: SOCl_2 (80 mL) 中に43 (4.32 g、24.0 mmol) を含有する溶液に DMF (8 mL) を加えた。不均質な反応混合液を30分間にわたり90℃へ加熱し、均質な溶液を室温へ冷却した。溶媒は減圧下で除去した。生じた残留物は EtOAc、次に水で希釈した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相は飽和 NaHCO_3 、次に食塩液で洗浄した。生じた有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過して濃縮させると44 (3.02 g、58%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 218$ ($M+1$)。

【0483】

(実施例23)

【0484】

【化269】



化合物45および45A: プロモ酢酸エチル (3.9 mL、35.0 mmol) を DMF (50 mL) 中の5 (4.0 g、23.4 mmol) および60重量%のNaH (1.4 g、35.0 mmol) の75℃の予備加熱溶液に加えた。反応混合液を30分間加熱し、次に室温へ冷却した。反応混合液は H_2O で希釈した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。ヘキサン中の20% EtOAc を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって残留物を精製すると45A (0.79 g、13%) が得られ、ES (+) MS $m/e = 258$ ($M+1$)、ヘキサン中の30% EtOAc を用いると45 (3.3 g、55%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 258$ ($M+1$)。

【0485】

化合物46: 45 (6.12 g、23.8 mmol) は MeOH (30 mL) 中に10重量%のPd/C (1.27 g、1.2 mmol) を含有するフラスコ内に1気圧の H_2 でバルーンを介して配置した。反応液を一晚攪拌した。セライトプラグに通して濾過して濃縮すると油性残留物が産生した。残留物は、n-ブタノール (50 mL)、次にHun

i g 塩基 (5 0 m L) で希釈した。酢酸ホルムアミジン (2 . 7 2 g 、 2 6 . 2 m m o l) を加え、反応液を 1 1 0 で 1 時間加熱した。この反応液を室温へ冷却し、濃縮して溶媒を除去した。生じた残留物は H₂O で希釈した。水相は E t O A c で抽出した。結合有機相を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮させると 4 6 (3 . 8 6 g 、 7 3 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 2 2 3 (M + 1) 。

【 0 4 8 6 】

化合物 4 6 A : 4 5 A (0 . 7 9 g 、 3 . 1 m m o l) は M e O H (3 0 m L) 中に 1 0 重量 % の P d / C (0 . 3 2 g 、 0 . 3 m m o l) を含有するフラスコ内に 1 気圧の H₂ でパルーンを介して配置した。反応液を一晩攪拌した。セライトプラグに通して濾過して濃縮すると油性残留物が産生した。残留物は、n - ブタノール (6 m L) 、次に H u n i g 塩基 (6 m L) で希釈した。酢酸ホルムアミジン (0 . 3 3 g 、 3 . 1 m m o l) を加え、反応液を 1 1 0 で 1 時間加熱した。この反応液を室温へ冷却し、濃縮して溶媒を除去した。生じた残留物は H₂O で希釈した。水相は E t O A c で抽出した。結合有機相を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮させると 4 6 A (0 . 6 3 g 、 9 5 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 2 2 3 (M + 1) 。

10

【 0 4 8 7 】

化合物 4 7 : S O C l₂ (2 5 m L) 中に 4 6 (1 . 6 9 g 、 7 . 6 m m o l) を含有する溶液に D M F (2 . 5 m L) を加えた。不均質な反応混合液を 3 0 分間にわたり 9 0 へ加熱し、均質な溶液を室温へ冷却した。溶媒は減圧下で除去した。生じた残留物は E t O A c 、次に氷で希釈した。相を分離し、水相を E t O A c で抽出した。結合有機相は飽和 N a H C O₃ 、次に食塩液で洗浄した。生じた有機相を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮させると 4 7 (1 . 5 6 g 、 9 2 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 2 4 1 (M + 1) 。

20

【 0 4 8 8 】

化合物 4 7 A : S O C l₂ (1 0 m L) 中に 4 6 A (0 . 6 3 g 、 2 . 8 m m o l) を含有する溶液に D M F (1 . 0 m L) を加えた。不均質な反応混合液を 3 0 分間にわたり 9 0 へ加熱し、均質な溶液を室温へ冷却した。溶媒は減圧下で除去した。生じた残留物は E t O A c 、次に氷で希釈した。相を分離し、水相を E t O A c で抽出した。結合有機相は飽和 N a H C O₃ 、次に食塩液で洗浄した。生じた有機相を M g S O₄ で乾燥させ、濾過して濃縮させると 1 8 (0 . 5 2 g 、 7 6 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 2 4 1 (M + 1) 。

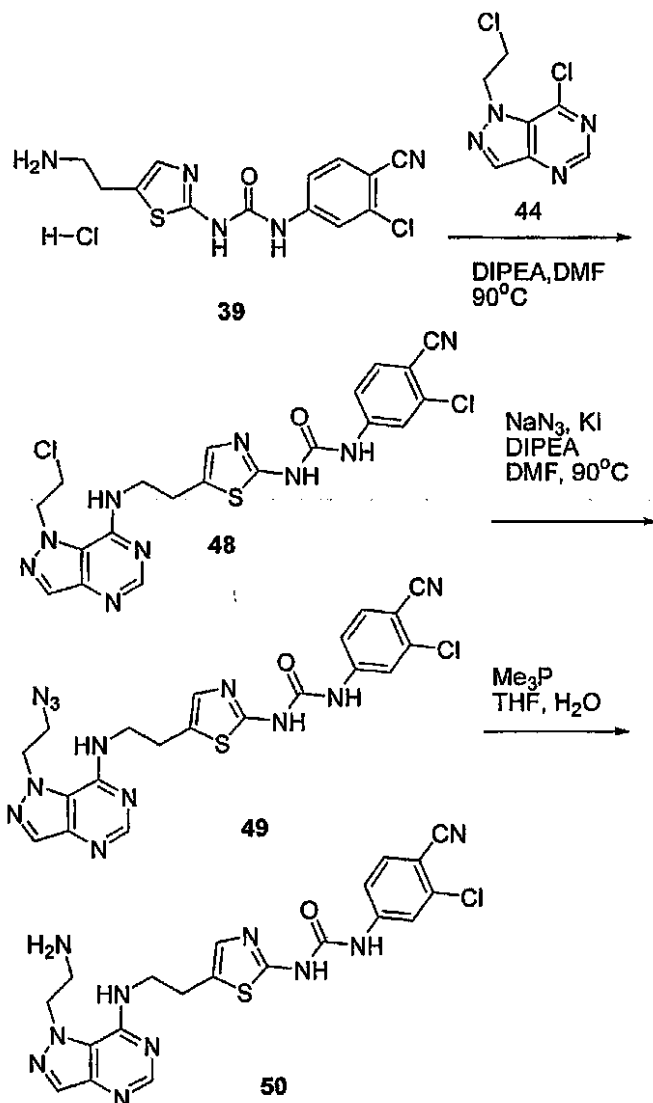
30

【 0 4 8 9 】

(実施例 2 4)

【 0 4 9 0 】

【化 2 7 0】



10

20

30

化合物 48 : 39 (3 . 07 g、8 . 6 mmol) は DMF (30 mL) 中に 44 (1 . 86 g、8 . 6 mmol) および Hunig 塩基 (5 . 9 mL、34 . 3 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 90 ℃ へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応液を H_2O で希釈し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。DCM 中の 10 % MeOH を用いるシリカゲル上の精製によって 48 (1 . 78 g、41 %) が得られた。ES (+) MS $m/e = 503$ ($M + 1$)。

【 0 4 9 1】

化合物 49 : アジ化ナトリウム (0 . 15 g、2 . 4 mmol) は DMF (5 mL) 中に 48 (0 . 6 g、1 . 2 mmol)、KI (0 . 02 g、0 . 1 mmol)、および Hunig 塩基 (0 . 64 mL、3 . 6 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 90 ℃ へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応液を H_2O で希釈し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。DCM 中の 10 % MeOH を用いるシリカゲル上の精製によって 49 (0 . 33 g、54 %) が得られた。ES (+) MS $m/e = 510$ ($M + 1$)。

40

【 0 4 9 2】

化合物 50 : トリメチルホスフィン (1 . 3 mL、THF 中で 1 . 0 M) は、THF (5 mL) および H_2O (0 . 5 mL) 中に 49 (0 . 33 g、0 . 6 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を一晩攪拌した。反応混合液を濃縮し、DCM およびヘキサ

50

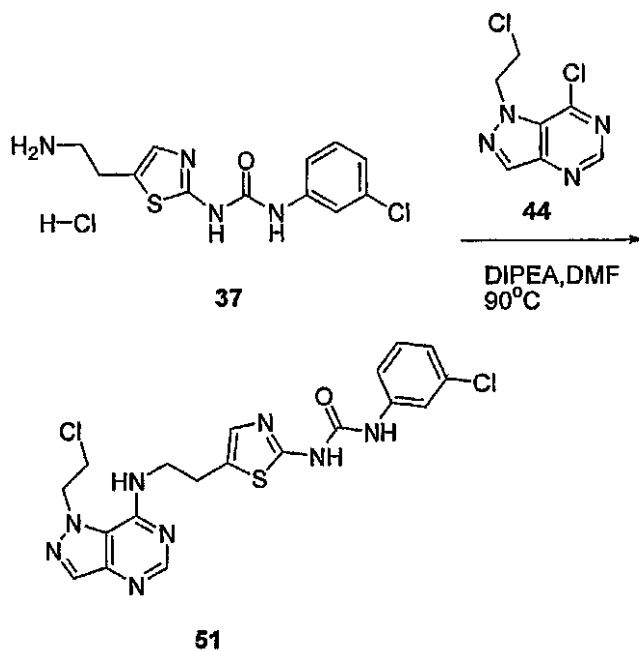
ンを用いて粉末化すると50(0.31g、100%)が得られた。ES(+)MS m / e = 484 (M + 1)。

【0493】

(実施例25)

【0494】

【化271】



10

20

化合物51: 37(0.35g、1.6mmol)はDMF(16mL)中に44(0.54g、1.6mmol)およびHunig塩基(1.1mL、6.4mmol)を含む溶液に加えた。反応混合液を90℃へ加熱し、1時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応液をH₂Oで希釈し、水相をEtOAcで抽出した。結合有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。DCM中の10% MeOHを用いるシリカゲル上の精製によって51(0.41g、54%)が得られた。ES(+)MS m / e = 478 (M + 1)。

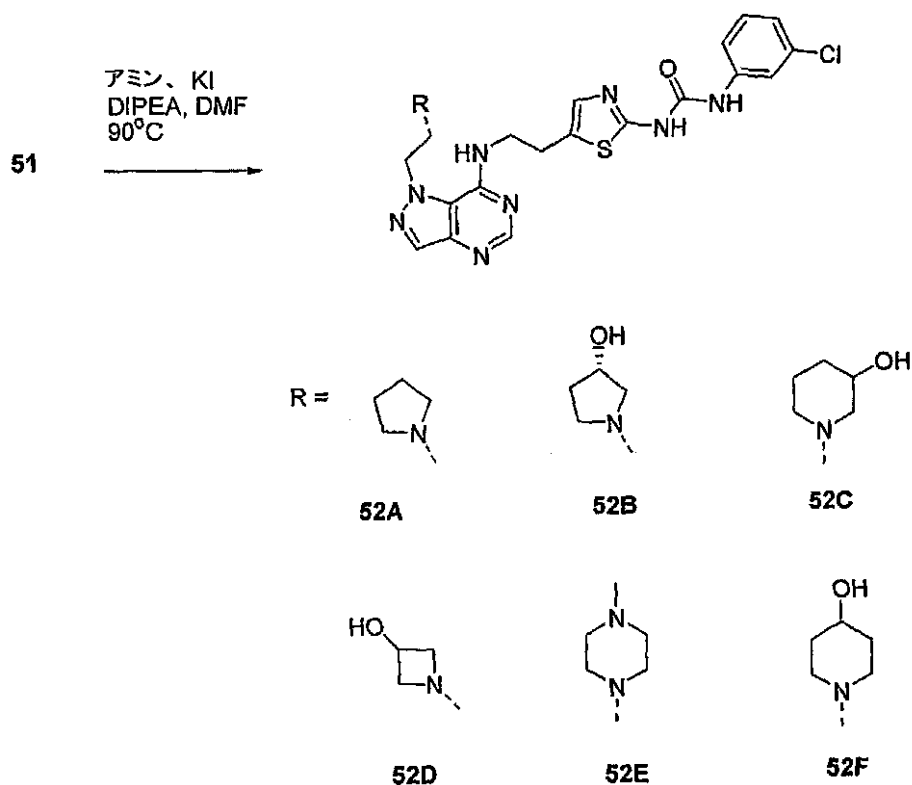
30

【0495】

(実施例26)

【0496】

【化 2 7 2】



10

20

30

40

50

化合物 52A : ピロリジン (16 mg、0.02 mmol) は DMF (3 mL) 中に 51 (55 mg、0.01 mmol)、Hunig 塩基 (0.05 mL、0.3 mmol)、および KI (2 mg) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 90 ℃ へ一晩にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。溶媒は減圧下で除去した。粗残留物は分取的 RP - HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 52A が Tris TFA 塩として産生した。ES (+) MS $m/e = 513$ ($M + 1$)。

【 0 4 9 7 】

化合物 52B : この化合物は、ピロリジンの代わりに S (+) - 3 - ピロリジノールを使用した以外は 52A の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 528$ ($M + 1$)。

【 0 4 9 8 】

化合物 52C : この化合物は、ピロリジンの代わりに 3 - ヒドロキシピペリジンを使用した以外は 52A の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 542$ ($M + 1$)。

【 0 4 9 9 】

化合物 52D : この化合物は、ピロリジンの代わりに 3 - ヒドロシアゼチジンを使用した以外は 52A の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 514$ ($M + 1$)。

【 0 5 0 0 】

化合物 52E : この化合物は、ピロリジンの代わりに 4 - メチルピペリジンを使用した以外は 52A の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 541$ ($M + 1$)。

【 0 5 0 1 】

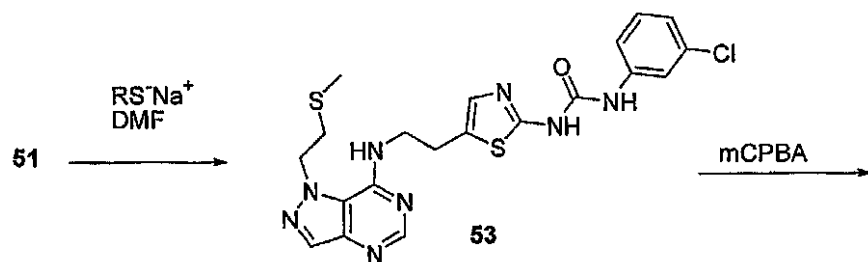
化合物 52F : この化合物は、ピロリジンの代わりに 4 - ヒドロキシピペリジンを使用した以外は 52A の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 542$ ($M + 1$)。

【 0 5 0 2 】

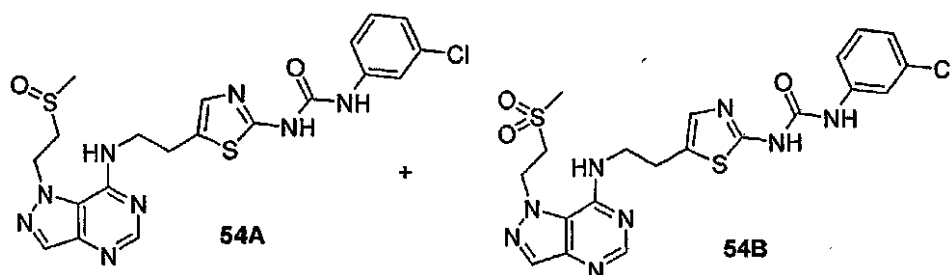
(実 施 例 2 7)

【 0 5 0 3 】

【 化 2 7 3 】



10



20

化合物 5 3 : チオメトキシドナトリウム (5 7 m g 、 0 . 8 1 m m o l) は、D M F (3 m L) 中に 5 1 (0 . 3 1 g 、 0 . 6 5 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 3 0 分間攪拌した。溶媒は減圧下で除去し、D C M 中の 1 0 % E t O A c を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 5 3 (0 . 2 1 g 、 6 6 %) が得られた。E S (+) M S $m / e = 4 8 9 (M + 1)$ 。

【 0 5 0 4 】

化合物 5 4 A および 5 4 B : 7 7 重量 % の m C P B A (0 . 1 3 g 、 0 . 7 4 m m o l) を D C M 中に 5 1 (0 . 2 6 g 、 0 . 5 3 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液を一晩攪拌した。反応混合液を飽和 N a H C O ₃ で希釈し、E t O A c で水相を抽出した。結合有機相を乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 R P - H P L C によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 5 4 A が T r i s T F A 塩として産生した。E S (+) M S $m / e = 5 0 5 (M + 1)$ および 5 4 B が b i s T F A 塩として産生した。E S (+) M S $m / e = 5 2 1 (M + 1)$ 。

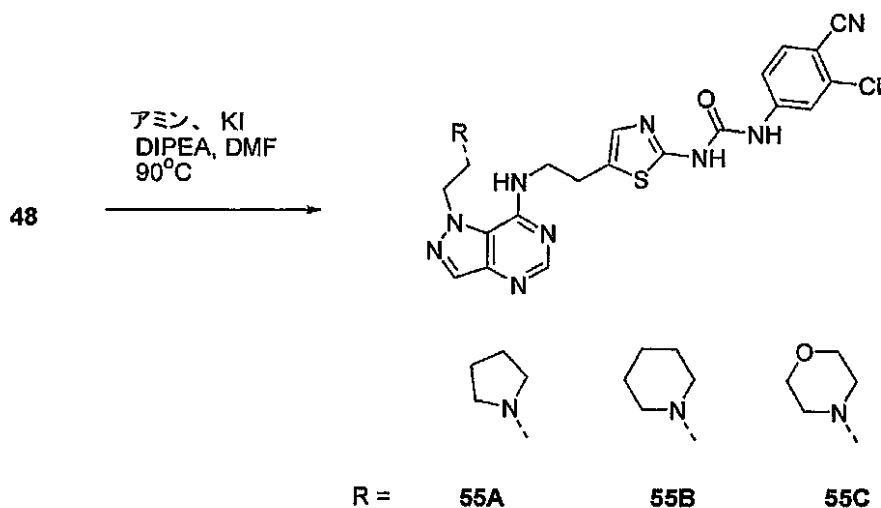
30

【 0 5 0 5 】

(実 施 例 2 8)

【 0 5 0 6 】

【化 2 7 4】



10

化合物 55A：ピロリジン（0.033 mL、0.4 mmol）は DMF（3 mL）中に 48（0.1 g、0.2 mmol）、Hunig 塩基（0.1 mL、0.6 mmol）、および KI（3 mg）を含有する溶液に加えた。反応混合液は 90 ℃へ一晩にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。溶媒は減圧下で除去した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 55A が Tris TFA 塩として産生した。ES（+）MS $m/e = 538$ （ $M+1$ ）。

20

【0507】

化合物 55B：ピペリジン（0.04 mL、0.4 mmol）は DMF（3 mL）中に 48（0.1 g、0.2 mmol）、Hunig 塩基（0.1 mL、0.6 mmol）、および KI（3 mg）を含有する溶液に加えた。反応混合液は 90 ℃へ一晩にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。溶媒は減圧下で除去した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 55B が Tris TFA 塩として産生した。ES（+）MS $m/e = 552$ （ $M+1$ ）。

30

【0508】

化合物 55C：モルホリン（0.035 mL、0.4 mmol）は DMF（3 mL）中に 48（0.1 g、0.2 mmol）、Hunig 塩基（0.1 mL、0.6 mmol）、および KI（3 mg）を含有する溶液に加えた。反応混合液は 90 ℃へ一晩にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。溶媒は減圧下で除去した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 55C が Tris TFA 塩として産生した。ES（+）MS $m/e = 554$ （ $M+1$ ）。

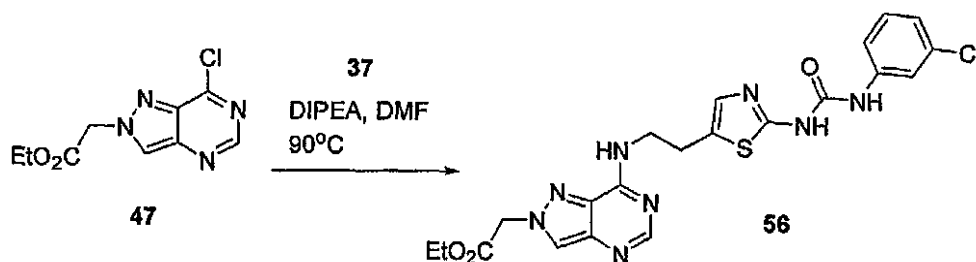
40

【0509】

（実施例 29）

【0510】

【化 2 7 5】



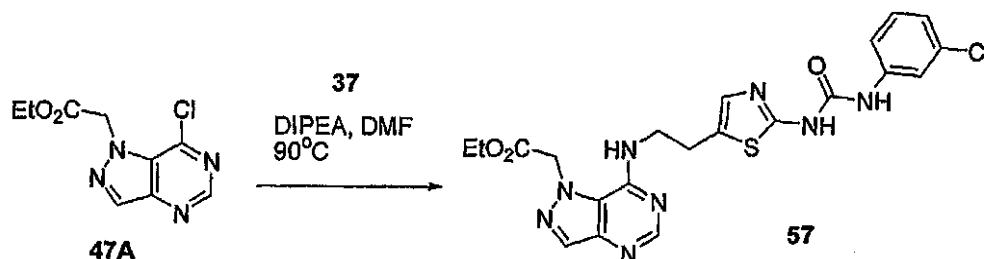
化合物 56 : 37 (1 . 44 g、4 . 2 mmol) は DMF (10 mL) 中に 47 (1 . 04 g、4 . 2 mmol) および Hunig 塩基 (2 . 2 mL、13 . 0 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 90 ℃ へ 1 時間にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。結合有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗残留物は DCM 中の 10 % MeOH を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 56 (1 . 0 g、46 %) が得られた。ES (+) MS m / e = 502 (M + 1)。

【 0 5 1 1】

(実施例 30)

【 0 5 1 2】

【化 2 7 6】



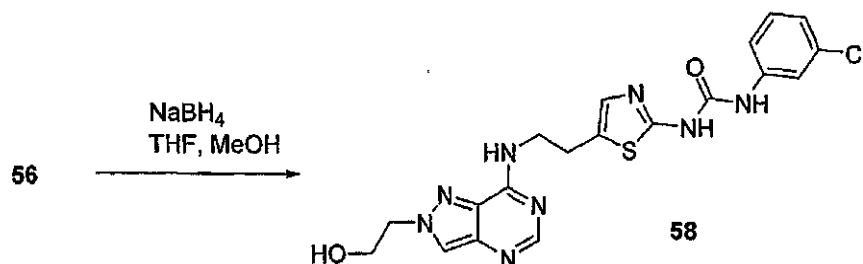
化合物 57 : 37 (0 . 72 g、2 . 1 mmol) は DMF (3 mL) 中に 47A (0 . 52 g、2 . 1 mmol) および Hunig 塩基 (1 . 1 mL、6 . 5 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 90 ℃ へ 1 時間にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液を水で希釈し、EtOAc で 3 回抽出した。結合有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。粗残留物は DCM 中の 10 % MeOH を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 57 (0 . 3 g、28 %) が得られた。ES (+) MS m / e = 502 (M + 1)。

【 0 5 1 3】

(実施例 31)

【 0 5 1 4】

【化 2 7 7】



化合物 58 : THF (3 mL) および MeOH (0 . 3 mL) 中に 56 (0 . 05 g、0 . 1 mmol) を含有する溶液に水素化ホウ素ナトリウム (8 mg、0 . 2 mmol) を加えた。反応混合液を 1 時間攪拌した。反応混合液を EtOAc で希釈し、3 回抽出し

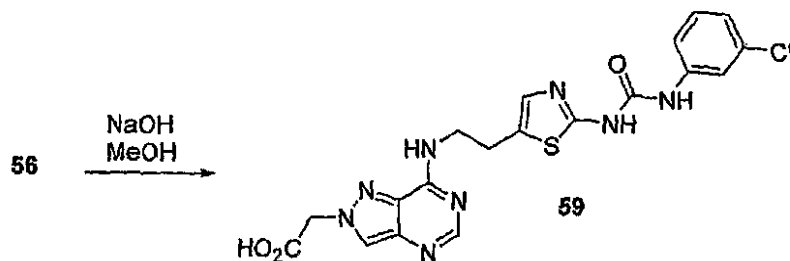
た。結合有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 58 が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS $m/e = 460$ ($M+1$)。

【0515】

(実施例 32)

【0516】

【化278】



化合物 59: MeOH (10 mL) 中に 56 (0.6 g、1.2 mmol) を含有する溶液に 2 M NaOH (1 mL) を加えた。反応混合液を 10 分間攪拌した。次に混合液を濃縮し、水 (3 mL) を加えた。1 M HCl 水溶液を固体がこの溶液から沈降するまで加えた。固体を収集して乾燥させると 59 (0.4 g、70%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 474$ ($M+1$)。

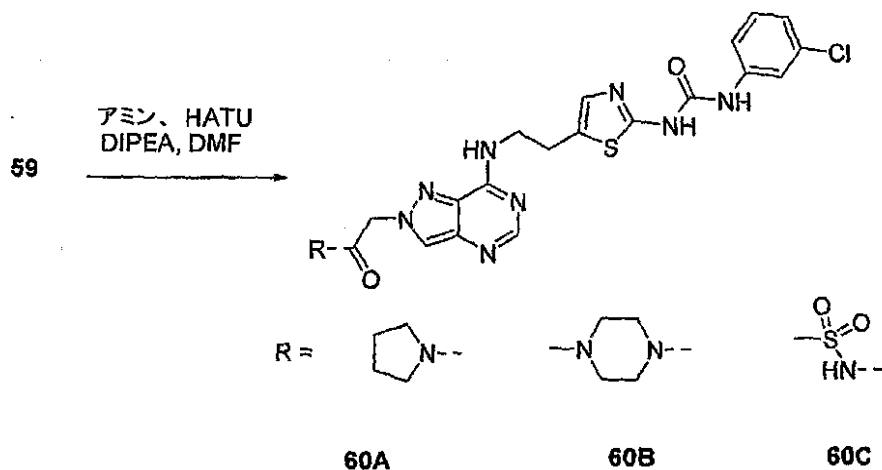
20

【0517】

(実施例 33)

【0518】

【化279】



化合物 60A: HATU (0.136 g、0.36 mmol) は DMF (3 mL) 中の 59 (0.085 g、0.18 mmol) および Hunig 塩基 (0.16 mL、0.9 mmol)、ピロリジン (26 mg、0.36 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H_2O で希釈した。水相は EtOAc で 2 回抽出した。結合有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 60A が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS $m/e = 527$ ($M+1$)。

40

【0519】

化合物 60B: HATU (0.136 g、0.36 mmol) は DMF (3 mL) 中の

50

59 (0.085 g、0.18 mmol)、Hunig 塩基 (0.16 mL、0.9 mmol)、N-メチルピペラジン (36 mg、0.36 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 60B が Tris TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 556 (M + 1)。

【0520】

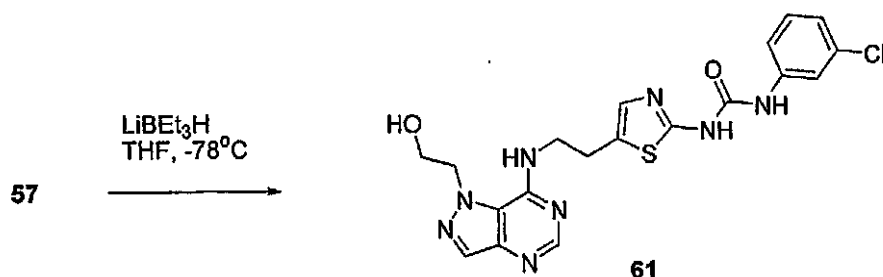
化合物 60C : HATU (0.136 g、0.36 mmol) は DMF (3 mL) 中の 59 (0.085 g、0.18 mmol)、Hunig 塩基 (0.16 mL、0.9 mmol)、メタンスルホンアミド (30 mg、0.36 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、一晩攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 60C が bis TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 551 (M + 1)。

【0521】

(実施例 34)

【0522】

【化280】



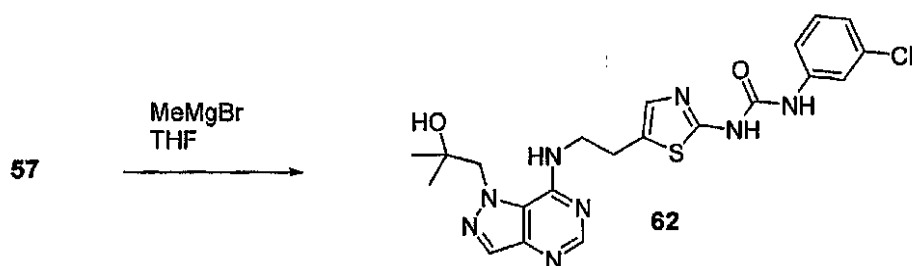
化合物 61 : LiEt₃H (0.3 mL、THF 中の 1.0 M) は -78 °C で THF (5 mL) 中の事前に冷却した 57 (73 mg、0.15 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を -78 °C で 1 時間攪拌し、次に室温へ加温した。反応混合液を 1 M NaHCO₃ で希釈し、EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 61 が bis TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 460 (M + 1)。

【0523】

(実施例 35)

【0524】

【化281】



化合物 62 : 臭化メチルマグネシウム (0.2 mL、Et₂O 中で 3.0 M) は THF

中の 57 (75 mg、0.15 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を 30 分間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。結合有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空中で凍結乾燥すると 62 が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS $m/e = 488 (M+1)$ 。

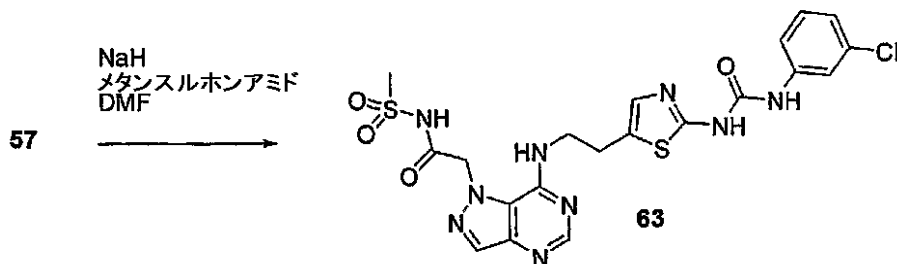
【0525】

(実施例 36)

【0526】

【化282】

10



化合物 63 : 60 重量%の NaH (20 mg、0.5 mmol) は、DMF (3 mL) 中の 57 (50 mg、0.1 mmol) およびメタンスルホンアミド (20 mg、0.2 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 30 分間攪拌した。反応混合液を H_2O で希釈し、EtOAc で抽出した。結合有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空中で凍結乾燥すると 63 が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS $m/e = 552 (M+1)$ 。

20

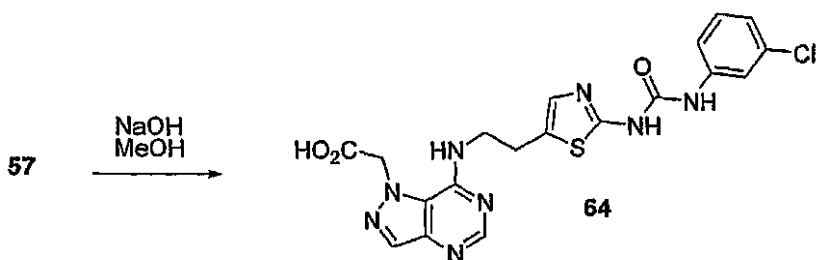
【0527】

(実施例 37)

【0528】

【化283】

30



化合物 64 : MeOH (20 mL) 中に 57 (1.28 g、2.6 mmol) を含有する溶液に 2 M NaOH (2.6 mL) を加えた。反応混合液を 10 分間攪拌した。濃縮してメタノールを除去して H_2O (3 mL) を加えた。1 M HCl 水溶液を固体がこの溶液から沈降するまで加えた。濾過し、収集し、乾燥させると 64 (1.2 g、99%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 474 (M+1)$ 。

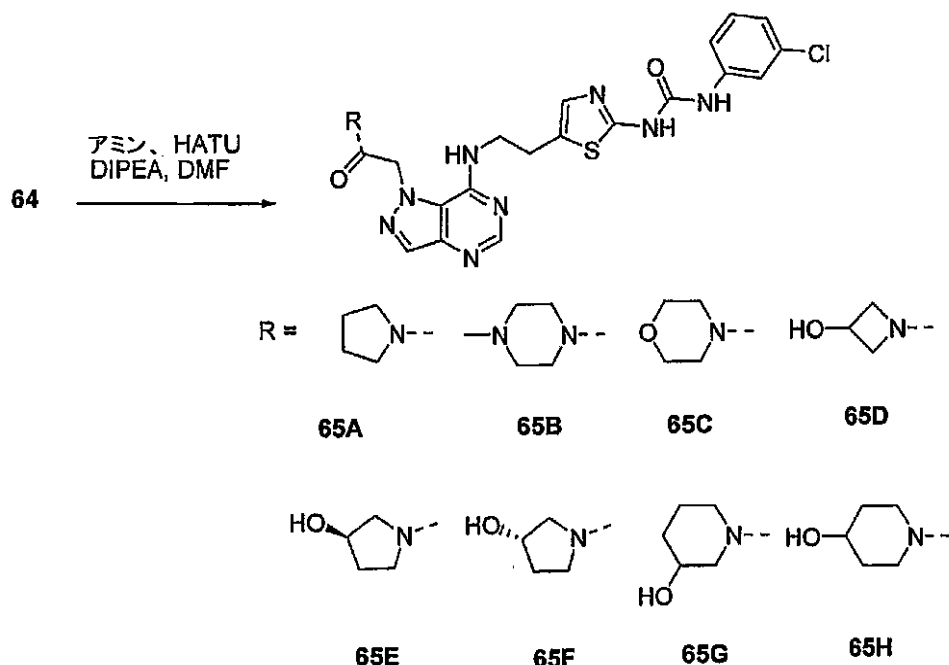
40

【0529】

(実施例 38)

【0530】

【化 2 8 4】



10

化合物 65 A : H A T U (0 . 1 g 、 0 . 2 7 m m o l) は D M F (2 m L) 中の 6 4 (0 . 0 7 g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 H u n i g 塩基 (0 . 1 2 m L 、 0 . 6 9 m m o l) 、 ピロリジン (1 9 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 7 0 ℃ へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を E t O A c で抽出した。有機相を結合し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 R P - H P L C によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 6 5 A が b i s T F A 塩として産生した。E S (+) M S m / e = 5 2 7 (M + 1) 。

20

【 0 5 3 1】

化合物 6 5 B : H A T U (0 . 1 g 、 0 . 2 7 m m o l) は D M F (2 m L) 中の 6 4 (0 . 0 7 g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 H u n i g 塩基 (0 . 1 2 m L 、 0 . 6 9 m m o l) 、 N - メチルピペラジン (2 8 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 7 0 ℃ へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を E t O A c で抽出した。有機相を結合し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 R P - H P L C によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 6 5 B が T r i s T F A 塩として産生した。E S (+) M S m / e = 5 5 6 (M + 1) 。

30

【 0 5 3 2】

化合物 6 5 C : H A T U (0 . 1 g 、 0 . 2 7 m m o l) は D M F (2 m L) 中の 6 4 (0 . 0 7 g 、 0 . 1 3 m m o l) 、 H u n i g 塩基 (0 . 1 2 m L 、 0 . 6 9 m m o l) 、 モルホリン (2 4 m g 、 0 . 2 7 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 7 0 ℃ へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を E t O A c で抽出した。有機相を結合し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 R P - H P L C によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 6 5 C が b i s T F A 塩として産生した。E S (+) M S m / e = 5 4 3 (M + 1) 。

40

【 0 5 3 3】

化合物 6 5 D : H A T U (0 . 1 g 、 0 . 2 7 m m o l) は D M F (2 m L) 中の 6 4

50

(0.07 g、0.13 mmol)、Hunig 塩基 (0.12 mL、0.69 mmol)、3-ヒドロキシアゼチジンヒドロクロリド (30 mg、0.27 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 65D が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 529 (M + 1)。

【0534】

化合物 65E : HATU (0.1 g、0.27 mmol) は DMF (2 mL) 中の 64 (0.07 g、0.13 mmol)、Hunig 塩基 (0.12 mL、0.69 mmol)、R (+) - 3 - ピロリジノール (24 mg、0.27 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 65E が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 543 (M + 1)。

10

【0535】

化合物 65F : HATU (0.1 g、0.27 mmol) は DMF (2 mL) 中の 64 (0.07 g、0.13 mmol)、Hunig 塩基 (0.12 mL、0.69 mmol)、S (+) - 3 - ピロリジノール (24 mg、0.27 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 65F が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 543 (M + 1)。

20

【0536】

化合物 65G : HATU (0.1 g、0.27 mmol) は DMF (2 mL) 中の 64 (0.07 g、0.13 mmol)、Hunig 塩基 (0.12 mL、0.69 mmol)、3-ヒドロキシピペラジン (29 mg、0.27 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 65G が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 557 (M + 1)。

30

【0537】

化合物 65H : HATU (0.1 g、0.27 mmol) は DMF (2 mL) 中の 64 (0.07 g、0.13 mmol)、Hunig 塩基 (0.12 mL、0.69 mmol)、R (+) - 3 - ピロリジノール (24 mg、0.27 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 70 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 65H が bis-TFA 塩として産生した。ES (+) MS m/e = 543 (M + 1)。

40

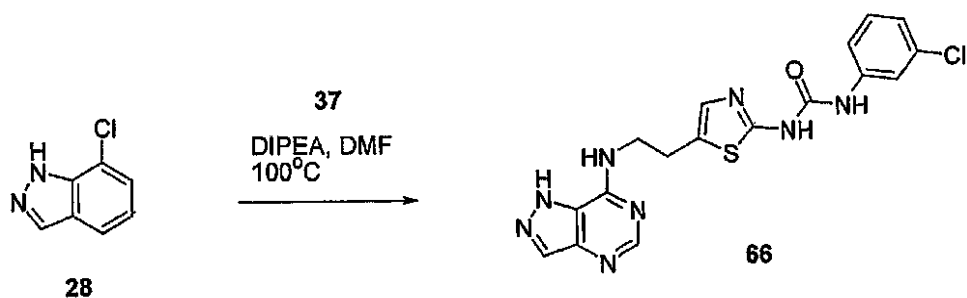
【0538】

(実施例 39)

50

【 0 5 3 9 】

【 化 2 8 5 】



10

化合物 66 : 37 (0 . 6 7 g 、 2 . 0 m m o l) は D M F (1 5 m L) 中に 28 (0 . 6 7 g 、 2 . 0 m m o l) および H u n i g 塩基 (1 . 4 m L 、 8 . 0 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 1 0 0 ℃ へ 1 時間 に わり 加熱 した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を E t O A c で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は D C M 中の 1 0 % M e O H を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 66 (0 . 4 5 g 、 5 4 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 4 1 6 (M + 1) 。

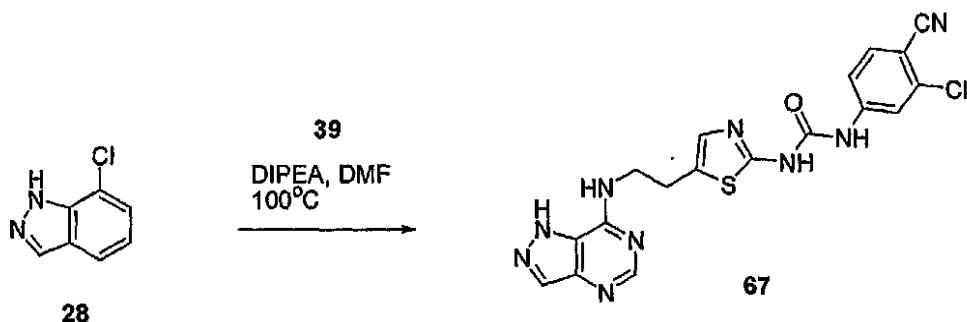
【 0 5 4 0 】

(実 施 例 4 0)

20

【 0 5 4 1 】

【 化 2 8 6 】



30

化合物 67 : 39 (0 . 6 9 g 、 2 . 0 m m o l) は D M F (1 5 m L) 中に 28 (0 . 6 7 g 、 2 . 0 m m o l) および H u n i g 塩基 (1 . 4 m L 、 8 . 0 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 1 0 0 ℃ へ 1 時間 に わり 加熱 した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を E t O A c で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は D C M 中の 1 0 % M e O H を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 67 (0 . 4 0 g 、 4 9 %) が得られた。E S (+) M S m / e = 4 4 0 (M + 1) 。

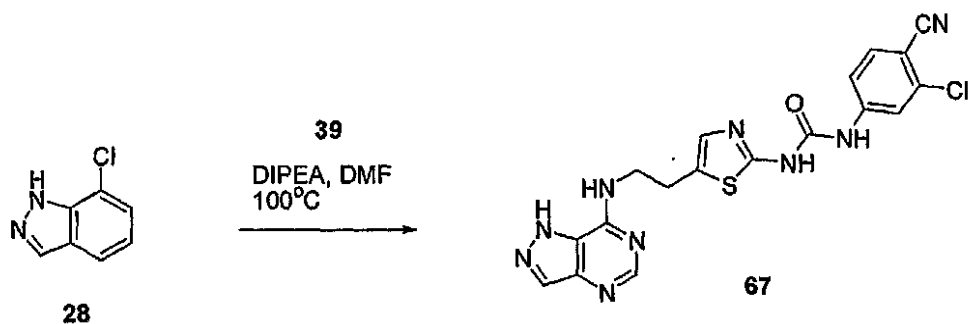
【 0 5 4 2 】

(実 施 例 4 1)

40

【 0 5 4 3 】

【化 2 8 7】



10

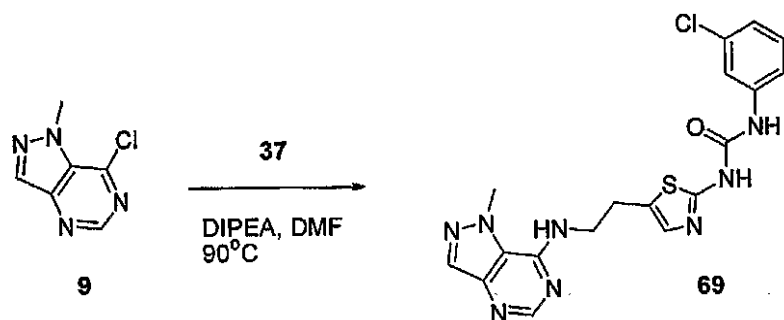
化合物 6 8 : この化合物は、9 および 3 の代わりに各々 9 A および 3 7 を使用した以外は 1 0 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 429 (M + 1)$ 。

【0 5 4 4】

(実施例 4 2)

【0 5 4 5】

【化 2 8 8】



20

化合物 6 9 : この化合物は、3 の代わりに 3 7 を使用した以外は 1 0 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 429 (M + 1)$ 。

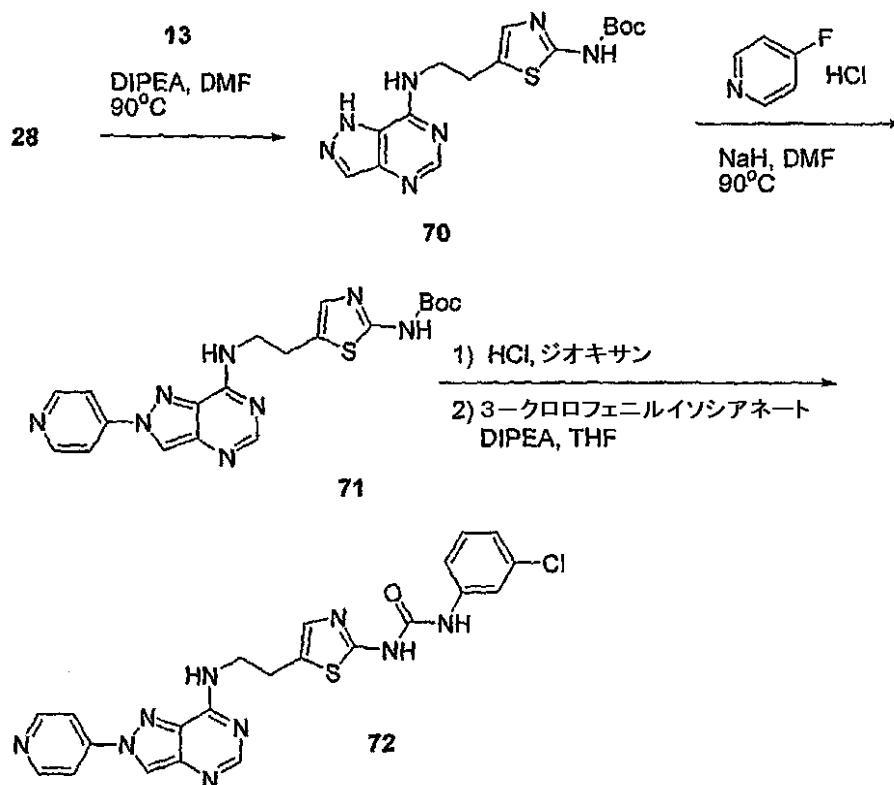
30

【0 5 4 6】

(実施例 4 3)

【0 5 4 7】

【化 2 8 9】



10

20

30

40

50

化合物 70 : 13 (0 . 8 6 g 、 3 . 5 m m o l) は DMF (1 2 m L) 中に 28 (0 . 5 5 g 、 3 . 5 m m o l) および Hunig 塩基 (1 . 2 m L 、 7 . 1 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 90 °C へ加熱し、1 時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は 100 % EtOAc を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 70 (0 . 5 g 、 39 %) が得られた。ES (+) MS m / e = 362 (M + 1) 。

【 0 5 4 8 】

化合物 71 : 60 重量 % の NaH (0 . 1 1 g 、 0 . 6 6 m m o l) は、DMF (2 m L) 中の 70 (0 . 2 g 、 0 . 5 5 m m o l) および 4 - フルオロピリミジンヒドロクロリド (0 . 0 9 g 、 0 . 6 6 m m o l) を含有する溶液に加えた。反応混合液を 90 °C へ加熱し、一晚攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は 100 % EtOAc を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 71 (0 . 0 9 g 、 36 %) が得られた。ES (+) MS m / e = 439 (M + 1) 。

【 0 5 4 9 】

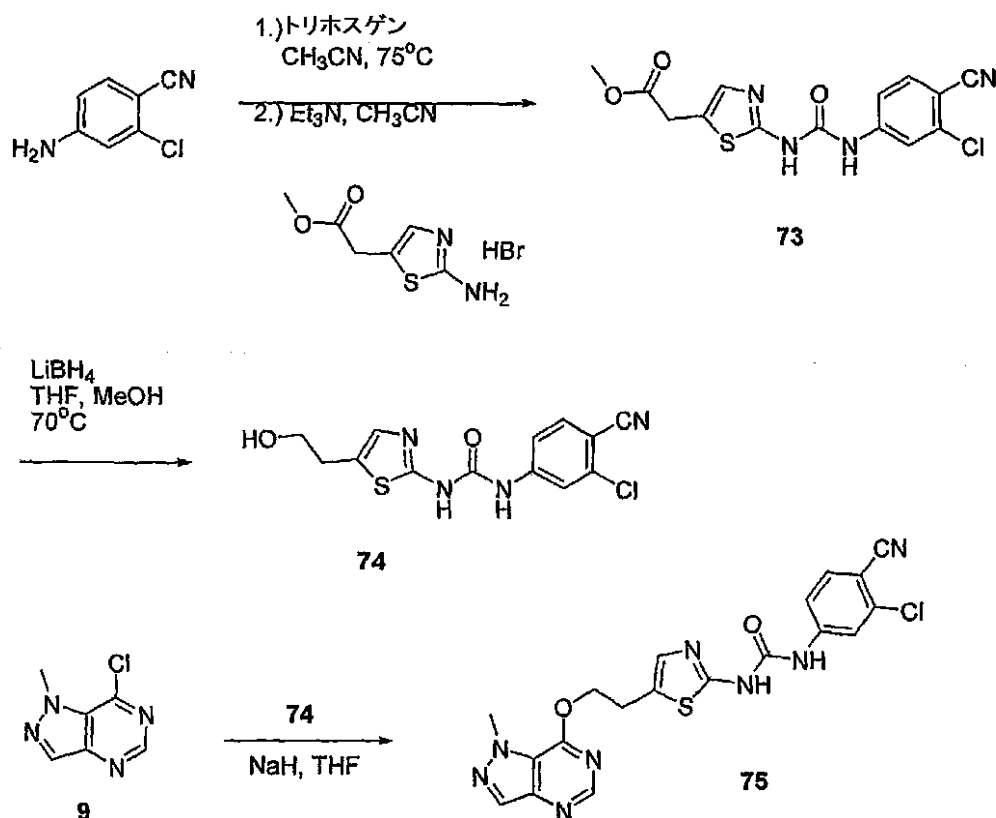
化合物 72 : HCl (1 m L 、 ジオキサン中で 4 . 0 M) をジオキサン (1 m L) 中の 71 (0 . 0 9 g 、 0 . 2 m m o l) の溶液に加えた。反応混合液を 1 時間攪拌して濃縮した。生じた残留物を Hunig 塩基 (0 . 2 1 m L) および THF (5 m L) 中に溶解させた。3 - クロロフェニルイソシアネート (56 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を加え、反応液を 3 時間攪拌した。反応混合液を濃縮した。粗残留物は分取的 RP - HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 72 が bis TFA 塩として産生した。ES (+) MS m / e = 492 (M + 1) 。

【 0 5 5 0 】

(実施例 4 4)

【 0 5 5 1 】

【 化 2 9 0 】



10

20

30

40

50

化合物 73：トリホスゲン（0.74 g、2.5 mmol）はアセトニトリル（28 mL）中に 4 - アミノ - 2 - クロロベンゾニトリル（1.05 g、6.9 mmol）を加えた。反応混合液を 75 へ加熱し、1 時間 30 分にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。アセトニトリル（12 mL）中に（2 - アミノ - チアゾール - 5 - イル） - 酢酸メチルエステルヒドロブロミド（1.58 g、6.2 mmol）[特許出願公開 US 2006/0035908 を参照されたい]、および Et₃N（4.4 mL、31.2 mmol）を含有する溶液を反応混合液に加えて 15 分間攪拌した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相は EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物を DCM およびヘキサンを用いて粉末化すると 73（1.9 g、87%）が得られた。ES（+）MS m/e = 351（M + 1）。

【 0 5 5 2 】

化合物 74：THF（50 mL）および MeOH（5 mL）中に 73（1.9 g、5.4 mmol）を含有する溶液に LiBH₄（0.48 g、21.6 mmol）を加えた。反応混合液は 70 へ一晩にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液を H₂O で希釈し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮させると 74（1.7 g、97%）が得られた。ES（+）MS m/e = 323（M + 1）。

【 0 5 5 3 】

化合物 75：60 重量%の NaH（52 mg、1.3 mmol）は、THF（4 mL）中の 4 - クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン（63 mg、0.4 mmol）および 74（0.12 g、0.4 mmol）を含有する溶液に加えた。反応混合液を一晩攪拌した。反応混合液を H₂O で希釈し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP - HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 75 が bis TFA 塩として産生した。ES（+）MS m/e =

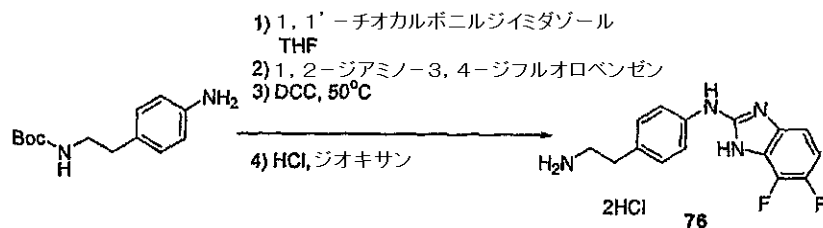
e = 457 (M + 1)。

【0554】

(実施例45)

【0555】

【化291】



10

化合物76：1,1'-チオカルボニルジイミダゾール(0.68g、4.6mmol)は[2-(4-アミノ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(1.1g、4.6mmol)を含有する溶液に加えた。反応混合液を30分間攪拌した。1,2-ジアミノ-3,4-ジフルオロベンゼン(0.66g、4.6mmol)を反応混合液に加え、3時間攪拌した。DCC(0.94g、4.6mmol)を加え、反応混合液を50℃へ2時間加熱した。反応混合液を室温へ冷却し、一晚攪拌した。反応混合液をH₂Oで希釈し、水相をEtOAcで抽出した。有機相を結合し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。ヘキサン中の40% EtOAcを用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって粗残留物を精製すると固体が得られた。生じた固体をジオキサン(5mL)中に溶解させ、HCl(3mL、ジオキサン中で4.0M)を加えた。反応混合液を一晚攪拌し、濃縮すると76(1.45g、87%)が得られた。ES(+)MS m/e = 289 (M + 1)。

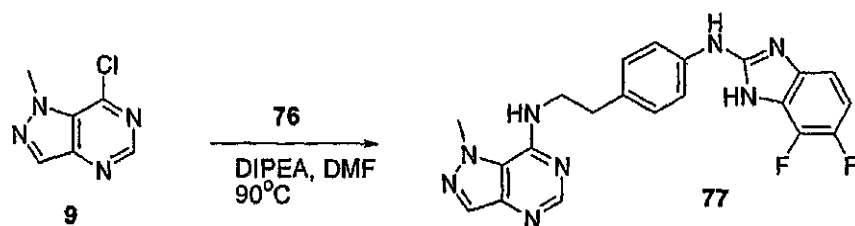
20

【0556】

(実施例46)

【0557】

【化292】



30

化合物77：76(0.3g、0.84mmol)はDMF(5mL)中に9(0.14g、0.84mmol)およびHunig塩基(0.7mL、4.2mmol)を含有する溶液に加えた。反応混合液を90℃へ加熱し、1時間にわたり攪拌した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液をH₂Oで希釈し、水相をEtOAcで抽出した。有機相を結合し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物はヘキサン中のEtOAc中の5% CH₃CNを用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると77(0.11g、31%)が得られた。ES(+)MS m/e = 421 (M + 1)。

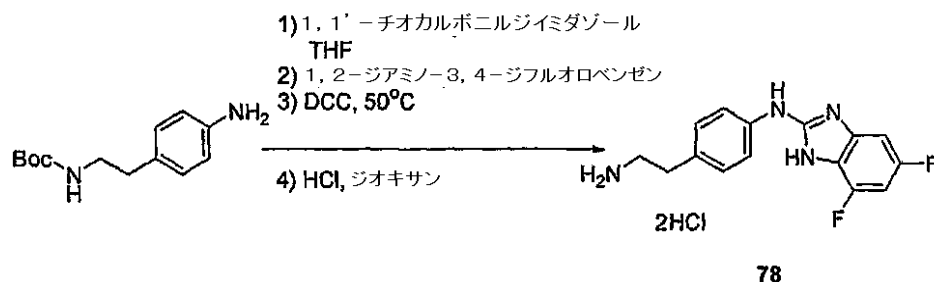
40

【0558】

(実施例47)

【0559】

【化 2 9 3】



化合物 78 : この化合物は、1, 2 - ジアミノ - 3, 4 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1, 2 - ジアミノ - 3, 5 - ジフルオロベンゼンを使用した以外は 76 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 289 (M + 1)$ 。

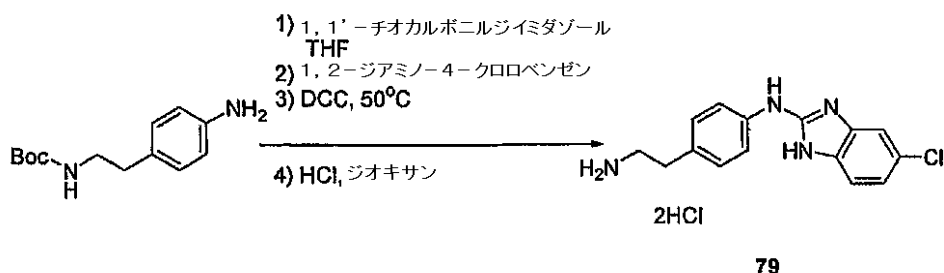
10

【0560】

(実施例 48)

【0561】

【化 2 9 4】



20

化合物 79 : この化合物は、1, 2 - ジアミノ - 3, 4 - ジフルオロベンゼンの代わりに 1, 2 - ジアミノ - 4 - クロロベンゼンを使用した以外は 76 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 287 (M + 1)$ 。

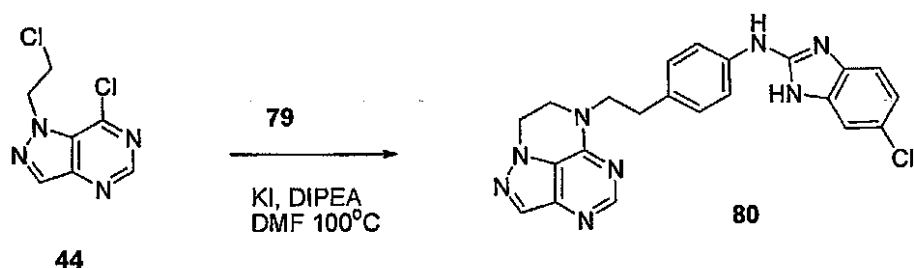
【0562】

(実施例 49)

【0563】

【化 2 9 5】

30



化合物 80 : 79 (0.11 g、0.3 mmol) は DMF (5 mL) 中に 44 (0.066 g、0.3 mmol)、KI (51 mg、0.3 mmol) および Hunig 塩基 (0.27 mL、1.5 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 100 へ一晩にわたり加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H_2O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗残留物は分取的 RP - HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 80 が bis TFA 塩として産生した。ES (+) MS $m/e = 431 (M + 1)$ 。

40

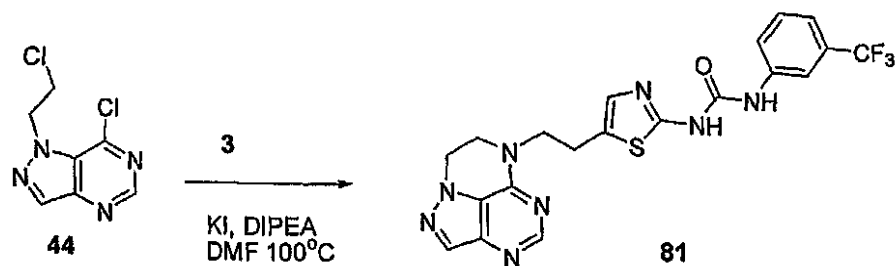
【0564】

(実施例 50)

【0565】

50

【化 2 9 6】



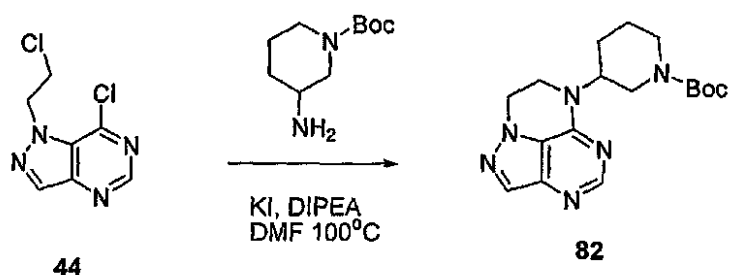
化合物 8 1 : この化合物は、7 9 の代わりに 3 を使用した以外は 8 0 の合成に関する方法によって作製した。E S (+) M S $m/e = 475 (M + 1)$ 。

【0 5 6 6】

(実施例 5 1)

【0 5 6 7】

【化 2 9 7】



20

化合物 8 2 : この化合物は、7 9 の代わりに 3 - アミノ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステルを使用した以外は 8 0 の合成に関する方法によって作製した。E S (+) M S $m/e = 345 (M + 1)$ 。

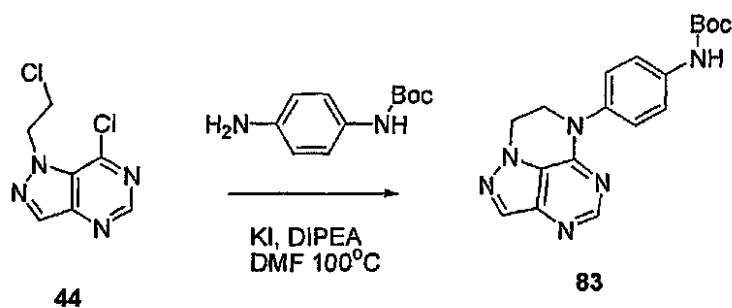
【0 5 6 8】

(実施例 5 2)

【0 5 6 9】

30

【化 2 9 8】



40

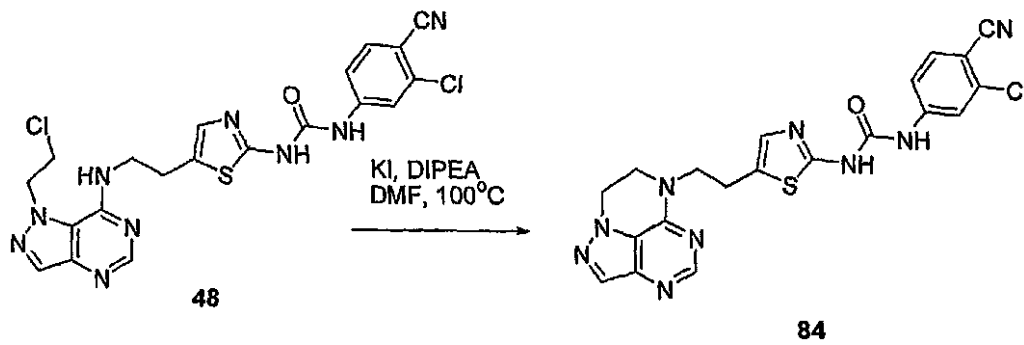
化合物 8 3 : この化合物は、7 9 の代わりに (4 - アミノ - フェニル) カルバミン酸 t - ブチルエステルを使用した以外は 8 0 の合成に関する方法によって作製した。E S (+) M S $m/e = 353 (M + 1)$ 。

【0 5 7 0】

(実施例 5 3)

【0 5 7 1】

【化 2 9 9】



10

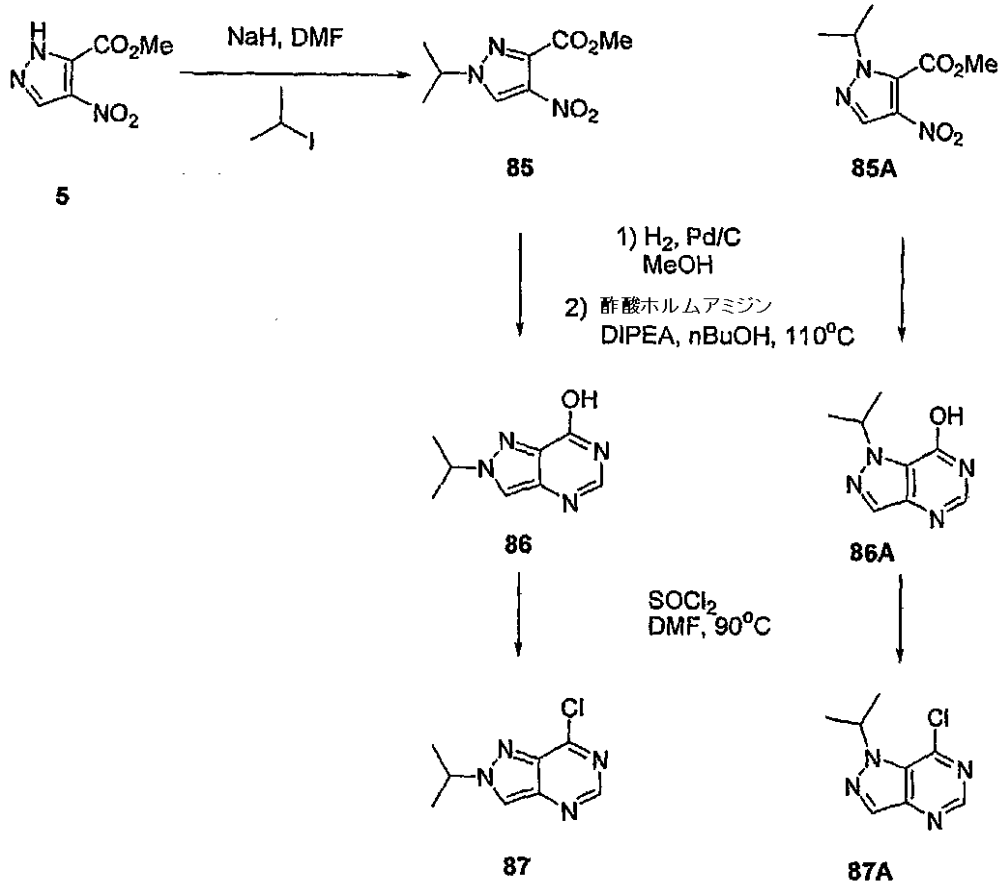
化合物 84：この化合物は、80の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 466 (M + 1)$ 。

【0572】

(実施例 54)

【0573】

【化 3 0 0】



20

30

40

化合物 85 および 85A：2-ヨードプロパン (4.0 mL、40.0 mmol) は DMF (50 mL) 中の 5 (2.3 g、13.5 mmol) および 60 重量%の NaH (0.68 g、16.9 mmol) の溶液に加えた。反応混合液を 2 時間攪拌した。反応混合液は H₂O で希釈した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。ヘキサン中の 30% EtOAc を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって残留物を精製すると 85A (0.66 g、

50

23%) が得られ、ES(+)MS $m/e = 214 (M+1)$ 、ヘキサン中の40% EtOAcを用いると85(1.09g、38%) が得られた。ES(+)MS $m/e = 214 (M+1)$ 。

【0574】

化合物86：この化合物は、45の代わりに85を使用した以外は46の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 179 (M+1)$ 。

【0575】

化合物86A：この化合物は、45の代わりに85Aを使用した以外は46の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 179 (M+1)$ 。

【0576】

化合物87：この化合物は、46の代わりに86を使用した以外は47の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 197 (M+1)$ 。

【0577】

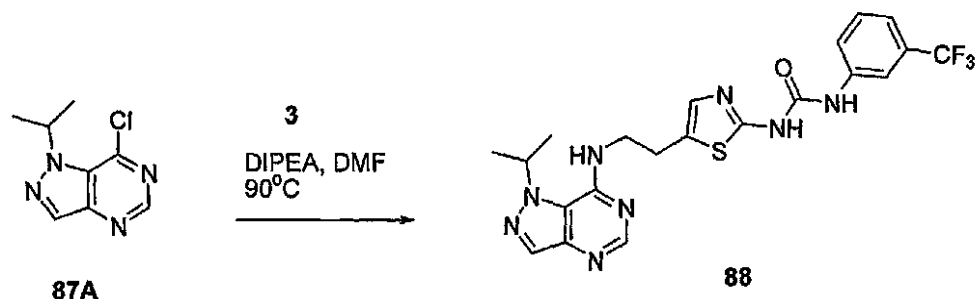
化合物87A：この化合物は、46の代わりに86Aを使用した以外は47の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 197 (M+1)$ 。

【0578】

(実施例55)

【0579】

【化301】



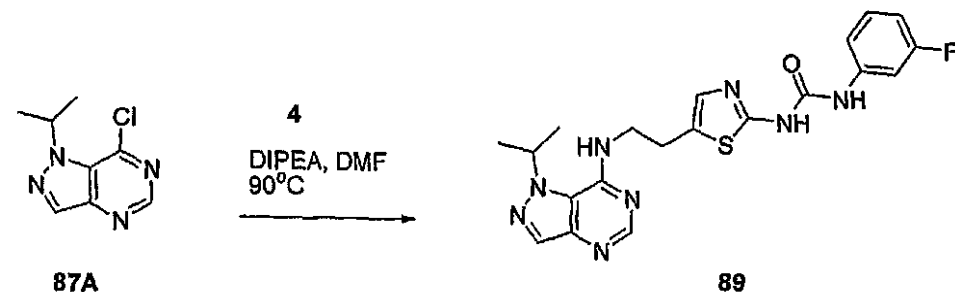
化合物88：この化合物は、9の代わりに87Aを使用した以外は10の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 491 (M+1)$ 。

【0580】

(実施例56)

【0581】

【化302】



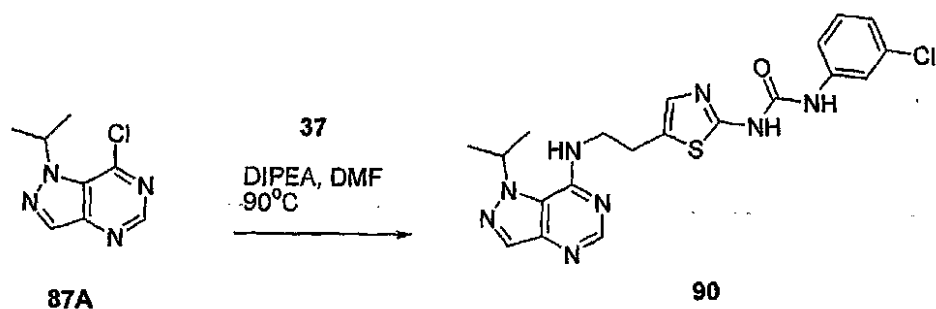
化合物89：この化合物は、9および3の代わりに各々87Aおよび4を使用した以外は10の合成に関する方法によって作製した。ES(+)MS $m/e = 441 (M+1)$ 。

【0582】

(実施例57)

【0583】

【化 3 0 3】



10

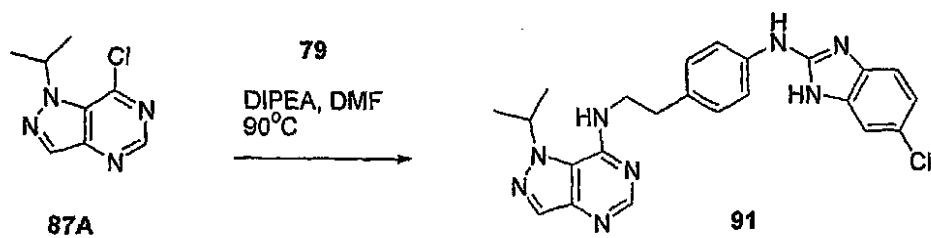
化合物 9 0 : この化合物は、 9 および 3 の代わりに各々 8 7 A および 3 7 を使用した以外は 1 0 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 457 (M + 1)$ 。

【 0 5 8 4 】

(実施例 5 8)

【 0 5 8 5 】

【化 3 0 4】



20

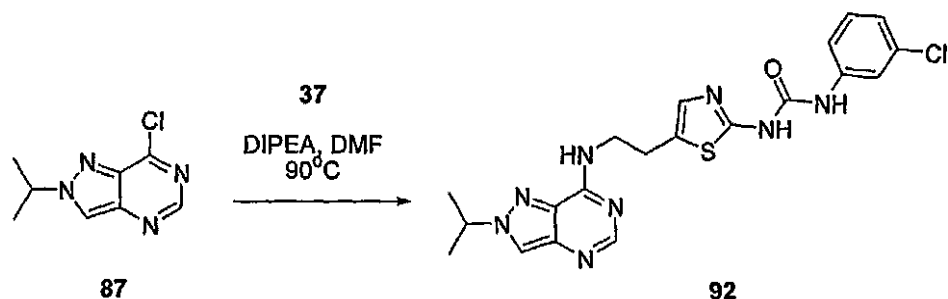
化合物 9 1 : この化合物は、 9 および 3 の代わりに各々 8 7 A および 7 9 を使用した以外は 1 0 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 447 (M + 1)$ 。

【 0 5 8 6 】

(実施例 5 9)

【 0 5 8 7 】

【化 3 0 5】



40

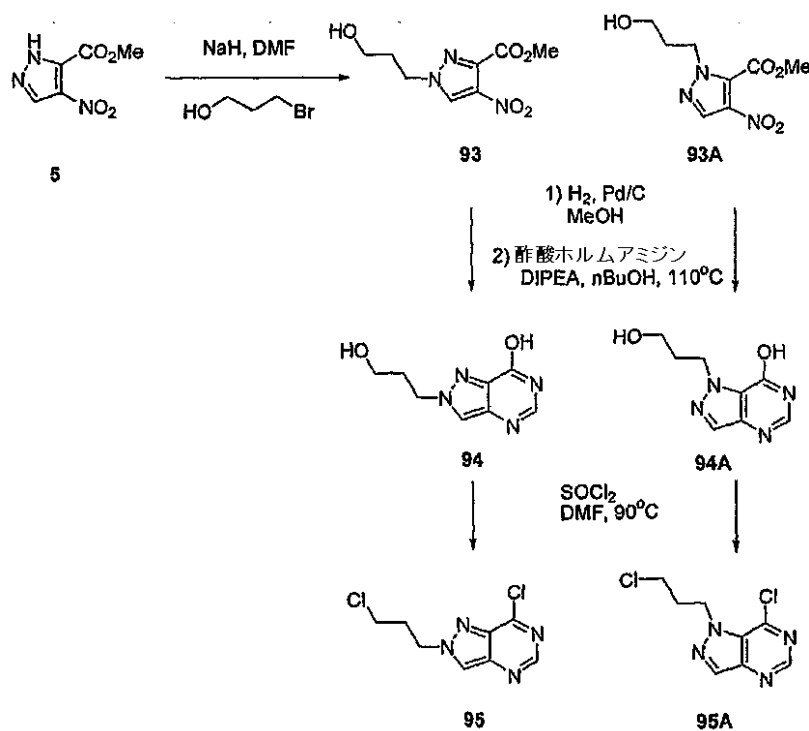
化合物 9 2 : この化合物は、 1 . 8 の代わりに 4 6 および 1 . 3 の代わりに 5 を用いることを除いて、 9 および 3 の代わりに各々 8 7 および 3 7 を使用した以外は 1 0 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 457 (M + 1)$ 。

【 0 5 8 8 】

(実施例 6 0)

【 0 5 8 9 】

【化 3 0 6】



10

20

化合物 93 および 93 A : これらの化合物は、2 - ヨードプロパンの代わりに 3 - ブロモ - 1 - プロパノールを使用した以外は 44 および 44 A の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 230$ ($M + 1$)。

【0590】

化合物 94 : この化合物は、45 の代わりに 93 を使用した以外は 46 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 195$ ($M + 1$)。

【0591】

化合物 94 A : この化合物は、45 の代わりに 93 A を使用した以外は 46 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 195$ ($M + 1$)。

30

【0592】

化合物 95 : この化合物は、46 の代わりに 94 を使用した以外は 47 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 231$ ($M + 1$)。

【0593】

化合物 95 A : この化合物は、46 の代わりに 94 A を使用した以外は 47 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 231$ ($M + 1$)。

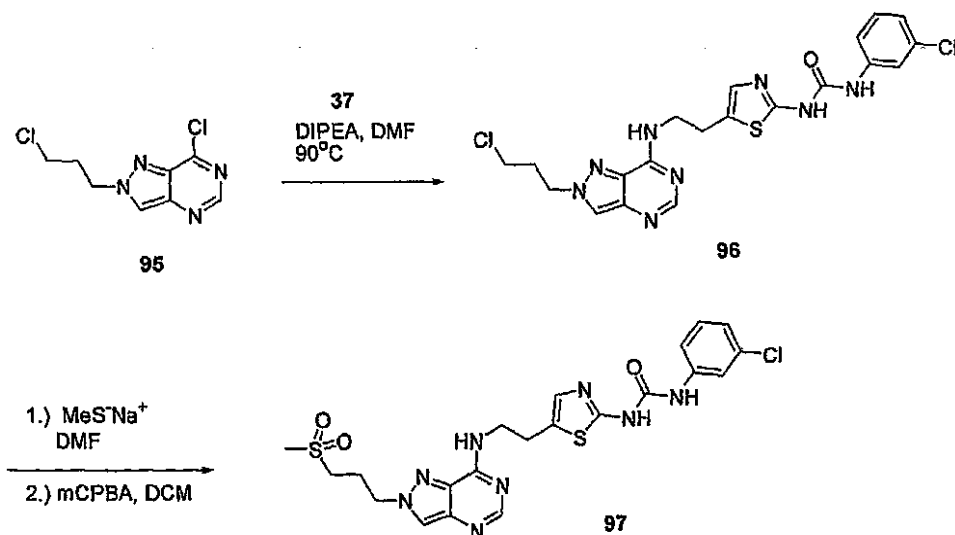
【0594】

(実施例 61)

【0595】

40

【化 3 0 7】



10

化合物 96：この化合物は、44 の代わりに 95 を使用した以外は 51 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 491 (M + 1)$ 。

20

【0596】

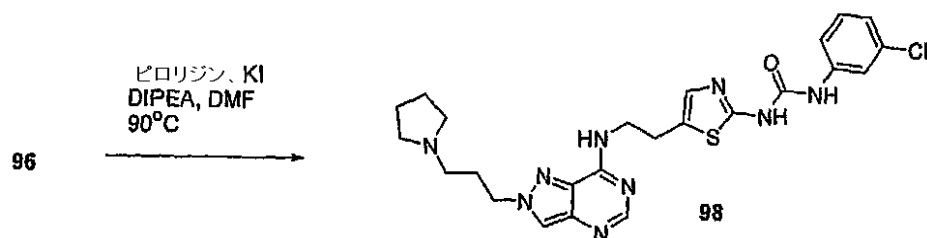
化合物 97：この化合物は、51 の代わりに 96 を使用した以外は 53 および 54 B の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 535 (M + 1)$ 。

【0597】

(実施例 62)

【0598】

【化 3 0 8】



30

化合物 98：ピロリジン (16 mg、0.02 mmol) は DMF (3 mL) 中に 96 (60 mg、0.01 mmol)、Hunig 塩基 (0.05 mL、0.3 mmol)、および KI (2 mg) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 90 で一晩加熱した。反応混合液を室温へ冷却し、溶媒を減圧下で除去した。粗残留物は分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を統合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 98 が Tris TFA 塩として産生した。ES (+) MS $m/e = 526 (M + 1)$ 。

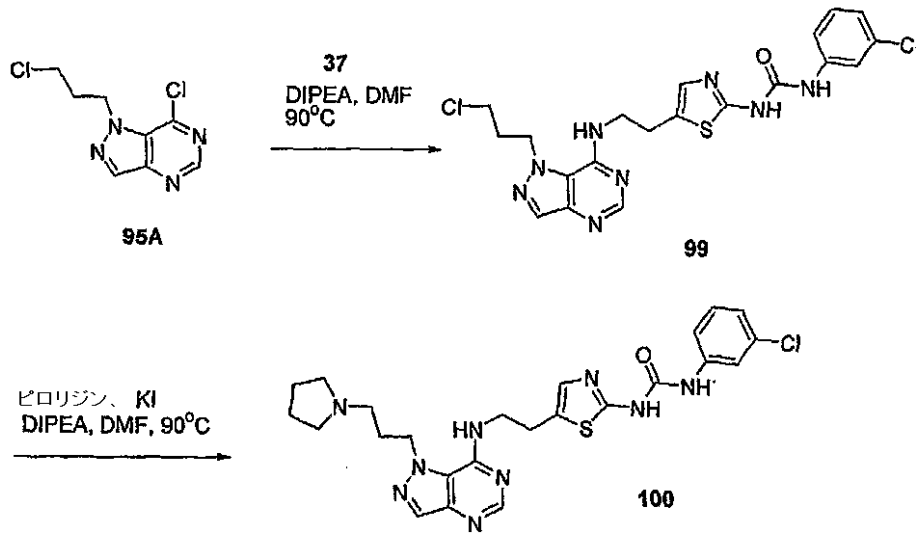
40

【0599】

(実施例 63)

【0600】

【化 3 0 9】



10

20

30

40

50

化合物 99：この化合物は、44 の代わりに 95 A を使用した以外は 51 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 491 (M + 1)$ 。

【0601】

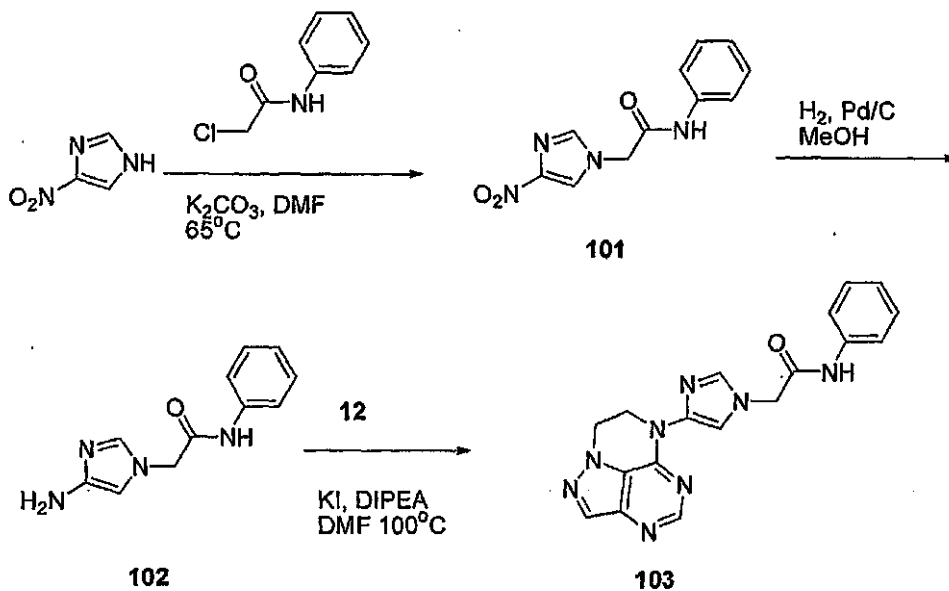
化合物 100：この化合物は、96 の代わりに 99 を使用した以外は 98 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 526 (M + 1)$ 。

【0602】

(実施例 64)

【0603】

【化 3 1 0】



化合物 101：2-クロロ-N-フェニルアセトアミド (0.15 g、0.9 mmol) は、DMF (5 mL) 中に 4-ニトロイミダゾール (0.1 g、0.9 mmol) を含有する溶液に加えた。反応混合液は 65 °C へ 1 時間にわたり加熱した。反応混合液は H₂O で希釈した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。結合有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮させると 101 (0.22 g、100%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 247 (M + 1)$ 。

【0604】

化合物 102 : 10 重量 % の Pd / C (0 . 1 g 、 0 . 0 9 m m o l) を 1 0 m L のメタノール中に 101 (0 . 2 2 g 、 0 . 8 8 m m o l) を含有する溶液を加えた。この混合液を周囲温度の水素雰囲気下で攪拌した。3 時間後、反応混合液はセライトプラグに通して濾過した。生じた濾液を減圧下で乾燥させると 102 (0 . 1 9 g 、 1 0 0 %) が得られた。

【 0 6 0 5 】

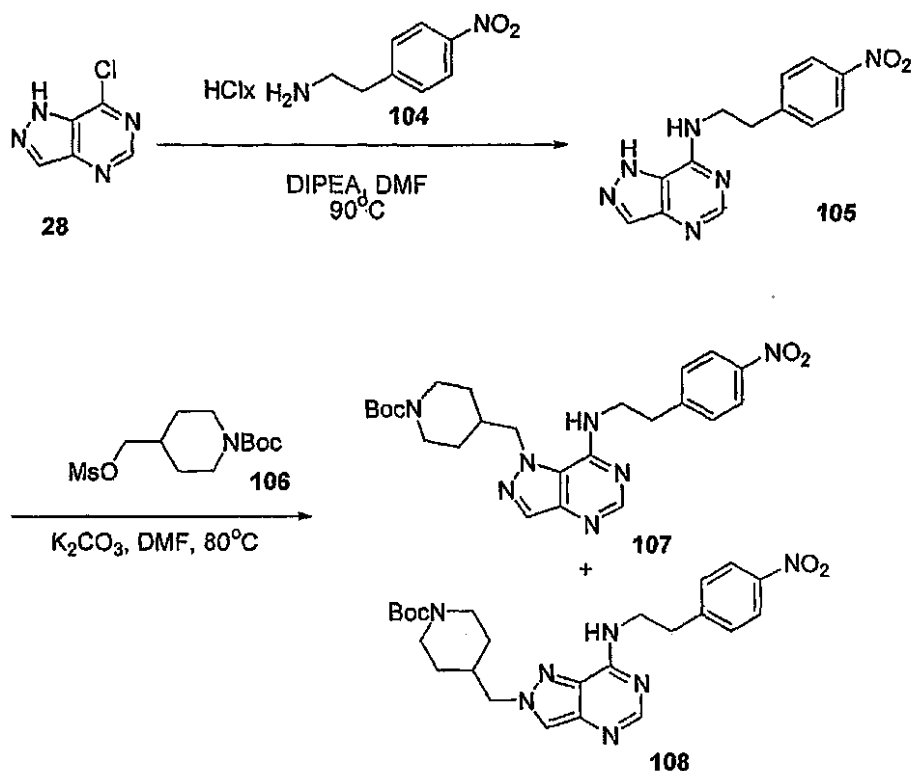
化合物 103 : この化合物は、79 の代わりに 102 を使用した以外は 80 の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 361 (M + 1)$ 。

【 0 6 0 6 】

(実施例 6 5)

【 0 6 0 7 】

【 化 3 1 1 】



化合物 105 : この化合物は、9 および 3 の代わりに各々 28 および 104 を使用した以外は、実施例 10 にしたがって作製した。ES (+) MS $m/e = 285 (M + 1)$ 。

【 0 6 0 8 】

化合物 107 および 108 : DMF 中の 105、106、および K_2CO_3 の混合液を 80 で加熱した。4 時間 30 分後、混合液を濃縮し、残留物を水と EtOAc との間に分配させた。水相は EtOAc で 2 回抽出し、結合有機相は乾燥させ ($MgSO_4$)、濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 ; EtOAc 中で 0 ~ 5 % MeOH) によって精製すると 50 mg の 107 および 108 mg の 108、107 が得られた。107 : R_f 0.59 (SiO_2 ; EtOAc 中で 5 % MeOH)、ES (+) MS $m/e = 482 (M + 1)$ 。108 : R_f 0.47 (SiO_2 ; EtOAc 中で 5 % MeOH)、ES (+) MS $m/e = 482 (M + 1)$ 。

【 0 6 0 9 】

(実施例 6 6)

【 0 6 1 0 】

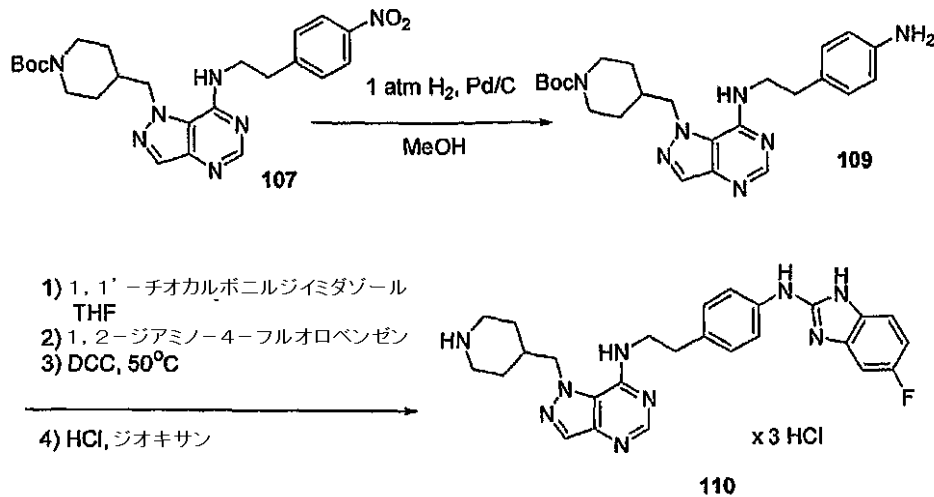
10

20

30

40

【化 3 1 2】



10

化合物 109：この化合物は、14の代わりに107を使用した以外は15の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 452 (M + 1)$ 。

【0611】

化合物 110：この化合物は、[2-(4-アミノ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに109および1, 2-ジアミノ-3, 4-ジフルオロベンゼンの代わりに1, 2-ジアミノ-4-フルオロベンゼンを使用した以外は76に関する合成方法にしたがって作製した。ES (+) MS $m/e = 586 (M + 1)$ 。

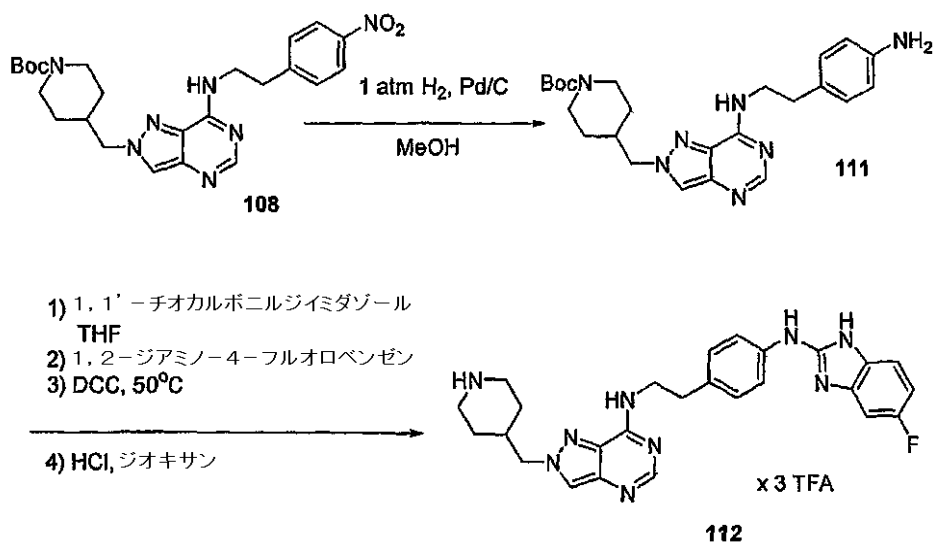
20

【0612】

(実施例 67)

【0613】

【化 3 1 3】



30

化合物 111：この化合物は、14の代わりに108を使用した以外は15の合成に関する方法によって作製した。ES (+) MS $m/e = 452 (M + 1)$ 。

【0614】

化合物 112：この化合物は、[2-(4-アミノ-フェニル)-エチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに111および1, 2-ジアミノ-3, 4-ジフルオロベンゼンの代わりに1, 2-ジアミノ-4-フルオロベンゼンを使用した以外は76に関する合成方法にしたがって作製した。粗生成物は分取的 RP-HPLC によって精製した。ES (+) MS $m/e = 586 (M + 1)$ 。

40

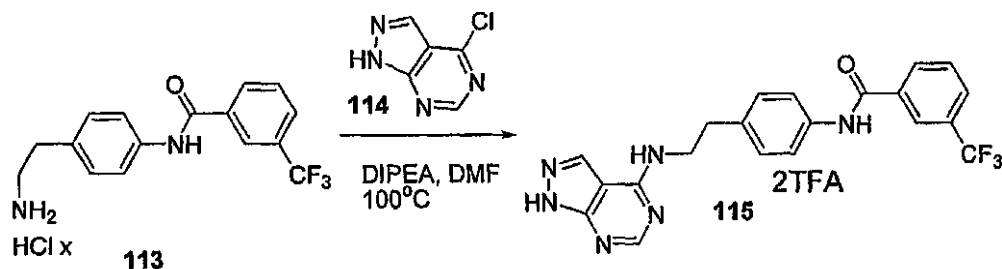
【0615】

50

(実施例 68)

【0616】

【化314】



10

化合物 115 : DMF (3.0 mL) 中の 114 (0.22 g、0.6 mmol) および DIPEA (0.34 mL、1.9 mmol) の溶液に 113 (0.10 g、0.60 mmol、Chern, J. - H. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 2519) を加えた。生じた溶液を 100 で 1 時間攪拌し、次に室温へ加温した。溶媒をは高真空および加熱水浴を用いて減圧下で除去した。生じた残留物はメタノールで希釈し、分取的 HPLC によって精製すると、白色固体として 115 (40 mg、10%) が得られた。ES (+) MS $m/e = 427 (M + 1)$ 。

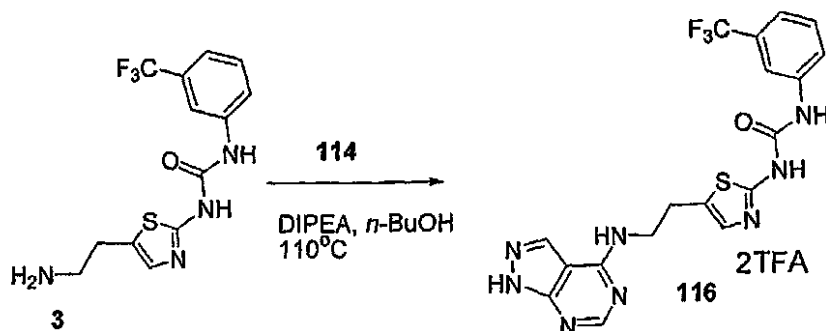
【0617】

(実施例 69)

20

【0618】

【化315】



30

化合物 116 : n-ブタノール (1.0 mL) 中の 3 (100 mg、0.303 mmol)、114 (47 mg、0.303 mmol)、および DIPEA (1.0 mL) の混合液を 110 で 2 時間攪拌した。この溶液を次に濃縮し、分取的 RP-HPLC によって精製した。純粋化合物を含有する分画を結合して濃縮した。このようにして得られた残留物を高真空下で凍結乾燥すると 40 mg の固体が産生した。ES (+) MS $m/e = 449 (M + 1)$ 。

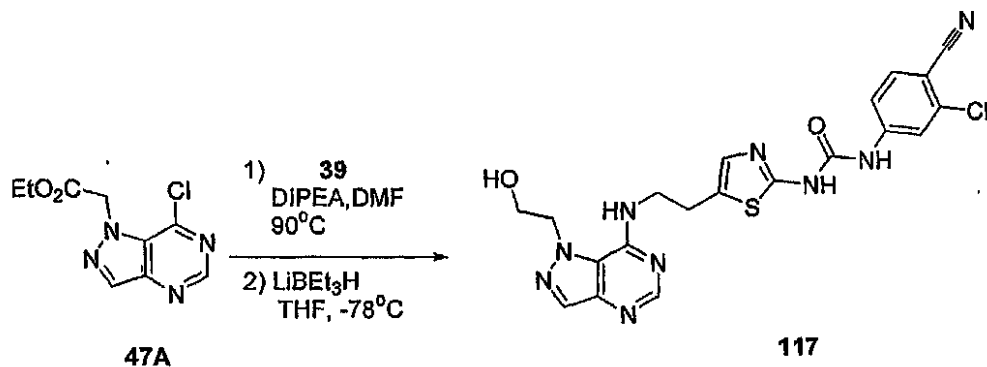
【0619】

(実施例 70)

40

【0620】

【化 3 1 6】



10

化合物 117 : DMF (10 mL) 中に 47A (1.0 mmol)、Hunig 塩基 (3.0 mmol) を含有する溶液に 39 (1.0 mmol) を加えた。反応混合液を 90 ℃ へ 1 時間加熱し、室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。ヘキサン中の 10 % MeOH を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製した。生じた残留物を THF (10 mL) で希釈し、-78 ℃ へ冷却した。反応混合液に LiEt₃H (2.0 mL、THF 中で 1.0 M) を加えた。反応混合液を -78 ℃ で 1 時間攪拌し、室温へ加温した。反応混合液を 1 M NaHCO₃ で希釈し、EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。生じた残留物を分取的 RP-HPLC を用いて精製すると 117 が得られた。

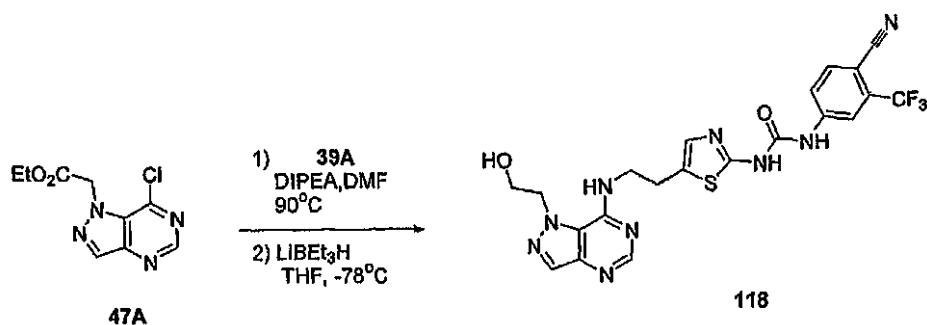
20

【 0 6 2 1 】

(実施例 7 1)

【 0 6 2 2 】

【化 3 1 7】



30

化合物 118 : DMF (10 mL) 中に 47A (1.0 mmol) および Hunig 塩基 (3.0 mmol) を含有する溶液に 39A (1.0 mmol) を加えた。反応混合液を 90 ℃ へ 1 時間加熱し、室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。ヘキサン中の 10 % MeOH を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製した。生じた残留物を THF (10 mL) で希釈し、-78 ℃ へ冷却した。反応混合液に LiEt₃H (2.0 mL、THF 中で 1.0 M) を加えた。反応混合液を -78 ℃ で 1 時間攪拌し、室温へ加温した。反応混合液を 1 M NaHCO₃ で希釈し、EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。生じた残留物を分取的 RP-HPLC を用いて精製すると 118 が得られた。

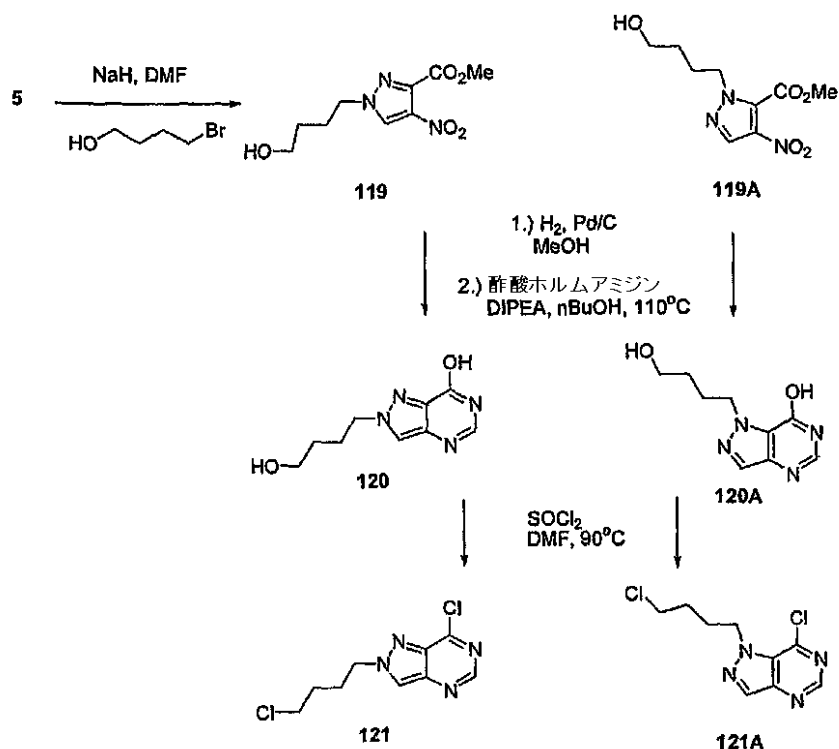
40

【 0 6 2 3 】

(実施例 7 2)

【 0 6 2 4 】

【化 3 1 8】



10

20

化合物 119 および 119A : DMF (50 mL) 中に 1.4 (23.4 mmol) および 60 重量 % の NaH (35.0 mmol) を含有する溶液に 4 - プロモ - 1 - ブタノール (35.0 mmol) を加えた。反応混合液を 2 時間攪拌した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製すると 63 および 64 の両方が単離された。

【0625】

化合物 120 : MeOH (30 mL) 中の 119 (12 mmol) および 10 重量 % の Pd/C (0.6 mmol) をバルーンによって 1 気圧の H₂ で結合した。反応混合液を一晩攪拌した。反応混合液をセライトプラグに通して濾過して濃縮すると残留物が得られた。残留物は、n - ブタノール (25 mL)、次に Hunig 塩基 (25 mL) で希釈した。酢酸ホルムアミジン (13 mmol) を加え、反応混合液を 110 °C へ 1 時間加熱した。反応混合液を室温へ冷却し、濃縮した。反応液を H₂O で希釈し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると 120 が得られた。

30

【0626】

化合物 120A : MeOH (15 mL) 中の 119A (6 mmol) および 10 重量 % の Pd/C (0.3 mmol) をバルーンによって 1 気圧の H₂ で結合した。反応混合液を一晩攪拌した。反応混合液をセライトプラグに通して濾過して濃縮すると残留物が得られた。残留物は、n - ブタノール (13 mL)、次に Hunig 塩基 (13 mL) で希釈した。酢酸ホルムアミジン (8 mmol) を加え、反応混合液を 110 °C へ 1 時間加熱した。反応混合液を室温へ冷却し、濃縮した。反応液を H₂O で希釈し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると 120A が得られた。

40

【0627】

化合物 121 : SOCl₂ (25 mL) 中に 120 (7.6 mmol) を含有する溶液に DMF (2.5 mL) を加えた。不均質な反応混合液を 30 分間にわたり 90 °C へ加熱した。均質な溶液を室温へ冷却した。反応混合液を濃縮した。EtOAc、次に氷で希釈

50

した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、飽和 NaHCO₃、次に食塩液で洗浄した。MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると 121 が得られた。

【0628】

化合物 121A : SOCl₂ (13 mL) 中に 120A (3.8 mmol) を含有する溶液に DMF (1.3 mL) を加えた。不均質な反応混合液を 30 分間にわたり 90 ℃ へ加熱した。均質な溶液を室温へ冷却した。反応混合液を濃縮した。EtOAc、次に氷で希釈した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、飽和 NaHCO₃、次に食塩液で洗浄した。MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮すると 121A が得られた。

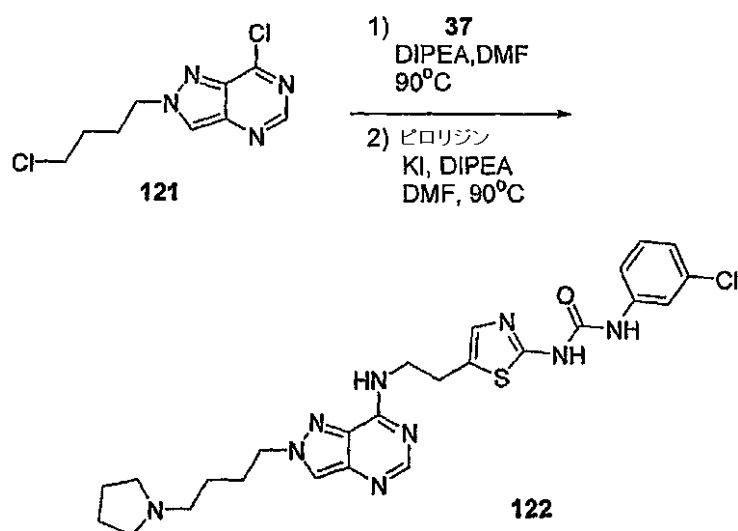
10

【0629】

(実施例 73)

【0630】

【化319】



20

30

化合物 122 : DMF (10 mL) 中に 121 (1.0 mmol) および Hunig 塩基 (3.0 mmol) を含有する溶液に 37 (1.0 mmol) を加えた。反応混合液を 90 ℃ へ 1 時間加熱し、室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。ヘキサン中の 10% MeOH を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製した。生じた残留物を DMF (10 mL) 中に希釈した。KI (1.0 mmol)、Hunig 塩基 (1.0 mmol)、およびピロリジン (2.0 mmol) を加えた。反応混合液を 90 ℃ へ加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を EtOAc で抽出した。有機相を結合し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。生じた残留物を分取的 RP-HPLC を用いて精製すると 122 が得られた。

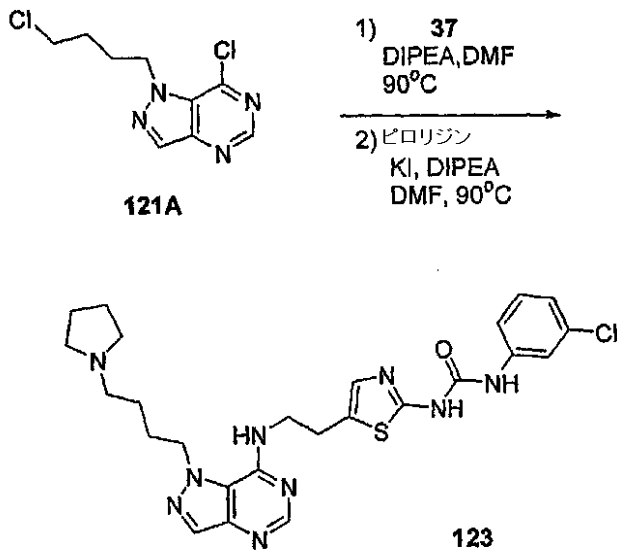
40

【0631】

(実施例 74)

【0632】

【化 3 2 0】



10

化合物 123 : DMF (10 mL) 中に 121A (1.0 mmol) および H u n i g 塩基 (3.0 mmol) を含有する溶液に 37 (1.0 mmol) を加えた。反応混合液を 90 ℃ へ 1 時間加熱し、室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を E t O A c で抽出した。有機相を結合し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。ヘキサン中の 10 % M e O H を用いるシリカゲル上のカラムクロマトグラフィによって精製した。生じた残留物を DMF (10 mL) 中に希釈した。K I (1.0 mmol) 、H u n i g 塩基 (1.0 mmol) 、およびピロリジン (2.0 mmol) を加えた。反応混合液を 90 ℃ へ加熱した。反応混合液を室温へ冷却した。反応混合液は H₂O で希釈した。水相を E t O A c で抽出した。有機相を結合し、M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。生じた残留物を分取的 R P - H P L C を用いて精製すると 123 が得られた。

20

【 0 6 3 3 】

(実施例 7 5)

30

化合物の調製

難溶性化合物の溶解度は、それらを酸性塩として作製することによって向上する。そのような酸の具体的例には、メタンスルホン酸およびクエン酸が含まれる。これらの化合物の溶解度は、T w e e n - 8 0 および P E G - 4 0 0 などの溶解度強化剤の添加によってさらに向上させることができる。本発明の難溶性化合物の具体的調製物には、各々 10 % / 30 % / 60 % 、 5 % / 30 % / 65 % 、および 2.5 % / 30 % / 67.5 % の T w e e n - 8 0 、 P E G - 4 0 0 および水が含まれる。これらの調製物の p H は、最適溶解度の範囲を同定するために変動させることもできる。

【 0 6 3 4 】

(実施例 7 6)

40

生化学的アッセイ (図 2 を参照) 。

【 0 6 3 5 】

A u r o r a A キナーゼアッセイ

A u r o r a A プロテインキナーゼアッセイは、40 μ L の総量中に 10 mM の T r i s H C l (p H 7.2) 、 10 mM の M g C l₂ 、 0.1 % の B S A 、 0.01 % の T r i t o n X - 100 、 1 mM の D T T 、 20 μ M の A T P 、 120 nM の H 3 ペプチド基質、化合物阻害剤 (最終 D M S O 濃度は 5 %) および 25 nM の A u r o r a A プロテインを含有していた。反応液は室温で 60 分間インキュベートし、28 μ L の 50 mM E D T A (p H 9) を用いて停止させ、さらに室温で 60 分間インキュベートした。等量の停止反応液は、50 mM H E P E S (p H 7.0) 、 0.5 M K F 、 0.1

50

% BSA、0.25 µg/mLの - ホスホH3抗体、および0.016 µMのStreptavidin-XL665を含有する検出用バッファーと60分間インキュベートし、引き続いて330~370 nmでの励起、および665 nm、620 nmでの検出によりAnalyst (LjL BioSystems社) 上で読み取った。

【0636】

Aurora Bキナーゼアッセイ

Aurora Bプロテインキナーゼアッセイは、40 µLの総量中に10 mMのTris HCl (pH 7.2)、10 mMのMgCl₂、0.1%のBSA、0.01%のTriton X-100、1 mMのDTT、80 µMのATP、120 nMのH3ペプチド基質、化合物阻害剤 (最終DMSO濃度は5%) および1.5 nM Aurora Bプロテインを含有していた。反応液は室温で60分間インキュベートし、28 µLの50 mM EDTA (pH 9) を用いて停止させ、さらに室温で60分間インキュベートした。等量の停止反応液は、50 mM HEPES (pH 7.0)、0.5 M KF、0.1% BSA、0.25 µg/mLの - Phospho H3抗体、および0.016 µMのStreptavidin-XL665を含有する検出用バッファーと60分間インキュベートし、引き続いて330~370 nmでの励起、および665 nm、620 nmでの検出によりAnalyst (LjL BioSystems) 上で読み取った。

10

【0637】

HCS細胞周期アッセイ

HCS細胞周期アッセイを使用して、4N以上のDNA含量を備える細胞の量を測定した。細胞中でのAurora Aキナーゼの阻害は、有糸分裂および核内倍加を引き起こすことができる。これは、4N以上のDNA含量を備える細胞を産生する。

20

【0638】

プロトコール：底面が透明な96ウエルのプレート内で1ウエル当たり10,000 cellsをプレーティングした (このアッセイは、ルーチン通りにHCT-116細胞を用いて実施したが、多数の他の結合性ヒト細胞系を用いても実施されている)。一晚増殖させた。翌日、所望の濃度で各ウエルに化合物を加えた。37 °Cで16時間インキュベートした。化合物を除去し、室温で12分間にわたり4%ホルムアルデヒドを用いて細胞を固定した。ホルムアルデヒドを除去し、PBSを用いて1回洗浄した。ブロッキング溶液 (PBS中で10% FBS) 中にDNA染料を加え、37 °Cで1時間攪拌インキュベートした。染料溶液を除去し、細胞をPBSで1回洗浄した。高含量イメージャー上で細胞を可視化して、細胞のDNA含量を定量した。

30

【0639】

ホスホ - ヒストンH3 HCSアッセイ

ホスホ - ヒストンH3 HCSアッセイは、化合物が腫瘍細胞系中のAurora Bを阻害する能力を測定するために実施した。Aurora Bが阻害されるにつれて、セリン10上でヒストンH3をリン酸化することはできなくなり、このリン酸化の欠如は高含量イメージャーによって測定できる。

【0640】

プロトコール：底面が透明な96ウエルのプレート内で1ウエル当たり10,000 cellsをプレーティングした (このアッセイは、ルーチン通りにHCT-116細胞を用いて実施したが、多数の他の結合性ヒト細胞系を用いても実施されている)。一晚増殖させた。翌日、所望の濃度で各ウエルに化合物を加えた。37 °Cで1時間インキュベートした。化合物を除去し、室温で12分間にわたり4%ホルムアルデヒドを用いて細胞を固定した。ホルムアルデヒドを除去し、室温で5分間かけて0.1% Triton X-100を用いて細胞を透過化した。Triton X-100を除去し、PBSを用いて1回洗浄した。ブロッキング溶液 (PBS中に10% FBS) を用いて細胞を40 °Cで一晩ブロックする。ブロッキング剤を除去し、ブロッキング溶液中のホスホ - ヒストンH3セリン10抗体を細胞に加え、37 °Cで2時間インキュベートした。一次抗体溶液を除去し、PBSで細胞を2回洗浄した。ブロッキング溶液中の蛍光抗体およびDNA染料を細

40

50

胞に加え、室温で1時間インキュベートした。二次抗体溶液を除去し、PBSで細胞を3回洗浄した。高含量イメージャー上で細胞を可視化して、細胞中のホスホ・ヒストンH3セリン10のレベルを定量した。

【0641】

(実施例77)

標的調節試験(図1を参照)。

【0642】

Nu/nuマウスの後側腹内へヒトHCT-116細胞および50%マトリゲル(Becton-Dickinson社)を皮下注射した。次にヒトHCT-116腫瘍を400mm³へ増殖させた。腫瘍担持マウスに、SPDまたはビヒクルいずれかを投与した(Sigma-Aldrich)(経口、静脈内もしくは腹腔内)。投与後の規定時点に、マウスに麻酔をかけ、末端心臓穿刺によって採血し、致死させた。HCT-116腫瘍をマウスから切除し、液体窒素で冷却した乳鉢とすりこぎを用いて粉末化し、液体窒素中で急速冷凍した。腫瘍溶解産物は、溶解バッファの添加によって粉末化したサンプルから作製した。

10

【0643】

応答マーカーをウエスタンブロッティングにより検出するために、溶解産物のタンパク質濃度は比色検出によって決定した。25μgのタンパク質はSDS-PAGEゲル上で1レーンずつ負荷した。タンパク質はゲル電気泳動法によって分離し、ニトロセルロース膜上にブロッティングし、抗ヒストンH3および抗リン酸化ヒストンH3抗体を用いて試験した(どちらもCell Signaling Technology社)。

20

【0644】

(実施例78)

最大耐量試験

最大耐量(MTD)は、マウスがもはや正常に機能できない用量であると規定されており、有意な毒性(例、体重減量)または致死率によって決定される。マウス(Nu/nu)を体重にしたがって分類し、経口、静脈内もしくは腹腔内経路によって試験化合物を投与する前に無作為割り付けした。試験化合物の用量の段階的増加を使用した。動物の体重は5日間にわたり、そしてその後は動物が>20%の体重減少または正常な機能に影響を及ぼすであろう生理学的機能における任意の変化に起因して試験から除去されるまで、約3日毎に測定した。任意の毒性に注目するために全試験を通して臨床観察を実施し、試験終了時までマウスを監視した。

30

【0645】

(実施例79)

有効性試験

Nu/nuマウスの後側腹内へヒトHCT-116細胞および50%マトリゲル(Becton-Dickinson社)を皮下注射した。ヒトHCT-116腫瘍を150~200mm³へ増殖させた。腫瘍担持マウスには試験化合物またはビヒクルコントロールのいずれかを投与した。腫瘍寸法(長さ[1mm]および幅[wmm])は、電子カリパスおよび方程式($w^2 \times l \div 2$)から決定した腫瘍容積(mm³)によって測定した。マウスの体重および彼らの各腫瘍容積は、20%を超える体重減少または2000mm³を超える腫瘍容積のいずれかによって試験から除去されるまで、週2回測定した。臨床観察は全試験を通して実施したが、これは通常は腫瘍細胞の初期植え込み後70日間まで継続された。腫瘍容積の増加を陰性(ビヒクル)および陽性コントロールと比較した。腫瘍増殖阻害率(TGI)は、方程式 $[(\text{腫瘍容積T} - \text{腫瘍容積C}) / \text{腫瘍容積C}] \times 100$ (式中、T = 治療群およびC = コントロールもしくはビヒクル群)から計算した。両群についての腫瘍容積は、通常は、化合物の最終用量の投与後の規定時点に決定される。生存率プロット(Kaplan-Meier)は、生存パターンを試験するためにもまた実施した。

40

【0646】

50

本発明者らは、本発明の数多くの実施形態について記載してきたが、本発明者らの基本的実施例は、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために変化させることができる。このために、本発明の範囲は、例として表示されている特定の実施形態ではなくむしろ添付の特許請求項によって規定されることは理解されるであろう。

(補遺)

F D A が承認した抗癌薬

【 0 6 4 7 】

【表 1】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 1 of 21

薬物	薬物の商標名	承認された使用	製造業者／流通業者
アバレリクス	Plenaxis depot	LHRHアゴニスト療法が適切ではなく、外科的除去を拒絶しており、さらに以下のうちの1つまたは複数に有する進行性症候性前立腺癌を有する男性の待期療法のため (1)転移に起因する神経学的侵害の危険性、(2)局所的浸食もしくは転移性疾患に起因する尿管もしくは膀胱頸部閉塞、または(3)麻薬性鎮痛薬を投与しても持続する骨格転移からの重症骨痛	Pracis
アルデスロイキン	Prokine	転移性黒色腫を有する成人の治療	Chiron
アルデスロイキン	Proleukin	転移性腎細胞癌を有する成人の治療	Chiron Corp
アテムツズマブ	Campath	迅速承認(臨床的有益性は確定されていない)。Campathは、アルキル化剤を用いて治療されている、そしてフルダラビン療法が成功しなかった患者におけるB細胞慢性リンパ性白血病(B-CLL)の治療のために適応である。	Millennium and ILE Partners, LP
アリトレチノイン	Panretin	AIDS関連性Kaposi肉腫を有する患者における皮膚病変の局所療法。	Ligand Pharmaceuti
アロプリノール	Zyloprim	血清および尿中尿酸レベルの上昇を引き起こす抗癌療法を受けている患者、そして経口療法を忍容できない白血病、リンパ腫および充実性腫瘍を有する患者。	GlaxoSmithKline
アルトレタミン	Hexalen	シスプラチンおよび／またはアルキル化剤をベースとする併用を用いる第一線療法後に持続性もしくは再発性卵巣癌を有する患者の単剤待期療法。	US Bioscience
アミホスチン	Ethyol	進行性卵巣癌を有する患者においてシスプラチンの反復投与に関連する蓄積腎毒性を減少させるため。	US Bioscience
アミホスチン	Ethyol	迅速承認(臨床的有益性は確定されていない)。非小細胞肺癌における白金毒性の減少	US Bioscience
アミホスチン	Ethyol	放射線ポートが耳下腺の実質的部分を含んでいる頭頸部癌の照射後口腔乾燥症を減少させるため。	US Bioscience
アナストロゾール	Arimidex	迅速承認(臨床的有益性は確定されていない)。ホルモン受容体陽性初期乳癌を有する閉経後女性のアジュバント療法のため。	AstraZeneca

【表 2】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 2 of 2

アナストロゾール	<u>Arimidex</u>	ホルモン受容体陽性初期乳癌を有する閉経後女性の のアジュバント療法のための正式承認への変更。	<u>AstraZeneca</u>	
アナストロゾール	<u>Arimidex</u>	タモキシフェン療法後に疾患進行を伴う閉 経後女性における進行性乳癌の治療	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	
アナストロゾール	<u>Arimidex</u>	ホルモン受容体陽性またはホルモン受容体 は不明である局所的進行性もしくは転移性 乳癌を有する女性の第一線療法のため。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	10
三酸化ヒ素	<u>Trisenox</u>	ATRA+アントラサイクリン療法後の再発 性もしくは難治性APLの第二線療法。	<u>Cell Therapeutic</u>	
アスパラギナーゼ	<u>Elspar</u>	急性リンパ球性白血病を有する患者の療 法。	<u>Merck</u>	
アスパラギナーゼ	<u>Elspar</u>	ELSPARは、急性リンパ球性白血病の患者 における療法に適応である。この薬剤は、主 として小児科患者の疾患の寛解の誘導にお いて他の化学療法薬と併用して有用である 。	<u>Merck & Co, Inc</u>	
アザチジン	<u>Vidaza</u>	骨髄異形成症候群のサブタイプ: 難治性貧 血もしくは環状鉄芽球(好中球減少症もし くは血小板減少症が付随する、または輸血を 必要とする場合)を伴う難治性貧血、芽細 胞過剰を伴う難治性貧血、輸血における芽 細胞過剰を伴う難治性貧血、および慢性骨 髄単球性白血病を有する患者を治療する ために使用。	<u>Pharmion</u>	20
BCG生ワクチン	<u>TICE BCG</u>		<u>Organon Teknika C</u>	
ベバシズマブ	<u>Avastin</u>	結腸および直腸の転移性癌腫を有する患 者の治療における第一線療法 (静脈内5-フルオロウラシルベースの化 学療法と併用)。	<u>Genentech</u>	30
ベキサロテンカプセル	<u>Targretin</u>	少なくとも1種の先行全身性療法に対して難 治性である患者における皮膚T細胞リンパ 腫の皮膚発現に対する経口カプセルによる 治療のため。	<u>Ligand Pharmaceut</u>	
ベキサロテンゲル	<u>Targretin</u>	少なくとも1種の先行全身性療法に対して 難治性である患者における皮膚T細胞リン パ腫の皮膚発現に対する局所療法のため 。	<u>Ligand Pharmaceut</u>	
ブレオマイシン	<u>Blenoxane</u>		<u>Bristol-Myers Squi</u>	
ブレオマイシン	<u>Blenoxane</u>	悪性胸膜浸出(MPE)の治療および再発 性胸膜浸出の予防のための硬化薬。	<u>Bristol-Myers Squi</u>	40
		迅速承認(臨床的有益性は確立されていな い)。		

【表 3】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 3 of 2

ボルテゾミブ	Velcade	少なくとも2種の先行両方を摂取している、そして最終療法を受けても疾患進行を示した多発性骨髄腫患者を治療するため。	Millenium	
ボルテゾミブ	Velcade	少なくとも1種の先行療法を受けていた多発性骨髄腫患者を治療するために正式承認への変更。	Millenium	
ブスルファン静注	Busulfex	慢性骨髄性白血病のために同種造血性始原細胞輸注に先行する状態調節レジメンとしてシクロホスファミドと併用する。	Orphan Medical, Inc	10
ブスルファン経口	Myleran	慢性骨髄性白血病の待期療法	GlaxoSmithKline	
カルステロン	Methosarb		Pharmacia & Upjohn Company	
カペシタビン	Xeloda	迅速承認(臨床的有益性はその後に確定された)。化学療法レジメンを含むパクリタキセルおよびアントラサイクリンのどちらにも耐性である、またはパクリタキセルに耐性でアントラサイクリン療法が禁忌である、例えば400mg/m ² のドキソルビシンもしくはドキソルビシン同等剤の蓄積量を摂取している患者のための転移性乳癌の治療	Roche	20
カペシタビン	Xeloda	フルオロピリミジン療法単独療法が好ましい場合の転移性結腸大腸癌を有する患者の初期療法。併用化学療法は、5-FU/LV単剤と比較して生存率の有益性を証明している。5-FU/LVより優れた生存率の有益性は、Xeloda単剤療法を用いた場合には証明されていない。	Roche	
カペシタビン	Xeloda	先行するアントラサイクリン含有療法が成功しなかった後の転移性乳癌を有する患者のドセタキセルとの併用療法のための正式承認への変更。	Roche	30
カペシタビン	Xeloda	フルオロピリミジン単剤療法が好ましい場合に原発性腫瘍の完全切除を受けているDukes' C結腸癌を有する患者におけるアジュバント療法。	Roche	
カルボプラチン	Paraplatin	以前にシスプラチンで治療されていた患者を含む、先行化学療法後に再発した卵巣癌を有する患者の待期療法。	Bristol-Myers Squibb	
カルボプラチン	Paraplatin	他の承認化学療法薬と併用した進行性卵巣癌の初期化学療法。	Bristol-Myers Squibb	
カルムスチン	BCNU, BiCNU		Bristol-Myers Squibb	40
カルムスチン	Gliadel	一次外科切除を受けた悪性神経膠腫を有する患者の治療。	MGI Pharma	

【表 4】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 4 of 2:

インプラント型カルムス テン+ポリフェプロサン 20	<u>Gladel Wafer</u>	手術が適格である再発性多形性膠芽細胞腫を有する患者における生存率を延長させるために手術に追加した使用。	<u>Guilford Pharmacet Inc.</u>	
セレコキシブ	<u>Celebrex</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。家族性腺腫性ポリープのまれな遺伝性疾患を有するポリープ数の減少。	<u>Searle</u>	10
セツキシマブ	<u>Erbitux</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。イリノテカンをベースとする化学療法に対して難治性である患者におけるEGFR発現性の転移性結腸直腸癌を治療するため(イリノテカンとの併用);イリノテカンをベースとする化学療法に対して不耐性である患者におけるEGFR発現性の転移性結腸直腸癌を治療するための単剤として。	<u>Imclone</u>	
セツキシマブ	<u>Erbitux</u>	頭頸部の局所的もしくは局所的進行性扁平上皮細胞癌(SCCHN)を治療するための放射線療法(RT)と併用して、または先行する白金をベースとする療法が不成功に終わった患者のための再発性もしくは転移性SCCHNを有する患者の治療のための単剤として。	<u>Imclone</u>	20
クロラムブシル	<u>Leukeran</u>		<u>GlaxoSmithKline</u>	
シスプラチン	<u>Platinol</u>	転移性精巣腫瘍—既に適切な外科的および/または放射線療法処置を受けている、転移性精巣腫瘍を有する患者における他の承認化学療法薬との確定された併用療法で。確定された併用療法は、Platinol、BlenoxaneおよびVelbamから構成される。	<u>Bristol-Myers Squit</u>	
シスプラチン	<u>Platinol</u>	転移性卵巣腫瘍—他の承認化学療法薬との確定された併用療法で:卵巣腫瘍—既に適切な外科的および/または放射線療法処置を受けている、転移性卵巣腫瘍を有する患者における他の承認化学療法薬との確定された併用療法で。確定された併用療法は、PlatinolおよびAdriamycinから構成される。単剤としてのPlatinolは、以前にPlatinol療法を受けていたが標準化学療法に対して難治性である転移性卵巣腫瘍を有する患者における第二線療法として適応である。	<u>Bristol-Myers Squit</u>	30
シスプラチン	<u>Platinol</u>	手術および/または放射線療法などの局所療法にはもはや応答しない移行上皮膀胱癌を有する患者のための単剤として。	<u>Bristol-Myers Squit</u>	40

【表 5】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 5 of 2

クラドリピン	Leustatin, 2-CdA	活動性ヘアリーセル白血病の治療。	R.W. Johnson Pharmaceutical Res Institute
クロファラビン	Clolar	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。少なくとも2種の先行レジメン後に再発性もしくは難治性急性リンパ芽球性白血病を有する1~21歳の小児科患者の治療のため。	Genzyme
シクロホスファミド	Cytoxan, Neosar		Bristol-Myers Squi
シクロホスファミド	Cytoxan Injection		Bristol-Myers Squi
シクロホスファミド	Cytoxan Injection		Bristol-Myers Squi
シクロホスファミド	Cytoxan Tablet		Bristol-Myers Squi
シタラピン	Cytosar-U		Pharmacia & Upjol Company
シタラピンリポソーム	DepoCyt	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。リンパ腫性髄膜炎のクモ膜下療法。	Skye Pharmaceutic
ダカルバジン	DTIC-Dome		Bayer
ダクチノマイシン、 アクチノマイシンD	Cosmegen		Merck
ダクチノマイシン、 アクチノマイシンD	Cosmegen		Merck
ダルベポエチン α	Aranesp	慢性腎不全に関連する貧血の治療。	Amgen, Inc
ダルベポエチン α	Aranesp	Aranespは貧血の原因が同時に投与された化学療法的作用である場合に非骨髄性悪性腫瘍を有する患者における貧血を治療するために適応である。	Amgen, Inc
ダウノルピシンリポソーム	DanuoXome	進行性HIV関連性Kaposi肉腫のための第一線細胞傷害性療法。	Nexstar, Inc.
ダウノルピシン、 ダウノマイシン	Daunorubicin	成人の骨髄性/単球性/赤/白血病ならびに小児および成人の急性リンパ球性白血病における寛解誘導。	Bedford Labs
ダウノルピシン、 ダウノマイシン	Cerubidine	成人ALLにおける寛解誘導のために承認された抗癌薬と併用して。	Wyeth Ayerst
デシタピン	Dacogen	全フランス・アメリカ・英国サブタイプ(難治性貧血、環状鉄芽球を伴う難治性貧血、芽細胞過剰を伴う難治性貧血、形質転換における芽細胞過剰を伴う難治性貧血、および慢性骨髄単球性白血病)および中間1、中間2、および高リスク国際予後判定システム群)の以前に治療された、および治療されていない、新規および続発性MDSを含む、骨髄異形成症候群(MDS)を有する患者の治療のため。	MGI PHARMA IN

【表 6】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 6 of 21

デニロイキンディフチ トクス	<u>Ontak</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。悪性腫瘍細胞がIL-2受容体のCD25成分を発現する持続性または再発性皮膚T細胞リンパ腫を有する患者の治療。	<u>Seragen, Inc</u>	10
デクスラゾキサン	<u>Zincard</u>	迅速承認(臨床有益性は引き続いて確定された)。ドキソルビン投与に関連する心筋症の予防。	<u>Pharmacia & Upjohn Company</u>	
デクスラゾキサン	<u>Zincard</u>	300mg/m ² の蓄積量のドキソルビン投与を摂取しており、腫瘍制御を維持するためにドキソルビン療法を持続しようとしている転移性乳癌を有する女性における、ドキソルビン投与に関連する心筋症の発生率および重症度を減少させるために正式承認への変更。ドキソルビン療法の開始時に使用することは推奨されていない。	<u>Pharmacia & Upjohn Company</u>	20
ドセタキセル	<u>Taxotere</u>	迅速承認(臨床有益性は引き続いて確定された)。アントラサイクリンをベースとする療法中に進行した、またはアントラサイクリンをベースとするアジュバント療法中に再発した局所性進行性もしくは転移性乳癌を有する患者の治療。	<u>Aventis Pharmaceut</u>	
ドセタキセル	<u>Taxotere</u>	正式承認への変更。アントラサイクリンをベースとする療法中に進行した、またはアントラサイクリンをベースとするアジュバント療法中に再発した局所性進行性もしくは転移性乳癌の治療。	<u>Aventis Pharmaceut</u>	
ドセタキセル	<u>Taxotere</u>	先行する白金をベースとする化学療法が成功しなかった後の局所性進行性もしくは転移性非小細胞肺癌のため。	<u>Aventis Pharmaceut</u>	30
ドセタキセル	<u>Taxotere</u>	この状態に対して以前に化学療法を受けていなかった、切除不能な局所性進行性もしくは転移性非小細胞肺癌を有する患者を治療するためにシスプラチンと併用して使用するため。この状態に対して以前に化学療法を受けていなかった、切除不能な局所性進行性もしくは転移性非小細胞肺癌を有する患者を治療するためにシスプラチン。	<u>Aventis Pharmaceut</u>	
ドセタキセル	<u>Taxotere</u>	アンドロゲン非依存性(ホルモン難治性)転移性前立腺癌を有する患者のための治療としてプレドニゾンと併用して使用するため。	<u>Aventis Pharmaceut</u>	40

【表 7】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 7 of 21

ドセタキセル	Taxotere	手術可能なリンパ節陽性乳癌を有する患者のアジュバント療法のためにドキソルビンおよびシクロホスファミドと併用して使用するため。	Aventis Pharmaceu
ドキソルビン	Adriamycin PFS	原発性乳癌の切除に続いて腋窩部リンパ節腫瘍の証拠を有する患者におけるアジュバント療法の成分としてシクロホスファミドと併用して使用するため。	Pharmacia
ドキソルビン	Adriamycin, Rubex		Pharmacia & Upjohn Company
ドキソルビン	Adriamycin PFS Injectionintravenous injection	抗生物質、抗腫瘍薬	Pharmacia & Upjohn Company
ドキソルビンリポソーム	Doxil	白金をベースとする化学療法後に疾患が進行もしくは再発した卵巣癌の患者を治療するために正式承認への変更。	Alza
ドキソルビンリポソーム	Doxil	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。先行併用化学療法を受けたが進行した疾患を有する患者またはそのような療法に不耐性である患者におけるAIDS関連性Kaposi肉腫の治療。	Sequus Pharmaceuti Inc.
ドキソルビンリポソーム	Doxil	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。パクリタキセルおよび白金をベースとするレジメンのどちらにも難治性である疾患を有する患者における卵巣の転移性癌の治療。	Sequus Pharmaceuti Inc.
プロピオン酸ドロスタノロン	DROMOSTANOLONE		Eli Lilly
プロピオン酸ドロスタノロン	MASTERONE INJECTION		SYNTEX
Elliott's B Solution	Elliott's B Solution	骨髄性白血病もしくはリンパ球性白血病の予防または治療のためのメトトレキセートナトリウムおよびシタラビンをクモ膜下投与するための希釈剤。	Orphan Medical, Inc.
エピルビン	Ellence	原発性乳癌の切除に続く腋窩部リンパ節腫瘍併発の証拠を有する患者におけるアジュバント療法の成分。	Pharmacia & Upjohn Company
エポエチン α	epogen	EPOGENBは、HIV感染患者におけるジドブジン療法に関連する貧血治療のために適応である。EPOGENBは、赤血球レベル(ヘマトクリットもしくはヘモグロビン測定によって発現する)を上昇もしくは維持するため、およびこれらの患者における輸血の必要を減少させるために適応である。EPOGENDは、適切に管理しなければならない鉄もしくは葉酸欠乏症、溶血もしくは消化管出血などの他の因子に起因するHIV関連関連患者における貧血の治療には不適応である。	Amgen, Inc.

10

20

30

40

【表 8】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 8 of 21

エポエチン α	epogen	EPOGENBは、同種輸血の必要を減少させるために、待期的非心臓非血管手術を受けるように計画された貧血患者(ヘモグロビン>10~ \leq 13g/dL)の治療のために適応である。	Amgen, Inc
エポエチン α	epogen	EPOGENBは、貧血の原因が同時に投与された化学療法的作用である非骨髄性悪性腫瘍を有する患者における貧血の治療のために適応である。EPOGENDは、少なくとも2カ月間にわたり併用化学療法を摂取する予定にある患者における輸血の必要を減少させるために適応である。EPOGENBは、適切に管理しなければならない鉄もしくは葉酸欠乏症、溶血もしくは消化管出血などの他の因子に起因するHIV関連関連患者における貧血の治療には不適応である。	Amgen, Inc
エポエチン α	epogen	EPOGENは、透析を受けている患者(ERD)および透析を受けていない患者を含む、CRFに関連する貧血の治療のために適応である。	Amgen, Inc
エルロチニブ	Tarceva	少なくとも1種の先行化学療法レジメンが成功しなかった後に局所性進行性もしくは転移性非小細胞肺癌(NSCLC)の治療のため。	OSI
エルロチニブ	Tarceva	局所性進行性の、切除不能もしくは転移性肺癌を有する患者の第一線療法のためにゲムシタビンと併用して使用するため。	OSI
エストラムスチン	Emcyt	前立腺癌の疼痛緩和。	Pharmacia & Upjohn Company
リン酸エトポシド	Etopophos	他の承認された化学療法薬と併用して、難治性精巣腫瘍の管理。	Bristol-Myers Squil
リン酸エトポシド	Etopophos	他の承認された化学療法薬と併用して、第一線療法としての小細胞肺癌の管理。	Bristol-Myers Squil
リン酸エトポシド	Etopophos	難治性精巣腫瘍および小細胞肺癌の管理。	Bristol-Myers Squil
エトポシド、VP-16	Vepesid	難治性精巣腫瘍—既に適切な手術、化学療法および放射線療法を受けている難治性精巣腫瘍を有する患者における、他の承認された化学療法薬と併用して。	Bristol-Myers Squil
エトポシド、VP-16	VePesid	小細胞肺癌を有する患者における第一線療法として他の承認された化学療法薬と併用して。	Bristol-Myers Squil

【表 9】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 9 of 21

エトポシド、VP-16	Vepesid	小細胞肺癌を有する患者における第一線療法として他の承認された化学療法薬と併用して。	Bristol-Myers Squibb
エキセメスタン	Aromasin	2～3年間のタモキシフェン療法を受けており、連続して計5年間のアジュバントホルモン療法を完了するためにAROMASIN(登録商標)へ切り替えられる、エストロゲン受容体陽性初期乳癌を有する閉経後女性のアジュバント療法のため。	Pharmacia
エキセメスタン	Aromasin	疾患がタモキシフェン療法後に進行した閉経後女性における進行性乳癌の治療。	Pharmacia & Upjohn Company
フィルグラスチム	Neupogen	非骨髄性悪性腫瘍を有する患者における感染症発生率を減少させる。	Amgen, Inc
フィルグラスチム	Neupogen	NEUPOGENは、発熱を伴う重症好中球減少症の重大な発生率に関連する骨髄抑制性抗癌薬を摂取している非骨髄性悪性腫瘍を有する患者において、熱性好中球減少症によって発現する、感染症の発現率を減少させるために適応である。	Amgen, Inc
フィルグラスチム	Neupogen	NEUPOGENは、AMLを有する成人の誘導もしくは統合血液療法後の、好中球回復までの時間および発熱期間を減少させるために適応である。	Amgen, Inc
フィルグラスチム	Neupogen	NEUPOGENは、骨髄機能廃絶化学療法後に骨髄移植を受けた非骨髄性悪性腫瘍の患者において、好中球減少症および好中球減少症関連性臨床発熱、例えば、熱性好中球減少症の期間を減少させるために適応である。	Amgen, Inc
フロクスウリジン(動脈内)	FUDR		Roche
フルダラビン	Fludara	少なくとも1種の標準アルキル化剤を含有するレジメンを用いる治療中に応答しなかった、または進行したB細胞リンパ球性白血病(CLL)を有する患者の待期療法。	Berlex Laboratories
フルオロウラシル、5-FU	Adrucil	ロイコボリンと併用して生存期間を延長する。	ICN Puerto Rico
フルベストラント	Faslodex	抗エストロゲン療法後に疾患進行を有する閉経後女性におけるホルモン受容体陽性転移性乳癌の治療。	IPR
		迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。白金をベースとする化学療法および	

【表 10】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 10 of 21

<u>ゲフィチニブ</u>	<u>Iressa</u>	ドセキセル化学療法のどちらも成功しなかった後に局所性進行性もしくは転移性非小細胞肺癌を有する患者を治療するための単剤療法として。	<u>AstraZenca</u>
<u>ゲムシタピン</u>	<u>Gemzar</u>	局所性進行性(切除不能のステージIIもしくはIII)または転移性(ステージIV)の膵臓腺腫を有する患者の治療。第一線療法のため、および5-フルオロウラシル含有レジメンで以前に治療された患者のために適応である。	<u>Eli Lilly</u>
<u>ゲムシタピン</u>	<u>Gemzar</u>	手術不能な、局所性進行性(ステージIIIAもしくはIIIB)または転移性(ステージIV)の非小細胞肺癌を有する患者の第一線療法のためにシスプラチンと併用して使用するため。	<u>Eli Lilly</u>
<u>ゲムシタピン</u>	<u>Gemzar</u>	アントラサイクリンが臨床的に禁忌ではない限り、先行するアントラサイクリン含有アジュバント化学療法が成功しなかった後に転移性乳癌を有する患者の第一線療法のためにパクリタキセルと併用して使用するため。	<u>Lilly</u>
<u>ゲムツズマブ・オゾガマイシン</u>	<u>Mylotarg</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。細胞傷害性化学療法候補者であるとは見なされない60歳以上の患者においてCD33陽性急性骨髄性白血病の初回再発での治療。	<u>Wyeth Ayerst</u>
<u>酢酸ゴセレリン</u>	<u>Zoladex</u>		<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>
<u>酢酸ゴセレリン</u>	<u>Zoladex Implant</u>	閉経前および閉経後女性における進行性乳癌の待期療法。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>
<u>酢酸ヒストレリン</u>	<u>Histrelin implant</u>	進行性前立腺癌の待期療法のため。	<u>Valera</u>
<u>ヒドロキシウレア</u>	<u>Hydrea</u>		<u>Bristol-Myers Squibb</u>
<u>ヒドロキシウレア</u>	<u>Hydrea</u>	鎌状赤血球貧血における輸血の必要を減少させる。	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
<u>イブリツモマブ・チウキセタン</u>	<u>Zevalin</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。リツキシマブ難治性小胞性非Hodgkin病リンパ腫を有する患者を含む、再発もしくは軽度難治性、小胞性、もしくは形質転換B細胞非Hodgkin病リンパ腫を有する患者の治療。	<u>IDEC Pharmaceutic Corp</u>
<u>イダルビシン</u>	<u>Idamycin</u>	成人における急性骨髄性白血病(AML)を治療するために他の承認された抗白血病薬と併用して使用するため。	<u>Adria Laboratories</u>
<u>イダルビシン</u>	<u>Idamycin</u>	成人における急性非リンパ球性白血病を治療するために他の承認された抗白血病薬と併用して。	<u>Pharmacia & Upjohn Company</u>
<u>イフォスファミド</u>	<u>IFEX</u>	所定の他の承認された抗腫瘍薬と併用して使用した場合に、胚細胞性精巣癌の第三線化学療法。	<u>Bristol-Myers Squibb</u>

【表 1 1】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 11 of 21

メシル酸イマチニブ	Gleevec	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。慢性骨髄性白血病の初期療法。	Novartis
メシル酸イマチニブ	Gleevec	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。転移性もしくは切除不能な悪性消化器間質腫瘍。	Novartis
メシル酸イマチニブ	Gleevec	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。Kit(CD117)陽性の切除不能および/または転移性悪性消化器間質腫瘍(GIST)。	Novartis
メシル酸イマチニブ	Gleevec	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。新しく診断されたPh+慢性骨髄性白血病(CML)の初期療法。	Novartis
メシル酸イマチニブ	Gleevec	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。新しく診断された慢性期にあるPhiladelphia染色体陽性慢性骨髄性白血病(CML)を有する成人患者を治療するため。追跡調査は限定されている。Gleevecは、インターフェロン α 療法が成功しなかった後に、急性転化、加速期、または慢性期にあるPhiladelphia染色体陽性慢性骨髄性白血病を有する患者の治療のためにも適応である。インターフェロン α 療法が成功しなかった後に、急性転化、加速期、または慢性期にあるCMLを有する患者における疾患関連性症状の改善もしくは生存率の向上などの臨床的有益性を証明している比較対照臨床試験はない。Gleevecは、Kit(CD117)陽性の切除不能および/または転移性悪性消化器間質腫瘍(GIST)を有する患者の治療のために適応である。	Novartis
メシル酸イマチニブ	Gleevec	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。幹細胞移植後に疾患が再発した、またはインターフェロン α 療法に耐性であるPh+慢性期CMLを有する小児科患者の治療。	Novartis
メシル酸イマチニブ	Gleevec	急性転化、加速期にあるPhiladelphia染色体陽性慢性骨髄性白血病を有する、またはインターフェロン α 療法が成功しなかった後の慢性期にある患者の治療のための正式承認への変更。	Novartis
インターフェロン α 2a	Roferon A	ヘアリーセル白血病を有する患者の治療。	Roche
		事前に最小限しか(診断1年以内)治療されていない	

【表 1 2】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 12 of 21

インターフェロン α 2a	<u>Roferon A</u>	慢性期のPhiladelphia染色体陽性慢性骨髄性白血病(CML)患者。	<u>Roche</u>	
インターフェロン α 2a	<u>Roferon-A</u>		<u>Hoffmann-La Roche</u>	
インターフェロン α 2b	<u>Intron A</u>	組換え型インターフェロン α 2注射用は、ヘパリーセル白血病を有する18歳以上の患者を治療するために適応である。	<u>Schering Corp</u>	10
インターフェロン α 2b	<u>Intron A</u>	組換え型インターフェロン α 2注射用は、性器および肛門周囲領域の外面を含む尖圭コンジロームを有する18歳以上の選択された患者の病巣内治療のために適応である。	<u>Schering Corp</u>	
インターフェロン α 2b	<u>Intron A</u>	組換え型インターフェロン α 2注射用は、AIDS関連性Kaposi肉腫を有する18歳以上の選択された患者の治療のために適応である。INTRON療法にตอบสนองする可能性は、全身症状を有していない、限局性リンパ節症を有する、および総CD4数によって指示される比較的に無傷の免疫系を有する患者において大きくなる。	<u>Schering Corp</u>	20
インターフェロン α 2b	<u>Intron A</u>	組換え型インターフェロン α 2注射用は、疾患を有していないが術後56日以内に全身性再発の高リスク状態にある悪性黒色腫を有する18歳以上の患者を治療するために適応である。	<u>Schering Corp</u>	
インターフェロン α 2b	<u>Intron A</u>	組換え型インターフェロン α 2注射用は、18歳以上の患者におけるアントラサイクリン含有併用化学療法と組み合わせて、臨床的攻撃性小胞性非Hodgkin病リンパ腫の初期治療のために適応である。	<u>Schering Corp</u>	30
インターフェロン α 2b	<u>Intron A Intron A</u>		<u>Schering Corp</u>	
イリノテカン	<u>Camptosar</u>	迅速承認(臨床有益性は引き続いて確定された)。5-FUをベースとする療法後に疾患が再発もしくは進行した結腸もしくは直腸の転移性癌腫を有する患者治療。	<u>Pharmacia & Upjohn Company</u>	
イリノテカン	<u>Camptosar</u>	正式承認への変更。5-FUをベースとする療法後に疾患が再発もしくは進行した結腸もしくは直腸の転移性癌腫の治療。	<u>Pharmacia & Upjohn Company</u>	
イリノテカン	<u>Camptosar</u>	結腸もしくは直腸の転移性癌腫の5-FU/ロイコボリンと併用した第一線療法のため。	<u>Pharmacia & Upjohn Company</u>	40

【表 1 3】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 13 of 21

レナリドマイド	<u>Revlimid</u>	さらなる細胞遺伝学的異常を伴う、もしくは伴わない細胞遺伝学的異常の欠失に関連する低もしくは中間1リスクの骨髄異形成症候群に起因する輸血依存性貧血を有する患者を治療するため。	<u>Celgene</u>	
レトロゾール	<u>Femara</u>	閉経後女性における進行性乳癌の治療。	<u>Novartis</u>	10
レトロゾール	<u>Femara</u>	ホルモン受容体陽性もしくはホルモン受容体の状態は未知である局所性進行性もしくは転移性乳癌を有する閉経後女性の第一線療法。	<u>Novartis</u>	
レトロゾール	<u>Femara</u>		<u>Novartis</u>	
レトロゾール	<u>Femara</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。5年間にわたるタモキシフェンアジュバント療法を受けていた閉経後女性における初期乳癌の延長アジュバント療法のため。	<u>Novartis</u>	
ロイコボリン	<u>Wellcovorin</u> , <u>Leucovorin</u>	ロイコボリンは、進行性結腸直腸癌を有する患者の待期療法において生存期間を延長させるために5-フルオロウラシルと併用して使用するために適応である。	<u>Immunex Corporation</u>	20
ロイコボリン	<u>Leucovorin</u>		<u>Immunex Corporation</u>	
ロイコボリン	<u>Leucovorin</u>		<u>Immunex Corporation</u>	
ロイコボリン	<u>Leucovorin</u>		<u>Immunex Corporation</u>	
ロイコボリン	<u>Leucovorin</u>	進行性結腸直腸癌を有する患者の待期療法において生存期間を延長させるためにフルオロウラシルと併用して。	<u>Lederle Laboratories</u>	
酢酸ロイプロリド	<u>Eligard</u>	進行性前立腺癌の待期療法。	<u>QLT USA</u>	
レバミソール	<u>Ergamisol</u>	DukesステージC結腸癌を有する患者における外科的切除後の5-フルオロウラシルと併用するアジュバント療法。	<u>Janssen Research Foundation</u>	30
ロムスチン、CCNU	<u>CeeBU</u>		<u>Bristol-Myers Squibb</u>	
メクロレタミン、ナイトロジェンマスタード	<u>Mustargen</u>		<u>Merck</u>	
酢酸メゲストロール	<u>Megace</u>		<u>Bristol-Myers Squibb</u>	
メルファラン、L-PAM	<u>Alkeran</u>		<u>GlaxoSmithKline</u>	
メルファラン、L-PAM	<u>Alkeran</u>	経口療法が適切ではない、多発性骨髄腫を有する患者の待期療法のための全身性投与。	<u>GlaxoSmithKline</u>	40
メルカプトプリン、6-PM	<u>Purinethol</u>		<u>GlaxoSmithKline</u>	

【表 14】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 14 of 21

メスナ	Mesnex	イフォスファミド誘発性出血性膀胱炎の予防	Asta Medica
メスナ	Mesnex tabs	イフォスファミド誘発性出血性膀胱炎の発生率を減少させる。	Baxter
メトトレキサート	Methotrexate		Lederle Laboratories
メトトレキサート	Methotrexate		Lederle Laboratories
メトトレキサート	Methotrexate		Lederle Laboratories
メトトレキサート	Methotrexate		Lederle Laboratories
メトトレキサート	Methotrexate	骨肉腫	Lederle Laboratories
メトトレキサート	Methotrexate		Lederle Laboratories
メトキサレン	Uvadex	治療の他の形態に非応答性である皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の皮膚発現の待期療法におけるUVARフォトフェーシス系を含むUVADEXを使用するため。	Therakos
マイトマイシンC	Mutamycin		Bristol-Myers Squibb
マイトマイシンC	Mitozytrex	他の承認された化学療法薬との実証済みの併用で胃もしくは膵臓の播種性腺癌の療法、および他の様式が成功しなかった場合の待期療法として。	Supergen
ミトタン	Lysodren		Bristol-Myers Squibb
ミトキサントロン	Novantrone	進行性ホルモン難治性前立腺癌に関連する疼痛を有する患者を治療するための初期化学療法としてコルチコステロイドと併用して使用するため。	Immunex Corporation
ミトキサントロン	Novantrone	成人における急性非リンパ球性白血病(ANLL)に対する初期療法において他の承認薬とともに使用するため。	Lederle Laboratories
フェンプロピオン酸ナンドロロン	Durabolin-50		Organon
ネララビン	Arranon	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。少なくとも2種の化学療法レジメンを含む治療後に疾患が応答しなかった、または再発したT細胞急性リンパ芽球性白血病およびT細胞リンパ芽球性リンパ腫を有する患者の治療のため。	GlaxoSmithKline
ノフェツモマブ	Verluma		Boehringer Ingelheim Pharma KG (former Karl Thomae GmbH)
オブレレベキン	Neumega	骨髄抑制化学療法後の重症血小板減少症の予防。	Genetics Institute, Inc.

【表 15】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 15 of 21

オブレルベキン	Neumega	Neumegaは、重症血小板減少症の高リスク状態にある非骨髄性悪性腫瘍を有する成人患者における重症血小板減少症の予防および骨髄抑制化学療法後の血小板輸注の必要の減少のために適応である。	Genetics Institute, Ir
オブレルベキン	Neumega		Genetics Institute, Ir
オキサリプラチン	Eloxatin	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。点滴用5-FU/LVと併用して、ボラス5-FU/LVおよびイリノテカンの併用を伴う第一線療法中または完了から6カ月以内に疾患が再発もしくは進行した結腸もしくは直腸の転移性癌腫を有する患者の治療のために適応である。	Sanofi Synthelabo
オキサリプラチン	Eloxatin	進行性結腸直腸癌に対して以前に治療されていない患者を治療するために、点滴用5-FU/LVおよびロイコボリン(LV)の併用において使用するために正式承認への変更。	Sanofi Synthelabo
オキサリプラチン	Eloxatin	原発性腫瘍の完全切除術を受けたステージIIIの結腸癌患者のアジュバント療法のために、点滴用5-FU/LVと併用して使用するため。	Sanofi Synthelabo
パクリタキセル	Paxene	第一線療法もしくは引き続いての全身性化学療法が成功しなかった後の進行性AIDS関連性Kaposi肉腫の治療。	Baker Norton Pharmaceuticals, Inc
パクリタキセル	Taxol	第一線療法もしくは引き続いての全身性化学療法が成功しなかった後の卵巣の転移性癌腫を有する患者の治療。	Bristol-Myers Squib
パクリタキセル	Taxol	転移性疾患のための併用化学療法が成功しなかった後、またはアジュバント化学療法の6カ月間中の再発後の乳癌の治療。	Bristol-Myers Squib
パクリタキセル	Taxol	卵巣の転移性癌腫に対する初期もしくはその後の化学療法が成功しなかった患者のための新規の投与レジメン。	Bristol-Myers Squib
パクリタキセル	Taxol	AIDS関連性Kaposi肉腫に対する第二線療法。	Bristol-Myers Squib
パクリタキセル	Taxol	シスプラチンと併用した、卵巣の進行性癌腫を治療するための第一線療法のため。	Bristol-Myers Squib
パクリタキセル	Taxol	潜在的根治手術および/または放射線療法候補者ではない患者における非小細胞肺癌の第一線療法のための、シスプラチンと併用して使用するため。	Bristol-Myers Squib

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/druglist.cfm

7/21/06

【表 16】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 16 of 21

パクリタキセル	<u>Taxol</u>	標準ドキソルビシン含有併用療法に連続して投与されるリンパ節陽性乳癌のアジュバント療法のため。	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
パクリタキセル	<u>Taxol</u>	3時間の注入を行う卵巣癌の第一線療法。	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
パクリタキセルタンパク質結合粒子	<u>Abraxane</u>	6カ月間のアジュバント療法内の転移性疾患もしくは再発に対する併用化学療法が成功しなかった後の乳癌を治療するため。先行療法は、臨床的に禁忌ではない限りアントラサイクリンを含んでいなければならない。	<u>AM Bioscience</u>
パリフェルミン	<u>Kepivance</u>	造血性幹細胞サポートを必要とする骨髄傷害性療法を受けている血液学的悪性腫瘍を有する患者における重症口腔粘膜炎の発生率および持続期間を減少させる。	<u>Amgen</u>
パミドロ酸塩	<u>Aredia</u>	標準抗腫瘍療法を併用した、乳癌の骨溶解性骨転移の治療。	<u>Novartis</u>
ペガデマーズ	<u>Adagen (Pegademase Bovine)</u>	アデノシンデアミナーゼ欠乏症の結果としての重症併用免疫不全症を有する患者のための酵素補充療法。	<u>Enzon</u>
ペガスパルガーゼ	<u>Oncaspar</u>	レーアスパラギナーゼ過敏症患者における急性リンパ球性白血病。	<u>Enzon, Inc</u>
ペグフィルグラスチム	<u>Neulasta</u>	Neulastaは、熱性好中球減少症の臨床的に重大な発生率に関連している骨髄抑制性抗癌薬を摂取している非骨髄性悪性腫瘍を有する患者において、熱性好中球減少症によって発現する、感染症の発生率を減少させるために適応である。	<u>Amgen, Inc</u>
ペトレキセド二ナトリウム	<u>Alimta</u>	疾患が切除不能である、またはさもなければ根治手術の候補者ではない悪性胸膜中皮腫を有する患者の治療において使用するため。	<u>Lilly</u>
ペトレキセド二ナトリウム	<u>Alimta</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。先行化学療法後に局所性進行性もしくは転移性非小細胞肺癌を有する患者を治療するための単剤として。	<u>Lilly</u>
ペントスタチン	<u>Nipent</u>	インターフェロン α 難治性ヘアリーセル白血病を有する成人患者のための単剤療法。	<u>Parke-Davis Pharmaceutical Co.</u>
ペントスタチン	<u>Nipent</u>	臨床的に重大な貧血、好中球減少症、血小板減少症、または疾患関連症状によって規定される活動性疾患を有する未治療のヘアリーセル白血病患者のための単剤療法。(第一線療法のためのサプリメント)。	<u>Parke-Davis Pharmaceutical Co.</u>

【表 17】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 17 of 21

ピポプロマン	<u>Vercyte</u>		<u>Abbott Labs</u>
プリカマイシン、 ミトラマイシン	<u>Mithracin</u>		<u>Pfizer Labs</u>
ポリフィマーナトリウム	<u>Photofrin</u>	食道切除術を受けていないBarrett食道患者における高度異形成を除去するため。	<u>Axcan Scandipharm</u>
ポリフィマーナトリウム	<u>Photofrin</u>	完全に閉塞している食道癌を有する患者、またはND-YAGレーザー療法による治療に成功できない部分閉塞性食道癌を有する患者の疼痛緩和のための光線力学療法において使用するため。	<u>QLT Phototherapeut</u>
ポリフィマーナトリウム	<u>Photofrin</u>	手術および放射線療法が適応ではない患者における微小気管支内非小細胞肺癌を治療するための光線力学療法において使用するため。	<u>QLT Phototherapeut</u>
ポリフィマーナトリウム	<u>Photofrin</u>	完全もしくは部分閉塞性気管支内非小細胞肺癌(NSCLC)を有する患者における閉塞の減少および症状の緩和のための光線力学療法において使用するため。	<u>QLT Phototherapeut</u>
プロカルバジン	<u>Matulane</u>		<u>Sigma Tau Pharms</u>
キナクリン	<u>Atabrine</u>		<u>Abbott Labs</u>
ラブリカーゼ	<u>Elitek</u>	ELITEKは、腫瘍溶解および引き続いての血漿中尿酸値上昇を結果として生じさせることが予測される抗癌療法を受けている白血病、リンパ腫、および充実性悪性腫瘍を有する小児科患者において血漿中尿酸値を初期管理するために適応である。	<u>Sanofi-Synthelabo, I</u>
リツキシマブ	<u>Rituxan</u>	CHOPもしくは他のアントラサイクリンをベースとする化学療法レジメンと併用して、播種性大B細胞、CD20陽性、非Hodgkin病リンパ腫を有する患者の第一線療法において使用するため。	<u>Genentech, Inc</u>
リツキシマブ	<u>Rituxan</u>	再発性もしくは難治性軽度または小胞性B細胞非Hodgkin病リンパ腫を有する患者の治療。	<u>Genentech, Inc</u>
サルグラモスチム	<u>Leukine</u>	非Hodgkin病リンパ腫、急性リンパ球性白血病、またはHodgkin病を有する患者において自家骨髄移植後の骨髄回復の促進。	<u>Berlex</u>
サルグラモスチム	<u>Prokine</u>		<u>Immunex Corp</u>
ソラフェニブ	<u>Nexavar</u>	進行性腎細胞癌を有する患者を治療するため。	<u>Bayer</u>

【表 18】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 18 of 21

ストレプトゾシン	<u>Zanosar</u>	抗腫瘍薬	<u>Pharmacia & Upjohn Company</u>	
マレイン酸スニチニブ	<u>Sutent</u>	疾患進行後もしくはメシル酸イマチニブに不耐性である消化器間質腫瘍の治療。	<u>Pfizer</u>	
マレイン酸スニチニブ	<u>Sutent</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。進行性腎細胞癌の治療のため。進行性腎細胞癌のための承認は、部分応答率および応答期間に基づいている。腎細胞癌における生存率上昇もしくは疾患関連症状の改善などの臨床有益性を証明しているSUTENTの無作為割り付け臨床試験はない。	<u>Pfizer</u>	10
タルク	<u>Sclerosol</u>	症候性患者における悪性胸膜浸出の再発を予防するため。	<u>Bryant</u>	
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>		<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	20
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>	乳癌を有する閉経後女性(T1-3、N1、M0)における完全切除術および腋窩リンパ節切除後の乳癌再発を遅延させるための単剤として。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>	卵巣摘出術もしくは卵巣照射の代替法として、転移性乳癌を有する閉経後女性において使用するため。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>	腋窩部リンパ節陰性乳癌を有する患者においてアジュバント療法として使用するため。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>	男性における転移性乳癌。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>	1日1回摂取するNolvadex 20mg錠の生体内利用率は1日2回摂取するNolvadex 10mg錠と同等である。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	30
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>	乳癌に対して高リスク状態にある女性において乳癌の発生率を減少させるために。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	
タモキシフェン	<u>Nolvadex</u>	DCISを有する女性において、乳腺手術および放射線療法後に、Nolvadexは侵襲性乳癌のリスクを減少させるために適応である。	<u>AstraZeneca Pharmaceuticals</u>	
テモゾロマイド	<u>Temodar</u>	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。難治性未分化星状細胞腫を有する成人患者、すなわちニトロソウレアおよびプロカルバジン含有レジメンを摂取していて疾患進行を示した初回再発時の患者の治療。	<u>Schering</u>	
テモゾロマイド	<u>Temodar</u>	放射線療法と併用して、および次にアジュバント療法として、高度神経膠腫であると新しく診断された患者を治療するために正式承認への変更。	<u>Schering</u>	40

【表 19】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 19 of 21

テニポシド、VM-26	Vumon	難治性小児急性リンパ芽球性白血病(ALL)を有する患者における誘導療法のための他の承認された抗癌薬と併用して。	Bristol-Myers Squibb	
テストラクトン	Teslac		Bristol-Myers Squibb	
テストラクトン	Teslac		Bristol-Myers Squibb	
チオグアニン、6-TG	Thioguanine		GlaxoSmithKline	10
チオテパ	Thioplex		Immunex Corporation	
チオテパ	Thioplex		Immunex Corporation	
チオテパ	Thioplex		Lederle Laboratories	
トポテカン	Hycamtin	初期もしくはその後の化学療法が成功しなかった後の卵巣の転移性癌腫を有する患者の治療。	GlaxoSmithKline	
トポテカン	Hycamtin	第一線化学療法が成功しなかった後の小細胞肺癌感受性疾患の治療。承認を裏付けるために提出された臨床試験では、感受性疾患は、化学療法には応答するが、その後少なくとも60日後に進行する(第3相試験)、または化学療法の少なくとも90日後に進行する(第2相試験)疾患であると規定された。	GlaxoSmithKline	20
トレミフェン	Fareston	閉経後女性における進行性乳癌の治療。	Orion Corp.	
トシツモマブ	Bexxar	迅速承認(臨床有益性は確定されていない)。疾患がリツキシマブには難治性であり、化学療法後に再発した、形質転換を伴う、および伴わない、CD20陽性、小胞性、非Hodgkin病リンパ腫を有する患者の治療。	Corixa Corporation	30
トシツモマブ/ I-131トシツモマブ	Bexxar	リツキシマブを摂取していなかった再発性もしくは難治性軽度小胞性形質転換CD20陽性非Hodgkin病リンパ腫を有する患者を含めるように適応が拡張された。	GlaxoSmithKline	
トラスツズマブ	Herceptin	HERCEPTINは、腫瘍がHER2タンパク質を過剰発現する、彼らの転移性疾患のための1つまたは複数の化学療法レジメンを摂取していた転移性乳癌を有する患者を治療するための単剤として適応である。	Genentech, Inc	
トラスツズマブ	Herceptin	パクリタキセルと併用するHERCEPTINは、腫瘍がHER2タンパク質を過剰発現する、そしてそれらの転移性疾患のための化学療法を受けていなかった転移性乳癌を有する患者を治療するために適応である。	Genentech, Inc	40

【表 20】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 20 of 21

トラスツズマブ	<u>Herceptin</u>		<u>Genentech, Inc</u>	
トラスツズマブ	<u>Herceptin</u>		<u>Genentech, Inc</u>	
トレチノイン、ATRA	<u>Vesanoid</u>	アントラサイクリンをベースとする細胞傷害性化学療法レジメンに難治性である、または忍容できない、急性前骨髄球性白血病(APL)を有する患者における寛解の誘導。	<u>Roche</u>	10
ウラシルマスタード	<u>Uracil Mustard Capsules</u>		<u>Roberts Labs</u>	
バルルピシン	<u>Valstar</u>	即時臓嚢切除術には許容されない罹患率もしくは致死率が関連しているであろう患者における膀胱のBCG難治性上皮内癌(CIS)の膀胱内療法。	<u>Anthra --> Medeva</u>	
ビンブラスチン	<u>Velban</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	20
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ピンクリスチン	<u>Oncovin</u>		<u>Eli Lilly</u>	
ビノレルビン	<u>Navelbine</u>	切除不能の進行性非小細胞肺癌(NSCLC)を有する外来患者の第一線療法のための単剤またはシスプラチンと併用して使用するため。	<u>GlaxoSmithKline</u>	30
ビノレルビン	<u>Navelbine</u>	Navelbinは、切除不能の進行性非小細胞肺癌(NSCLC)を有する外来患者の第一線療法のための単剤またはシスプラチンと併用して使用するために適応である。ステージIVのNSCLCを有する患者においては、Navelbinは、単剤として、またはシスプラチンと併用して使用するために適応である。ステージIIIのNSCLCにおいて、Navelbinは、シスプラチンとの併用に適応である。	<u>GlaxoSmithKline</u>	
ゾレドロネート	<u>Zometa</u>	標準抗腫瘍療法と併用して、多発性骨髄腫を有する患者および充実性腫瘍からの証明された骨転移を有する患者の治療。前立腺癌は、少なくとも1種のホルモン療法を用いた治療後に進行していなければならない。	<u>Novartis</u>	40

【表 2 1】

承認表示を有する承認された抗癌薬のリスト

Page 21 of 21

ゾレドロン酸	<u>Zometa</u>	悪性腫瘍の高カルシウム血症の治療。	<u>Novartis</u>
--------	---------------	-------------------	-----------------

【図面の簡単な説明】

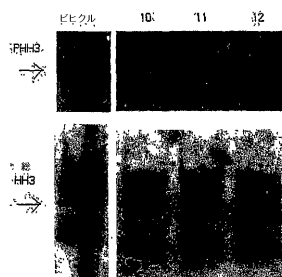
10

【0668】

【図1】本発明の選択された化合物についての典型的な生化学的アッセイデータ（IC₅₀値）を示している図である。化合物は：（i）Aurora Aキナーゼ阻害アッセイ、（ii）Aurora Bキナーゼ阻害アッセイ、（iii）HCS細胞周期アッセイおよび（iv）ホスホ - ヒストンH3 HCSアッセイにおいて評価された。

【図2】プローブとして抗ヒストンH3および抗リン酸化ヒストンH3抗体を用いた化合物Bの典型的なウエスタンブロット実験を示している図である。

【図 1】



化合物Bのウエスタンブロット、100mpk、投与10(10~12)時間後。

時間(時)	動物番号	pHH3平均阻害率(%)	標準偏差
10	10	81.28	85.58
	11	81.61	
	12	93.85	

【図 2】

化合物#	Aurora A (μ M)	Aurora B (μ M)	HCS CC (μ M)	HCS pHH3 (μ M)
A	0.010	0.021	0.016	0.035
B	0.006	0.018	0.016	0.011
C	0.005	0.010	0.011	0.017
D	0.069	0.032	0.190	0.210
E	0.004	0.085	0.041	0.048
F	0.047	0.250	0.073	0.110
G	0.024	0.003	0.054	0.008

Figure 2

Figure 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/028154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D487/04 C07D487/16 A61K31/519 A61P9/00 A61P19/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P31/00 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K 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) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/055491 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; JUNG FREDERIC HENRI [FR]) 10 July 2003 (2003-07-10) page 1, lines 3-7 page 3, line 13 - page 11, line 10 claims 1-17	1-63
A	WO 00/43394 A (USTAV EX BOTAN AKADEMIE VED CE [CZ]; LACHEMA AS [CZ]; HANUS JAN [CZ];) 27 July 2000 (2000-07-27) page 1, lines 4-12 page 2, line 1 - page 4, line 10 claims 1-42	1-57, 62, 63
----- --/--		
<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 : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
24 October 2006		13/11/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/028154

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/157851 A1 (HADDACH MUSTAPHA [US] ET AL) 12 August 2004 (2004-08-12) page 1, paragraph 3 page 2, paragraph 19 - page 3, paragraph 39 claims 1,6 -----	1-57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/028154**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 60-63 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/028154

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03055491 A	10-07-2003	AU 2002353196 A1	15-07-2003
		BR 0215312 A	07-12-2004
		CA 2471577 A1	10-07-2003
		CN 1620296 A	25-05-2005
		HU 0402454 A2	29-03-2005
		IS 7328 A	21-06-2004
		JP 2005525307 T	25-08-2005
		MX PA04006260 A	31-03-2005
		NZ 533440 A	31-08-2006
		US 2005070561 A1	31-03-2005
		ZA 200404923 A	22-09-2005
WO 0043394 A	27-07-2000	AT 247115 T	15-08-2003
		AU 2276100 A	07-08-2000
		CZ 9900273 A3	16-08-2000
		DE 60004475 D1	18-09-2003
		EP 1147108 A1	24-10-2001
		US 6552192 B1	22-04-2003
US 2004157851 A1	12-08-2004	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	37/04
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00

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

(72)発明者 オスロブ, ヨハン ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 8 7, サニーベール, ロキンバー アベニュー 1 1 9 1

(72)発明者 ユー, チュル ヒュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, コンパス レーン 1 1 1 1, ナンバー 2 1 0

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA02 BB05 CC08 DD02 EE04 EE05 FF01 GG01 HH04
4C084 AA19 MA02 NA14 ZA011 ZA361 ZA511 ZA751 ZA961 ZB071 ZB081
ZB091 ZB111 ZB261 ZB331 ZC021 ZC351 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB06 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA01
ZA36 ZA51 ZA75 ZA96 ZB07 ZB08 ZB09 ZB11 ZB26 ZB33
ZC02 ZC35

【要約の続き】

