(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4889489号
(P4889489)

(45)発行日　平成24年3月7日(2012.3.7)　(24)登録日　平成23年12月22日(2011.12.22)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04	CSP
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14	
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 403/14	
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/4439	

請求項の数 28　(全 148 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2006-522766 (P2006-522766)
(86)(22)出願日　平成16年8月6日(2004.8.6)
(65)公表番号　特表2007-501257 (P2007-501257A)
(43)公表日　平成19年1月25日(2007.1.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2004/025539
(87)国際公開番号　WO2005/013982
(87)国際公開日　平成17年2月17日(2005.2.17)
審査請求日　平成19年7月30日(2007.7.30)
(31)優先権主張番号　60/492,787
(32)優先日　平成15年8月6日(2003.8.6)
(33)優先権主張国　米国(US)

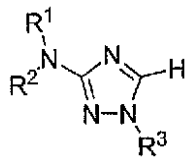
前置審査

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

最終頁に続く

(54)【発明の名称】プロテインキナーゼのインヒビターとして有用なアミノトリアゾール化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式ＩＩ：
【化２６】



II

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって
ここで、
R^1は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルである；
R^2は、Ar^1であり、ここで、Ar^1は、６員の単環式の環から選択されるアリール基であり、該アリール基は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；ここで、Ar^1は、必要に応じて、Q－R^Xの０個～５個の別個の存在で置換されている；ここで、Qの各別個の存在は、結合または$C_{1\sim6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Qの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、CO、CO_2、COCO、CONR、OCONR、NRNR、NRNRCO、NRC

Ｏ、ＮＲＣＯ$_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＲＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＲ、ＮＲＳＯ$_2$ＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられる；そしてＲ^{X}の各別個の存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＣＯ$_2$Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、ＳＯ$_2$Ｒ’、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｒ’、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ’から選択される；

Ｒ^{3}は、Ｚ－Ｒ^{Y}から選択される４個までの置換基で必要に応じて置換されている４－ピリジル基またはＺ－Ｒ^{Y}から選択される３個までの置換基で必要に応じて置換されている４－ピリミジル基から選択される；ここで、Ｚは、結合であるか、またはＣ$_{1\sim6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｚの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、ＣＯ$_2$、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ$_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＲＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＲ、ＮＲＳＯ$_2$ＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；そしてＲ^{Y}の各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＣＯ$_2$Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、ＳＯ$_2$Ｒ’、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｒ’、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ’から選択される；

Ｒの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換したＣ$_{1\sim6}$脂肪族基から選択される；そしてＲ’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、Ｃ$_{1\sim8}$脂肪族、Ｃ$_{6\sim10}$アリール、５個～１０個の環原子を有するヘテロアリール環、または３個～１０個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、または、ここで、ＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される、

化合物。

【請求項２】

Ｒ^{1}が、水素であり；Ｒ^{2}が、必要に応じて置換したフェニルである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

ＱＲ^{X}またはＺＲ^{Y}の各存在が、別個に、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_2$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－ＣＨ$_2$ＯＲ’、－ＳＲ’、－ＣＨ$_2$ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される、請求項１に記載の化合物。

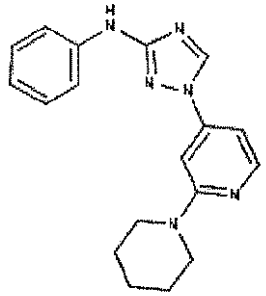
【請求項４】

Ｒ^{2}が、フェニルであり、必要に応じて、ＱＲ^{X}の０個～３個の存在で置換されている、請求項１に記載の化合物。

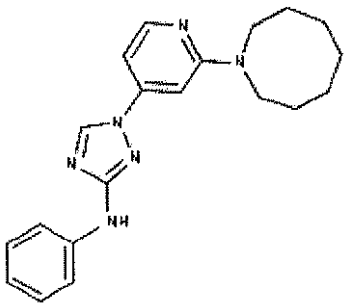
【請求項５】

以下の化合物の１つから選択される、化合物：

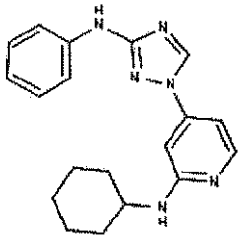
【化３９－１】



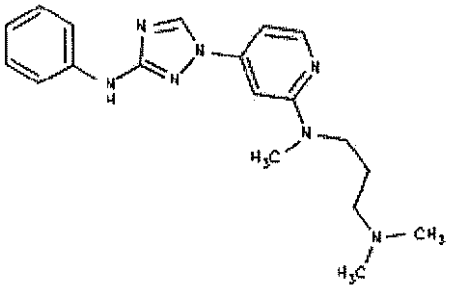
I-49



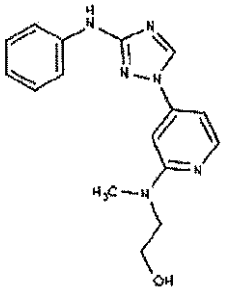
I-52



I-50

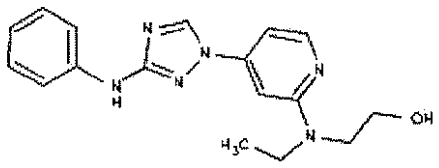


I-53

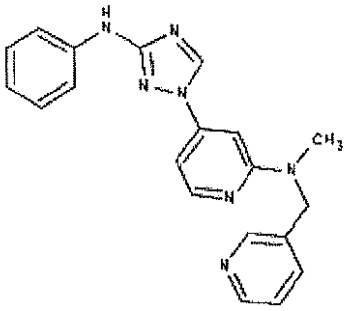


I-51

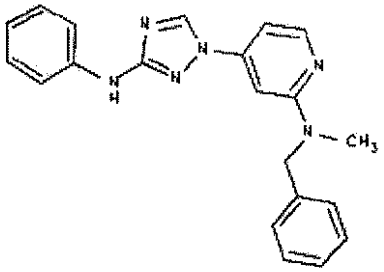
【化３９－２】



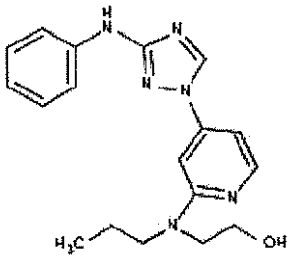
I-54



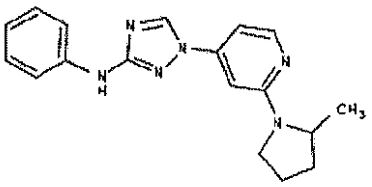
I-57



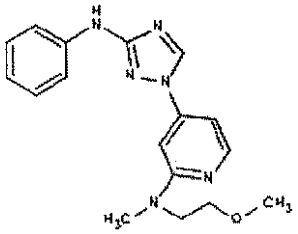
I-55



I-58

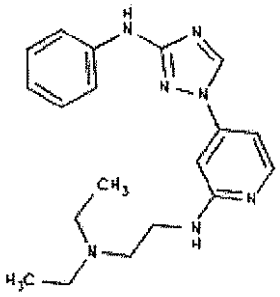


I-56

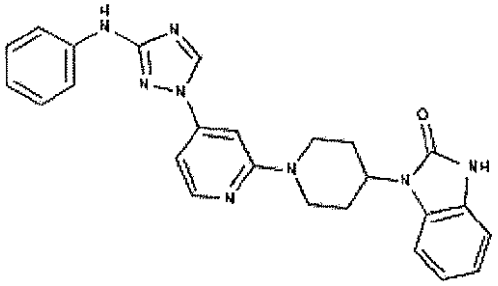


I-59

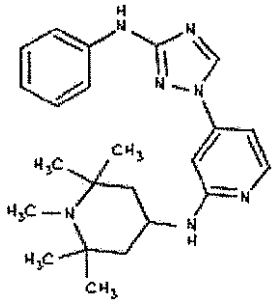
【化３９－３】



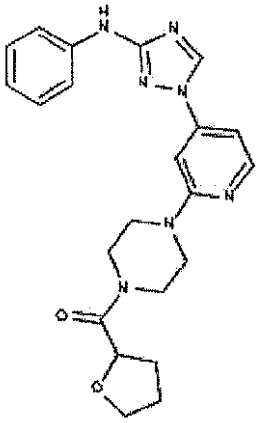
I-60



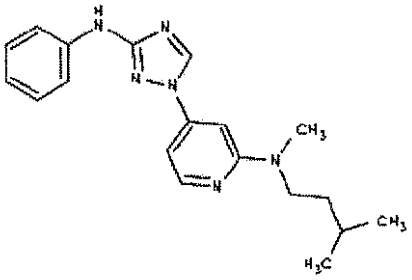
I-63



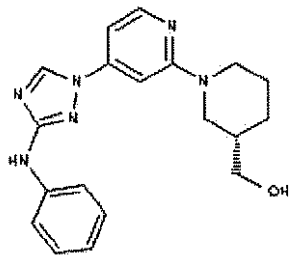
I-61



I-64

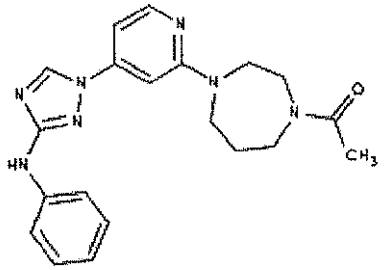


I-62

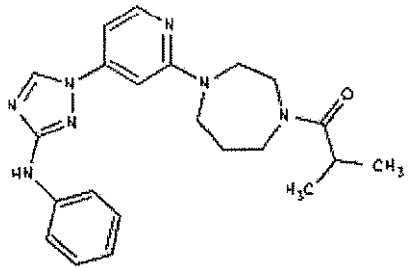


I-65

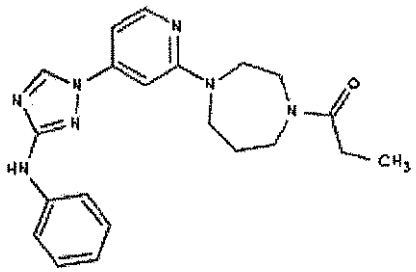
【化３９－４】



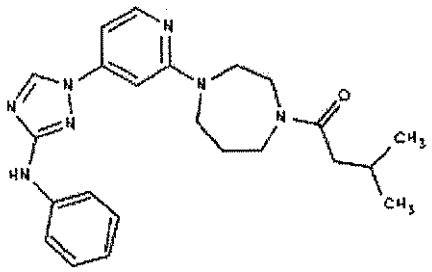
I-66



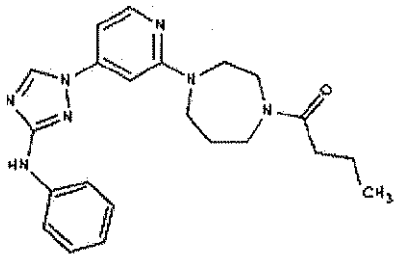
I-69



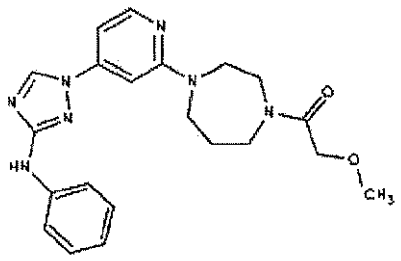
I-67



I-70

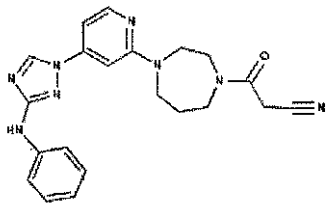


I-68

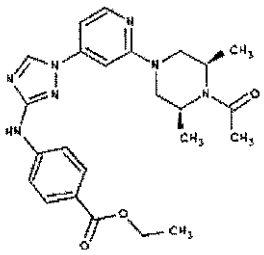


I-71

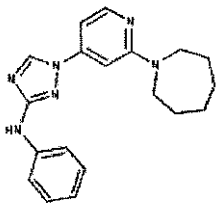
【化３９－５】



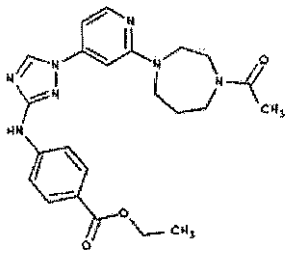
I-72



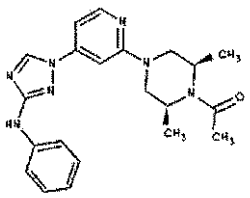
I-75



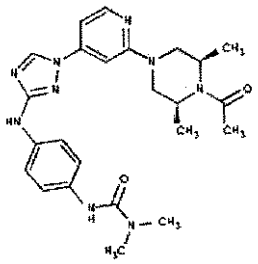
I-73



I-76

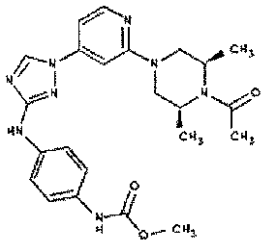


I-74

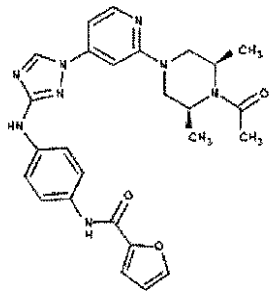


I-77

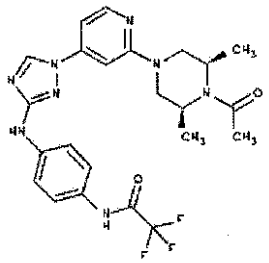
【化３９－６】



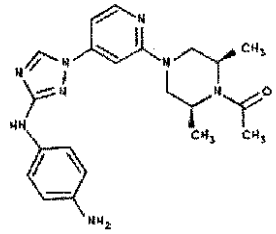
I-78



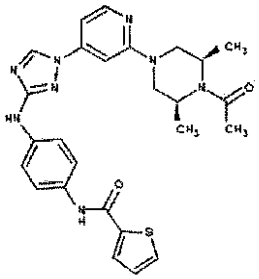
I-81



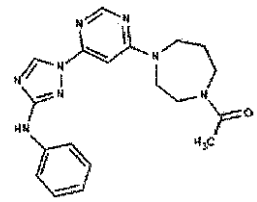
I-79



I-82

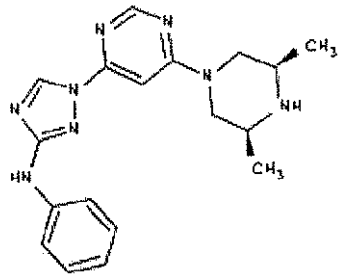


I-80

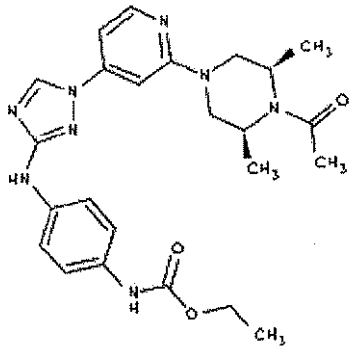


I-83

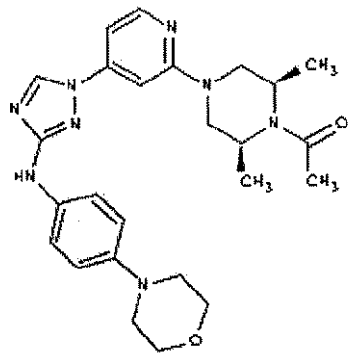
【化３９－７】



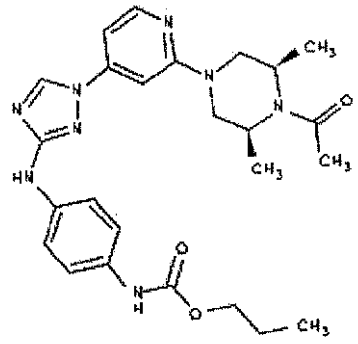
I-84



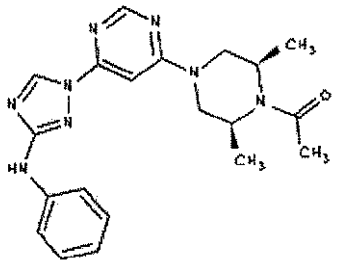
I-87



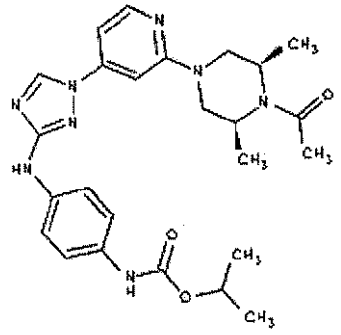
I-85



I-88

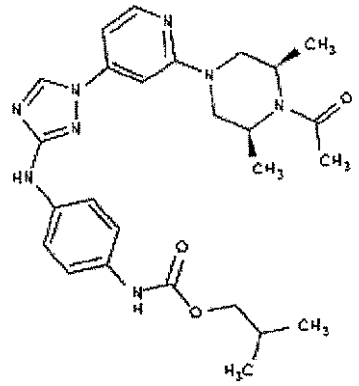


I-86

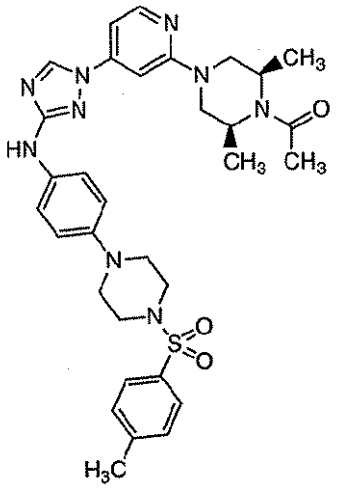


I-89

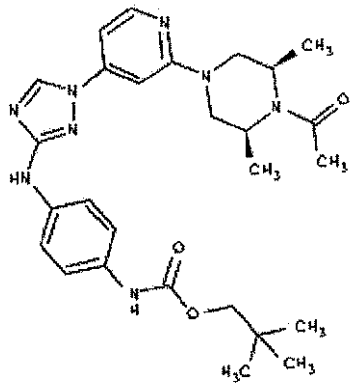
【化３９－８】



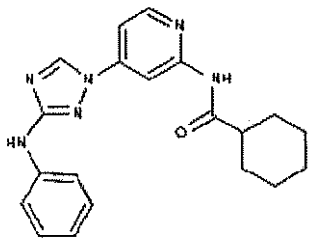
I-90



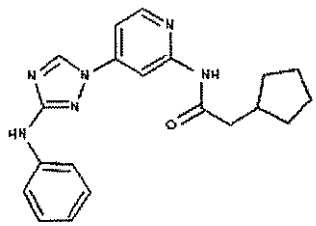
I-92



I-91

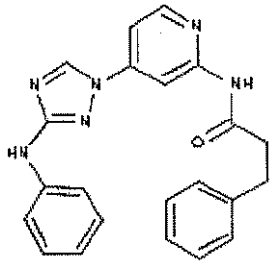


I-93

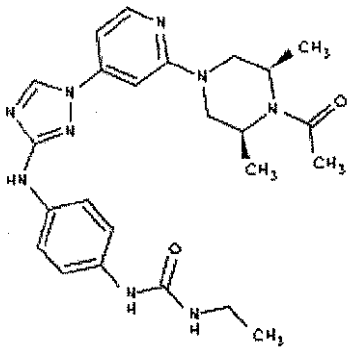


I-94

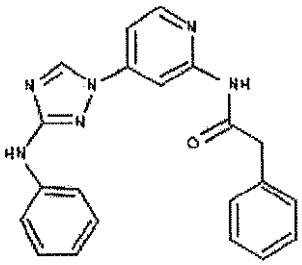
【化３９－９】



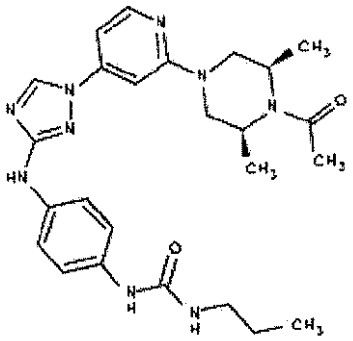
I-95



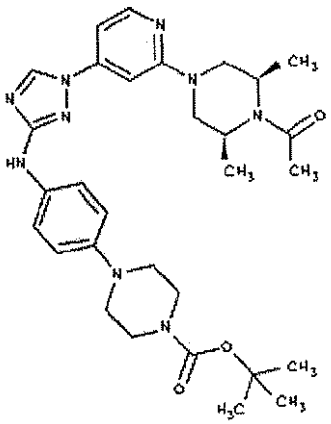
I-98



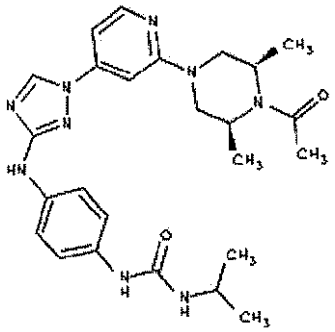
I-96



I-99

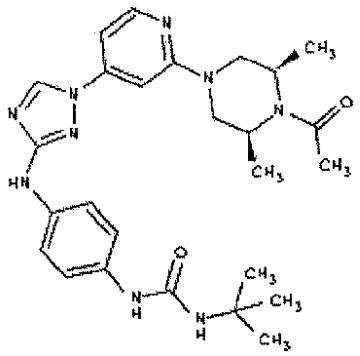


I-97



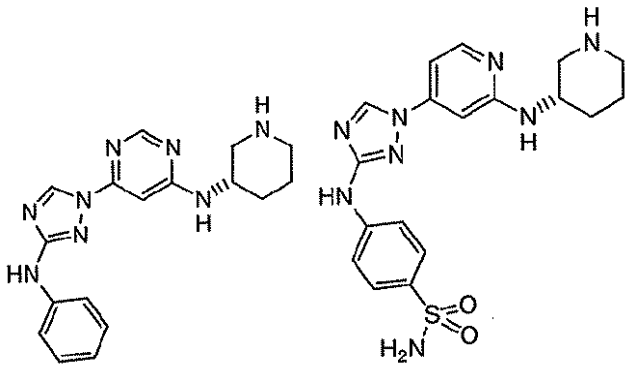
I-100

【化３９－１０】

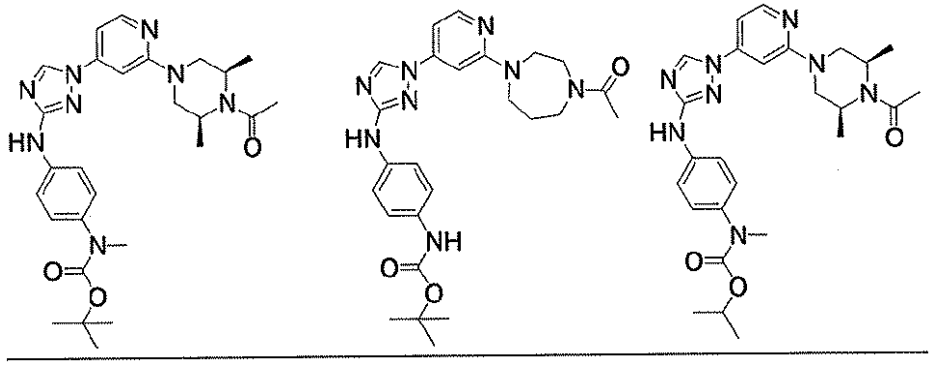


I-101

【化３９－１１】

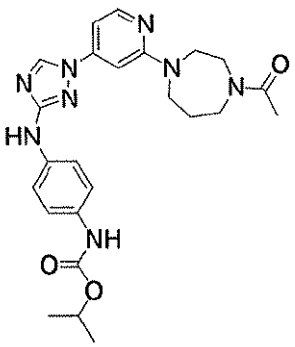


I-103 I-104

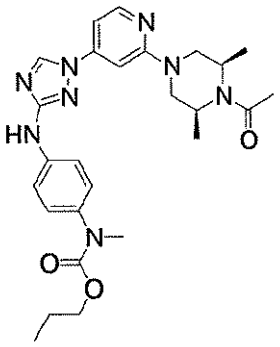


I-109 I-110 I-111

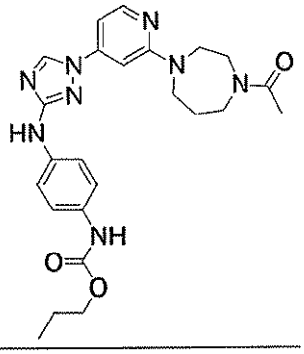
【化３９－１２】



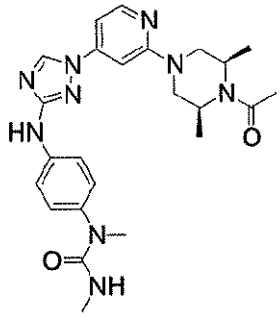
I-112



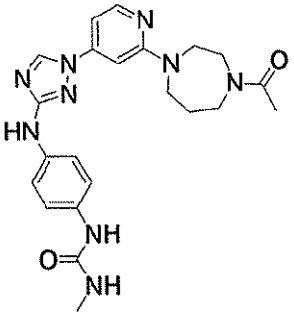
I-113



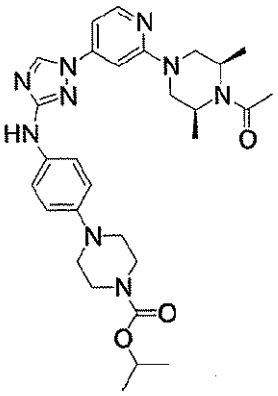
I-114



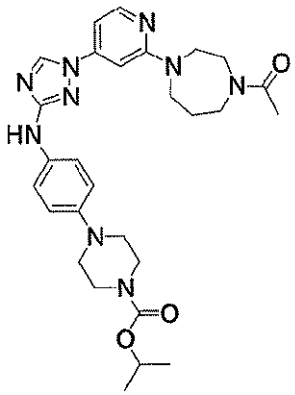
I-115



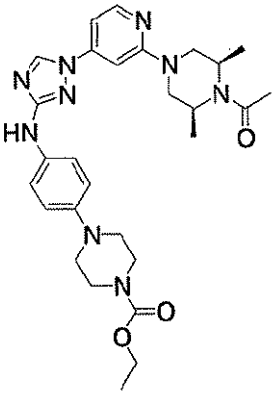
I-116



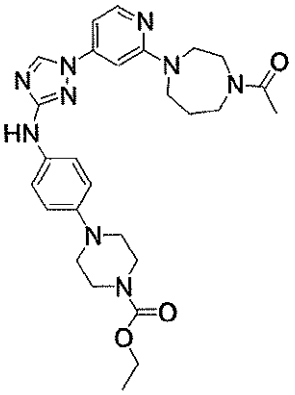
I-117



I-118

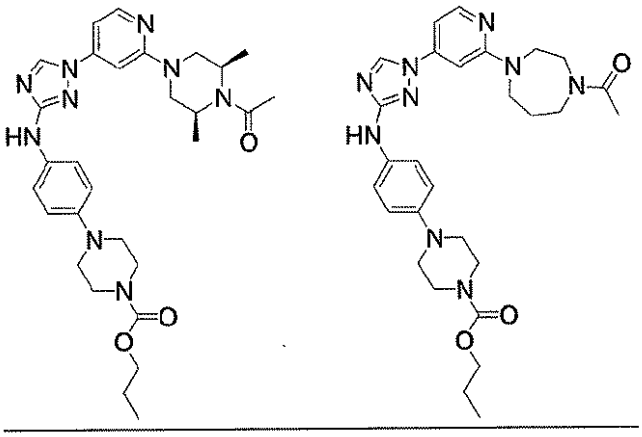


I-119



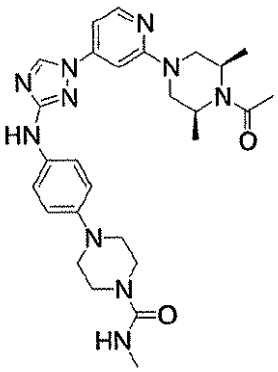
I-120

【化３９－１３】

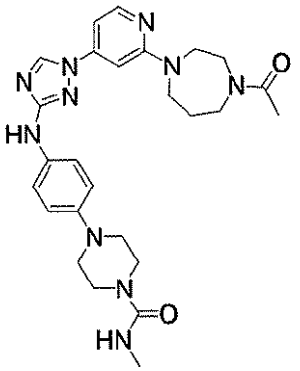


I-121

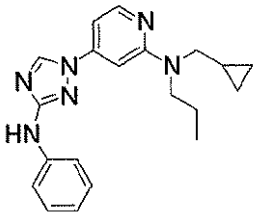
I-122



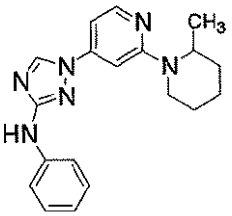
I-123



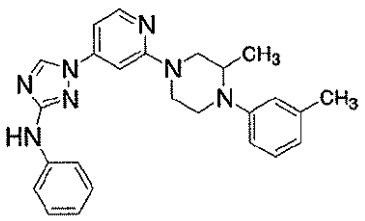
I-124



I-125

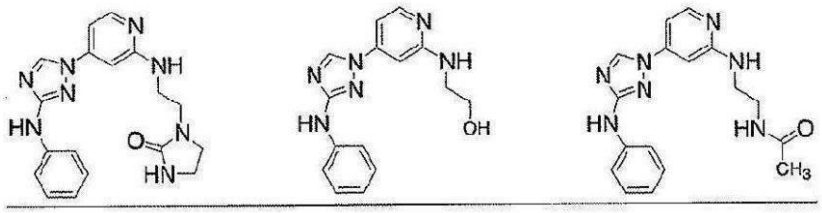


I-126

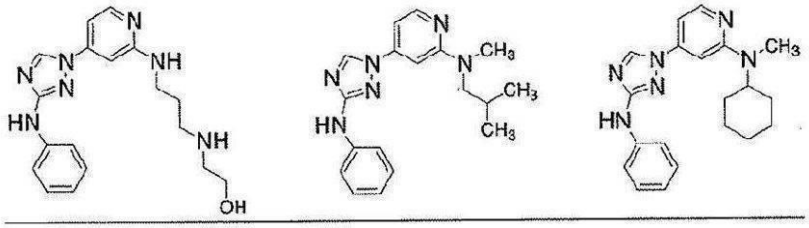


I-127

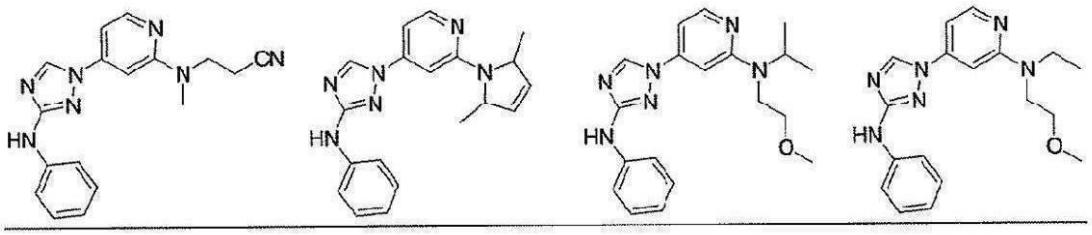
【化３９－１４】



I-128 I-129 I-130

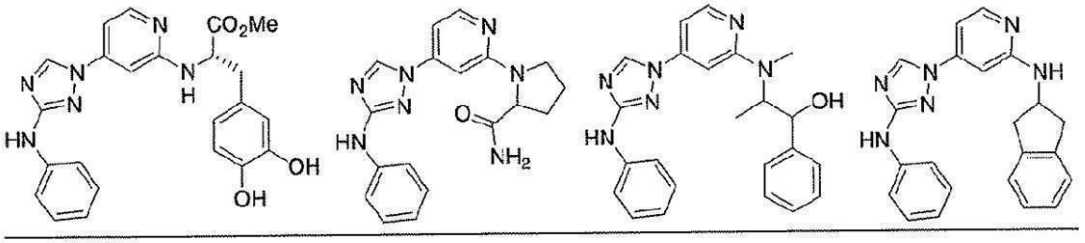


I-131 I-132 I-133

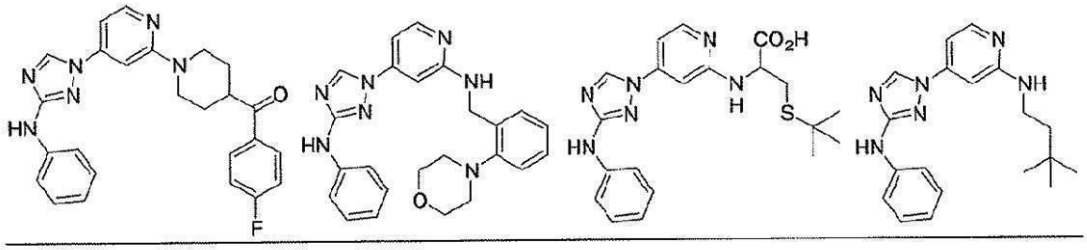


I-136 I-137 I-138 I-139

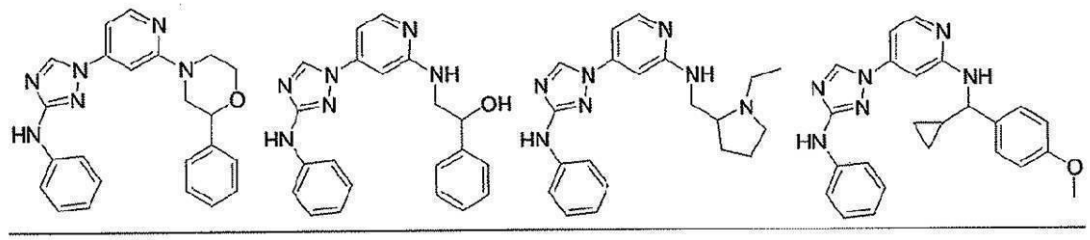
【化３９－１５】



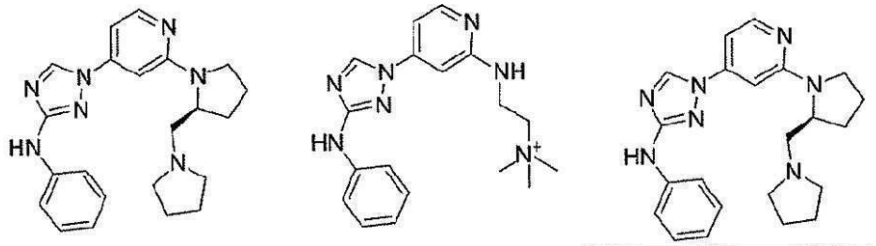
I-140 I-141 I-142 I-143



I-144 I-145 I-146 I-147

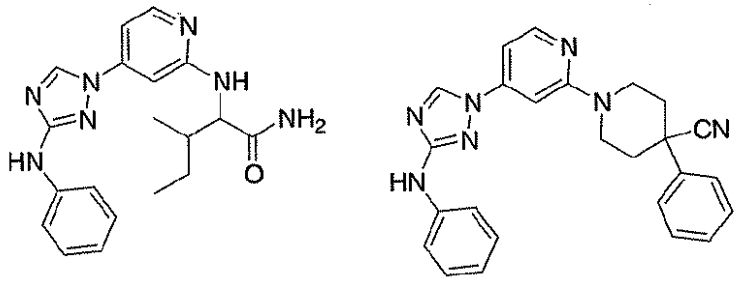


I-148 I-149 I-150 I-151



I-152 I-153 I-154

【化３９－１６】



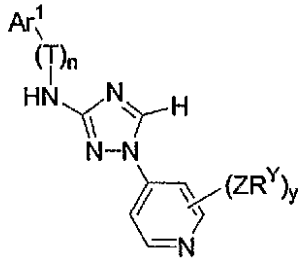
I-155 I-156.

。

【請求項６】

式ＩＩ－Ｘ－（ｉ）を有し、ｎが０であり、ｙが０～４である、請求項１に記載の化合物：

【化４５】

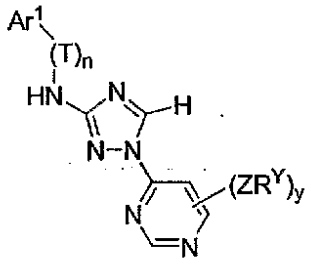


II-X-(i)

【請求項７】

式ＩＩ－Ｊ－（ｉ）を有し、ｎが０であり、ｙが０～３である、請求項１に記載の化合物：

【化４６】



II-J-(i)

【請求項８】

各QR^Xが、それぞれ別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－$N(R')_2$、－$CH_2N(R')_2$、－ＯＲ’、－CH_2OR'、－ＳＲ’、－CH_2SR'、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、－$CON(R')_2$または－$SO_2N(R')_2$から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

各QR^Xが、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－$N(CH_3)_2$、－$N(Et)_2$、－$N(iPr)_2$、－$O(CH_2)_2OCH_3$、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－CH_2OH、－$NHCOCH_3$、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_3、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）OCH_3、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｅｔ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ｉＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｉＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ｎＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｎＰｒ、－SO_2NH_2、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

各QR^Xが、別個に、－$N(R')_2$、－ＮＲＲ’、－$N(R)_2$、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリノであり、該ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノが、必要に応じて、－ＣＯＲ’、－ＣＯＯＲ’、－$CON(R')_2$または－$SO_2N(R')_2$で置換されており、ここで、

QR^X内のRの各存在が、別個に、Hまたは$C_{1\sim6}$アルキルである、請求項１に記載の化合物。

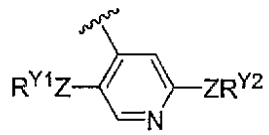
【請求項１１】

QR^X内のRが、Hであり、そしてQR^X内のR’が、$C_{1\sim6}$アルキルである、請求項８および１０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１２】

R^3が、次式を有し、R^{Y1}およびR^{Y2}は、それぞれ独立してR^Yから選択される、請求項１に記載の化合物：

【化５１】



【請求項１３】

ZR^{Y1}が、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、CNまたはNO_2である、請求項１２に記載の化合物。

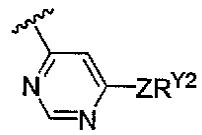
【請求項１４】

ZR^{Y2}が、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、CN、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、$-N(R')_2$、$-CH_2N(R')_2$、$-OR'$、$-CH_2OR'$、$-SR'$、$-CH_2SR'$、$-COOR'$、$-COR'$、$-NRCOR'$、$-NRCONRR'$、$-NRCOOR'$、$-CON(R')_2$または$-SO_2N(R')_2$から選択される、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】

R^3が、次式を有し、R^{Y2}は、R^Yから選択される、請求項１に記載の化合物：

【化５２】



【請求項１６】

ZR^{Y2}が、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、CN、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、$-N(R')_2$、$-CH_2N(R')_2$、$-OR'$、$-CH_2OR'$、$-SR'$、$-CH_2SR'$、$-COOR'$、$-COR'$、$-NRCOR'$、$-NRCONRR'$、$-NRCOOR'$、$-CON(R')_2$または$-SO_2N(R')_2$から選択される、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

ZR^{Y2}が、$-N(R)_2$、$-N(R')_2$または$-NRR'$であり、ここで、Rが、Hまたは$C_{1\sim6}$アルキルであり、そしてR’が、$C_{1\sim6}$アルキルであり、ここで、該$C_{1\sim6}$アルキルが、必要に応じて、ハロ、CN、OHまたは$-OC_{1\sim6}$アルキルで置換されている、請求項１６に記載の化合物。

【請求項１８】

ZR^{Y2}が、$-N(R')_2$であり、ここで、R’の各存在が、一緒になって、５員～１０員の複素環を形成し、該複素環が、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、該複素環が、必要に応じて、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、$-COR'$、$-COOR'$、$-CON(R')_2$、$-NRCOR'$、$-NRCOOR'$、$-NRCONRR'$または$-SO_2N(R')_2$で置換され、ここ

で、Ｒの各存在が、水素または$Ｃ_{1～6}$アルキルであり、そしてＲ’の各存在が、$Ｃ_{1～6}$アルキルである、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
Ｒが、水素である、請求項１６～１８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２０】
請求項１に記載の化合物と、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含有する、薬学的組成物。
【請求項２１】
さらに、追加治療薬を含有し、該追加治療薬が、化学療法薬、抗増殖薬、または血液疾患を治療する薬剤から選択される、請求項２０に記載の薬学的組成物。
【請求項２２】
生体試料中のＦＬＴ－３キナーゼ活性を阻害する方法であって、該生体試料は、細胞培養物、血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、またはその抽出物から選択され、該方法は、該生体試料を、請求項１に記載の化合物、または該化合物を含有する組成物と、インビトロで接触させる工程を包含する、方法。
【請求項２３】
患者において、増殖障害を治療するかその重症度を軽減するための、請求項２０に記載の薬学的組成物。
【請求項２４】
さらに、追加治療薬を含有し、該追加治療薬が、化学療法薬、抗増殖薬、または血液疾患を治療する薬剤から選択される、請求項２３に記載の薬学的組成物。
【請求項２５】
前記増殖障害が、癌である、請求項２３に記載の薬学的組成物。
【請求項２６】
前記癌が、以下の癌：乳房、卵巣、子宮頸管、前立腺、精巣、尿生殖器路、食道、喉頭、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃、皮膚、ケラトアカントーマ、肺、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨、大腸、腺腫、膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞性癌腫、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌腫、肝臓癌腫および胆道、腎臓癌腫、骨髄性障害、リンパ様障害、ホジキン、有毛細胞、頬側口腔および咽頭（口）、唇、舌、口、咽頭、小腸、大腸－直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、および白血病のうちの１つから選択される、請求項２５に記載の薬学的組成物。
【請求項２７】
前記増殖障害が、造血障害から選択される、請求項２３に記載の薬学的組成物。
【請求項２８】
前記造血障害が、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性－前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）および急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）から選択される、請求項２７に記載の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の技術分野）
本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターに関する。本発明はまた、本発明の化合物、本発明の化合物を含有する薬学的組成物を調製する方法、およびこれらの化合物および組成物を使用して種々の障害を治療する方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
（発明の背景）
新しい治療剤の探索は、近年、疾患に関連する酵素および他の生物分子の構造のよりよい理解によって、非常に助けられている。多くの研究の対象となってきた酵素の１つの重要な分類は、プロテインキナーゼである。
【０００３】

プロテインキナーゼは、細胞内の種々のシグナル伝達プロセスの制御を担う構造的に関連する酵素の、大きなファミリーを構成する［非特許文献１］。プロテインキナーゼは、それらの構造および触媒機能の維持の故に、共通の先祖遺伝子から進化してきたと考えられる。ほとんど全てのキナーゼは、類似した２５０～３００アミノ酸の触媒ドメインを含有する。キナーゼは、それらがリン酸化する基質（例えば、タンパク質－チロシン、タンパク質－セリン／スレオニン、脂質、など）によってファミリーに分類され得る。配列のモチーフは、一般的に、これらのキナーゼファミリーの各々に対応すると認められてきた（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；および非特許文献６を参照のこと）。

【０００４】

一般に、プロテインキナーゼは、シグナル伝達経路に関与する、ヌクレオシド三リン酸からプロテインアクセプターへのホスホリル転移を達成することによって、細胞内シグナル伝達を媒介する。これらのホスホリル化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を変調または調節し得る、分子オン／オフスイッチとして機能する。これらのホスホリル化事象は、最終的には、種々の細胞外の他の刺激に応答してトリガされる。このような刺激の例としては、環境的および化学的なストレスシグナル（例えば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線照射、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（ＩＬ－１））および腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）、および増殖因子（例えば、顆粒球マクロファージ－コロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）および線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞の増殖、移動、分化、ホルモン分泌、転写因子の活性化、筋肉収縮、糖代謝、タンパク質合成の制御、および細胞周期の調節に関する１つ以上の細胞応答に影響を及ぼし得る。

【０００５】

多くの疾患が、上記のようなプロテインキナーゼ媒介性現象によって引き起こされる異常な細胞反応に関連する。これらの疾患としては、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経性および神経変性疾患、癌、心血管性疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、ならびにホルモン関連疾患が挙げられるが、これらに限定されない。したがって、医化学分野では、治療剤として有効なプロテインキナーゼインヒビターを見つけるための相当の努力があった。

【０００６】

Ｆｌｔ－３、ｃ－Ｋｉｔ、ＰＤＧＦレセプターおよびｃ－Ｆｍｓを含むＩＩＩ型レセプターチロシンキナーゼのファミリーは、造血細胞および非造血細胞の維持、増殖および発生において重要な役割を果たす［非特許文献７および非特許文献８］。Ｆｌｔ－３およびｃ－Ｋｉｔは、幹細胞／初期先祖プールの維持、ならびに、成熟リンパ系細胞および骨髄細胞の発生を調節する［非特許文献９］。両方のレセプターは、レセプターのリガンド媒介性二量体化の際に活性化される内在性のキナーゼドメインを含む。活性化されると、これらのキナーゼドメインは、レセプターの自己リン酸化、および、増殖、分化および生存につながる活性化シグナルを伝播するのを補助する、種々の細胞質タンパク質のリン酸化を誘導する。Ｆｌｔ－３およびｃ－ｋｉｔレセプターのシグナル伝達の下流のいくつかのレギュレーターとしては、ＰＬＣｙ、Ｐ１３－キナーゼ、Ｇｒｂ－２、ＳＨＩＰおよびＳｒｃ関連キナーゼが挙げられる［非特許文献７］。これらの両方のレセプターキナーゼは、種々の造血および非造血系の悪性腫瘍において役割を果たすことが示されている。Ｆｌｔ－３およびｃ－ｋｉｔのリガンド非依存性の活性化を誘導する変異は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、肥満細胞症、および消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）に関係している。これらの変異としては、キナーゼドメインの単一アミノ酸変化、もしくは内部のタンデムな重複、点変異、またはレセプターの膜近傍領域のインフレーム欠失が挙げられる。活性型変異に加え、過剰発現した野生型Ｆｌｔ－３またはｃ－ｋｉｔのリガンド非依存的な（自己分泌または傍分泌）刺激が、悪性表現型に寄与し得る［非特許文献７］。

【０００７】

ｃ－Ｆｍｓは、単球／マクロファージ系統で優性に発現される、マクロファージコロニー刺激因子レセプター（Ｍ－ＣＳＦ－１Ｒ）をコードする［非特許文献１０］。ＭＣＳＦ－１Ｒおよびそのリガンドは、マクロファージ系統の増殖および分化を調節する。他のファミリーメンバーと同様に、ＭＣＳＦ－１Ｒは、レセプターのリガンド誘導性二量体化の際に活性化される内在性キナーゼドメインを含む。ＭＣＳＦ－１Ｒはまた、乳腺上皮細胞およびニューロンを含む非造血系細胞においても発現される。このレセプターにおける変異は、骨髄性白血病につながる可能性があり、その発現は、転移性の乳房、卵巣および子宮内膜の癌腫と相関している［非特許文献８および非特許文献１１］。ＭＣＳＦ－１Ｒのアンタゴニストについての別の可能性のある指標は、骨粗鬆症である［非特許文献１２］。

【０００８】

ＰＤＧＦ－レセプター（ＰＤＧＦＲ）は、２つのサブユニットＰＤＧＦＲ－αおよびＰＤＧＦＲ－βを有し、これらは、リガンド結合の際に、ホモ二量体またはヘテロ二量体を形成し得る。いくつかのＰＤＧＦリガンドが存在する：ＡＢ、ＢＢ、ＣＣおよびＤＤ。ＰＤＧＦＲは、初期の幹細胞、肥満細胞、骨髄細胞、間葉細胞、および平滑筋細胞において発現される［非特許文献７］。ＰＤＧＦＲ－βのみが、通常Ｔｅｌ、ハンチントン結合タンパク質（ＨＩＰ１）またはＲａｂａｐｔｉｎ５との転移パートナーとして骨髄性白血病に関与している。近年、ＰＤＧＦＲ－αキナーゼドメインにおける活性な変異が、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）にあることが示された［非特許文献１３］。

【０００９】

サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）は、β－シートリッチなアミノ末端葉（ｌｏｂｅ）および、大部分はα－ヘリックスである、より大きなカルボキシ末端葉からなるセリン／スレオニンプロテインキナーゼである。ＣＤＫは、全てのプロテインキナーゼによって共有される１１個のサブドメインを提示し、その分子量の範囲は、３３～４４ｋＤである。キナーゼのこのファミリーは、ＣＤＫ１、ＣＫＤ２、ＣＤＫ４およびＣＤＫ６を含むが、十分に活性化されるために、ＣＤＫ２　Ｔｈｒ１６０に対応する残基で、リン酸化が必要である［非特許文献１４］。

【００１０】

各ＣＤＫ複合体は、調節性サイクリンサブユニット（例えば、サイクリンＡ、Ｂ１、Ｂ２、Ｄ１、Ｄ２、Ｄ３、およびＥ）ならびに触媒性キナーゼサブユニット（例えば、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、ＣＤＫ５、およびＣＤＫ６）から形成される。異なった各キナーゼ／サイクリン対は、Ｇ１期、Ｓ期、Ｇ２期およびＭ期として公知の、細胞周期の異なる特異的な期の調節に機能する［非特許文献１５；非特許文献１６］。

【００１１】

ＣＤＫは、細胞増殖障害、特に癌に関係している。細胞増殖は、細胞分裂周期の直接的または間接的な調節解除の結果であって、ＣＤＫは、この周期の種々の期の調節に重要な役割を果たす。例えば、サイクリンＤ１の過剰発現は、一般的に、乳癌、結腸癌、肝細胞癌および神経膠腫を含む多数のヒト癌と関連している［非特許文献１６］。ＣＤＫ２／サイクリンＥ複合体は、細胞周期のＧ１初期からＳ期までの行程において重要な役割を果たし、サイクリンＥの過剰発現は、種々の固形腫瘍と関連している。従って、サイクリンＤ１、Ｅまたはそれらと関連するＣＤＫのインヒビターは、癌治療に対する有用な標的である［非特許文献１７］。

【００１２】

ＣＤＫ、特にＣＤＫ２はまた、アポトーシスおよびＴ細胞の発生に役割を果たす。ＣＤＫ２は、胸腺細胞アポトーシスの重要な調節因子として同定されている［非特許文献１８］。ＣＤＫ２キナーゼ活性の刺激は、特異的な刺激に反応して、胸腺細胞におけるアポトーシスの進行と関連している。ＣＤＫ２キナーゼ活性の阻害は、胸腺細胞の防御を生じるこのアポトーシスをブロックする。

【００１３】

細胞周期およびアポトーシスを調節するのに加えて、ＣＤＫは、転写のプロセスに直接

関与している。多数のウイルスが、その複製プロセスにＣＤＫを必要とする。ＣＤＫインヒビターがウイルス複製を抑制する例としては、ヒトサイトメガロウイルス、ヘルペスウイルスおよび水痘－帯状疱疹ウイルスが挙げられる［非特許文献１４］。

【００１４】

ＣＤＫの阻害はまた、神経変性性障害（例えば、アルツハイマー病）の処置に対して有用である。アルツハイマー病と関連した対らせん状フィラメント（ＰＨＦ）の出現は、ＣＤＫ５／ｐ２５によるタウタンパク質の過剰リン酸化によって引き起こされる［非特許文献１４］。

【００１５】

グリコーゲンシンターゼキナーゼ－３（ＧＳＫ－３）は、異なる遺伝子によって各々コードされる、αアイソフォームおよびＢアイソフォームから構成される、セリン／スレオニンプロテインキナーゼである［非特許文献１９；および非特許文献２０］。ＧＳＫ－３は、糖尿病、アルツハイマー病、ＣＮＳ障害（例えば、躁鬱病および神経編成疾患）、ならびに心筋細胞肥大が挙げられる、種々の疾患に関連する［特許文献１および特許文献２；ならびに非特許文献２１］。これらの疾患は、ＧＳＫ－３が役割を果たす、特定の細胞シグナル伝達経路の異常な作用に関連する。ＧＳＫ－３は、多数の調節タンパク質をリン酸化し、そしてその活性を調節することが見出されている。これらのタンパク質としては、グリコーゲンシンターゼ（これは、グリコーゲン合成のために必要な率速酵素である）、微小管関連タンパク質Ｔａｕ、遺伝子転写因子β－カテニン、転写開始因子ｅ１Ｆ２Ｂ、ならびにＡＴＰクエン酸リアーゼ、アキシン、熱ショック因子－１、ｃ－Ｊｕｎ、ｃ－ｍｙｃ、ｃ－ｍｙｂ、ＣＲＥＢ、およびＣＥＰＢａが挙げられる。これらの広範なタンパク質標的は、細胞の代謝、増殖、分化、および発達の多くの局面において、ＧＳＫ－３が関連する。

【００１６】

ＩＩ型糖尿病の処置に関連するＧＳＫ－３代謝経路において、インスリンに誘導されるシグナル伝達は、細胞グルコース取り込みおよびグリコーゲン合成をもたらす。この経路に沿って、ＧＳＫ－３は、インスリンに誘導されるシグナルのネガティブレギュレーターである。通常、インスリンの存在は、ＧＳＫ－３媒介リン酸化の阻害、およびグリコーゲンシンターゼの不活性化を引き起こす。ＧＳＫ－３の阻害は、増加したグリコーゲン合成およびグルコース取り込みをもたらす［非特許文献２２；非特許文献２３；非特許文献２４；および非特許文献２５］。しかし、インスリン応答が損なわれている糖尿病患者において、グリコーゲン合成およびグルコース取り込みは、比較的高いインスリンの血中レベルの存在にもかかわらず、増加しない。このことは、異常に高いグルコースの血中レベルをもたらし、急性の長期間にわたる影響を伴い、これは最終的に、心臓血管疾患を生じ得る。このような患者において、ＧＳＫ－３の正常なインスリン誘導性阻害は、起こらない。ＩＩ型糖尿病に離間する患者において、ＧＳＫ－３は、過剰発現されることもまた報告されている［特許文献２を参照のこと］。従って、ＧＳＫ－３の治療的インヒビターは、潜在的に、インスリンに対する弱まった応答に罹患する糖尿病患者を処置するために有用である。

【００１７】

ＧＳＫ－３活性はまた、アルツハイマー病と関連する。この疾患は、周知のβ－アミロイドペプチドおよび細胞内神経原線維もつれの形成によって特徴づけられる。神経原線維もつれは、過リン酸化Ｔａｕタンパク質を含み、ここでＴａｕは、異常な部位でリン酸化される。さらに、ＧＳＫ－３は、細胞および動物モデルにおいてこれらの異常な部位をリン酸化することが公知である。さらに、ＧＳＫ－３の阻害は、細胞におけるＴａｕの過リン酸化を防止することが示された［非特許文献２６；および非特許文献２７］。従って、ＧＳＫ－３活性は、その神経原線維もつれの生成およびアルツハイマー病の進行を促進する。

【００１８】

ＧＳＫ－３の別の基質は、β－カテニンであり、そのβ－カテニンは、ＧＳＫ－３によ

るリン酸化の後に変性される。β－カテニンの低下したレベルは、精神分裂病患者において報告されており、神経細胞死における増大と関連した他の障害とも関連している［日特許文献２８；非特許文献２９および非特許文献３０］。

【００１９】

ＧＳＫ－３活性は、脳卒中と関連する［非特許文献３１；非特許文献３２；非特許文献３３］。

【００２０】

特に興味深い別のキナーゼファミリーは、キナーゼのＳｒｃファミリーである。これらのキナーゼは、癌、免疫系機能不全および骨再形成疾患に関与している。一般的な総説については、非特許文献３４；非特許文献３５；非特許文献３６；および非特許文献３７を参照のこと。

【００２１】

Ｓｒｃファミリーのメンバーとしては、哺乳動物において、以下の８つのキナーゼが挙げられる：Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｙｅｓ、Ｆｇｒ、Ｌｙｎ、ＨｃｋおよびＢｌｋ。これらは、５２～６２ｋＤの分子量の範囲の、非レセプター型プロテインキナーゼである。これらは全て、６つの異なる機能ドメイン：Ｓｒｃホモロジードメイン４（ＳＨ４）、固有ドメイン、ＳＨ３ドメイン、ＳＨ２ドメイン、触媒ドメイン（ＳＨ１）、およびＣ末端調節領域から構成される、共通する構造組織により特徴付けられる［非特許文献３６］。

【００２２】

刊行された研究に基づけば、Ｓｒｃキナーゼは、種々のヒト疾患についての、潜在的な治療標的と考えられている。Ｓｒｃ不全のマウスは、骨粗鬆症または骨蓄積を発症する。これは、破骨細胞による骨再吸収が抑制されるからである。このことは、異常に高い骨再吸収から生じる骨粗鬆症は、Ｓｒｃを阻害することによって治療され得ることを示唆する［非特許文献３８および非特許文献３９］。

【００２３】

関節の骨破壊の抑制は、リウマチ様滑膜細胞および破骨細胞におけるＣＳＫの過剰発現により達成される［非特許文献４０］。ＣＳＫ、すなわちＣ末端Ｓｒｃキナーゼは、Ｓｒｃをリン酸化し、それによって、Ｓｒｃの触媒活性を阻害する。このことは、Ｓｒｃの阻害が、慢性関節リウマチに罹患する患者に特徴的な関節破壊を防止し得る［非特許文献３７］。

【００２４】

Ｓｒｃはまた、Ｂ型肝炎ウイルスの複製においても役割を果たす。ウイルスがコードする転写因子ＨＢｘは、ウイルスの伝播に必要とされる工程において、Ｓｒｃを活性化する［非特許文献４１および非特許文献４２］。

【００２５】

多数の研究が、直腸、乳房、肝臓、および膵臓の癌、特定のＢ細胞白血病およびリンパ腫のような癌とＳｒｃの発現とを結び付けている［非特許文献４３；非特許文献４４；非特許文献４５；非特許文献４６；非特許文献４７；非特許文献４８；および非特許文献４９］。さらに、卵巣および直腸の腫瘍細胞において発現されるアンチセンスＳｒｃは、腫瘍増殖を阻害することが示されている［非特許文献５０および非特許文献５１］。

【００２６】

他のＳｒｃファミリーキナーゼもまた、潜在的な治療標的である。Ｌｃｋは、Ｔ細胞シグナル伝達において役割を果たす。Ｌｃｋ遺伝子を欠いたマウスは、胸腺細胞を発生する能力が低い。ＬｃｋのＴ細胞シグナル伝達のポジティブアクチベーターとしての機能は、Ｌｃｋインヒビターが、慢性関節リウマチのような自己免疫疾患を処置するのに有用であり得ることを示唆する［非特許文献５２］。Ｈｃｋ、ＦｇｒおよびＬｙｎは、骨髄性白血病におけるインテグリンシグナル伝達の重要なメディエーターとして同定されている［非特許文献５３］。これらのキナーゼメディエーターの阻害は、従って、炎症を処置する際に有用であり得る［非特許文献３７］。

【００２７】

Ｓｙｋは、ＦｃＯＲ１媒介性の肥満細胞の脱顆粒および好酸球の活性化において重要な役割を果たすチロシンキナーゼである。従って。Ｓｙｋキナーゼは、種々のアレルギー性障害、特に喘息に関与している。Ｓｙｋは、Ｎ末端のＳＨ２ドメインを介してＦｃＯＲ１レセプターのリン酸化γ鎖に結合し、下流のシグナル伝達に必須であることが示されている［非特許文献５４］。

【００２８】

好酸球のアポトーシスの阻害は、喘息において、血液および組織の好酸球増加症の発症のための重要な機構として提案されている。ＩＬ－５およびＧＭ－ＣＳＦは、喘息においてアップレギュレートされており、好酸球のアポトーシスを阻害することによって、血液および組織の好酸球増加症を生じると提案されている。好酸球のアポトーシスの阻害は、喘息における血液および組織の好酸球増加症の発症に重要な機構として提案されている。Ｓｙｋキナーゼは、（アンチセンスを使用する）サイトカインによる好酸球アポトーシスの防止に必要とされることが報告されている［非特許文献５５］。

【００２９】

骨髄由来のマクロファージにおけるＦｃｙＲ依存性および非依存性の応答におけるＳｙｋの役割は、Ｓｙｋ－／－の胚からの胎児の肝臓細胞で再構成された、照射マウスキメラを使用することによって決定されている。Ｓｙｋ不全のマクロファージは、ＦｃｙＲにより誘導される食作用には欠陥があったものの、補体に対する応答においては、通常の食作用を示した［非特許文献５６］。エアロゾル化されたＳｙｋアンチセンスが、Ｓｙｋの発現およびマクロファージからのメディエーターの放出を抑制することがまた報告されている［非特許文献５７］。

【００３０】

ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ）は、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３およびＴＹＫ２から構成されるチロシンキナーゼのファミリーである。ＪＡＫは、サイトカインのシグナル伝達において重要な役割を果たす。ＪＡＫファミリーのキナーゼの下流の基質としては、転写のシグナル伝達物質およびアクチベーター（ＳＴＡＴ）タンパク質が挙げられる。ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達は、多くの異常な免疫応答（例えば、アレルギー、喘息、自己免疫疾患（例えば、移植拒絶、慢性関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症））の媒介、ならびに固形および造血系の悪性腫瘍（例えば、白血病およびリンパ腫）に関与している。ＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路の薬学的インターベンションについて総説されている［非特許文献５８および非特許文献５９］。

【００３１】

ＪＡＫ１、ＪＡＫ３およびＴＹＫ２は、偏在性に発現されるが、ＪＡＫ３は、造血細胞に優先的に発現される。ＪＡＫ３は、一般的なサイトカインレセプターのγ鎖（γｃ）に独占的に結合し、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－７、ＩＬ－９およびＩＬ－１５により活性化される。ＩＬ－４およびＩＬ－９により誘導されるマウス肥満細胞の増殖および生存は、実際に、ＪＡＫ３およびγｃのシグナル伝達に依存していることが示されている［非特許文献６０］。

【００３２】

感作された肥満細胞の抗親和性免疫グロブリン（Ｉｇ）Ｅレセプターの架橋は、急性アレルギーまたは即時性（Ｉ型）過敏性反応から生じる多数の血管作動性サイトカインを含む、炎症誘発性のメディエーターの放出をもたらす［非特許文献６１および非特許文献６２］。インビトロおよびインビボにおけるＩｇＥレセプター媒介性の肥満細胞の応答におけるＪＡＫ３の重要な役割は、確立されている［非特許文献６３］。さらに、ＪＡＫ３の阻害による、肥満細胞の活性化により媒介されるＩ型過敏性反応（アナフィラキシーを含む）の防止がまた、報告されている［非特許文献６４］。ＪＡＫ３インヒビターで肥満細胞を標的化することにより、インビトロで肥満細胞の脱顆粒が調節され、そして、インビボで、ＩｇＥレセプター／抗原媒介性のアナフィラキシー応答が防止された。

【００３３】

細菌の研究は、免疫抑制および同種移植の許容についてのＪＡＫ３の首尾よい標的化を

っ記載した。この研究は、ＪＡＫ３のインヒビターの投与の際の、Ｗｉｓｔｅｒ　Ｆｕｒｔｈレシピエントにおけるバッファローの心臓同種移植の容量依存性の生存を実証し、移植片対宿主病における所望されない免疫応答を調節する可能性を示した［非特許文献６５］。

【００３４】

ＩＬ－４媒介性のＳＴＡＴのリン酸化は、慢性関節リウマチ（ＲＡ）の初期および後期の段階に関与する機構として示されている。ＲＡの滑膜および滑膜液における増殖性サイトカインのアップレギュレーションは、この疾患の特徴である。ＩＬ－４媒介性のＩＬ－４／ＳＴＡＴ経路の活性化が、ヤヌスキナーゼ（ＪＡＫ１およびＪＡＫ３）により媒介され、そして、ＩＬ－４が結合したＪＡＫキナーゼが、ＲＡ滑膜において発現されることが実証されている［非特許文献６６］。

【００３５】

家族性筋萎縮性側索硬化症（ＦＡＬＳ）は、約１０％のＡＬＳ患者が罹患している致死的な神経変性障害である。ＦＡＬＳマウスの生存率は、ＪＡＫ３特異的インヒビターでの処置と共に増加した。このことは、ＪＡＫ３がＦＡＬＳにおいて機能を果たすことを示唆した［非特許文献６７］。

【００３６】

転写のシグナル伝達物質およびアクチベーター（ＳＴＡＴ）タンパク質は、とりわけ、ＪＡＫファミリーキナーゼにより活性化される。最近の研究からの結果から、白血病の処置のための、特定のインヒビターを用いるＪＡＫファミリーキナーゼの標的化によるＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達経路におけるインターベンションの可能性が示唆されている［非特許文献６８］。ＪＡＫ３特異的な化合物は、ＪＡＫ３を発現する細胞株：ＤＡＵＤＩ、ＲＡＭＯＳ、ＬＣ１；１９、ＮＡＬＭ－６、ＭＯＬＴ－３およびＨＬ－６０のクローン原性、増殖を阻害することが示された。

【００３７】

動物モデルにおいて、ＴＥＬ／ＪＡＫ２融合タンパク質は、骨髄増殖性障害を誘導し、造血細胞株において誘導され、そして、ＴＥＬ／ＪＡＫ２の誘導が、ＳＴＡＴ１、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５およびサイトカイン依存性の増殖の活性化を生じた［非特許文献６９］。

【００３８】

ＪＡＫ３およびＴＹＫ２の阻害は、ＳＴＡＴ３のチロシンリン酸化を停止し、そして、皮膚のＴ細胞リンパ腫である筋状息肉腫の細胞増殖を阻害した。これらの結果は、筋状息肉腫に存在する、構成的に活性化されたＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路におけるＪＡＫファミリーキナーゼへの関与を示した［非特許文献７０］。同様に、ＳＴＡＴ３、ＳＴＡＴ５、ＪＡＫ１およびＪＡＫ２は、最初に、ＬＣＫの過剰発現により特徴付けられたマウスのＴ細胞リンパ腫において、構成的に活性化されていることが実証され、従って、さらに、異常な細胞増殖におけるＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路への関与が示された［非特許文献７１］。
さらに、ＩＬ－６媒介性のＳＴＡＴ３の活性化は、ＪＡＫのインヒビターによりブロックされ、骨髄細胞のアポトーシスへの感作をもたらした［非特許文献７２］。

【００３９】

キナーゼのＡＧＣサブファミリーは、セリン残基およびチロシン残基でのそれらの基質をリン酸化し、種々の周知のシグナル伝達プロセスに関与し、これらのプロセスとしては、サイクリックＡＭＰシグナル伝達、インスリンに対する応答、アポトーシス保護、ジアシルグリセロールシグナル伝達、およびタンパク質翻訳の制御が挙げられるが、これらに限定されない（非特許文献７３）。このサブファミリーは、ＰＫＡ、ＰＫＢ（ｃ－Ａｋｔ）、ＰＫＣ、ＰＲＫ１、ＰＲＫ２、ｐ７０^{S6K}、およびＰＤＫを含む。

【００４０】

セリン／スレオニンプロテインキナーゼであるＡＫＴ（ＰＫＢまたはＲａｃ－ＰＫβとしても公知）は、いくつかの型の癌において過剰発現されることが示されており、正常な細胞機能のメディエーターである［非特許文献７４；非特許文献７５；非特許文献７６］

。ＡＫＴは、Ｎ末端のｐｌｅｃｋｓｔｒｉｎ相同性（ＰＨ）ドメイン、キナーゼドメインおよびＣ末端の「テール」領域を含む。ヒトＡＫＴキナーゼの３つのアイソフォーム（ＡＫＴ－１、ＡＫＴ－２およびＡＫＴ－３）がこれまで報告されてきた［非特許文献７７；非特許文献７８］。そのＰＨドメインは、３－ホスホイノシチドを結合し、このホスホイノシチドは、増殖因子（例えば、血小板由来増殖因子（ＰＤＧＦ）、神経成長因子（ＮＧＦ）およびインスリン様増殖因子（ＩＧＦ－１）による刺激に際して、ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）によって合成される［非特許文献７９；非特許文献８０］。ＰＨドメインへの脂質結合は、原形質膜に対するＡＫＴのトランスロケーションを促進し、別のＰＨドメイン含有プロテインキナーゼ（ＰＤＫ１）による、ＡＫＴアイソフォーム１、２および３について、それぞれ、Ｔｈｒ３０８、Ｔｈｒ３０９、およびＴｈｒ３０５でのリン酸化を促進する。第２の（当時まだ公知ではなかった）キナーゼは、十分に活性化されたＡＫＴ酵素を得るために、ＡＫＴ－１、ＡＫＴ－２およびＡＫＴ－３のＣ末端のテールにおいて、それぞれ、Ｓｅｒ４７３、Ｓｅｒ４７４またはＳｅｒ４７２のリン酸化が必要とされる。

【００４１】

一旦膜に局在すると、ＡＫＴは、細胞内でのいくつかの機能（インスリンの代謝効果（非特許文献８１）、分化および／または増殖の誘導、タンパク質合成ならびにストレス応答（非特許文献８２）を含む）を媒介する。

【００４２】

変化したＡＫＴ調節の発現は、傷害および疾患療法において出現し、最も重要な役割は、癌においてである。ＡＫＴの第１の理由は、ヒト卵巣癌腫と関連し、ここでＡＫＴの発現は、症例の１５％において増幅されることが分かった（非特許文献８３）。膵臓癌の１２％において発現されることもまた分かった（非特許文献８４）。ＡＫＴ－２は、卵巣癌腫の１２％において過剰発現され、ＡＫＴの増幅が未分化腫瘍の５０％において特に頻繁であることが実証され、このことは、ＡＫＴがまた、腫瘍の攻撃性と関連し得ることを示唆した（非特許文献８５）。

【００４３】

ＰＫＡ（ｃＡＭＰ依存性プロテインキナーゼとして公知）は、多くの生存機能（エネルギー代謝、遺伝子転写、増殖、分化、生殖機能、分泌、神経活性、記憶、収縮性および運動性を含む）を調節することが示された（非特許文献８６）。ＰＫＡは、四量体ホロ酵素（ｈｏｌｏｅｎｚｙｍｅ）であり、このホロ酵素は、ホモ二量体調節サブユニット（これは、その触媒サブユニットを阻害するように作用する）に結合される２つの触媒サブユニットを含む。ｃＡＭＰの結合（酵素活性化）に際して、その触媒サブユニットは、その調節ドメインから解離して、その活性なセリン／スレオニンキナーゼを生じる（非特許文献８７）。

【００４４】

その触媒サブユニットの３つのアイソフォーム（Ｃ－α、Ｃ－βおよびＣ－γ）が、今日までに報告されてきた（非特許文献８８）。そのＣ－αサブユニットは、主に、原発性黒色腫および転移性黒色腫においてその上昇した発現のために、最も広く研究されている（非特許文献８９）。今日まで、そのＣ－αサブユニットの活性を調節するためのストラテジーは、抗体、調節性二量体を標的化することによってＰＫＡ活性をブロックする分子、およびアンチセンスオリゴヌクレオチド発現の使用を包含する。

【００４５】

リボソームプロテインキナーゼｐ７０^{S6K}－１およびｐ７０^{S6K}－２はまた、プロテインキナーゼのＡＧＣサブファミリーのメンバーであり、リン酸化およびリボソームタンパク質Ｓ６のその後の活性化を触媒する。このことは、タンパク質合成装置の成分をコードするｍＲＮＡの翻訳アップレギュレーションに関与する。これらのｍＲＮＡは、それらの５’転写開始部位（５’ＴＯＰといわれる）においてオリゴピリミジントラクト（ｏｌｉｇｏｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅ　ｔｒａｃｔ）を含み、この５’転写開始部位は、その翻訳レベルにおいてそれらの調節に必須であることが示された（非特許文献９０）。ｐ７０

Ｓ６Ｋ依存性Ｓ６リン酸化は、主にＰＩ３Ｋ経路を介して種々のホルモンおよび増殖因子に応答して刺激され（非特許文献９１）、このＰＩ３Ｋ経路は、ｍＴＯＲの調節下にあり得る。なぜなら、ラパマイシンは、ｐ７０Ｓ６Ｋ活性を阻害し、かつタンパク質合成をブロックするように、特に、これらのｍＲＮＡのコードするリボソームタンパク質の翻訳のダウンレギュレーションの結果として、作用する（非特許文献９２）。

【００４６】

インビトロでのＰＤＫ１は、ｐ７０触媒ドメイン（これは、ｐ７０活性に欠くことができない）の活性化ループにおいて、Ｔｈｒ２５２のリン酸化を触媒する（非特許文献９３）。ラパマイシンの使用ならびにＤｒｏｓｏｐｈｉｌａからのｄｐ７０Ｓ６Ｋおよびマウスからのｐ７０Ｓ６Ｋ１の遺伝子欠失研究により、ｐ７０が細胞成長およびシグナル伝達の両方において果たす中心的役割が確立された。

【００４７】

その３－ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ－１（ＰＤＫ１）は、プロテインキナーゼのＡＧＣサブファミリーに属する多くのキナーゼの活性を調節するにあたって重要な役割を果たす（非特許文献９４）。これらは、プロテインキナーゼＢ（ＰＫＢ（ＡＫＴとしても公知））、ｐ７０リボソームＳ６キナーゼｄ（Ｓ６Ｋ）（非特許文献９５）、およびｐ９０リボソームＳ６キナーゼ（非特許文献９６）のアイソフォームを含む。ＰＤＫ１媒介性シグナル伝達は、インスリンおよび増殖因子に応答して、かつ細胞外マトリクスに対する細胞の結合の結果として（インテグリンシグナル伝達）、活性化される。一旦活性化されると、これらの酵素は、重要な調節性タンパク質をリン酸化することによって、多くの多様な細胞事象を媒介し、この調節性タンパク質は、細胞生存、成長、増殖およびグルコース調節のようなプロセスを制御する重要な役割を果たす［非特許文献９７、非特許文献９８］。ＰＤＫ１は、Ｎ末端の触媒ドメインおよびＣ末端のプレクストリン（ｐｌｅｃｋｓｔｒｉｎ）相同性（ＰＨ）ドメインを有する５５６アミノ酸のタンパク質であり、このタンパク質は、その基質を、それらの活性化ループにおいてこれらのキナーゼをリン酸化することによって活性化する（非特許文献９９）。前立腺およびＮＳＣＬを含む多くのヒト癌は、多くの異なる遺伝的事象（例えば、ＰＴＥＮ変異または特定の重要な調節性タンパク質の過剰発現）から生じる、上昇したＰＤＫ１シグナル伝達経路機能を有する［非特許文献１００、非特許文献１０１］。癌を処置する潜在的機構としてのＰＤＫ１の阻害は、ＰＴＥＮ陰性ヒト癌細胞株（Ｕ８７ＭＧ）を、ＰＤＫ１に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドでのトランスフェクションによって実証された。ＰＤＫ１タンパク質レベルにおいて得られた減少は、細胞増殖および生存の減少をもたらした（非特許文献１０２）。結論として、ＰＤＫ１のＡＴＰ結合部位インヒビターの設計は、他の処置の中でも、癌の化学療法のための魅力的な標的を提供する。

【００４８】

癌細胞遺伝子型の多様な範囲は、細胞生理学において以下の６つの本質的な変化：増殖シグナル伝達における自給自足、アポトーシスの回避、増殖阻害シグナル伝達の無反応性、無限の増殖能力、維持される血管新生、および転移をもたらす組織浸潤の発現に寄与した（非特許文献１０３）。ＰＤＫ１は、ＰＩ３Ｋシグナル伝達経路の重要なメディエーターであり、これは、複数の細胞機能（成長、増殖および生存を含む）を調節する。結論として、この経路の阻害は、癌の進行についてのその６つの明確な要件うちの４つ以上に影響を及ぼし得る。よって、ＰＤＫ１インヒビターが、非常に広い範囲のヒト癌の増殖に対する影響を有することが理解される。

【００４９】

特に、ＰＩ３Ｋ経路活性の増大したレベルは、多くのヒト癌の発症、攻撃的な難治性状態への進行（化学療法剤に対する後天的な耐性）および乏しい予後と直接関連している。この増大した活性は、負の経路調節因子（例えば、ホスファターゼＰＴＥＮ）の減少した活性、正の経路調節因子（例えば、Ｒａｓ）の活性化変異、およびその経路自体に成分（例えば、ＰＫＢ）の過剰発現を含む一連の多くの事象に寄与していた。例としては、脳（神経膠腫）、胸部、結腸、頭部および頸部、腎臓、肺、肝臓、黒色腫、卵巣、膵臓、前立

腺、肉腫、甲状腺が挙げられる［非特許文献１０４、非特許文献１０１、非特許文献８４、非特許文献８５、非特許文献１００、非特許文献１０５］。

【００５０】

さらに、遺伝子ノックアウト、遺伝子ノックダウン、度身難とネガティブ研究、およびその経路の低分子インヒビターを通じて減少した経路機能は、インビトロで多くの癌の表現型を逆転し（いくつかの研究はまた、インビボで類似の機能を実証した）、例えば、増殖をブロックする、生存を減少させ、以下の癌：膵臓［非特許文献８４、非特許文献１０６］、肺［非特許文献１０１、非特許文献１０６］、卵巣［非特許文献１０７、非特許文献１０６］、胸部（非特許文献１０８）、結腸［非特許文献１０６、非特許文献１０９］、頸部（非特許文献１０６）、前立腺［非特許文献１１０、非特許文献１１１、非特許文献１１２］および脳（神経膠芽種）［非特許文献１０２］を表す、一連の細胞株において公知の化学療法剤に対して癌細胞を感受性にすることを実証した。

【００５１】

ＫＤＲは、ＶＥＧＦ（血管内非増殖因子）にも結合する、チロシンキナーゼレセプターである。非特許文献１１３。ＫＤＲレセプターに対するＶＥＧＦの結合は、脈管新生をもたらし、これは、既存の血管からの毛細管の発芽である。高レベルのＶＥＧＦは、種々の癌において見られ、腫瘍脈管新生を生じ、そして、癌性細胞の急速な増殖を可能にする。従って、ＶＥＧＦ活性を抑制することは、腫瘍増殖を阻害する１つの方法であり、そして、腫瘍増殖の阻害が、ＫＤＲレセプターチロシンキナーゼを阻害することによって達成され得ることが示されている。例えば、ＳＵ５４１６は、選択的なチロシンキナーゼインヒビターであり、そしてまた腫瘍の脈管新生および多発性腫瘍の増殖を抑制することが報告された。非特許文献１１４。癌の処置のための他のＫＤＲチロシンキナーゼのインヒビターがまた、報告されている（特許文献３、特許文献４、特許文献５）。

【００５２】

このようなインヒビターにより処置され得る癌の例としては、脳腫瘍、尿生殖管癌、リンパ系癌、胃癌、咽頭癌、肺癌、膵臓癌、乳癌、カポジ肉腫、および白血病が挙げられる。チロシンキナーゼ活性異常に関連する他の疾患および状態としては、脈管の疾患、自己免疫疾患、眼の状態、および炎症性疾患が挙げられる。

【００５３】

Ａｕｒｏｒａ－２は、ヒトの癌（例えば、結腸腫瘍、乳房腫瘍、および他の固形腫瘍）への関与が示されている、セリン／スレオニンプロテインキナーゼである。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の事象への関与が示されている。具体的には、Ａｕｒｏｒａ－２は、有糸分裂の間に、染色体の正確な分離を制御する役割を果たす。細胞周期の調節機能の誤りは、細胞増殖および他の異常をもたらし得る。ヒトの結腸癌腫瘍において、ａｕｒｏｒａ－２タンパク質は、過剰発現していることが見出されている［非特許文献１１５；非特許文献１１６；非特許文献１１７］。

【００５４】

従って、特に、これらの障害の大部分に現在利用可能な不適切な処置を仮定すると、プロテインキナーゼの活性化に関連する種々の疾患または状態を処置する際に有用な、プロテインキナーゼのインヒビターを開発する大きな必要性が存在する。

【特許文献１】国際公開第９９／６５８９７号パンフレット
【特許文献２】国際公開第００／３８６７５号パンフレット
【特許文献３】国際公開第９８／５４０９３号パンフレット
【特許文献４】国際公開第９９／１６７５５号パンフレット
【特許文献５】国際公開第００／１２０８９号パンフレット
【非特許文献１】Ｈａｒｄｉｅ，Ｇ．およびＨａｎｋｓ，Ｓ．Ｔｈｅ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｋｉｎａｓｅ　Ｆａｃｔｓ　Ｂｏｏｋ，ＩおよびＩＩ，Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ：１９９５
【非特許文献２】Ｈａｎｋｓら、ＦＡＳＥＢ　Ｊ．，９：５７６－５９６（１９９５）
【非特許文献３】Ｋｎｉｇｈｔｏｎら、Ｓｃｉｅｎｃｅ，２５３：４０７－４１４（１９

９１）
【非特許文献４】Ｈｉｌｅｓら、Ｃｅｌｌ，７０：４１９－４２９（１９９２）
【非特許文献５】Ｋｕｎｚら、Ｃｅｌｌ，７３：５８５－５９６（１９９３）
【非特許文献６】Ｇａｒｃｉａ－Ｂｕｓｔｏｓら、ＥＭＢＯ Ｊ．，１３：２３５２－２３６１（１９９４）
【非特許文献７】Ｓｃｈｅｉｊｅｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ，２００２，２１，ｐ．３３１４－３３３３
【非特許文献８】Ｒｅｉｌｌｙ、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ，２００２，１１６，ｐ．７４４－７５７
【非特許文献９】Ｌｙｍａｎら、Ｂｌｏｏｄ，１９９８，９１，ｐ．１１０１－１１３４
【非特許文献１０】Ｄａｉら、Ｂｌｏｏｄ，２００２，９９，ｐ．１１１－１２０
【非特許文献１１】Ｋａｃｉｎｓｋｉ，Ｍｏｌ．Ｒｅｐｒｏｄ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌ．，１９９７，４６，ｐ．７１－７４
【非特許文献１２】Ｔｅｉｔｅｌｂａｕｍ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２０００，２８９，ｐ．１５０４－１５０８
【非特許文献１３】Ｈｅｉｎｒｉｃｈら、Ｓｃｉｅｎｃｅｘｐｒｅｓｓ，２００３
【非特許文献１４】Ｍｅｉｊｅｒ，Ｄｒｕｇ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ Ｕｐｄａｔｅｓ ２０００，３，ｐ．８３－８８
【非特許文献１５】Ｎｉｇｇ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ ２００１，２，ｐ．２１－３２
【非特許文献１６】Ｆｌａｔｔら、Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ Ｒｅｖｉｅｗｓ ２０００，３２，ｐ．２８３－３０５
【非特許文献１７】Ｋａｕｂｉｓｃｈら、Ｔｈｅ Ｃａｎｃｅｒ Ｊｏｕｒｎａｌ ２０００，６，ｐ．１９２－２１２
【非特許文献１８】Ｗｉｌｌｉａｍｓら、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２０００，ｐ．７０９－７１３
【非特許文献１９】Ｃｏｇｈｌａｎら，Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＆ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２０００，７，ｐ．７９３－８０３
【非特許文献２０】ＫｉｍおよびＫｉｍｍｅｌ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｄｅｖ．，２０００，１０，ｐ．５０８－５１４
【非特許文献２１】Ｈａｑら，Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．２０００，１５１，ｐ．１１７－１３０
【非特許文献２２】Ｋｌｅｉｎら，ＰＮＡＳ １９９６，９３，８４５５－８４５９
【非特許文献２３】Ｃｒｏｓｓら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．１９９４，３０３，２１－２６）
【非特許文献２４】Ｃｏｈｅｎ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓ．１９９３，２１，５５５－５６７
【非特許文献２５】Ｍａｓｓｉｌｌｏｎら，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｊ．１９９４，２９９，１２３－１２８
【非特許文献２６】Ｌｏｖｅｓｔｏｎｅら，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｂｉｏｌｏｇｙ １９９４，４，ｐ．１０７７－８６
【非特許文献２７】Ｂｒｏｗｎｌｅｅｓら，Ｎｅｕｒｏｒｅｐｏｒｔ １９９７，８，ｐ．３２５１－５５
【非特許文献２８】Ｚｈｏｎｇら，Ｎａｔｕｒｅ １９９８，３９５，ｐ．６９８－７０２
【非特許文献２９】Ｔａｋａｓｈｉｍａら，ＰＮＡＳ １９９３，９０，ｐ．７７８９－９３
【非特許文献３０】Ｐｅｉら，Ｊ．Ｎｅｕｒｏｐａｔｈｏｌ．Ｅｘｐ １９９７，５６，ｐ．７０－７８
【非特許文献３１】Ｗａｎｇら、Ｂｒａｉｎ Ｒｅｓ ２０００，８５９，ｐ．３８１－

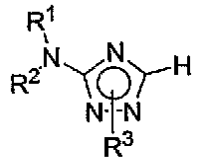
5
【非特許文献３２】Ｓａｓａｋｉら、Ｎｅｕｒｏｌ Ｒｅｓ ２００１，２３，ｐ．５８８－９２
【非特許文献３３】Ｈａｓｈｉｍｏｔｏら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ ２００２，２７７，ｐ．３２９８５－３２９９１
【非特許文献３４】ＴｈｏｍａｓおよびＢｒｕｇｇｅ，Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ．Ｂｉｏｌ．１９９７，１３，ｐ．５１３
【非特許文献３５】ＬａｗｒｅｎｃｅおよびＮｉｕ，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．１９９８，７７，ｐ．８１
【非特許文献３６】ＴａｔｏｓｙａｎおよびＭｉｚｅｎｉｎａ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ（Ｍｏｓｃｏｗ）２０００，６５，ｐ．４９
【非特許文献３７】Ｂｏｓｃｈｅｌｌｉら、Ｄｒｕｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｕｔｕｒｅ ２０００，２５（７），ｐ．７１７
【非特許文献３８】Ｓｏｒｉａｎｏら、Ｃｅｌｌ １９９２，６９，ｐ．５５１
【非特許文献３９】Ｓｏｒｉａｎｏら、Ｃｅｌｌ １９９１，６４，ｐ．６９３
【非特許文献４０】Ｔａｋａｙａｎａｇｉら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１９９９，１０４，ｐ．１３７
【非特許文献４１】Ｋｌｅｉｎら、ＥＭＢＯ Ｊ．１９９９，１８，ｐ．５０１９
【非特許文献４２】Ｋｌｅｉｎら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１９９７，１７，ｐ．６４２７
【非特許文献４３】Ｔａｌａｍｏｎｔｉら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１９９３，９１，ｐ．５３
【非特許文献４４】Ｌｕｔｚら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．１９９８ ２４３，ｐ．５０３
【非特許文献４５】Ｒｏｓｅｎら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９８６，２６１，ｐ．１３７５４
【非特許文献４６】Ｂｏｌｅｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １９８７，８４，ｐ．２２５１
【非特許文献４７】Ｍａｓａｋｉら、Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ １９９８，２７，ｐ．１２５７
【非特許文献４８】Ｂｉｓｃａｒｄｉら、Ａｄｖ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９９９，７６，ｐ．６１
【非特許文献４９】Ｌｙｎｃｈら、Ｌｅｕｋｅｍｉａ，１９９３，７，ｐ．１４１６
【非特許文献５０】Ｗｉｅｎｅｒら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．，１９９９，５，ｐ．２１６４
【非特許文献５１】Ｓｔａｌｅｙら、Ｃｅｌｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｋｉｆｆ：，１９９７，８，ｐ．２６９
【非特許文献５２】Ｍｏｌｉｎａら、Ｎａｔｕｒｅ，１９９２，３５７，ｐ．１６１
【非特許文献５３】Ｌｏｗｅｌｌら、Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．，１９９９，６５，ｐ．３１３
【非特許文献５４】Ｔａｙｌｏｒら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１９９５，１５，ｐ．４１４９
【非特許文献５５】Ｙｏｕｓｅｆｉら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１９９６，１８３，ｐ．１４０７
【非特許文献５６】Ｋｉｅｆｅｒら、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．１９９８，１８，ｐ．４２０９
【非特許文献５７】Ｓｔｅｎｔｏｎら、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ２０００，１６４，ｐ．３７９０
【非特許文献５８】Ｆｒａｎｋ、Ｍｏｌ．Ｍｅｄ．（１９９９）５，ｐ．４３２－４５６
【非特許文献５９】Ｓｅｉｄｅｌら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２０００）１９，ｐ．２６４５

－２６５６
【非特許文献６０】Ｓｕｚｕｋｉら、Ｂｌｏｏｄ（２０００）９６，ｐ．２１７２－２１８０
【非特許文献６１】Ｇｏｒｄｏｎら、Ｎａｔｕｒｅ（１９９０）３４６，ｐ．２７４－２７６
【非特許文献６２】Ｇａｌｌｉ，Ｎ．Ｅｎｇｔ．Ｊ．Ｍｅｄ．，（１９９３）３２８，ｐ．２５７－２６５
【非特許文献６３】Ｍａｌａｖｉｙａら、Ｂｉｏｃｈｅｎａ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．（１９９９）２５７，ｐ．８０７－８１３
【非特許文献６４】Ｍａｌａｖｉｙａら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．（１９９９）２７４，ｐ．２７０２８－２７０３８
【非特許文献６５】Ｋｉｒｋｅｎ，Ｔｒａｎｓｐｌ．Ｐｒｏｃ．（２００１）３３，ｐ．３２６８－３２７０
【非特許文献６６】Ｍｕｌｌｅｒ－Ｌａｄｎｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２０００）１６４，ｐ．３８９４－３９０１
【非特許文献６７】Ｔｒｉｅｕら、Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ．（２０００）２６７，ｐ．２２－２５
【非特許文献６８】Ｓｕｄｂｅｃｋら、Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．（１９９９）５，ｐ．１５６９－１５８２
【非特許文献６９】Ｓｃｈｗａｌｌｅｒら、ＥＭＢＯ Ｊ．（１９９８）１７，ｐ．５３２１－５３３３
【非特許文献７０】Ｎｉｅｌｓｅｎら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．（１９９７）９４，ｐ．６７６４－６７６９
【非特許文献７１】Ｙｕら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．（１９９７）１５９，ｐ．５２０６－５２１０
【非特許文献７２】Ｃａｔｌｅｔｔ－Ｆａｌｃｏｎｅら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ（１９９９）１０，ｐ．１０５－１１５
【非特許文献７３】Ｐｅｔｅｒｓｏｎら，Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．１９９９，９，Ｒ５２１
【非特許文献７４】Ｋｈｗａｊａ，Ａ．，Ｎａｔｕｒｅ １９９９，４０１，ｐ．３３－３４
【非特許文献７５】Ｙｕａｎ，Ｚ．Ｑ．ら，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２０００，１９，ｐ．２３２４－２３３０
【非特許文献７６】Ｎａｍｉｋａｗａ，Ｋ．ら，Ｊ Ｎｅｕｒｏｓｃｉ．２０００，２０，ｐ．２８７５－２８８６
【非特許文献７７】Ｃｈｅｎｇ，Ｊ．Ｑ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １９９２，８９，ｐ．９２６７－９２７１
【非特許文献７８】Ｂｒｏｄｂｅｃｋ，Ｄ．ら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９９，２７４，ｐ．９１３３－９１３６
【非特許文献７９】Ｋｕｌｉｋら，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，１９９７，１７，ｐ．１５９５－１６０６
【非特許文献８０】Ｈｅｍｍｉｎｇｓ，Ｂ．Ａ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９７，２７５，ｐ．６２８－６３０
【非特許文献８１】Ｃａｌｅｒａ，Ｍ．Ｒ．ら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９８，２７３，ｐ．７２０１－７２０４
【非特許文献８２】Ａｌｅｓｓｉ，Ｄ．Ｒ．ら，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｇｅｎｅｔ．Ｄｅｖ．１９９８，８，ｐ．５５－６２
【非特許文献８３】Ｃｈｅｎｇ，Ｊ．Ｑ．ら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．１９９２，８９，ｐ．９２６７－９２７１
【非特許文献８４】Ｃｈｅｎｇ，Ｊ．Ｑ．ら，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．１９９６，９３，ｐ．３６３６－３６４１

【非特許文献８５】Ｂｅｌｌａｃｏｓａら，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　１９９５，６４，ｐ．２８０－２８５
【非特許文献８６】Ｂｅｅｂｅ，Ｓ．Ｊ．，Ｓｅｍｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｂｉｏｌ．１９９４，５，ｐ．２８５－２９４
【非特許文献８７】ＭｃＫｎｉｇｈｔ，Ｇ．Ｓ．ら，Ｒｅｃｅｎｔ　Ｐｒｏｇ．Ｈｏｒｍ．Ｒｅｓ．１９８８，４４，ｐｐ．３０７
【非特許文献８８】Ｂｅｅｂｅ，Ｓ．Ｊ．ら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．１９９２，２６７，ｐ．２５５０５－２５５１２
【非特許文献８９】Ｂｅｃｋｅｒ，Ｄ．ら，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１９９０，５，ｐ．１１３３
【非特許文献９０】Ｖｏｌａｒｅｖｉｃ，Ｓ．ら，Ｐｒｏｇ．Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２００１，６５，ｐ．１０１－１８６
【非特許文献９１】Ｃｏｆｆｅｒ，Ｐ．Ｊ．ら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍｕｎ，１９９４　１９８，ｐ．７８０－７８６
【非特許文献９２】Ｋｕｏ，Ｃ．Ｊ．ら，Ｎａｔｕｒｅ　１９９２，３５８，ｐ．７０－７３
【非特許文献９３】Ａｌｅｓｓｉ，Ｄ．Ｒ．，Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．，１９９８，８，ｐ．６９－８１
【非特許文献９４】Ａｌｅｓｓｉ，Ｄ．ら，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｔｒａｎｓ　２００１，２９，ｐ．１
【非特許文献９５】Ａｖｒｕｃｈ，Ｊ．ら，Ｐｒｏｇ．Ｍｏｌ．Ｓｕｂｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．２００１，２６，ｐ．１１５
【非特許文献９６】Ｆｒｏｄｉｎ，Ｍ．ら，ＥＭＢＯ　Ｊ．２０００，１９，ｐ．２９２４－２９３４
【非特許文献９７】Ｌａｗｌｏｒ，Ｍ．Ａ．ら，Ｊ．Ｃｅｌｌ　Ｓｃｉ．２００１，１１４，ｐ．２９０３－２９１０
【非特許文献９８】Ｌａｗｌｏｒ，Ｍ．Ａ．ら，ＥＭＢＯ　Ｊ．２００２，２１，ｐ．３７２８－３７３８
【非特許文献９９】Ｂｅｌｈａｍ，Ｃ．ら，Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．１９９９，９，ｐ．Ｒ９３－Ｒ９６
【非特許文献１００】Ｇｒａｆｆ，Ｊ．Ｒ．，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ　２００２，６，ｐ．１０３－１１３
【非特許文献１０１】Ｂｒｏｇｎａｒｄ，Ｊ．ら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２００１，６１，ｐ．３９８６－３９９７
【非特許文献１０２】Ｆｌｙｎｎ，Ｐ．ら，Ｃｕｒｒ．Ｂｉｏｌ．２０００，１０，ｐ．１４３９－１４４２
【非特許文献１０３】Ｈａｎａｈａｎ，Ｄ．ら，Ｃｅｌｌ　２０００，１００，ｐ．５７－７０
【非特許文献１０４】Ｔｅｎｇ，Ｄ．Ｈ．ら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，１９９７　５７，ｐ．５２２１－５２２５
【非特許文献１０５】Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２００１，１５９，ｐ．４３１
【非特許文献１０６】Ｎｅｏｐｌａｓｉａ　２００１，３，ｐ．２７８
【非特許文献１０７】Ｈａｙａｋａｗａ，Ｊ．ら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２０００，６０，ｐ．５９８８－５９９４
【非特許文献１０８】Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ．２００２，１，ｐ．７０７
【非特許文献１０９】Ａｒｉｃｏ，Ｓ．ら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２００２，２７７，ｐ．２７６１３－２７６２１
【非特許文献１１０】Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ　２００１，１４２，ｐ．４７９５
【非特許文献１１１】Ｔｈａｋｋａｒ，Ｈ．ら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２００１，２７６，ｐ．３８３６１－３８３６９

【非特許文献１１２】Ｃｈｅｎ，Ｘ．ら，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２００１，２０，ｐ．６０７３－６０８３
【非特許文献１１３】Ｎｅｕｆｅｌｄら、ＦＡＳＥＢ Ｊ．，１９９９，１３，ｐ．９．
【非特許文献１１４】Ｆｏｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９９９，５９，ｐ．９９
【非特許文献１１５】Ｂｉｓｃｈｏｆｆら、ＥＭＢＯ Ｊ．，（１９９８）１７，ｐ．３０５２－３０６５
【非特許文献１１６】Ｓｃｈｕｍａｃｈｅｒら、Ｊ．Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ．，（１９９８）１４３，ｐ．１６３５－１６４６
【非特許文献１１７】Ｋｉｍｕｒａら、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，（１９９７）２７２，ｐ．１３７６６－１３７７１

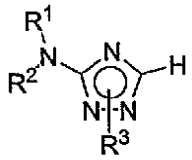
【発明の開示】
【課題を解決するための手段】
【００５５】
（発明の要旨）
現在、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な組成物は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有効であることが発見された。ある実施形態では、これらの化合物は、ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。これらの化合物は、一般式Ｉ、またはそれらの薬学的に受容可能な塩を有する：
【００５６】
【化５６】



(I)

ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、以下で定義したとおりである。
【００５７】
これらの化合物およびそれらの薬学的組成物は、種々の障害を治療または予防するのに有用であれ、これらの障害には、アレルギー障害、増殖障害、自己免疫疾患、臓器移植に付随した病気、炎症障害、免疫媒介障害、ウイルス性疾患、または破壊性骨障害が挙げられるが、これらに限定されない。
【００５８】
これらの組成物は、癌を治療するのに特に有用であり、これには、以下の癌が挙げられるが、これらに限定されない：乳房、卵巣、子宮頸管、前立腺、精巣、尿生殖器路、食道、喉頭、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃、皮膚、ケラトアカントーマ、肺、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨、大腸、腺腫、膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞性癌腫、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌腫、肝臓癌腫および胆道、腎臓癌腫、骨髄性障害、リンパ様障害、ホジキン、有毛細胞、頬側口腔および咽頭（口）、唇、舌、口、咽頭、小腸、大腸－直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、および白血病。
【００５９】
これらの化合物および組成物はまた、免疫応答（例えば、アレルギー性またはＩ型過感受性反応、および喘息）；自己免疫疾患（例えば、移植片拒絶、移植片対宿主病、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症）；神経変性疾患（例えば、家族性筋萎縮性側索硬化症（ＦＡＬＳ））；および固形および血液悪性腫瘍（例えば、例えば、白血病およびリンパ腫）、特に、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性－前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）および急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）を治療または予防するのに有用である。
【００６０】

（発明の詳細な説明）
（１．本発明の化合物の概要）
本発明は、式Ｉの化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関する：
【００６１】
【化５７】



(I)

ここで、R^1は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルである；
R^2は、－（Ｔ）$_n$Ｒ、－（Ｔ）$_n$$Ar^1$または－（Ｔ）$_n$$Cy^1$であり、ここで、Ｔは、必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｔの１個のメチレン単位は、必要に応じて、Ｏ、ＮＲ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯＮＲ、ＮＲＣＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、ＣＯＮＲ、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ、ＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＲ、ＮＲＳＯ$_2$、ＮＲＳＯ$_2$ＮＲ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）で置き換えられる；ｎは、０または１である；Ar^1は、必要に応じて置換したアリール基であり、該アリール基は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式の環から選択され、該環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてCy^1は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択されるか、
またはR^1およびR^2は、窒素と一緒になって、必要に応じて置換した５員～８員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；
ここで、Ar^1、Cy^1、またはR^1およびR^2から形成される任意の環は、一緒になって、それぞれ別個に、必要に応じて、Ｑ－R^Xの０個～５個の別個の存在で置換されている；ここで、Ｑの各別個の存在は、結合または$C_{1\sim6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｑの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、ＣＯ$_2$、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ$_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＲＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＲ、ＮＲＳＯ$_2$ＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられる；そしてR^Xの各別個の存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＣＯ$_2$Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、ＳＯ$_2$Ｒ’、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｒ’、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ’から選択される；
R^3は、－（Ｌ）$_m$Ｒ、－（Ｌ）$_m$$Ar^2$または－（Ｌ）$_m$$Cy^2$である；ここで、Ｌは、必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｌの１個のメチレン単位は、必要に応じて、Ｏ、ＮＲ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯＮＲ、ＮＲＣＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、ＣＯＮＲ、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ、ＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＲ、ＮＲＳＯ$_2$、ＮＲＳＯ$_2$ＮＲ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）で置き換えられている；ｍは、０または１である；Ar^2は、必要に応じて置換したアリール基であり、該アリール基は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式環から選択され、該環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてCy^2

は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環系または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、Ar^2およびCy^2は、それぞれ別個に、必要に応じて、Ｚ－R^Yの０個～５個の別個の存在で置換されている；ここで、Ｚの各別個の存在は、結合であるか、または$C_{1～4}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｚの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、$NRSO_2NR$、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；そしてR^Yの各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、$N(R')_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、$NR'CO_2R'$、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、CO_2R'、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、ＮＲ’SO_2R'、ＮＲ’$SO_2N(R')_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’または$C(O)CH_2C(O)R'$から選択される；またはR^2およびR^3は、一緒になって、必要に応じて置換した基を形成し、該基は、５員～７員の飽和、部分不飽和または完全不飽和単環式環または８員～１０員の飽和、部分不飽和または完全不飽和二環式環系から選択され、該単環式環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；

ここで、R^2およびR^3により形成された任意の環は、一緒になって、必要に応じて、Ｗ－R^Wの０個～５個の別個の存在で置換される；ここで、Ｗの各別個の存在は、結合であるか、または$C_{1～6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｗの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2R、$NRSO_2NR$、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられる；そしてR^Wの各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、$N(R')_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、$NR'CO_2R'$、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、CO_2R'、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、ＮＲ’SO_2R'、ＮＲ’$SO_2N(R')_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’または$C(O)CH_2C(O)R'$から選択される；そして

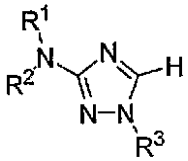
Ｒの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した$C_{1～6}$脂肪族基から選択される；そしてＲ’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、$C_{1～8}$脂肪族、$C_{6～10}$アリール、５個～１０個の環原子を有するヘテロアリール環、または３個～１０個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、または、ここで、ＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択されるが、

但し：

Ａ）以下の一般式を有する化合物について：

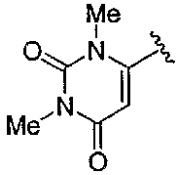
【００６２】

【化５８】

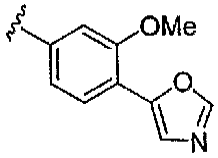


ｉ）R^3が、

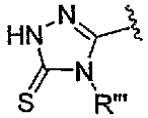
【００６３】
【化５９】



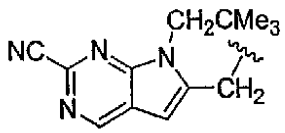
であり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、
【００６４】
【化６０】



ではない；
ｉｉ）Ｒ[3]がメチルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、ベンゾ［ｃｄ］インドールではない；
ｉｉｉ）Ｒ[3]が－Ｃ（Ｓ）ＮＨＲ”または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ”であり、ここで、Ｒ”が必要に応じて置換したフェニル、ベンジル、ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＥｔまたはナフチルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、
【００６５】
【化６１】



ではなく、ここで、Ｒ”’は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、フェニル、ナフチルまたはベンジルから選択されるか、またはＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）ＯＥｔである；
ｉｖ）Ｒ[3]が４，６－ジメトキシ２－ピリミジニルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、ｏ－Ｓ（Ｏ）Ｍｅフェニルではない；
ｖ）Ｒ[3]がＣ（Ｏ）ＮＭｅ$_2$であり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、置換シクロペンタトリエンではない；
ｖｉ）Ｒ[3]がＡｃであり、そしてＲ[2]が水素であるとき、Ｒ[2]は、２，４，６－トリニトロ－フェニルではない；または
ｖｉｉ）Ｒ[3]が非置換フェニルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、非置換フェニルまたはＡｃではない；
ｖｉｉｉ）Ｒ[3]が２－メチル－フェニルまたは４－メチル－フェニルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、２－Ｍｅ－フェニルまたは４－Ｍｅ－フェニルではない；
ｉｘ）Ｒ[1]がＨであり、そしてＲ[2]が－（Ｃ＝Ｏ）ＣＨ$_2$－ピペリジニルまたは－（Ｃ＝Ｏ）ＣＨ$_2$－Ｃｌであるとき、Ｒ[3]は、
【００６６】
【化６２】

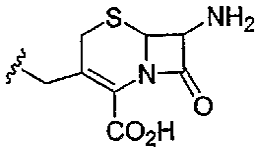


ではない：
ｘ）Ｒ[1]がＨであり、そしてＲ[2]がＣＯＣＨ$_3$であるとき、Ｒ[3]は、ＣＯＣＨ$_3$、－Ｃ

Ｈ＝ＣＨ$_2$，１－（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシル、または

【００６７】

【化６３】

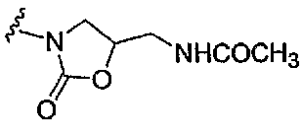


ではない；

ｘｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－（Ｃ＝Ｏ）ベンジルであるとき、Ｒ^{3}は、４－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＯＨ）ＮＨＣＯＣＨ$_3$で置換されたフェニルまたは

【００６８】

【化６４】



で置換された２－フルオロ－フェニルではない；

ｘｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－（ＣＨ$_2$）$_{11}$ＣＨ$_3$であるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＯＮＨ（２，６－イソプロピル－フェニル）ではない；

ｘｉｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_{12}$Ｍｅであるとき、Ｒ^{3}は、ＣＨ（ＣＯＯＥｔ）ＣＯＮＨ（２－Ｃｌ、５－ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＣＨ$_3$）フェニルではない；

ｘｉｖ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（２－ＯＨ－フェニル）または－ＣＯＣＨ$_3$であるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$ＯＨではない；

ｘｖ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（非置換フェニル）であるとき、Ｒ^{3}は、４－Ｍｅ－フェニル、４－ＮＯ$_2$－フェニル、４－ＯＭｅ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、３－Ｃｌ－フェニルまたは３－ＮＯ$_2$－フェニルではない；

ｘｖｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯＣＦ$_3$であるとき、Ｒ^{3}は、（１－トリシクロ［３．３．１．１３，７］デカ－１－イル）ではない；

ｘｖｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が２－Ｃｌ－ベンジルまたは２－ＣＯ２Ｈ－ベンジルであるとき、Ｒ^{3}は、４，６－Ｍｅ－ピリミジン－２－イルまたは４－ＯＭｅ，６－ＮＭｅ$_2$－ピリミジン－２－イルではない；

ｘｖｉｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯＣ（＝ＣＨ２）Ｍｅであるとき、Ｒ^{3}は、４－ＮＯ$_2$－フェニルではない；

ｘｉｘ）Ｒ^{1}が水素であり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｃｙ^1、－ＣＯＣＨ（イソプロピル）Ｃｙ^1、－ＣＯＣＨ（イソブチル）Ｃｙ^1、－ＣＯＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｃｙ^1、－ＣＯＣＨ（Ｍｅ）ＮＨＳＯ$_2$Ｃｙ^{1}または－ＣＯＣＨ（イソプロピル）ＮＨＳＯ$_2$Ｃｙ^{1}であるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＯＣＨ（イソプロピル）Ｃｙ^2、－ＣＯＣＨ（イソブチル）Ｃｙ^2、－ＣＯＣＨ$_2$ＮＨＳＯ$_2$Ｃｙ^2、－ＣＯＣＨ（Ｍｅ）ＮＨＳＯ$_2$Ｃｙ^{2}または－ＣＯＣＨ（イソプロピル）ＮＨＳＯ$_2$Ｃｙ^{2}ではない；

ｘｘ）Ｒ^{1}が水素であり、そしてＲ^{2}が－ＣＯＲ’であり、ここで、Ｒ’が水素、ＣＨ$_3$、非置換フェニル、－（ＣＨ$_2$）$_2$ＣＯＯＨ、ＣＦ$_3$、ｎ－プロピル、エチル、－ＣＨ$_2$Ｃｌ、－ＣＣｌ$_3$またはシクロプロピルであるとき、Ｒ^{3}は、４－Ｍｅ－フェニル、４－ＮＯ$_2$－フェニルまたは－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$ではない；

ｘｘｉ）Ｒ^{3}が４，６－ＯＭｅ－トリアゼン－２－イルであり、そしてＲ^{1}がＨであるとき、Ｒ^{2}は、－ＣＯＮＨ（３－Ｃｌ－フェニル）、－ＣＯＮＨ（２，３－Ｃｌ－フェニル）または－ＣＯＮＨ（４－Ｃｌ－フェニル）ではない；

ｘｘｉｉ）Ｒ^{3}が非置換ベンジルであり、そしてＲ^{1}がＨであるとき、Ｒ^{2}は、－ＣＯ

（４－Ｍｅ－フェニル）、－ＣＯ（２－Ｍｅ－フェニル）、－ＣＯ（３，４，５－ＯＭｅ－フェニル）、－ＣＯ（２，４－$ＮＯ_2$－フェニル）、－ＣＯ（３，５－$ＮＯ_2$－フェニル）または－ＣＯ（４－$ＳＯ_2ＮＥｔ_2$－フェニル）ではない；

ｘｘｉｉｉ）$Ｒ^1$がＨであり、そして$Ｒ^2$が－ＣＯＮＨＣ（$ＣＦ_3$）$_2$Ｅｔであるとき、$Ｒ^3$は、－ＣＯＮＨＣ（$ＣＦ_3$）$_2$Ｅｔではない；

ｘｉｖ）$Ｒ^1$がＨであり、そして$Ｒ^2$が－ＣＯ（$ＣＨ_2$）$_2$（５－Ｍｅ－フラン－２－イル）であるとき、$Ｒ^3$は、－ＣＯ（$ＣＨ_2$）$_2$（５－フラン－２－イル）ではない；

ｘｖ）$Ｒ^1$がＨであり、そして$Ｒ^2$が－Ｃ（$ＣＦ_3$）$_2$ＮＨＣＯＯＥｔであるとき、$Ｒ^3$は、－Ｃ（$ＣＦ_3$）$_2$ＮＨＣＯＯＥｔではない；

ｘｖｉ）$Ｒ^3$が３－Ｃｌ、５－$ＣＦ_3$－ピリジン－２－イルであり、そして$Ｒ^1$がＨであるとき、$Ｒ^2$は、－ＣＯ（２－Ｃｌ－フェニル）、－ＣＯ（４－Ｃｌ－フェニル）または－ＣＯＮＨ（４－Ｃｌ－フェニル）ではない；

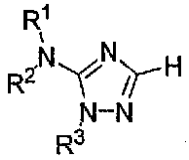
ｘｖｉｉ）$Ｒ^1$がＨであり、そして$Ｒ^2$が－$ＣＯＣＦ_2ＣＦ_2ＣＦ_3$であるとき、$Ｒ^3$は、－$ＣＨ_2Ｃ$（$ＣＯＯＣＨ_2ＣＨ$（$ＣＨ_3$）$_2$）ＮＨＣＯ$ＣＦ_2ＣＦ_2ＣＦ_3$ではない；または

ｘｖｉｉｉ）$Ｒ^1$がＨであり、そして$Ｒ^2$が－$ＣＯＣＨ_2ＣＨ_2ＣＨ_3$であるとき、$Ｒ^3$は、－$ＣＯＣＨ_2ＣＨ_2ＣＨ_3$ではない；そして

Ｂ）以下の一般式を有する化合物について：

【００６９】

【化６５】



ｉ）$Ｒ^3$がメチルであり、$Ｒ^1$が水素であるとき、$Ｒ^2$は、必要に応じて置換したベンゾピランではない；

ｉｉ）$Ｒ^1$がＣ（Ｓ）ＮＨＡｃであり、$Ｒ^2$が４－Ｍｅ－フェニルであるとき、$Ｒ^3$は、ベンジルではない；

ｉｉｉ）$Ｒ^1$が水素であり、そして$Ｒ^2$が必要に応じて置換したフェニルであるとき、$Ｒ^3$は、ベンジルではない；または

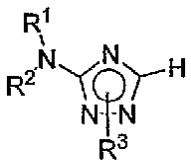
ｉｖ）$Ｒ^1$が水素であり、そして$Ｒ^2$が２，４，６－ニトロ－フェニル、であるとき、$Ｒ^3$は、２，４，６－ニトロ－フェニルではない。

【００７０】

本発明はまた、式Ｉの化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩を提供する：

【００７１】

【化６６】



(I)

ここで、$Ｒ^1$は、水素または$Ｃ_{1～6}$アルキルである；

$Ｒ^2$は、－（Ｔ）$_n$Ｒ、－（Ｔ）$_n$$Ａｒ^1$または－（Ｔ）$_n$$Ｃｙ^1$であり、ここで、Ｔは、必要に応じて置換した$Ｃ_{1～4}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｔの１個のメチレン単位は、必要に応じて、Ｏ、ＮＲ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯＮＲ、$ＮＲＣＯ_2$、ＣＯ、$ＣＯ_2$、ＣＯＮＲ、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ、$ＳＯ_2$、$ＳＯ_2$ＮＲ、$ＮＲＳＯ_2$、$ＮＲＳＯ_2$ＮＲ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｏ）$ＣＨ_2$Ｃ（Ｏ）で置き換えられる；ｎは、０または１である

；Ar^1は、アリール基であり、該アリール基は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式の環から選択され、該環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてCy^1は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択されるか、

またはR^1およびR^2は、窒素と一緒になって、５員～８員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリール環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；

ここで、Ar^1、Cy^1、またはR^1およびR^2から形成される任意の環は、一緒になって、それぞれ別個に、そして必要に応じて、$Q-R^X$の０個～５個の別個の存在で置換されている；ここで、Ｑの各別個の存在は、結合または$C_{1\sim6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｑの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、$NRSO_2NR$、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられる；そしてR^Xの各別個の存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、$N(R')_2$、$NR'C(O)R'$、$NR'C(O)N(R')_2$、$NR'CO_2R'$、$C(O)R'$、CO_2R'、$OC(O)R'$、$C(O)N(R')_2$、$OC(O)N(R')_2$、ＳＯＲ’、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、$NR'SO_2R'$、$NR'SO_2N(R')_2$、$C(O)C(O)R'$または$C(O)CH_2C(O)R'$から選択される；

R^3は、$-(L)_mR$、$-(L)_mAr^2$または$-(L)_mCy^2$である；ここで、Ｌは、$C_{1\sim4}$アルキリデン鎖であり、該アルキリデン鎖は、必要に応じて、ＪまたはＪ’で置換されており、ここで、Ｌの１個のメチレン単位は、必要に応じて、Ｏ、ＮＲ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯＮＲ、$NRCO_2$、ＣＯ、CO_2、ＣＯＮＲ、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ、SO_2、SO_2NR、$NRSO_2$、$NRSO_2NR$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）または$C(O)CH_2C(O)$で置き換えられている；ｍは、０または１である；Ar^2は、必要に応じて置換したアリール基であり、該アリール基は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式環から選択され、該環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてCy^2は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環系または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、Ar^2およびCy^2は、それぞれ別個に、必要に応じて、$Z-R^Y$の０個～５個の別個の存在で置換されている；ここで、Ｚの各別個の存在は、結合であるか、または$C_{1\sim4}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｚの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、$NRSO_2NR$、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；そしてR^Yの各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、$N(R')_2$、$NR'C(O)R'$、$NR'C(O)N(R')_2$、$NR'CO_2R'$、$C(O)R'$、CO_2R'、$OC(O)R'$、$C(O)N(R')_2$、$OC(O)N(R')_2$、ＳＯＲ’、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、$NR'SO_2R'$、$NR'SO_2N(R')_2$、$C(O)C(O)R'$または$C(O)CH_2C(O)R'$から選択される；またはR^2およびR^3は、一緒になって、必要に応じて置換した基を形成し、該基は、５員～７員の飽和、部分不飽和または完全不飽和単環式環または８員～１０員の飽和、部分不飽和または完全不飽和二環式環系から選択され、該単環式環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該

ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；

ここで、R^2およびR^3により形成された任意の環は、一緒になって、必要に応じて、W－R^Wの０個～５個の別個の存在で置換される；ここで、Wの各別個の存在は、結合であるか、または$C_{1～6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Wの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2Ｒ、$NRSO_2$ＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられる；そしてR^Wの各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、$N(R')_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）$N(R')_2$、$NR'CO_2R'$、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、CO_2R'、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）$N(R')_2$、ＯＣ（Ｏ）$N(R')_2$、ＳＯＲ’、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、$NR'SO_2R'$、$NR'SO_2N(R')_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’または$C(O)CH_2C(O)R'$から選択される；そして

Ｒの各存在は、別個に、水素または$C_{1～6}$脂肪族基から選択され、該脂肪族基は、必要に応じて、ＪまたはＪ’で置換されてする；そして

Ｒ’の各存在は、別個に、水素または以下から選択される基から選択される：$C_{1～8}$脂肪族であって、該脂肪族は、必要に応じて、ＪまたはＪ’で置換されている；$C_{6～10}$アリールであって、該アリールは、必要に応じて、Ｊで置換されている；ヘテロアリール環であって、該ヘテロアリール環は、５個～１０個の環原子を有し、必要に応じて、Ｊで置換されている；またはヘテロシクリル環であって、該ヘテロシクリル環は、３個～１０個の環原子を有し、必要に応じて、ＪまたはＪ’で置換されている；または、ここで、ＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該ヘテロアリール環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、各環は、必要に応じて、そして別個に、Ｊ（０個、１個、２個、３個、４個、５個または６個のＪ基）で置換されており、　Ｊの各存在は、別個に、ハロゲン；－R^0；－OR^0；－SR^0；１，２－メチレンジオキシ；１，２－エチレンジオキシ；R^0で必要に応じて置換したフェニル（Ｐｈ）；R^0で必要に応じて置換した－Ｏ（Ｐｈ）；R^0で必要に応じて置換した－$(CH_2)_{1～2}$（Ｐｈ）；R^0で必要に応じて置換した－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）；－NO_2；－ＣＮ；－$N(R^0)_2$；－$NR^0C(O)R^0$；－$NR^0C(S)R^0$；－$NR^0C(O)N(R^0)_2$；－$NR^0C(S)N(R^0)_2$；－$NR^0CO_2R^0$；－$NR^0NR^0C(O)R^0$；－$NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$；－$NR^0NR^0CO_2R^0$；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）R^0；－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）OR^0、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）$N(R^0)_2$、－$C(O)CH_2C(O)R^0$；－CO_2R^0；－Ｃ（Ｏ）R^0；－Ｃ（Ｓ）R^0；－Ｃ（Ｓ）OR^0、－Ｃ（Ｏ）$N(R^0)_2$；－Ｃ（Ｓ）$N(R^0)_2$；－Ｃ（＝ＮＨ）－$N(R^0)_2$、－ＯＣ（Ｏ）$N(R^0)_2$；－ＯＣ（Ｏ）R^0；－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＯＲ^0）R^0；－Ｃ（ＮＯＲ^0）R^0；－Ｓ（Ｏ）$_2R^0$；－Ｓ（Ｏ）$_3R^0$；－$SO_2N(R^0)_2$；－Ｓ（Ｏ）R^0；－$NR^0SO_2N(R^0)_2$；－$NR^0SO_2R^0$；－Ｎ（ＯＲ^0）R^0；－Ｃ（＝ＮＨ）－$N(R^0)_2$；Ｃ（＝ＮＯＲ^9）R^9；$(CH_2)_{0～2}NHC(O)R^0$；－Ｐ（Ｏ）$_2R^0$；－ＰＯ（R^0）$_2$；－ＯＰＯ（R^0）$_2$；または－Ｐ（Ｏ）（Ｈ）（ＯＲ^0）から選択される；

ここで、R^0の各別個の存在は、水素、必要に応じて置換した$C_{1～6}$脂肪族、必要に応じて置換した５員～６員のヘテロアリールまたは複素環、必要に応じて置換したフェニル（Ｐｈ）；必要に応じて置換した－Ｏ（Ｐｈ）；必要に応じて置換した－$(CH_2)_{1～2}$（Ｐｈ）；必要に応じて置換した－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）から選択される；または、同じ置換基または異なる置換基上のR^0の２個の別個の存在は、各R^0基が結合する原子と一緒になって、５員～８員のヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環、または３員～８員のシクロアルキル環を形成し、該シクロアルキル環は、０個～３個のヘテロ原

子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；

ここで、R^0の脂肪族基に対する置換基は、必要に応じて置換したヘテロアリール、必要に応じて置換した複素環、NH_2、NH（$C_{1\sim6}$脂肪族）、N（$C_{1\sim6}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、$C_{1\sim6}$脂肪族、OH、O（$C_{1\sim6}$脂肪族）、NO_2、CN、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim6}$脂肪族）、O（ハロ$C_{1\sim6}$脂肪族）またはハロ（$C_{1\sim6}$脂肪族）であり、ここで、R^0の該$C_{1\sim6}$脂肪族基の各々は、置換されていない；

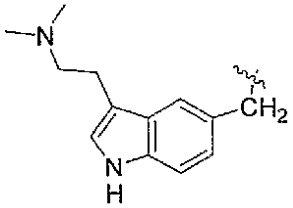
ここで、R^0のフェニル、ヘテロアリールまたは複素環基に対する置換基は、$C_{1\sim6}$脂肪族、NH_2、NH（$C_{1\sim4}$脂肪族）、N（$C_{1\sim6}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、$C_{1\sim6}$脂肪族、OH、O（$C_{1\sim6}$脂肪族）、NO_2、CN、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim6}$脂肪族）、O（ハロ$C_{1\sim6}$脂肪族）またはハロ（$C_{1\sim6}$脂肪族）であり、ここで、R^0の該$C_{1\sim6}$脂肪族基の各々は、置換されていない；

J’の各存在は、別個に、＝O、＝S、＝NNHR^*、＝NN（R^*）$_2$、＝NNHC（O）R^*、＝NNHCO_2（アルキル）、＝NNHSO_2（アルキル）または＝NR^*から選択され、ここで、各R^*は、別個に、水素または必要に応じて置換した$C_{1\sim6}$脂肪族から選択される；ここで、R^*の脂肪族基は、必要に応じて、NH_2、NH（$C_{1\sim4}$脂肪族）、N（$C_{1\sim4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、$C_{1\sim4}$脂肪族、OH、O（$C_{1\sim4}$脂肪族）、NO_2、CN、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、O（ハロ$C_{1\sim4}$脂肪族）またはハロ（$C_{1\sim4}$脂肪族）で置換されており、ここで、R^*の該$C_{1\sim4}$脂肪族基の各々は、置換されていない；

但し、R^3が６員芳香環またはヘテロ芳香族環であるとき、R^2は、Hではなく、そしてTは、SO_2ではない；そしてR^3がメチルであるとき、R^2は、以下ではない：

【００７２】

【化６７】

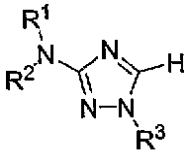


但し：

A）以下の一般式を有する化合物について：

【００７３】

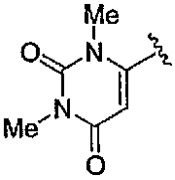
【化６８】



ｉ）R^3が、

【００７４】

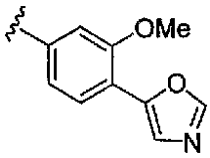
【化６９】



であり、そしてR^1が水素であるとき、R^2は、

【００７５】

【化７０】



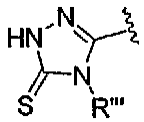
ではない；

ｉｉ）Ｒ[3]がメチルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、ベンゾ［ｃｄ］インドールではない；

ｉｉｉ）Ｒ[3]が－Ｃ（Ｓ）ＮＨＲ”または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ”であり、ここで、Ｒ”が必要に応じて置換したフェニル、ベンジル、CH_2C（Ｏ）ＯＥｔまたはナフチルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、

【００７６】

【化７１】



ではなく、ここで、Ｒ”’は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、フェニル、ナフチルまたはベンジルから選択されるか、またはCH_2C（Ｏ）ＯＥｔである；

ｉｖ）Ｒ[3]が４，６－ジメトキシ２－ピリミジニルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、ｏ－Ｓ（Ｏ）Ｍｅフェニルではない；

ｖ）Ｒ[3]がＣ（Ｏ）NMe_2であり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、置換シクロペンタトリエンではない；

ｖｉ）Ｒ[3]がＡｃであり、そしてＲ[2]が水素であるとき、Ｒ[2]は、２，４，６－トリニトロ－フェニルではない；または

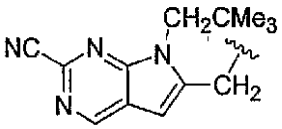
ｖｉｉ）Ｒ[3]が非置換フェニルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、非置換フェニルまたはＡｃではない；

ｖｉｉｉ）Ｒ[3]が２－メチル－フェニルまたは４－メチル－フェニルであり、そしてＲ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、２－Ｍｅ－フェニルまたは４－Ｍｅ－フェニルではない；

ｉｘ）Ｒ[1]がＨであり、そしてＲ[2]が－（Ｃ＝Ｏ）CH_2－ピペリジニルまたは－（Ｃ＝Ｏ）CH_2－Ｃｌであるとき、Ｒ[3]は、

【００７７】

【化７２】

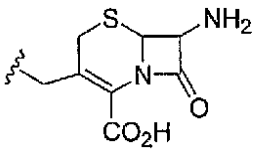


ではない：

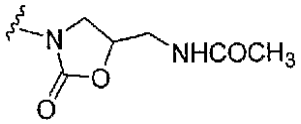
ｘ）Ｒ[1]がＨであり、そしてＲ[2]が$COCH_3$であるとき、Ｒ[3]は、$COCH_3$、－ＣＨ＝CH_2，１－（２，３，４，６－テトラ－Ｏ－アセチル－β－Ｄ－グルコピラノシル、または

【００７８】

【化７３】



ではない；
ｘｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－（Ｃ＝Ｏ）ベンジルであるとき、Ｒ^{3}は、４－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＯＨ）ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$で置換されたフェニルまたは
【００７９】
【化７４】



で置換された２－フルオロ－フェニルではない；
ｘｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－（ＣＨ$_{2}$）$_{11}$ＣＨ$_{3}$であるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＯＮＨ（２，６－イソプロピル－フェニル）ではない；
ｘｉｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（ＣＨ$_{2}$）$_{12}$Ｍｅであるとき、Ｒ^{3}は、ＣＨ（ＣＯＯＥｔ）ＣＯＮＨ（２－Ｃｌ、５－ＳＯ$_{2}$ＮＨＣＯＣＨ$_{3}$）フェニルではない；
ｘｉｖ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（２－ＯＨ－フェニル）または－ＣＯＣＨ$_{3}$であるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$ＯＨではない；
ｘｖ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（非置換フェニル）であるとき、Ｒ^{3}は、４－Ｍｅ－フェニル、４－ＮＯ$_{2}$－フェニル、４－ＯＭｅ－フェニル、４－Ｃｌ－フェニル、３－Ｃｌ－フェニルまたは３－ＮＯ$_{2}$－フェニルではない；
ｘｖｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯＣＦ$_{3}$であるとき、Ｒ^{3}は、（１－トリシクロ［３．３．１．１３，７］デカ－１－イル）ではない；
ｘｖｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が２－Ｃｌ－ベンジルまたは２－ＣＯ２Ｈ－ベンジルであるとき、Ｒ^{3}は、４，６－Ｍｅ－ピリミジン－２－イルまたは４－ＯＭｅ，６－ＮＭｅ$_{2}$－ピリミジン－２－イルではない；
ｘｖｉｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯＣ（＝ＣＨ２）Ｍｅであるとき、Ｒ^{3}は、４－ＮＯ$_{2}$－フェニルではない；
ｘｉｘ）Ｒ^{1}が水素であり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$Ｃｙ^{1}、－ＣＯＣＨ（イソプロピル）Ｃｙ^{1}、－ＣＯＣＨ（イソブチル）Ｃｙ^{1}、－ＣＯＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃｙ^{1}、－ＣＯＣＨ（Ｍｅ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃｙ^{1}または－ＣＯＣＨ（イソプロピル）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃｙ^{1}であるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＯＣＨ（イソプロピル）Ｃｙ^{2}、－ＣＯＣＨ（イソブチル）Ｃｙ^{2}、－ＣＯＣＨ$_{2}$ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃｙ^{2}、－ＣＯＣＨ（Ｍｅ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃｙ^{2}または－ＣＯＣＨ（イソプロピル）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｃｙ^{2}ではない；
ｘｘ）Ｒ^{1}が水素であり、そしてＲ^{2}が－ＣＯＲ’であり、ここで、Ｒ’が水素、ＣＨ$_{3}$、非置換フェニル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＣＯＯＨ、ＣＦ$_{3}$、ｎ－プロピル、エチル、－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ、－ＣＣｌ$_{3}$またはシクロプロピルであるとき、Ｒ^{3}は、４－Ｍｅ－フェニル、４－ＮＯ$_{2}$－フェニルまたは－ＣＯＮ（Ｒ’）$_{2}$ではない；
ｘｘｉ）Ｒ^{3}が４，６－ＯＭｅ－トリアゼン－２－イルであり、そしてＲ^{1}がＨであるとき、Ｒ^{2}は、－ＣＯＮＨ（３－Ｃｌ－フェニル）、－ＣＯＮＨ（２，３－Ｃｌ－フェニル）または－ＣＯＮＨ（４－Ｃｌ－フェニル）ではない；
ｘｘｉｉ）Ｒ^{3}が非置換ベンジルであり、そしてＲ^{1}がＨであるとき、Ｒ^{2}は、－ＣＯ（４－Ｍｅ－フェニル）、－ＣＯ（２－Ｍｅ－フェニル）、－ＣＯ（３，４，５－ＯＭｅ－フェニル）、－ＣＯ（２，４－ＮＯ$_{2}$－フェニル）、－ＣＯ（３，５－ＮＯ$_{2}$－フェニル）または－ＣＯ（４－ＳＯ$_{2}$ＮＥｔ$_{2}$－フェニル）ではない；
ｘｘｉｉｉ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯＮＨＣ（ＣＦ$_{3}$）$_{2}$Ｅｔであるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＯＮＨＣ（ＣＦ$_{3}$）$_{2}$Ｅｔではない；
ｘｉｖ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－ＣＯ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$（５－Ｍｅ－フラン－２－イル）であるとき、Ｒ^{3}は、－ＣＯ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$（５－フラン－２－イル）ではない；
ｘｖ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が－Ｃ（ＣＦ$_{3}$）$_{2}$ＮＨＣＯＯＥｔであるとき、Ｒ^{3}は、－Ｃ（ＣＦ$_{3}$）$_{2}$ＮＨＣＯＯＥｔではない；

ｘｖｉ）Ｒ[3]が３－Ｃｌ、５－ＣＦ[3]－ピリジン－２－イルであり、そしてＲ[1]がＨであるとき、Ｒ[2]は、－ＣＯ（２－Ｃｌ－フェニル）、－ＣＯ（４－Ｃｌ－フェニル）または－ＣＯＮＨ（４－Ｃｌ－フェニル）ではない；

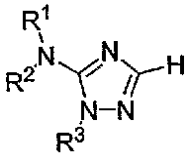
ｘｖｉｉ）Ｒ[1]がＨであり、そしてＲ[2]が－ＣＯＣＦ[2]ＣＦ[2]ＣＦ[3]であるとき、Ｒ[3]は、－ＣＨ[2]Ｃ（ＣＯＯＣＨ[2]ＣＨ（ＣＨ[3]）[2]）ＮＨＣＯＣＦ[2]ＣＦ[2]ＣＦ[3]ではない；または

ｘｖｉｉｉ）Ｒ[1]がＨであり、そしてＲ[2]が－ＣＯＣＨ[2]ＣＨ[2]ＣＨ[3]であるとき、Ｒ[3]は、－ＣＯＣＨ[2]ＣＨ[2]ＣＨ[3]ではない；そして

Ｂ）以下の一般式を有する化合物について：

【００８０】

【化７５】



ｉ）Ｒ[3]がメチルであり、Ｒ[1]が水素であるとき、Ｒ[2]は、必要に応じて置換したベンゾピランではない；

ｉｉ）Ｒ[1]がＣ（Ｓ）ＮＨＡｃであり、Ｒ[2]が４－Ｍｅ－フェニルであるとき、Ｒ[3]は、ベンジルではない；

ｉｉｉ）Ｒ[1]が水素であり、そしてＲ[2]が必要に応じて置換したフェニルであるとき、Ｒ[3]は、ベンジルではない；

ｉｖ）Ｒ[1]が水素であり、そしてＲ[2]が２，４，６－ニトロ－フェニル、であるとき、Ｒ[3]は、２，４，６－ニトロ－フェニルではない；または

ｖ）Ｒ[1]がＨであり、そしてＲ[2]が－（ＣＨ[2]）[11]ＣＨ[3]または－（ＣＨ[2]）[10]ＣＨ[3]であるとき、Ｒ[2]は、－ＣＯＮＨ（２，６－イソプロピル－フェニル）ではない。

【００８１】

（２．化合物および定義）

本発明の化合物には、上で一般的に記述したものが挙げられ、さらに、本明細書中で開示したクラス、下位分類および種により例示される。本明細書中で使用する以下の定義は、特に明記しない限り、適用される。本発明の目的のために、化学元素は、ｔｈｅ Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５ｔｈ Ｅｄ．に従って、同定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９および「Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、５ｔｈ Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１；「Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ」；Ｅｄ．：Ｒｉｃｈａｒｄ Ｃ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９９；「Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」Ｅｄ．：Ｌｅｏ Ａ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：１９９５；Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ＆ Ｐ．Ｇ．Ｍ Ｗｕｔｚ，「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．（１９９９）（およびそれより前の版）で記述されており、それらの全内容は、本明細書中で参考として援用されている。

【００８２】

本明細書中で記述する本発明の化合物は、必要に応じて、１個またはそれ以上の置換基（例えば、上で一般に例示したもの、または本発明の特定のクラス、下位分類および種で

代表されるもの）で置換され得る。「必要に応じて置換した」との語句は、「置換または非置換」との語句と交換可能に使用されることが分かる。一般に、「置換された」との用語（その前に「必要に応じて」との用語が付いていようといまいと）は、特定した置換基のラジカルを有する所定の構造にある水素ラジカルを置き換えることを意味する。特に明記しない限り、必要に応じて置換した基は、その基の各置換可能位置で置換基を有し得、任意の所定の構造にある１個より多い位置が特定した基から選択される１個より多い置換基で置換され得るとき、その置換基は、どの位置でも、同一または異なり得る。本発明で想定される置換基および変数の組合せは、好ましくは、例えば、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物の形成を生じるものである。本明細書中で使用する「安定な」との用語は、それらの製造、検出、好ましくは、それらの回収、精製、および本明細書中で開示した目的の１つまたはそれ以上に使用することを可能にする条件に晒すとき、実質的に変化しない化合物を意味する。ある実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または他の化学的に反応性の状態なしで、４０℃以下の温度で、少なくとも１週間保持したとき、実質的に変化しないものである。

【００８３】

本明細書中で使用する「脂肪族」または「脂肪族基」との用語は、直鎖（すなわち、分枝していない）または分枝の置換または非置換炭化水素鎖（これは、完全に飽和しているか、または１個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）または単環式炭化水素または二環式炭化水素（これは、完全に飽和しているか、または１個またはそれ以上の不飽和単位を含有する）であるが、芳香族ではなく（これはまた、本明細書中にて、「炭素環式」または「シクロアルキル」とも呼ばれる）、分子の残りと単一の結合点を有する。特に明記しない限り、脂肪族基は、１個～２０個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施形態では、脂肪族基は、１個～１０個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１個～８個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１個～６個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１個～４個の脂肪族炭素原子を含有する。ある実施形態では、「環状脂肪族」（または「炭素環式」または「シクロアルキル」）とは、単環式C_3～C_8炭化水素または二環式C_8～C_{12}炭化水素を意味し、これは、完全に飽和しているか、または１個またはそれ以上の不飽和単位を含有するが、それは、芳香族ではなく、分子の残りと単一の結合点を有し、ここで、該二環式の環系にある任意の個々の環は、３員～７員を有する。適当な脂肪族基には、直鎖または分枝の置換または非置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、およびそれらの混成体（例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８４】

本明細書中で使用する「ヘテロ脂肪族」との用語は、１個または２個の炭素原子を１個またはそれ以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素で別個に置換した脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換または非置換、分枝または非分枝、環式または非環式であり得、「ヘテロサイクル」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ環状脂肪族」基または「複素環」基を含む。

【００８５】

本明細書中で使用する「ヘテロサイクル」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」または「複素環」との用語は、１個またはそれ以上の環メンバーが別個に選択したヘテロ原子である単環式、二環式または三環式の環系を意味する。ある実施形態では、この「ヘテロサイクル」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ環状脂肪族」基または「複素環」基は、３個～１４個の環メンバーを有し、ここで、１個またはそれ以上の環メンバーは、酸素、硫黄、窒素またはリンから別個に選択されるヘテロ原子であり、そして該系内の各環は、３個～７個の環メンバーを含有する。

【００８６】

複素環の例には、ベンゾイミダゾロン（例えば、３－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－オン、３－（１－アルキル）－ベンゾイミダゾール－２－オン）、テトラヒドロフラニル

（例えば、２－テトラヒドロフラニル、３－テトラヒドロフラニル）、テトラヒドロチオフェニル（例えば、２－テトラヒドロチオフェニル、３－テトラヒドロチオフェニル）、モルホリノ（例えば、２－モルホリノ、３－モルホリノ、４－モルホリノ）、チオモルホリノ（例えば、２－チオモルホリノ、３－チオモルホリノ、４－チオモルホリノ）、ピロリジニル（例えば、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル）、テトラヒドロピペラジニル（例えば、１－テトラヒドロピペラジニル、２－テトラヒドロピペラジニル、３－テトラヒドロピペラジニル）、ピペリジニル（例えば、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル）、ピラゾリニル（例えば、１－ピラゾリニル、３－ピラゾリニル、４－ピラゾリニル、５－ピラゾリニル）、チアゾリジニル（例えば、２－チアゾリジニル、３－チアゾリジニル、４－チアゾリジニル）、イミダゾリジニル（例えば、１－イミダゾリジニル、２－イミダゾリジニル、４－イミダゾリジニル、５－イミダゾリジニル）、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアンおよびジヒドロ－イミダゾール－２－オン（１，３－ジヒドロ－イミダゾール－２－オン）が挙げられる。

【００８７】

「ヘテロ原子」との用語は、１種またはそれ以上の酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化形状；任意の塩基性窒素の四級化形状；複素環の置換可能窒素（例えば、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリル中のもののように）、ＮＨ（ピロリジニル中のもののように）またはＮＲ$^{+}$（Ｎ－置換ピロリジニル中のもののように）を含めて）を意味する。

【００８８】

本明細書中で使用する「不飽和」との用語は、ある部分が１個またはそれ以上の不飽和単位を有することを意味する。

【００８９】

本明細書中で使用する「アルコキシ」または「チオアルキル」との用語は、酸素（「アルコキシ」）または硫黄（「チオアルキル」）原子を介して炭素主鎖に結合したアルキル基（これは、先に定義した）を意味する。

【００９０】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」との用語は、場合によっては、１個またはそれ以上のハロゲン原子で置換され得るアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。「ハロゲン」との用語は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを意味する。

【００９１】

「アリール」との用語は、単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で５員～１４員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この環系内の各環は、３員～７員を含有する。「アリール」との用語は、「アリール環」との用語と交換可能に使用され得る。「アリール」との用語はまた、以下で定義するヘテロアリール環系を意味する。

【００９２】

「ヘテロアリール」との用語は、単独で、または「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」のようなそれより大きい部分の一部として使用されるが、全部で５員～１４員を有する単環式、二環式および三環式の環系を意味し、ここで、この系内の少なくとも１個の環は、芳香族であり、この系内の少なくとも１個の環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子を含有し、ここで、この系内の各環は、３員～７員を含有する。「ヘテロアリール」との用語は、「ヘテロアリール環」との用語または「ヘテロ芳香族」との用語と交換可能に使用され得る。

【００９３】

ヘテロアリール環の例には、フラニル（例えば、２－フラニル、３－フラニル）、イミダゾリル（例えば、Ｎ－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミ

ダゾリル）ベンゾイミダゾリル、イソキサゾリル（例えば、３－イソキサゾリル、４－イソキサゾリル、５－イソキサゾリル）オキサゾリル（例えば、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、ピロリル、（例えば、Ｎ－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、ピリジル（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリミジニル（例えば、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、３－ピリダジニル）、チアゾリル（例えば、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、テトラゾリル（例えば、５－テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、２－トリアゾリルおよび５－トリアゾリル）、チエニル、（例えば、２－チエニル、３－チエニル）、ベンゾフリル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、インドリル（例えば、２－インドリル）、ピラゾリル（例えば、２－ピラゾリル）、イソチアゾリル、オキサジアゾリル（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、１，２，５－オキサジアゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、１，２，４－オキサジアゾリル）、トリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，５－チアジアゾリル）、プリニル、ピラジニル、トリアジニル（例えば、１，３，５－トリアジニル）、キノリニル（例えば、２－キノリニル、３－キノリニル、４－キノリニル）、およびイソキノリニル（例えば、１－イソキノリニル、３－イソキノリニルまたは４－イソキノリニル）が挙げられる。

【００９４】

アリール（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどを含めて）基またはヘテロアリール（ヘテロアラルキルおよびヘテロアリールアルコキシなどを含めて）基は、１個またはそれ以上の置換基を含有し得る。上でまたはアリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適当な置換基は、一般に、以下から選択される：ハロゲン；$-R^0$；$-OR^0$；$-SR^0$；１，２－メチレンジオキシ；１，２－エチレンジオキシ；必要に応じてR^0で置換したフェニル（Ｐｈ）；必要に応じてR^0で置換した－Ｏ（Ｐｈ）；必要に応じてR^0で置換した$-(CH_2)_{1\sim2}$（Ｐｈ）；必要に応じてR^0で置換した－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）；$-NO_2$；－ＣＮ；$-N(R^0)_2$；$-NR^0C(O)R^0$；$-NR^0C(S)R^0$；$-NR^0C(O)N(R^0)_2$；$-NR^0C(S)N(R^0)_2$；$-NR^0CO_2R^0$；$-NR^0NR^0C(O)R^0$；$-NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$；$-NR^0NR^0CO_2R^0$；$-C(O)C(O)R^0$；$-C(O)CH_2C(O)R^0$；$-CO_2R^0$；$-C(O)R^0$；$-C(S)R^0$；$-C(O)N(R^0)_2$；$-C(S)N(R^0)_2$；$-C(=NH)-N(R^0)_2$，$-OC(O)N(R^0)_2$；$-OC(O)R^0$；$-C(O)N(OR^0)R^0$；$-C(NOR^0)R^0$；$-S(O)_2R^0$；$-S(O)_3R^0$；$-SO_2N(R^0)_2$；$-S(O)R^0$；$-NR^0SO_2N(R^0)_2$；$-NR^0SO_2R^0$；$-N(OR^0)R^0$；$-C(=NH)-N(R^0)_2$；または$-(CH_2)_{0\sim2}NHC(O)R^0$；ここで、$R^0$の各存在は、水素、必要に応じて置換した$C_{1\sim6}$、非置換５員～６員ヘテロアリールまたは複素環、フェニル、－Ｏ（Ｐｈ）または$-CH_2$（Ｐｈ）、または上記定義にもかかわらず、R^0の２個の別個の存在は、同じ置換基または異なる置換基上にて、各R^0基が結合する原子と一緒になって、５員～８員ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環または３員～８員シクロアルキル環を形成し、この環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される。R^0の脂肪族基上の任意の置換基は、NH_2、$NH(C_{1\sim4}$脂肪族）、$N(C_{1\sim4}$脂肪族$)_2$、ハロゲン、$C_{1\sim4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（$C_{1\sim4}$脂肪族）、NO_2、ＣＮ、CO_2H、CO_2（$C_{1\sim4}$脂肪族）、Ｏ（ハロ$C_{1\sim4}$脂肪族）またはハロ$C_{1\sim4}$脂肪族から選択され、ここで、R^0の前述の$C_{1\sim4}$脂肪族基の各々は、非置換である。

【００９５】

脂肪族またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環は、１個またはそれ以上の置換基を含有しる。脂肪族またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環の飽和炭素上の適当な置換基には、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上で列挙したものから

選択され、さらに、以下が挙げられる：＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮＨＲ＊、＝ＮＮ（Ｒ＊）$_2$、＝ＮＮＨＣ（Ｏ）Ｒ＊、＝ＮＮＨＣＯ$_2$（アルキル）、＝ＮＮＨＳＯ$_2$（アルキル）または＝ＮＲ＊であって、ここで、各Ｒ＊は、別個に、水素または必要に応じて置換したＣ$_{1～6}$脂肪族。Ｒ＊の脂肪族基上の任意の置換基は、ＮＨ$_2$、ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）、Ｎ（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、ＯＨ、Ｏ（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）、Ｏ（ハロＣ$_{1～4}$脂肪族）またはハロＣ$_{1～4}$脂肪族から選択され、ここで、Ｒ^{0}の前述のＣ$_{1～4}$脂肪族基の各々は、非置換である。

【００９６】

非芳香族複素環の窒素上の任意の置換基は、－Ｒ$^+$、－Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$^+$、－ＣＯ$_2$Ｒ$^+$、－Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ$^+$、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ$^+$、－ＳＯ$_2$Ｒ$^+$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）－Ｎ（Ｒ$^+$）$_2$または－ＮＲ$^+$ＳＯ$_2$Ｒ$^+$から選択される；ここで、Ｒ$^+$は、水素、必要に応じて置換したＣ$_{1～6}$脂肪族基、必要に応じて置換したフェニル、必要に応じて置換した－Ｏ（Ｐｈ）、必要に応じて置換した－ＣＨ$_2$（Ｐｈ）、必要に応じて置換した－（ＣＨ$_2$）Ｈ$_2$（Ｐｈ）、必要に応じて置換した－ＣＨ＝ＣＨ（Ｐｈ）；または非置換５員～６員ヘテロアリールまたは複素環（これは、０個～４個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される）、または上記定義にもかかわらず、Ｒ$^+$の２個の別個の存在は、同じ置換基または異なる置換基上にて、各Ｒ$^+$基が結合する原子と一緒になって、５員～８員ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環または３員～８員シクロアルキル環を形成し、この環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される。Ｒ$^+$の脂肪族基またはフェニル環上の任意の置換基は、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）、－Ｎ（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）$_2$、ハロゲン、Ｃ$_{1～4}$脂肪族、－ＯＨ、－Ｏ（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1～4}$脂肪族）、－Ｏ（ハロＣ$_{1～4}$脂肪族）またはハロＣ$_{1～4}$脂肪族から選択され、ここで、Ｒ$^+$の前述のＣ$_{1～4}$脂肪族基の各々は、非置換である。

【００９７】

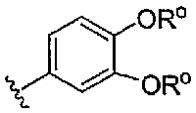
「アルキリデン鎖」との用語は、直鎖または分枝炭素鎖であって、完全に飽和であり得るか１個またはそれ以上の不飽和単位を有し得かつ分子の残りと２個の結合点を有するものを意味する。

【００９８】

上で詳述するように、ある実施形態では、Ｒ^0（またはＲ$^+$、または本明細書中で同様に定義した他の変数）は、各変数が結合する原子と一緒になって、５員～８員ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環または３員～８員シクロアルキル環を形成し、この環は、０個～４個のヘテロ原子を有し、このヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される。Ｒ^0（またはＲ$^+$、または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在が、各変数が結合する原子と一緒になるとき、形成される代表的な環には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ａ）同じ原子に結合するＲ^0（またはＲ$^+$、または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在は、その原子と一緒になって、環、例えば、Ｎ（Ｒ^0）$_2$を形成し、ここで、Ｒ^{0}の両方の存在は、その窒素原子と一緒になって、ピペリジン－１－イル基、ピペラジン－１－イル基またはモルホリン－４－イル基を形成する；ｂ）異なる原子に結合するＲ^0（またはＲ$^+$、Ｒ、Ｒ’または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在は、これらの原子の両方と一緒になって、環を形成し、例えば、ここで、フェニル基は、ＯＲ^0

【００９９】

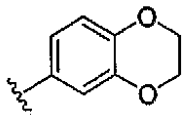
【化７６】



の２個の存在で置換されており、Ｒ^{0}のこれらの２個の存在は、それらが結合する酸素原子と一緒になって、以下の縮合６員酸素含有環を形成する：

【０１００】

【化７７】



Ｒ^{0}（またはＲ$^{+}$、Ｒ、Ｒ’または本明細書中で同様に定義した他の変数）の２個の別個の存在が各変数が結合する原子と一緒になるときに、他の種々の環が形成でき上で詳述した例は、限定するつもりはないことが明らかである。

【０１０１】

特に明記しない限り、本明細書中で描写した構造はまた、その構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体（すなわち、立体配座））形状；例えば、各非対称中心のＲおよびＳ立体配置、（Ｚ）および（Ｅ）二重結合異性体、および（Ｚ）および（Ｅ）立体配座異性体を含むことを意味する。従って、本発明の化合物の単一の立体化学異性体だけでなく鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体（すなわち、立体配座）混合物は、本発明の範囲内である。特に明記しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性形状は、本発明の範囲内である。あるいは、特に明記しない限り、本明細書中で描写した構造はまた、１個またはそれ以上の同位体的に富んだ原子の存在下にてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、水素を重水素または三重水素で置き換えるか炭素を^{13}Ｃ－または^{14}Ｃ－富んだ^{12}Ｃ炭素で置き換えたこと以外は本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析手段またはプローブとして、有用である。

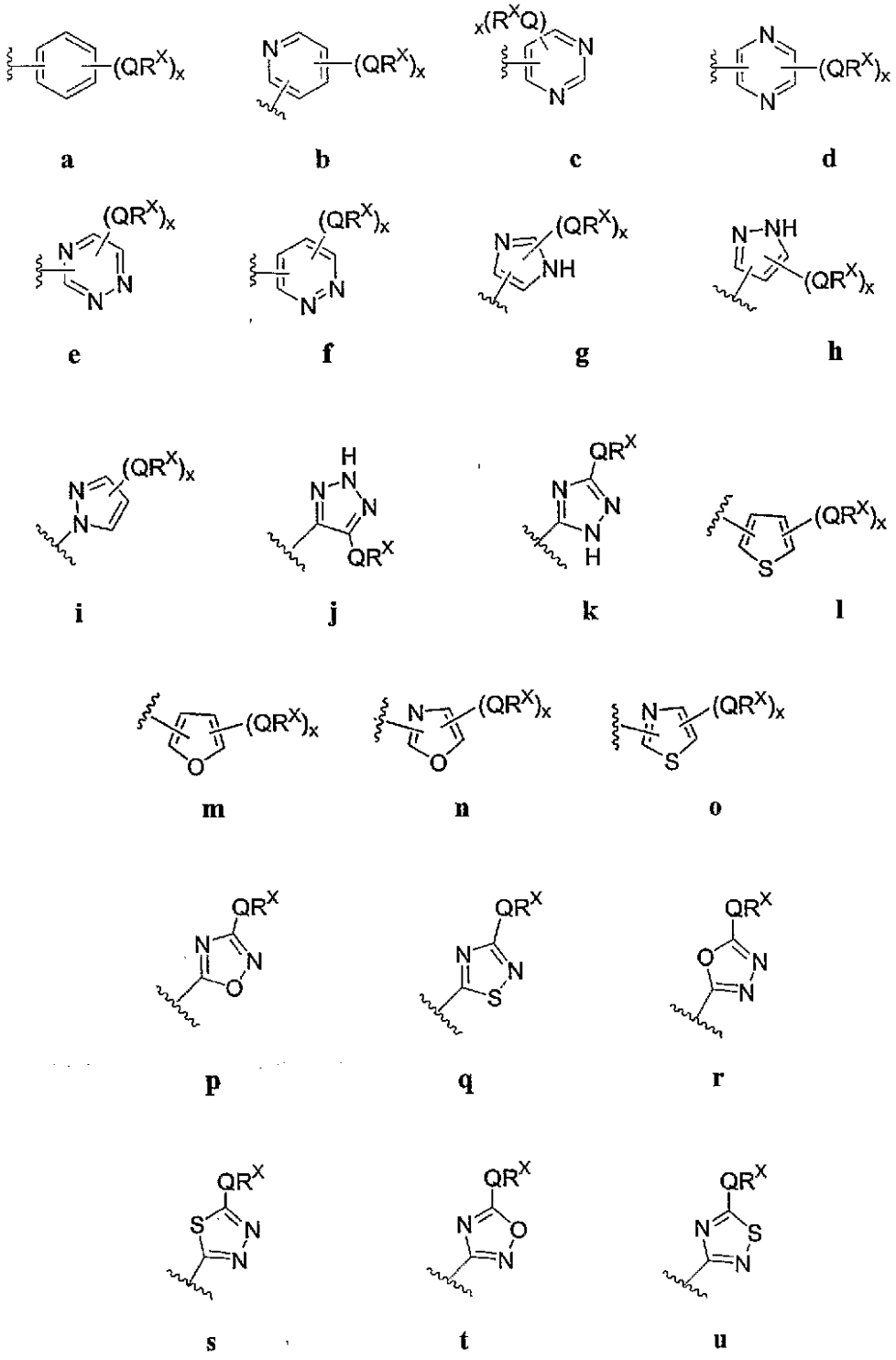
【０１０２】

（３．代表的な化合物の説明）

式Ｉの化合物について上で一般的に記述したように、特定の実施形態では、Ｒ^{2}は、－（Ｔ）$_{n}$Ａｒ^{1}である。特定の好ましい実施形態では、Ａｒ^{1}は、以下の基から選択される：

【０１０３】

【化７８】



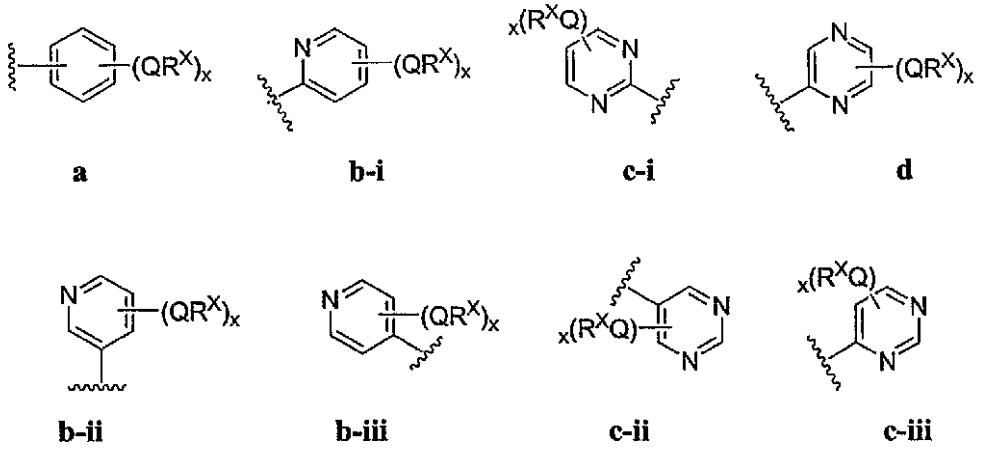
ここで、ＱおよびＲ^{X}は、上で一般に定義したとおりであり、また、その中の分類および下位分類であり、そしてｘは、０～５である。

【０１０４】

さらに好ましい実施形態では、Ａｒ^{1}は、必要に応じて置換したフェニル（ａ）、ピリジル（ｂ）（これは、好ましくは、ｂ－ｉ、ｂ－ｉｉおよびｂ－ｉｉｉで示されるように、その２位置、３位置または４位置で結合されている）、ピリミジニル（ｃ）（これは、好ましくは、ｃ－ｉ、ｃ－ｉｉおよびｃ－ｉｉｉで示されるように、その２位置、５位置または６位置で結合されている）およびピラジニル（ｄ）から選択される：

【０１０５】

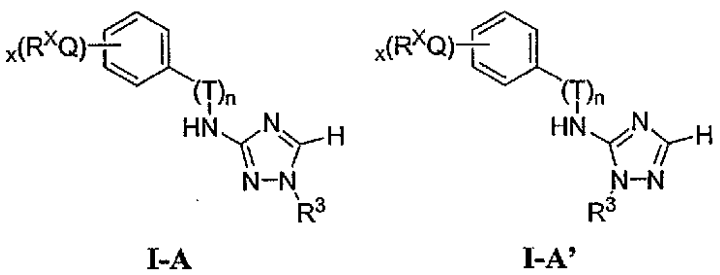
【化７９】



最も好ましい実施形態では、Ｒ^{1}は、水素である；Ｒ^{2}は、－（Ｔ）$_{n}$Ａｒ^{1}である；Ａｒ^{1}は、必要に応じて置換したフェニル（ａ）である；そして化合物は、式Ｉ－ＡまたはＩ－Ａ’を有する：

【０１０６】

【化８０】



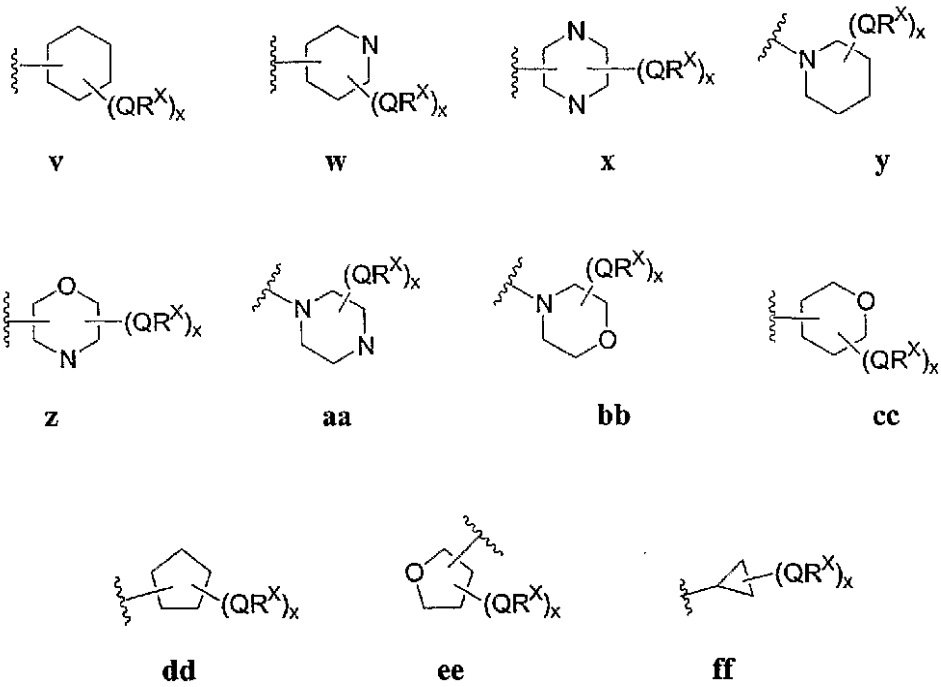
ここで、ｘは、０～５であり、そしてｎは、０または１である。

【０１０７】

他の実施形態では、Ｒ^{2}は、－（Ｔ）$_{n}$Ｃｙ^{1}である。好ましい実施形態では、Ｃｙ^{1}は、以下の基の１つから選択される：

【０１０８】

【化８１】



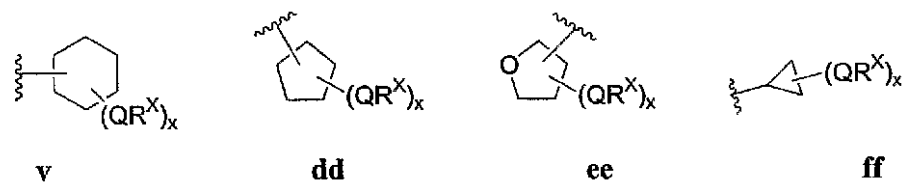
ここで、ＱおよびＲＸは、上で一般に定義したとおりであり、また、その中の分類および下位分類であり、ｘは、０～５であり、そしてｎは、０または１である。

【０１０９】

さらに好ましい実施形態では、Ｃｙ^{1}は、以下の基の１つから選択される：

【０１１０】

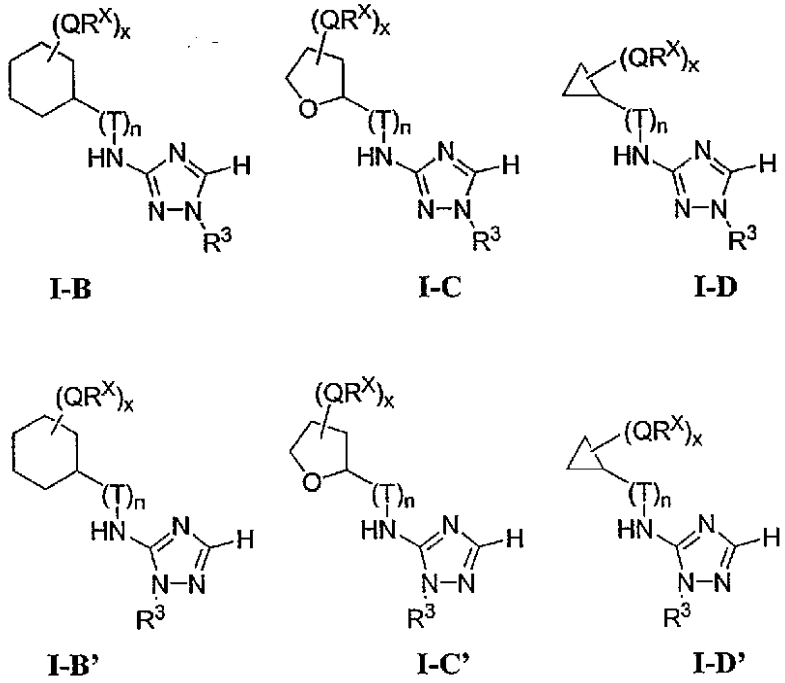
【化８２】



最も好ましい実施形態では、Ｒ^{1}は、水素である；Ｃｙ^{1}は、必要に応じて置換したシクロヘキシル（ｖ）、テトラヒドロフラニル（ｅｅ）（これは、好ましくは、その２位置で結合されている）、またはシクロプロピル（ｆｆ）である；そして化合物は、次式Ｉ－Ｂ、Ｉ－Ｃ、Ｉ－Ｄ、Ｉ－Ｂ’、Ｉ－Ｃ’またはＩ－Ｄ’の１つを有する：

【０１１１】

【化８３】



特定の好ましい実施形態では、R^1は、水素または$C_{1\sim4}$アルキルである。最も好ましい実施形態では、R^1は、水素である。

【０１１２】

好ましいＴ基には、存在するとき、CH_2または$-CH_2CH_2-$が挙げられる。他の特定の好ましい実施形態では、ｎは、０であり、そしてＴは、存在しない。

【０１１３】

上で詳述したように、Ar^1またはCy^1は、必要に応じて、QR^Xの５個までの存在で置換できる。特定の好ましい実施形態では、ｘは、０～３であり、それゆえ、Ar^1またはCy^1は、それぞれ別個に、QR^Xの０個～３個の存在で置換されている。さらに他の好ましい実施形態では、ｘは、０であり、そしてAr^1またはCy^1は、置換されていない。

【０１１４】

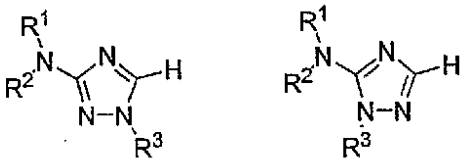
好ましい実施形態では、QR^X基は、それぞれ別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、$-N(R')_2$、$-CH_2N(R')_2$、$-OR'$、$-CH_2OR'$、$-SR'$、$-CH_2SR'$、$-COOR'$、$-NRCOR'$、$-CON(R')_2$または$-SO_2N(R')_2-$から選択される。さらに好ましい実施形態では、QR^X基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、$-COOH$、$-N(CH_3)_2$、$-N(Et)_2$、$-N(iPr)_2$、$-O(CH_2)_2OCH_3$、$-CONH_2$、$-COOCH_3$、$-OH$、$-CH_2OH$、$-NHCOCH_3$、$-SO_2NH_2$、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。最も好ましいQR^X基には、表１で以下で示したものが挙げられる。

【０１１５】

一般式Ｉの特定の種類の化合物は、特に重要であることが理解される。特定の実施形態では、本発明は、単環式トリアゾール化合物を提供し、ここで、化合物は、一般式ＩＩまたはＩＩ’を有する：

【０１１６】

【化８４】



II　　II’

ここで、Ｒ[1]およびＲ[2]は、上で一般に定義されており、また、その中の分類および下位分類である；

Ｒ[3]は、－（Ｌ）[m]Ｒ、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]または－（Ｌ）[m]Ｃｙ[2]である；ここで、Ｌは、必要に応じて置換したＣ[1～4]アルキリデン鎖であり、ここで、Ｌの１個のメチレン単位は、必要に応じて、Ｏ、ＮＲ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯＮＲ、ＮＲＣＯ[2]、ＣＯ、ＣＯ[2]、ＣＯＮＲ、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ、ＳＯ[2]、ＳＯ[2]ＮＲ、ＮＲＳＯ[2]、ＮＲＳＯ[2]ＮＲ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｏ）ＣＨ[2]Ｃ（Ｏ）で置き換えられている；ｍは、０または１である；Ａｒ[2]は、必要に応じて置換したアリール基であり、該アリール基は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式環から選択され、該環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてＣｙ[2]は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環系または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、Ａｒ[2]およびＣｙ[2]は、それぞれ別個に、必要に応じて、Ｚ－Ｒ[Y]から選択される５個までの置換基で置換されている；ここで、Ｚは、結合であるか、またはＣ[1～4]アルキリデン鎖であり、ここで、Ｚの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、ＣＯ[2]、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ[2]、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、ＳＯ[2]、ＮＲＳＯ[2]、ＳＯ[2]ＮＲ、ＮＲＳＯ[2]ＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；そしてＲ[Y]の各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、ＮＯ[2]、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、Ｎ（Ｒ’）[2]、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）[2]、ＮＲ’ＣＯ[2]Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＣＯ[2]Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）[2]、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）[2]、ＳＯＲ’、ＳＯ[2]Ｒ’、ＳＯ[2]Ｎ（Ｒ’）[2]、ＮＲ’ＳＯ[2]Ｒ’、ＮＲ’ＳＯ[2]Ｎ（Ｒ’）[2]、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’またはＣ（Ｏ）ＣＨ[2]Ｃ（Ｏ）Ｒ’から選択される；

Ｒの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換したＣ[1～6]脂肪族基から選択される；そしてＲ’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、Ｃ[1～8]脂肪族、Ｃ[6～10]アリール、５個～１０個の環原子を有するヘテロアリール環、または３個～１０個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、または、ここで、ＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される。

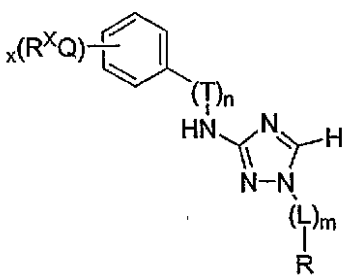
【０１１７】

上で一般的に記述したように、特定の好ましい実施形態では、Ｒ[2]は、－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]であり、そしてＡｒ[1]は、上で描写したａ～ｕ（ｂ－ｉ、ｂ－ｉｉ、ｂ－ｉｉｉ、ｃ－ｉ、ｃ－ｉｉまたはｃ－ｉｉｉのような特定のサブセットを含めて）のいずれか１つから選択され、他の特定の実施形態では、Ｒ[2]は、－（Ｔ）[n]Ｃｙ[1]であり、そしてＣｙ[1]は、上で描写したｖ～ｆｆから選択される。しかしながら、上記式ＩＩまたはＩＩ’の化合物について、特定の追加化合物は、特に重要であることが理解される。例えば、特定の代表的な実施形態では、上記一般式ＩＩまたはＩＩ’の化合物について、特に重要な化合物

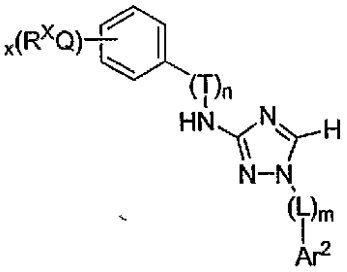
には、Ｒ[1]が、水素である；Ｒ[2]が、－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]である；Ａｒ[1]が、必要に応じて置換したフェニル（ａ）である；Ｒ[3]が、－（Ｌ）[m]Ｒ、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]または－（Ｌ）[m]Ｃｙ[2]である化合物が挙げられる；そして化合物は、式ＩＩ－Ａ－（ｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉ）’、ＩＩ－Ａ－（ｉｉ）’またはＩＩ－Ａ－（ｉｉｉ）’を有する：

【０１１８】

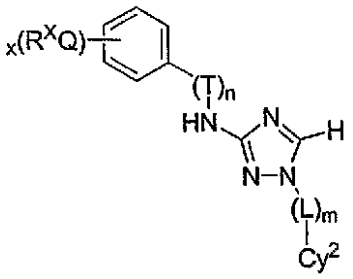
【化８５】



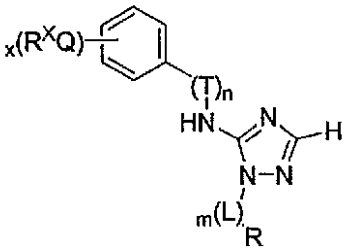
II-A-(i)



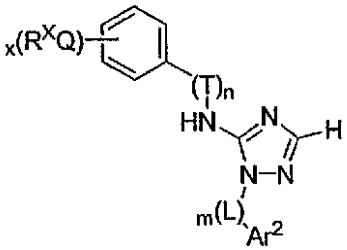
II-A-(ii)



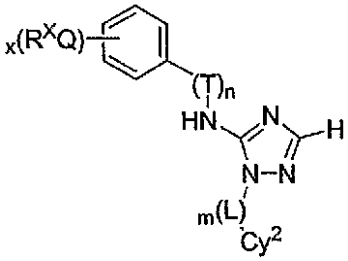
II-A-(iii)



II-A-(i)'



II-A-(ii)'



II-A-(iii)'

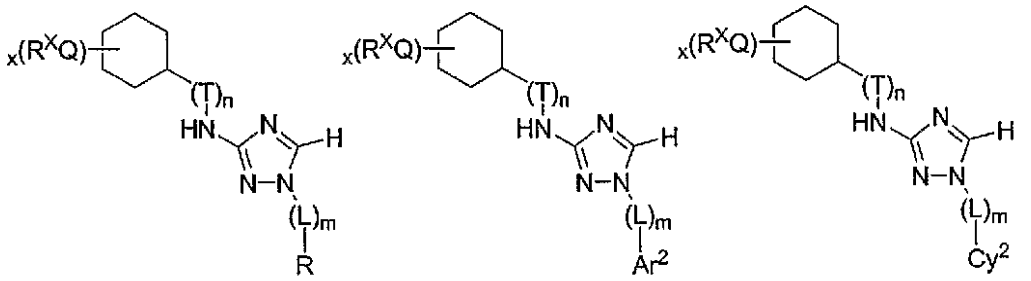
ここで、ｘは、０～５であり、ｎは、０または１である、そしてｍは、０または１である。

【０１１９】

他の特定の代表的な実施形態では、Ｒ[1]は、水素である；Ｒ[2]は、－（Ｔ）[n]Ｃｙ[1]である；Ｃｙ[1]は、必要に応じて置換したシクロヘキシル（ｖ）、テトラヒドロフラニル（ｅｅ）（これは、好ましくは、その２位置で結合されている）またはシクロプロピル（ｆｆ）である；Ｒ[3]は、－（Ｌ）[m]Ｒ、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]または－（Ｌ）[m]Ｃｙ[2]である；そして化合物は、次式ＩＩ－Ｂ－（ｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉｉ）’、ＩＩ－Ｃ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉ）’．ＩＩ－Ｃ－（ｉｉｉ）’、ＩＩ－Ｄ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉ）’またはＩＩ－Ｄ－（ｉｉｉ）’の１つを有する：

【０１２０】

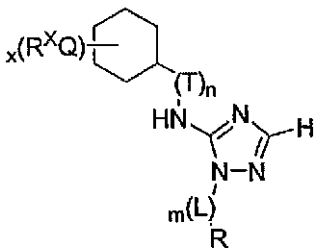
【化８６－１】



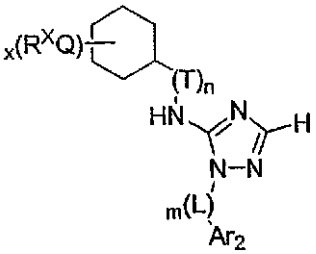
II-B-(i) II-B-(ii) II-B-(iii)

【０１２１】

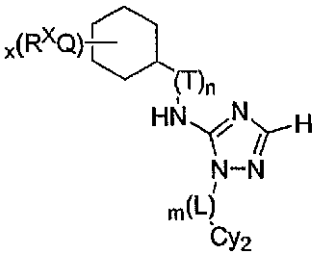
【化８６－２】



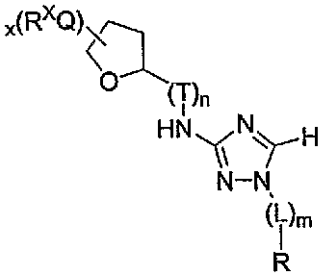
II-B-(i)'



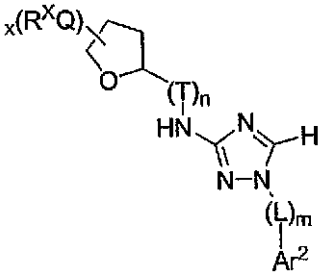
II-B-(ii)'



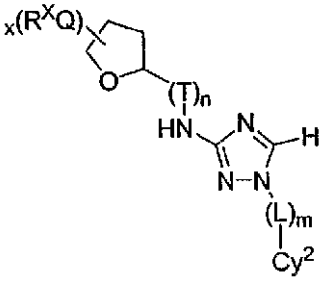
II-B-(iii)'



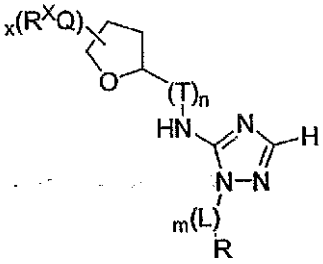
II-C-(i)



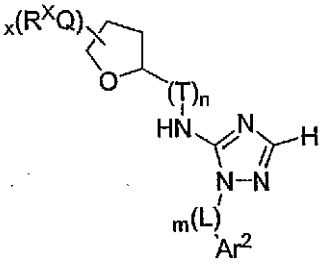
II-C-(ii)



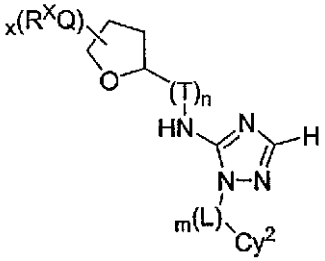
II-C-(iii)



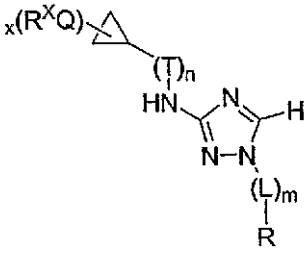
II-C-(i)'



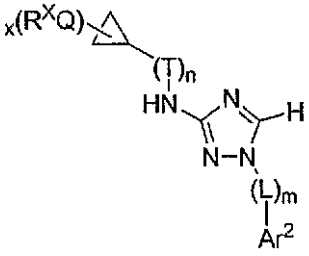
II-C-(ii)'



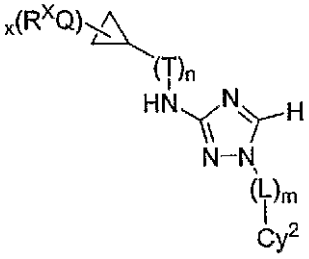
II-C-(iii)'



II-D-(i)



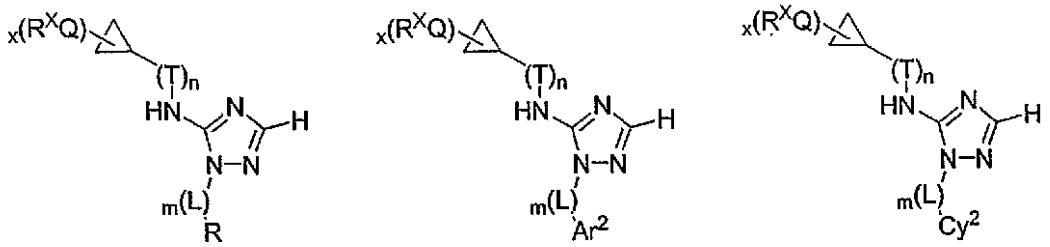
II-D-(ii)



II-D-(iii)

【０１２２】

【化８６－３】



II-D-(i)’ II-D-(ii)’ II-D-(iii)’

ここで、ｘは、０～５であり、ｎは、０または１である、そしてｍは、０または１である。

【０１２３】

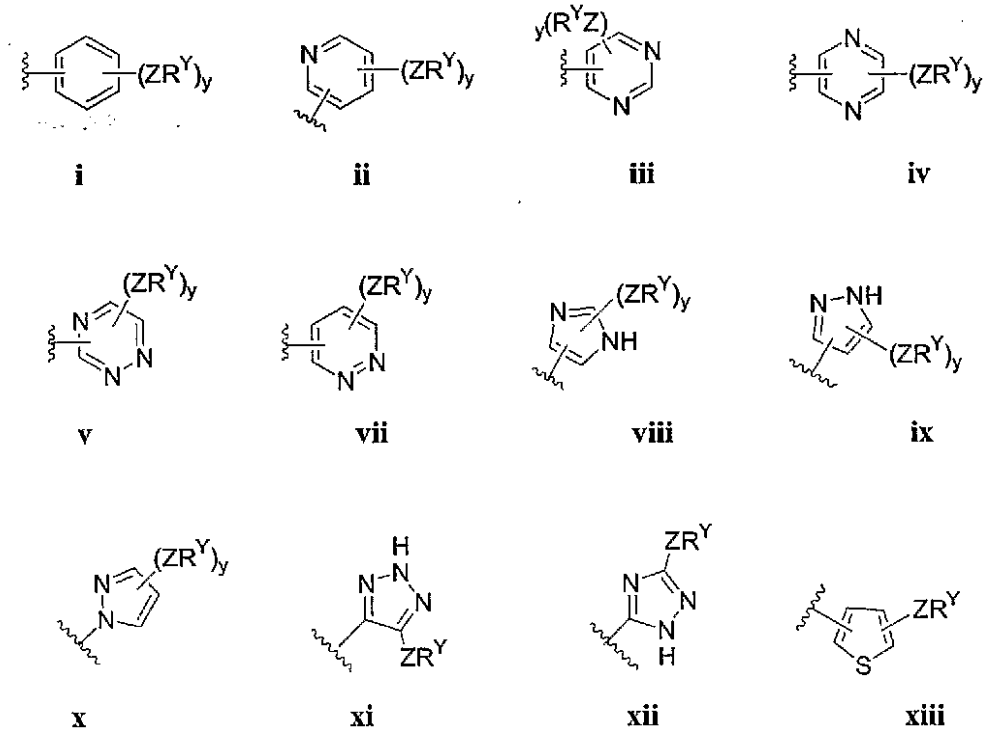
特定の好ましい実施形態では、一般式ＩＩまたはＩＩ’の化合物、および上記サブセットＩＩ－Ａ－（ｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｂ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｃ－（ｉ）’およびＩＩ－Ｄ－（ｉ）’について、R^3は、－（Ｌ）$_m$Ｒであり、そしてＲは、水素または必要に応じて置換した$C_{1\sim4}$脂肪族基である。最も好ましい実施形態では、ｍは、０であり、そしてＲは、メチルである。

【０１２４】

さらに他の実施形態では、一般式ＩＩまたはＩＩ’の化合物、および上記サブセットＩＩ－Ａ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉ）’およびＩＩ－Ｄ－（ｉｉ）’について、R^3は、－（Ｌ）$_m$Ａｒ^{2}であり、そしてＡｒ^{2}は、以下の基の１つから選択される：

【０１２５】

【化８７－１】



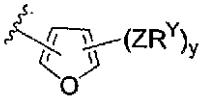
i ii iii iv

v vii viii ix

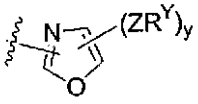
x xi xii xiii

【０１２６】

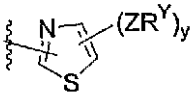
【化８７－２】



xiv



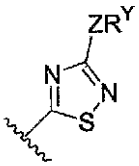
xv



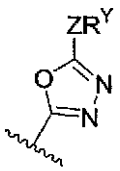
xvi



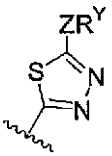
xvii



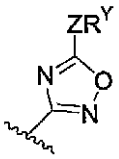
xviii



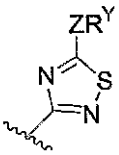
xix



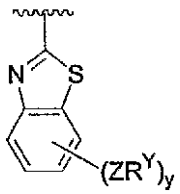
xx



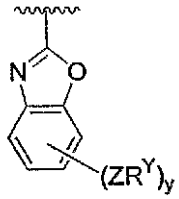
xxi



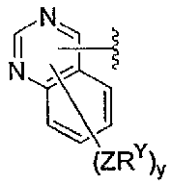
xxii



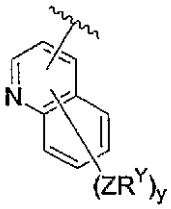
xxiii



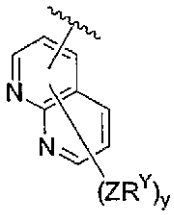
xxiv



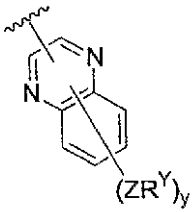
xxv



xxvi



xxvii



xxviii

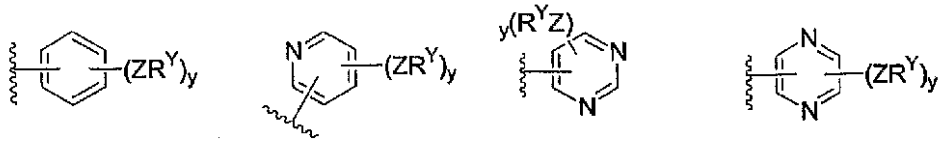
ここで、ＺおよびＲ^{Y}は、上で一般に記述したとおりであり、また、その中の分類および下位分類であり、そしてｙは、０～５である。

【０１２７】

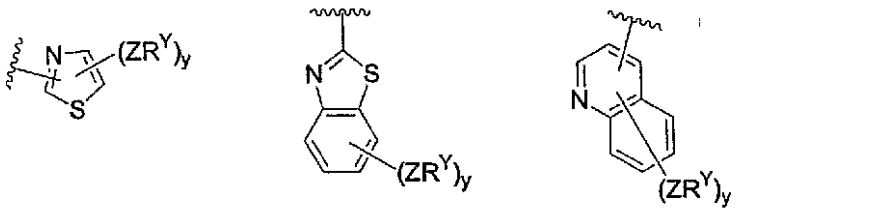
さらに好ましい実施形態では、Ａｒ^{2}は、以下の基の１つから選択される：

【０１２８】

【化８８】



i ii iii iv

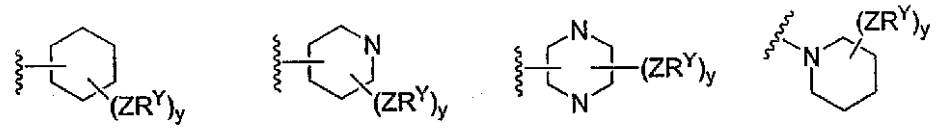


xvi xxiii xxvi

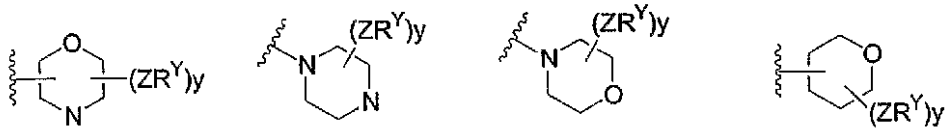
さらに他の実施形態では、一般式ＩＩまたはＩＩ’の化合物、および上記サブセットＩＩ－Ａ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉｉｉ）’、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉｉ）’、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉｉ）’およびＩＩ－Ｄ－（ｉｉｉ）’について、Ｒ^{3}は、－（Ｌ）$_{m}$Ｃｙ^{2}であり、そしてＣｙ^{2}は、以下の基の１つから選択される：

【０１２９】

【化８９】



xxix xxx xxxi xxxii



xxxiii xxxiv xxxv xxxvi



xxxvii xxxviii xxxix

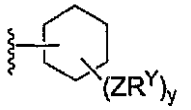
ここで、ＺおよびＲ^{Y}は、上で一般に記述したとおりであり、また、その中の分類および下位分類であり、そしてｙは、０～５である。

【０１３０】

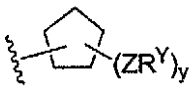
さらに好ましい実施形態では、Ｃｙ^{2}は、以下の基の１つから選択される：

【０１３１】

【化９０】



xxix

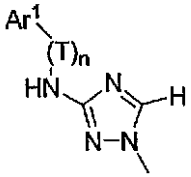


xxxvii

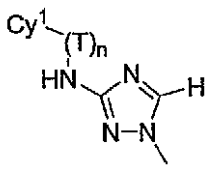
他の特定の好ましい実施形態では、一般式ＩＩまたはＩＩ’の化合物について、Ｒ[1]は、水素である；Ｒ[2]は、上で一般に記述したとおりであり、また、その中の分類および下位分類である；Ｒ[3]は、－（Ｌ）[m]Ｒである；ｍは、０である；Ｒは、メチルである；そして化合物は、次式ＩＩ－Ｅ－（ｉ）、ＩＩ－Ｅ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｅ－（ｉ）’またはＩＩ－Ｅ－（ｉｉ）’の１つを有する：

【０１３２】

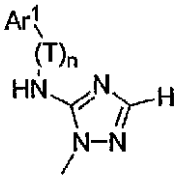
【化９１】



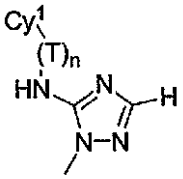
II-E-(i)



II-E-(ii)



II-E-(i)’

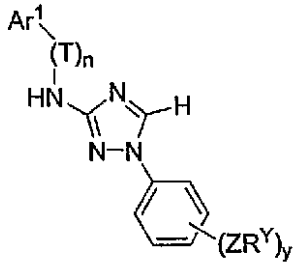


II-E-(ii)’

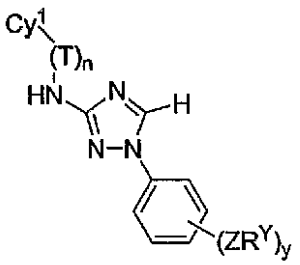
他の特定の好ましい実施形態では、一般式ＩＩまたはＩＩ’の化合物について、Ｒ[1]は、水素である；Ｒ[2]は、上で一般に記述したとおりであり、また、その中の分類および下位分類である；Ｒ[3]は、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]であり、ｍは、０であり、そしてＡｒ[2]は、必要に応じて置換したフェニル（ｉ）、ピリジル（ｉｉ）（これは、好ましくは、その２位置で結合されている）、チアゾリル（ｘｖｉ）（これは、好ましくは、その２位置で結合されている）、ピリミジニル（ｉｉｉ）（これは、好ましくは、その２位置または４位置で結合されている）またはキノリニル（ｘｘｖｉ）（これは、好ましくは、その２位置で結合されている）である；そして化合物は、次式ＩＩ－Ｆ－（ｉ）、ＩＩ－Ｆ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｇ－（ｉ）、ＩＩ－Ｇ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｈ－（ｉ）、ＩＩ－Ｈ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｉ－（ｉ）、ＩＩ－Ｉ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｊ－（ｉ）、ＩＩ－Ｊ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｋ－（ｉ）、ＩＩ－Ｋ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｅ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｅ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｆ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｆ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｇ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｇ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｈ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｈ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｉ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｉ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｊ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｊ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｋ－（ｉ）’またはＩＩ－Ｋ－（ｉｉ）’の１つを有する：

【０１３３】

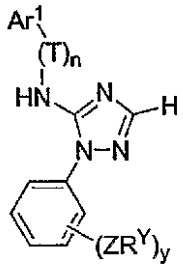
【化９２－１】



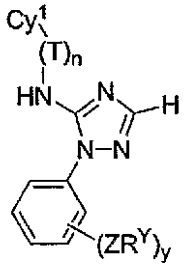
II-F-(i)



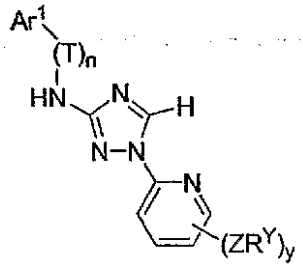
II-F-(ii)



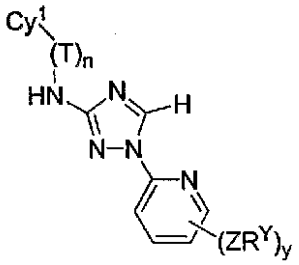
II-F-(i)'



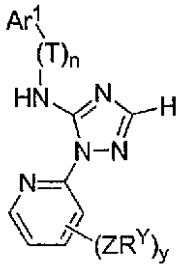
II-F-(ii)'



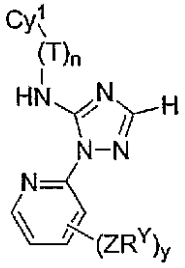
II-G-(i)



II-G-(ii)



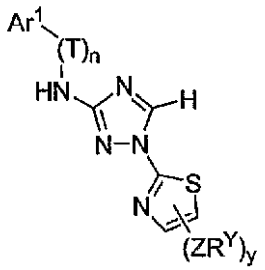
II-G-(i)'



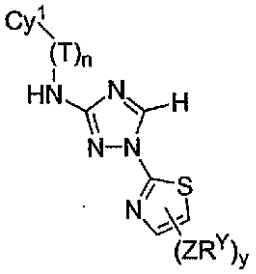
II-G-(ii)'

【０１３４】

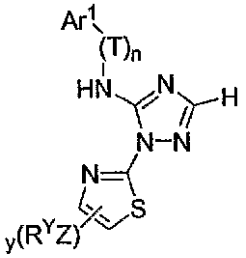
【化９２－２】



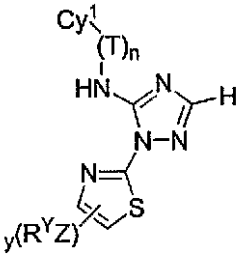
II-H-(i)



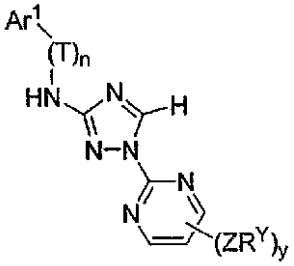
II-H-(ii)



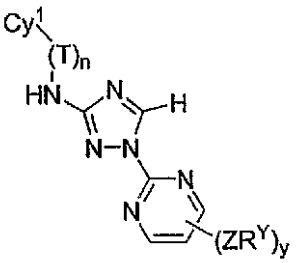
II-H-(i)'



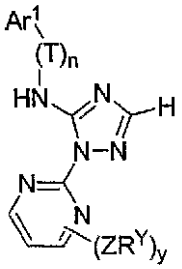
II-H-(ii)'



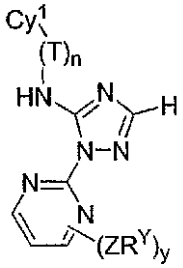
II-I-(i)



II-I-(ii)



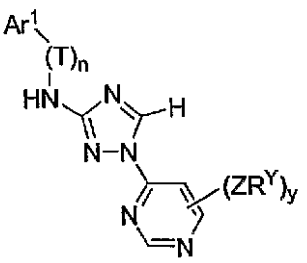
II-I-(i)'



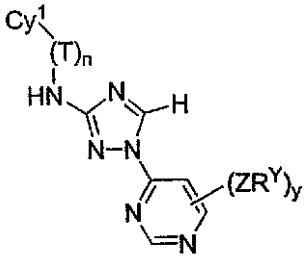
II-I-(ii)'

【０１３５】

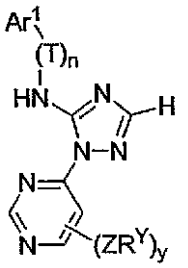
【化９２－３】



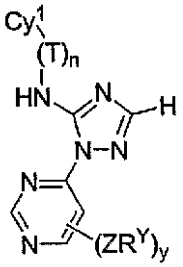
II-J-(i)



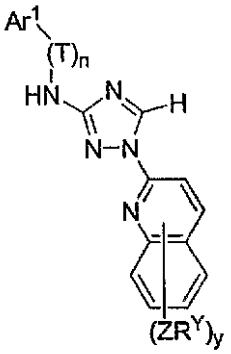
II-J-(ii)



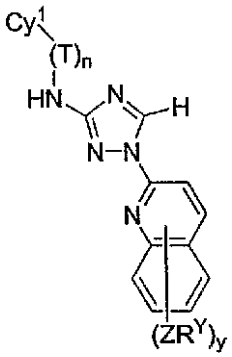
II-J-(i)'



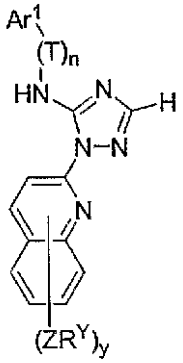
II-J-(ii)'



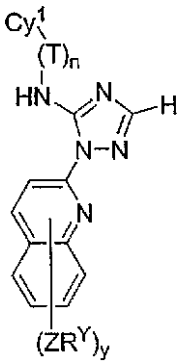
II-K-(i)



II-K-(ii)



II-K-(i)'



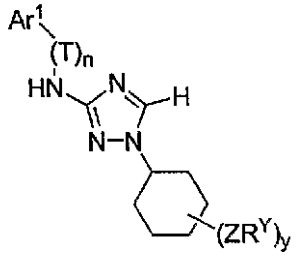
II-K-(ii)'

ここで、ｙは、０～５であり、そしてｎは、０または１である。

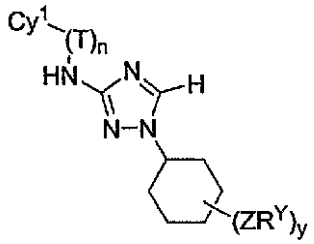
【０１３６】

さらに他の好ましい実施形態では、R^1は、水素であり、R^3は、－（Ｌ）$_m$Ｃｙ^{2}であり、ｍは、０であり、Ｃｙ^{2}は、必要に応じて置換したシクロヘキシル（ｘｘｉｘ）であり、そして化合物は、次式ＩＩ－Ｌ－（ｉ）、ＩＩ－Ｌ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｌ－（ｉ）’またはＩＩ－Ｌ－（ｉｉ）’の１つを有する：

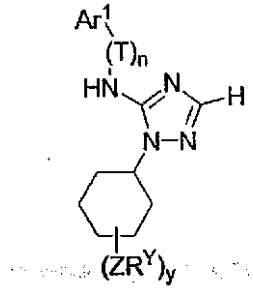
【０１３７】
【化９３】



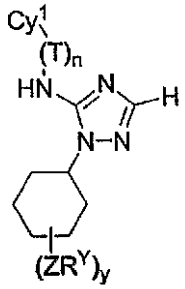
II-L-(i)



II-L-(ii)



II-L-(i)'



II-L-(ii)'

ここで、ｙは、０～５であり、そしてｎは、０または１である。
【０１３８】
上で詳述したように、Ａｒ^{2}またはＣｙ^{2}は、必要に応じて、ＤＲ^{Y}の５個までの存在で置換できる。特定の好ましい実施形態では、ｙは、０～３であり、それゆえ、Ａｒ^{2}またはＣｙ^{2}は、それぞれ別個に、ＺＲ^{Y}の０個～３個の存在で置換されている。さらに他の好ましい実施形態では、ｙは、０であり、そしてＡｒ^{2}またはＣｙ^{2}は、置換されていない。
【０１３９】
好ましい実施形態では、ＺＲ^{Y}基は、それぞれ別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、$-CH_2N(R')_2$、－ＯＲ’、$-CH_2OR'$、－ＳＲ’、$-CH_2SR'$、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、$-CON(R')_2$または$-SO_2N(R')_2$から選択される。さらに好ましい実施形態では、ＺＲ^{Y}基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、$-N(CH_3)_2$、$-N(Et)_2$、$-N(iPr)_2$、$-O(CH_2)_2OCH_3$、$-CONH_2$、$-COOCH_3$、－ＯＨ、$-CH_2OH$、$-NHCOCH_3$、$-SO_2NH_2$、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。最も好ましいＺＲ^{Y}基には、表１で示したものが挙げられる。
【０１４０】
前述の化合物の特定の下位分類は、特に重要であることが理解される。
【０１４１】
例えば、特定の好ましい実施形態では、式ＩＩ－Ａ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉｉ）、ＩＩ－Ａ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ａ－（ｉｉｉ）’、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｂ－（ｉｉｉ）’、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｃ－（ｉｉｉ）’、ＩＩ－Ｄ－（ｉｉ）’またはＩＩ－Ｄ－（ｉｉｉ）’の化合

物について、R^3は、－（Ｌ）$_m$Ａｒ^{2}であり、そしてＡｒ^{2}は、フェニル（ｉ）、ピリジル（ｉｉ）、ピリミジニル（ｉｉｉ）、チアゾリル（ｘｖｉ）またはキノリニル（ｘｘｖｉ）であり、各々は、必要に応じて、ＺＲ^{Y}の０個～３個の存在で置換されている；またはR^3は、－（Ｌ）$_m$Ｃｙ^{2}であり、そしてＣｙ^{2}は、シクロヘキシル（ｘｘｉｘ）であり、これは、必要に応じて、ＺＲ^{Y}の０個～３個の存在で置換されている。上記化合物のさらに好ましい実施形態では、ｎは、０であるか、またはｎは、１であり、そしてＴは、CH_2である；ｍは、０である；ｘは、０～３である；ｙは、０～３である；そしてＱＲ^{X}またはＺＲ^{Y}の各存在は、別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、－ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。さらに好ましい実施形態では、ＱＲ^{X}またはＺＲ^{Y}基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－$NHCOCH_3$、－SO_2NH_2、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。

【０１４２】

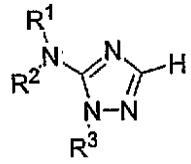
式ＩＩ－Ｅ－（ｉ）、ＩＩ－Ｅ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｆ－（ｉ）、ＩＩ－Ｆ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｇ－（ｉ）、ＩＩ－Ｇ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｈ－（ｉ）、ＩＩ－Ｈ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｉ－（ｉ）、ＩＩ－Ｉ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｊ－（ｉ）、ＩＩ－Ｊ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｋ－（ｉ）、ＩＩ－Ｋ－（ｉｉ）、ＩＩ－Ｅ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｅ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｆ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｆ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｇ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｇ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｈ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｈ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｉ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｉ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｊ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｊ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｋ－（ｉ）’、ＩＩ－Ｋ－（ｉｉ）’、ＩＩ－Ｌ－（ｉ）’またはＩＩ－Ｌ－（ｉｉ）’の化合物について、R^2は、－（Ｔ）$_n$Ａｒ^{1}であり、そしてＡｒ^{1}は、フェニル（ａ）であり、これは、必要に応じて、ＱＲ^{X}の０個～３個の存在で置換されている；またはR^2は、－（Ｔ）$_n$Ｃｙ^{1}であり、そしてＣｙ^{1}は、シクロヘキシル（ｖ）、テトラヒドロフラニル（ｅｅ）またはシクロプロピル（ｆｆ）から選択され、これは、必要に応じて、ＱＲ^{X}の０個～３個の存在で置換されている。上記化合物のさらに好ましい実施形態では、ｎは、０であるか、またはｎは、１であり、そしてＴは、CH_2である；ｍは、０である；ｘは、０～３である；ｙは、０～３である；そしてＱＲ^{X}またはＺＲ^{Y}の各存在は、別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、－ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。さらに好ましい実施形態では、ＱＲ^{X}またはＺＲ^{Y}基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－$CONH_2$、－$COOCH_3$、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－$NHCOCH_3$、－SO_2NH_2、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。

【０１４３】

式Ｉの化合物について、特に重要な他の特定の種類には、二環式トリアゾール化合物が挙げられ、ここで、化合物は、一般式ＩＩ’を有する：

【０１４４】

【化９４】



II’

ここで、Ｒ[1]は、上で一般に定義したとおりであり、また、その中の分類および下位分類である；

ここで、Ｒ[2]およびＲ[3]は、一緒になって、必要に応じて置換した基を形成し、該基は、５員～７員の飽和、部分不飽和または完全不飽和単環式環または８員～１０員の飽和、部分不飽和または完全不飽和二環式環系から選択され、該単環式環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；

ここで、Ｒ[2]およびＲ[3]により形成された任意の環は、一緒になって、必要に応じて、Ｗ－Ｒ[W]の０個～５個の別個の存在で置換される；ここで、Ｗの各別個の存在は、結合であるか、またはＣ[1～6]アルキリデン鎖であり、ここで、Ｗの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、ＣＯ[2]、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ[2]、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、ＳＯ[2]、ＮＲＳＯ[2]、ＳＯ[2]Ｒ、ＮＲＳＯ[2]ＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられる；そしてＲ[W]の各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、ＮＯ[2]、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、Ｎ（Ｒ’）[2]、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）[2]、ＮＲ’ＣＯ[2]Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＣＯ[2]Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）[2]、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）[2]、ＳＯＲ’、ＳＯ[2]Ｒ’、ＳＯ[2]Ｎ（Ｒ’）[2]、ＮＲ’ＳＯ[2]Ｒ’、ＮＲ’ＳＯ[2]Ｎ（Ｒ’）[2]、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’またはＣ（Ｏ）ＣＨ[2]Ｃ（Ｏ）Ｒ’から選択される；そして

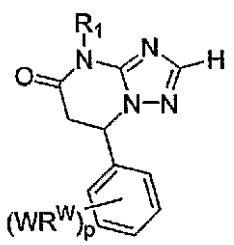
Ｒの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換したＣ[1～6]脂肪族基から選択される；そしてＲ’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、Ｃ[1～8]脂肪族、Ｃ[6～10]アリール、５個～１０個の環原子を有するヘテロアリール環、または３個～１０個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、または、ここで、ＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される。

【０１４５】

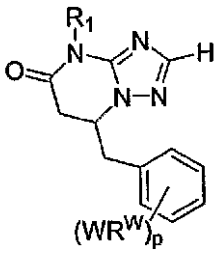
特定の好ましい実施形態では、化合物は、次式の１つを有する：ＩＩ－Ｍ’、ＩＩ－Ｎ’、ＩＩ－Ｏ’、ＩＩ－Ｐ’、ＩＩ－Ｑ’、ＩＩ－Ｒ’、ＩＩ－Ｓ’、ＩＩ－Ｔ’、ＩＩ－Ｕ’、ＩＩ－Ｖ’またはＩＩ－Ｗ’：

【０１４６】

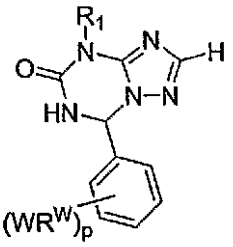
【化９５】



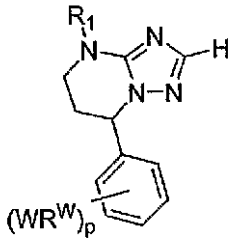
II-M'



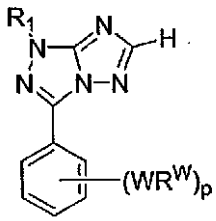
II-N'



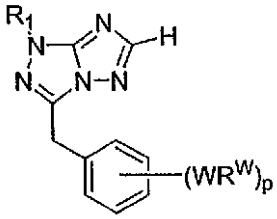
II-O'



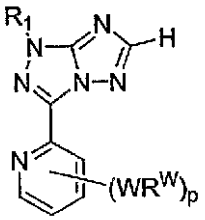
II-P'



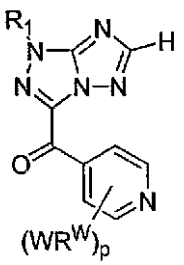
II-Q'



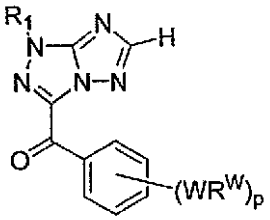
II-R'



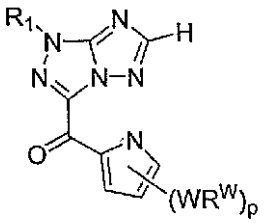
II-S'



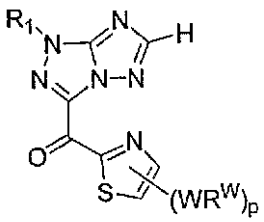
II-T'



II-U'



II-V'



II-W'

ここで、WおよびＲ^{W}は、上で一般に記述したとおりであり、また、その中の分類および下位分類であり、そしてｐは、０～５である。

【０１４７】

上で詳述したように、Ｒ^{2}およびＲ^{3}が一緒になって形成される任意の環は、必要に応じて、ＷＲ^{W}の５個までの存在で置換されている。特定の好ましい実施形態では、ｐは、０～３である。さらに他の好ましい実施形態では、ｐは、０であり、そしてＲ^{2}およびＲ^{3}により形成された環は、置換されていない。

【０１４８】

好ましい実施形態では、ＷＲ^{W}基は、それぞれ別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、$-CH_2N(R')_2$、－ＯＲ’、$-CH_2OR'$、－ＳＲ’、$-CH_2SR'$、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、$-CON(R')_2$ま

たは－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。さらに好ましい実施形態では、ＷＲ^{W}基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、ＣＦ$_3$、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＯＣＨ$_3$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。最も好ましいＷＲ^{W}基には、表１で以下で示したものが挙げられる。

【０１４９】

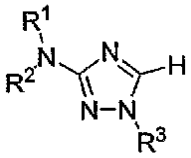
他の好ましい実施形態では、Ｒ^{1}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルである。さらに好ましい実施形態では、Ｒ^{1}は、水素またはメチルである。最も好ましい実施形態では、Ｒ^{1}は、水素である。

【０１５０】

本発明の他の実施形態は、一般式ＩＩを有する化合物を提供する：

【０１５１】

【化９６】



II

ここで、Ｒ^{3}は、－（Ｌ）$_m$Ｒ、－（Ｌ）$_m$Ａｒ^{2}または－（Ｌ）$_m$Ｃｙ^{2}である；ここで、Ｌは、必要に応じて置換したＣ$_{1～4}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｌの１個のメチレン単位は、必要に応じて、Ｏ、ＮＲ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯＮＲ、ＮＲＣＯ$_2$、ＣＯ、ＣＯ$_2$、ＣＯＮＲ、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ、ＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＲ、ＮＲＳＯ$_2$、ＮＲＳＯ$_2$ＮＲ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）で置き換えられている；ｍは、０または１である；Ａｒ^{2}は、必要に応じて置換したアリール基であり、該アリール基は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式環から選択され、該環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてＣｙ^{2}は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環系または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、Ａｒ^{2}およびＣｙ^{2}は、それぞれ別個に、必要に応じて、Ｚ－Ｒ^{Y}から選択される５個までの置換基で置換されている；ここで、Ｚは、結合であるか、またはＣ$_{1～4}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｚの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、ＣＯ$_2$、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ$_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、ＮＲＳＯ$_2$、ＳＯ$_2$ＮＲ、ＮＲＳＯ$_2$ＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；そしてＲ^{Y}の各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＣＯ$_2$Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、ＳＯ$_2$Ｒ’、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｒ’、ＮＲ’ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ’から選択される；そして他の変数は、本明細書中で定義したとおりである。この実施形態のさらに特定の形態は、本明細書中の実施形態のいずれかで定義したとおりである。

【０１５２】

これらのさらに特定の形態のあるものでは、Ｒ^{1}は、水素またはＣ$_{1～4}$アルキルであ

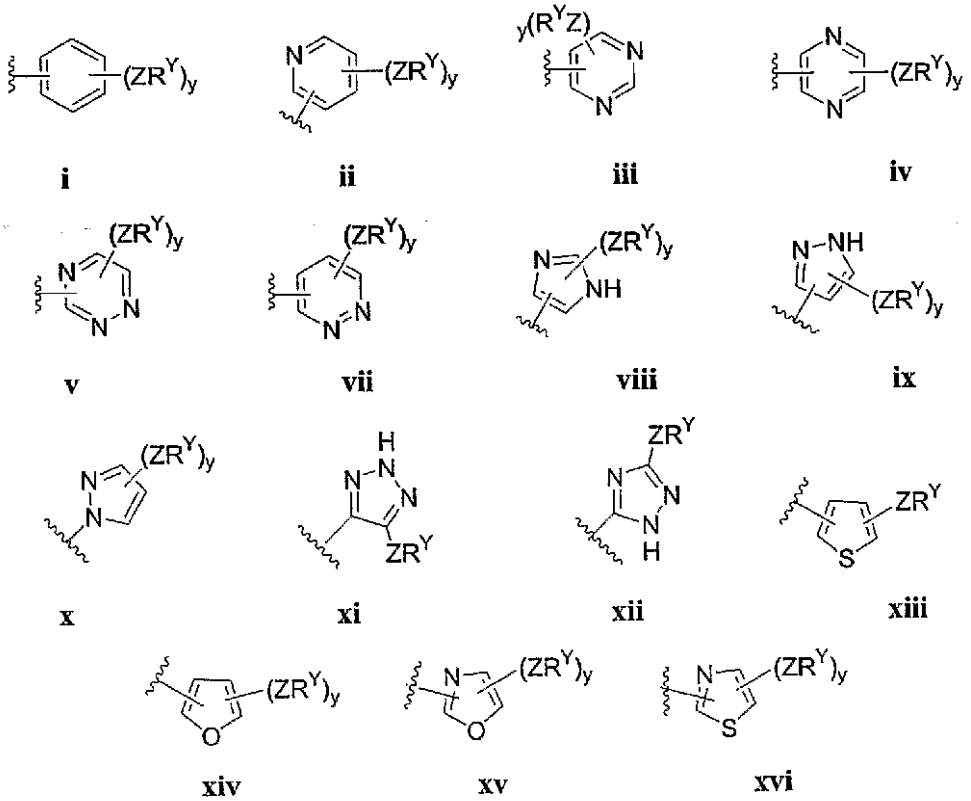
る。他の実施形態では、Ｒ[1]は、水素である。

【０１５３】

特定の実施形態では、Ｒ[3]は、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]であり、そしてＡｒ[2]は、本明細書中で定義したとおりである。さらに特定の実施形態では、Ａｒ[2]は、以下の基の１つから選択される：

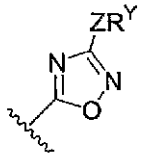
【０１５４】

【化９７－１】

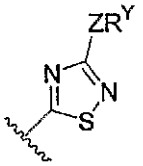


【０１５５】

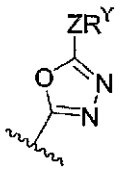
【化９７－２】



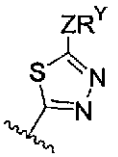
xvii



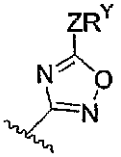
xviii



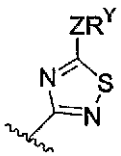
xix



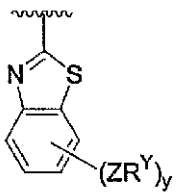
xx



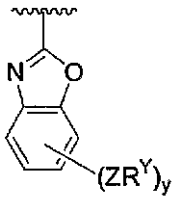
xxi



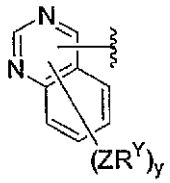
xxii



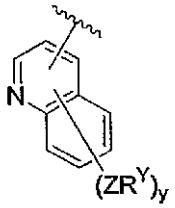
xxiii



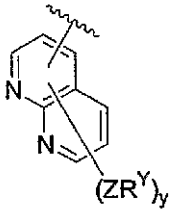
xxiv



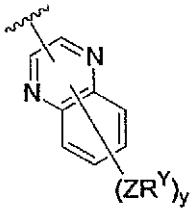
xxv



xxvi



xxvii



xxviii

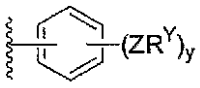
ここで、ｙは、０～５である。

【０１５６】

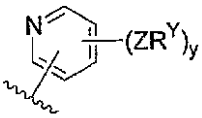
他の実施形態では、Ａｒ^{2}は、以下の基の１つから選択される：

【０１５７】

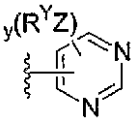
【化９８】



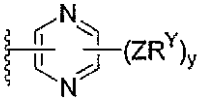
i



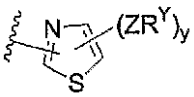
ii



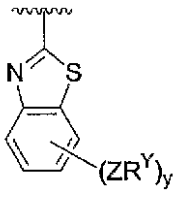
iii



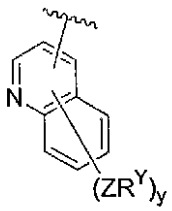
iv



xvi



xxiii

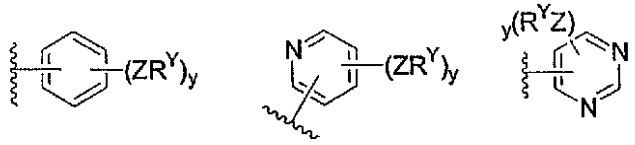


xxvi

さらに他の実施形態では、Ａｒ^{2}は、以下の基の１つから選択される：

【０１５８】

【化９９】

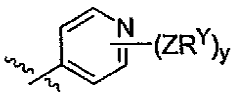


i **ii** **iii**

さらに他の実施形態では、Ａｒ^{2}は、以下の基の１つから選択される：

【０１５９】

【化１００】

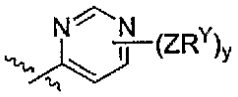


ii-a

本発明の任意の実施形態の他の特定の形態には、Ａｒ^{2}が以下であるものが挙げられる：

【０１６０】

【化１０１】

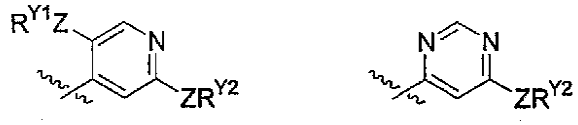


iii-a

さらにより特定の形態には、Ａｒが、

【０１６１】

【化１０２】



ii-a-i または **iii-a-i**

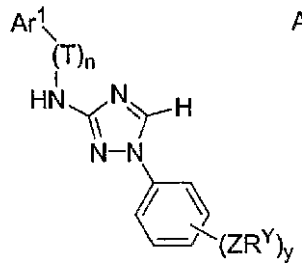
であるものが挙げられる。

【０１６２】

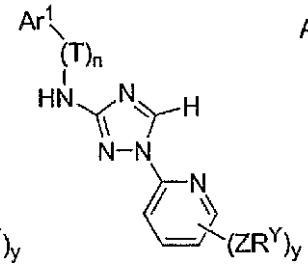
本発明の実施形態は、組み合わされ得、以下である化合物が提供される：ここで、Ｒ^{1}は、水素である；Ｒ^{2}は、－（Ｔ）$_{n}$Ａｒ^{1}である；ｎは、０または１である；Ｒ^{3}は、－（Ｌ）$_{m}$Ａｒ^{2}である；ｍは、０である；Ａｒ^{2}は、必要に応じて置換したフェニル（ｉ）、ピリジル（ｉｉ）、ピリミジニル（ｉｉｉ）（これは、好ましくは、その２位置または４位置で結合されている）である；そして該化合物は、次式ＩＩ－Ｆ－（ｉ）、ＩＩ－Ｇ－（ｉ）、ＩＩ－Ｊ－（ｉ）またはＩＩ－Ｘ－（ｉ）の１つを有する：

【０１６３】

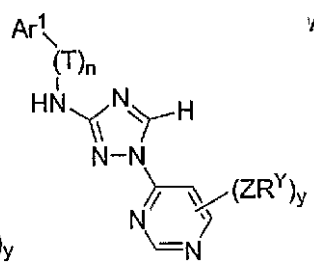
【化１０３】



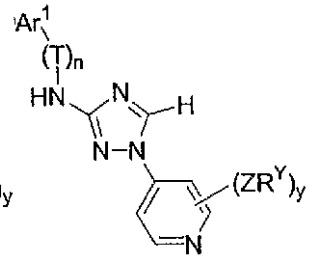
II-F-(i)



II-G-(i)



II-J-(i)



II-X-(i)

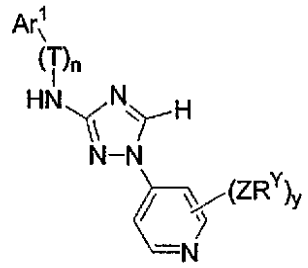
ここで、ｙは、０～５である。

【０１６４】

他の実施形態は、Ｒ[1]が、水素である；Ｒ[2]が、－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]である；ｎが、０または１である；Ｒ[3]が、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]である；ｍが、０である；Ａｒ[2]が、必要に応じて置換したピリジル（ｉｉ）（これは、好ましくは、その２位置で結合されている）である化合物を提供する；そして該化合物は、次式ＩＩ－Ｘ－（ｉ）を有する：

【０１６５】

【化１０４】

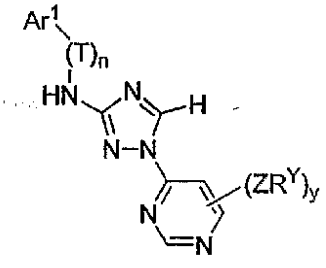


II-X-(i)

他の実施形態は、Ｒ[1]が、水素である；Ｒ[2]が、－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]である；ｎが、０または１である；Ｒ[3]が、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]である；ｍが、０である；Ａｒ[2]が、必要に応じて置換したピリミジニル（ｉｉｉ）（これは、好ましくは、その２位置または４位置で結合されている）である化合物を提供する；そして化合物は、次式ＩＩ－Ｊ－（ｉ）の１つを有する：

【０１６６】

【化１０５】

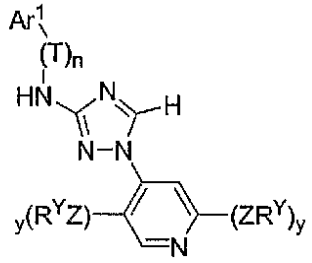


II-J-(i)

他の実施形態は、Ｒ[1]が、水素である；Ｒ[2]が、－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]である；ｎが、０または１である；Ｒ[3]が、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]である；ｍが、０である；Ａｒ[2]が、必要に応じて置換したピリジル（ｉｉ）（これが、好ましくが、その２位置で結合されている）である化合物を提供する；そして化合物は、次式ＩＩ－Ｘ－（ｉ）の１つを有する：

【０１６７】

【化１０６】

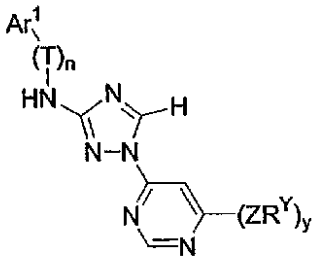


II-X-(i)-(a) .

他の実施形態は、Ｒ[1]が、水素である；Ｒ[2]が、－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]である；ｎが、０または１である；Ｒ[3]が、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]である；ｍが、０である；Ａｒ[2]が、必要に応じて置換したピリミジニル（ｉｉｉ）（これが、好ましくは、その２位置または４位置で結合されている）である化合物を提供する；そして化合物は、次式ＩＩ－Ｊ－（ｉ）の１つを有する：

【０１６８】

【化１０７】



II-J-(i)-(a)

他の実施形態は、Ｒ[3]が、－（Ｌ）[m]Ａｒ[2]であり、そしてＡｒ[2]が、フェニル（ｉ）、ピリジル（ｉｉ）、ピリミジニル（ｉｉｉ）、チアゾリル（ｘｖｉ）またはキノリニル（ｘｘｖｉ）であり、各々が、必要に応じて、ＺＲ[Y]の０個～３個の存在で置換されている化合物を提供する。

【０１６９】

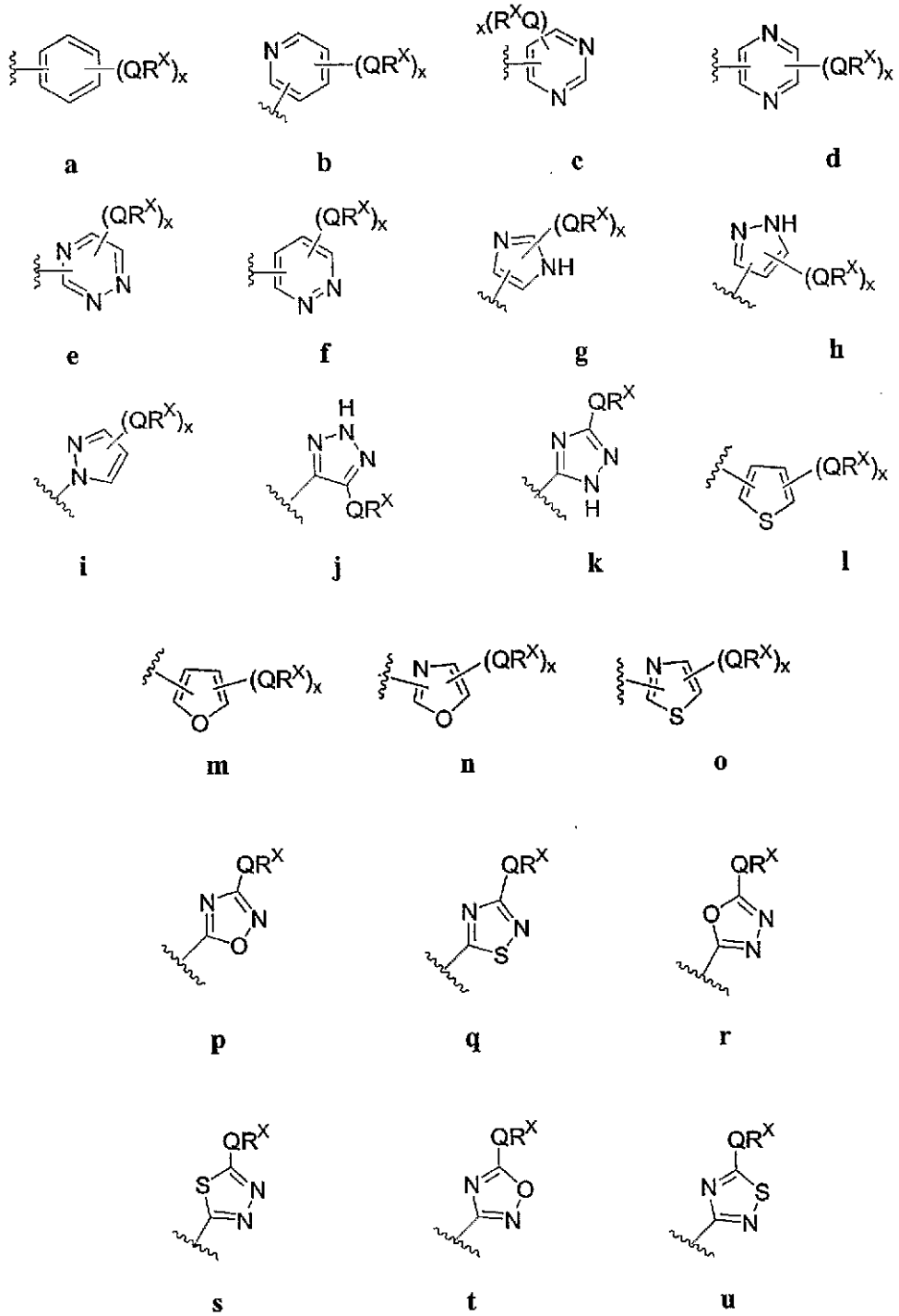
本発明はまた、Ｒ[2]が－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]である化合物を提供する。Ｒ[2]のこの実施形態は、本明細書中の任意の他の実施形態と組み合わされ得ることを認識するべきである。この実施形態の特定の形態では、Ａｒ[1]は、芳香環（例えば、５個までのＱＲ[X]基で必要に応じて置換したフェニル）である。他の形態では、Ａｒ[1]は、必要に応じて置換したヘテロ芳香族（ここで、ＱＲ[X]基の最大数は、例えば、環の大きさと共に、変わる）である。

【０１７０】

Ｒ[2]が－（Ｔ）[n]Ａｒ[1]である本発明の１実施形態では、Ａｒ[1]は、以下の基から選択される：

【０１７１】

【化１０８】



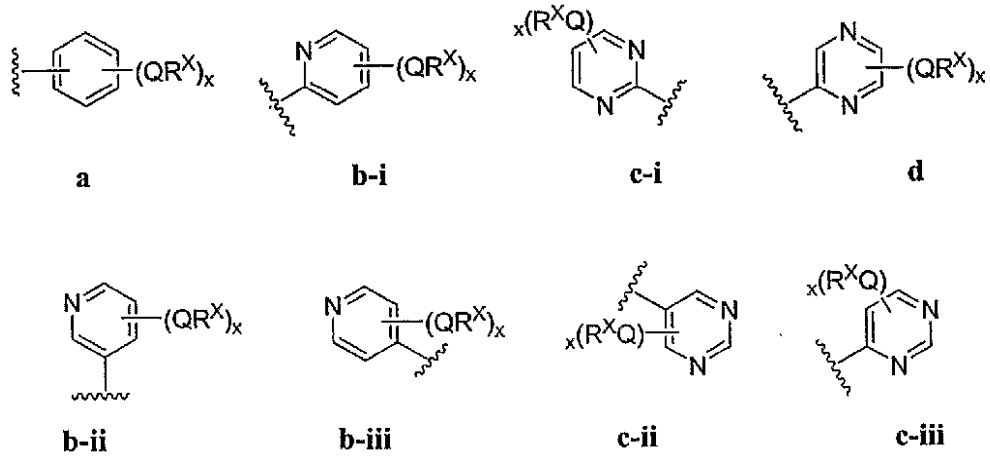
ここで、ｘは、０～５である。

【０１７２】

あるいは、Ａｒ[1]は、以下の基から選択される：

【０１７３】

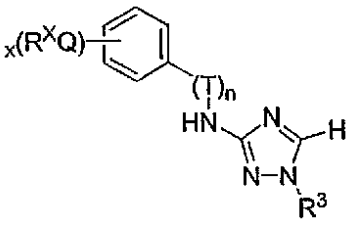
【化１０９】



特定の実施形態では、本発明はまた、Ｒ^{1}が、水素である；Ｒ^{2}が、－（Ｔ）$_{n}$Ａｒ^{1}である；Ａｒ^{1}が、必要に応じて置換したヘテロ芳香族または必要に応じて置換したフェニル（ａ）である化合物を提供する。Ａｒ^{1}が必要に応じて置換したフェニルである化合物は、式Ｉ－Ａを有する：

【０１７４】

【化１１０】



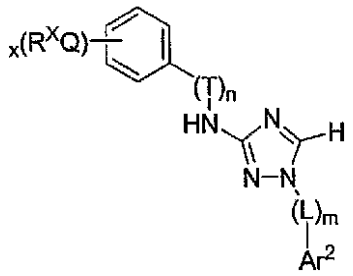
ここで、ｘは、０～５であり、そしてｎは、０または１である。

【０１７５】

この実施形態の特定の形態では、Ｒ^{1}は、水素である；Ｒ^{2}は、－（Ｔ）$_{n}$Ａｒ^{1}である；Ａｒ^{1}は、必要に応じて置換したヘテロアリールまたは必要に応じて置換したフェニル（ａ）である；Ｒ^{3}は、－（Ｌ）$_{m}$Ａｒ^{2}である。Ａｒ^{1}が必要に応じて置換したフェニルである化合物は、以下の式ＩＩ－Ａ－（ｉｉ）を有する：

【０１７６】

【化１１１】



ここで、ｘは、０～５であり、ｎは、０または１であり、そしてｍは、０または１である。

【０１７７】

Ａｒ^{1}を含む化合物では、ｘは、Ａｒ^{1}上で許容される最大数の置換基までの任意の数であり得る（例えば、もし、Ａｒ^{1}がフェニルであるなら、５まで）．好ましい実施形態

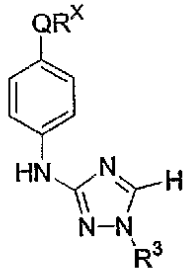
では、ｘは、０、１、２または３である。特定の実施形態では、ｘは、１である。

【０１７８】

特定の実施形態では、以下である化合物が提供される：ここで、R^1は、水素である；R^2は、－（Ｔ）ｎＡｒ^{1}である；ｎは、０である；Ａｒ^{1}は、必要に応じて置換したフェニル（ａ）である；そして該化合物は、式Ｉ－Ａ－ａ（ここで、R^3は、本明細書中で定義したとおりである）：

【０１７９】

【化１１２】



I-A-a

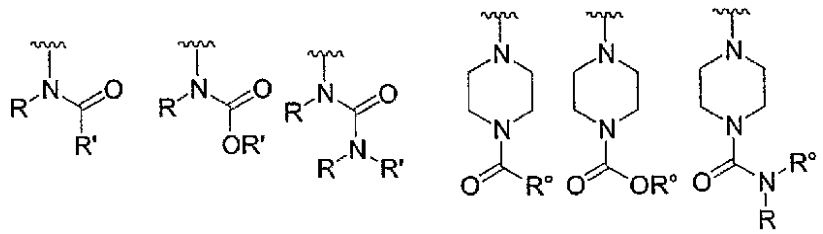
本発明の特定の実施形態は、QR^X基を含む化合物を提供する。これらの実施形態の特定の形態では、QR^X基は、それぞれ別個に、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－CH_2ＯＲ’、－ＳＲ’、－CH_2ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。他の形態では、このQR^X基は、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－Ｎ（CH_3）$_2$、－Ｎ（Ｅｔ）$_2$、－Ｎ（ｉＰｒ）$_2$、－Ｏ（CH_2）$_2$ＯCH_3、－$CONH_2$、－ＣＯＯCH_3、－ＯＨ、－CH_2ＯＨ、－ＮＨＣＯCH_3、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_3、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＯCH_3、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｅｔ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ｉＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｉＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ｎＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｎＰｒ、－SO_2NH_2、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される。さらに他の形態では、このQR^Xは、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲＲ’、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、ピペリジニル、ピペリジニルまたはモルホリノであり、該ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノは、必要に応じて、－ＣＯＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されている。これらの実施形態では、QR^X内のＲは、Ｈであり、そしてQR^X内のＲ’は、$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０１８０】

QR^Xのさらに特定の形態もまた、本発明により提供される：

【０１８１】

【化１１３】



さらにより特定の形態では、Ｒは、Ｈであり、そして各Ｒ’およびR^0は、$C_{1\sim6}$アル

キルから選択される。

【０１８２】

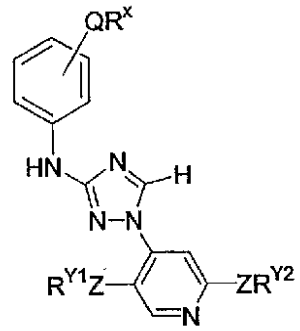
他の実施形態では、QR^Xは、Ｈである。

【０１８３】

本発明の特定の形態では、R^1は、水素である；R^2は、－（Ｔ）$_n$Ａｒ^{1}である；ｎは、０または１である；R^3は、－（Ｌ）$_m$Ａｒ^{2}である；ｍは、０である；Ａｒ^{2}は、必要に応じて置換したピリジニル（ｉｉ）（これは、好ましくは、その２位置または４位置で結合されている）である；そして化合物は、式ＩＩＩ－Ａを有する：

【０１８４】

【化１１４】

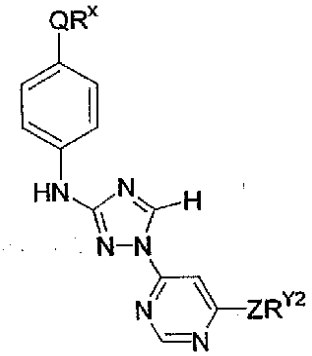


III-A

本発明のさらに特定の形態では、R^1は、水素である；R^2は、－（Ｔ）$_n$Ａｒ^{1}である；ｎは、０または１である；R^3は、－（Ｌ）$_m$Ａｒ^{2}である；ｍは、０である；Ａｒ^{2}は、必要に応じて置換したピリミジニル（ｉｉｉ）（これは、好ましくは、その２位置または４位置で結合されている）である；そして化合物は、次式ＩＩＩ－Ｂを有する：

【０１８５】

【化１１５】



III-B

従って、本発明の特定の実施形態は、ZR^Y、ZR^{Y1}またはZR^{Y2}基を含む化合物を提供する。

【０１８６】

これらの実施形態のいずれかでは、ZR^{Y1}は、ZR^Yについて定義したとおりである。好ましい実施形態では、ZR^{Y1}は、水素、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、ＣＮまたはNO_2である。さらに好ましい実施形態では、ZR^{Y1}は、水素、ハロゲン、メチルまたはエチルである。

【０１８７】

これらの実施形態のいずれかでは、ZR^{Y2}はまた、ZR^{Y1}について本明細書中で定義したとおりである。好ましい実施形態では、ZR^{Y2}は、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、ＣＮ、NO_2、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、$C_{1\sim6}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－CH_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、－

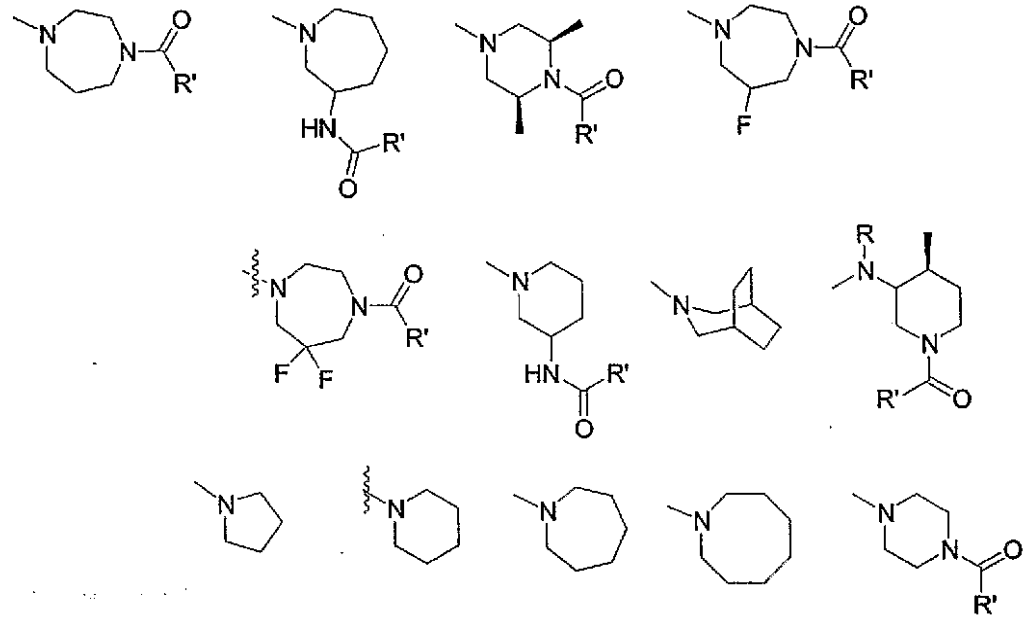
ＯＲ’、－ＣＨ$_2$ＯＲ’、－ＳＲ’、－ＣＨ$_2$ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される。さらに好ましい実施形態では、ＺＲ^{Y2}は、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）$_2$または－ＮＲＲ’であり、ここで、Ｒは、ＨまたはＣ$_{1～6}$アルキルであり、そしてＲ’は、Ｃ$_{1～6}$アルキルであり、ここで、該Ｃ$_{1～6}$アルキルは、必要に応じて、ハロ、ＣＮ、ＯＨまたは－ＯＣ$_{1～6}$アルキルで置換されている。他の実施形態では、ＺＲ^{Y2}は、－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、ここで、Ｒ’の各存在は、一緒になって、５員～１０員の複素環を形成し、該複素環は、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、該複素環は、必要に応じて、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＣＯＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換され、ここで、Ｒの各存在は、水素またはＣ$_{1～6}$アルキルであり、そしてＲ’の各存在は、Ｃ$_{1～6}$アルキルである。

【０１８８】

さらに特定の実施形態では、ＺＲ^{Y2}は、以下である：

【０１８９】

【化１１６】



ここで、Ｒ’は、Ｃ$_{1～8}$アルキルであり、ここで、該アルキルは、必要に応じて、ハロ、ＣＮ、ＯＨまたは－ＯＣ$_{1～6}$アルキルで置換されている；そして、

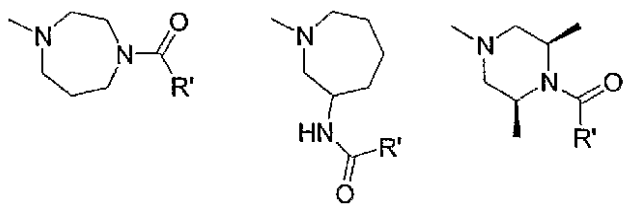
ここで、任意の環は、アリール、複素環、ヘテロアリール、Ｃ$_{1～6}$アルキルで置換されており、各アリール、複素環、ヘテロアリール、Ｃ$_{1～6}$アルキルは、必要に応じて、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ＯＨまたは－ＯＣ$_{1～6}$アルキルで置換されている。

【０１９０】

さらに特定の実施形態では、ＺＲ^{Y2}は、以下である：

【０１９１】

【化１１７】



ここで、Ｒ’は、Ｃ$_{1～8}$アルキルであり、ここで、該アルキルは、必要に応じて、ハロ

、ＣＮ、ＯＨまたは－ＯＣ$_{1\sim6}$アルキルで置換されている；そして、
ここで、任意の環は、アリール、複素環、ヘテロアリール、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルで置換されており、各アリール、複素環、ヘテロアリール、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルは、必要に応じて、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、ＯＨまたは－ＯＣ$_{1\sim6}$アルキルで置換されている。

【０１９２】

好ましい実施形態では、ＺＲ^{Y1}またはＺＲ^{Y2}内のＲは、水素である。

【０１９３】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、ｎが０であるものである。他の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、ｍが０であるものである。

【０１９４】

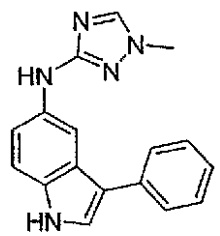
式Ｉの化合物の代表例は、表１で以下で示す。

【０１９５】

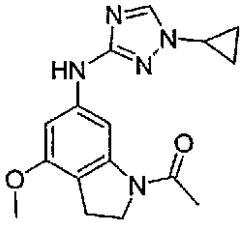
（表１．式Ｉの化合物の例）

【０１９６】

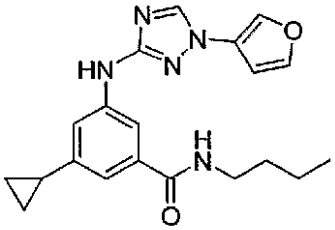
【化１１８－１】



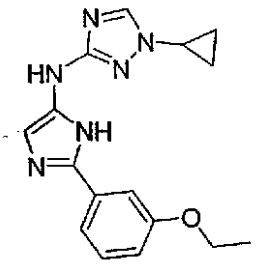
I-1



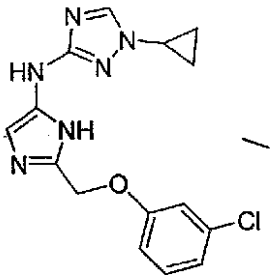
I-2



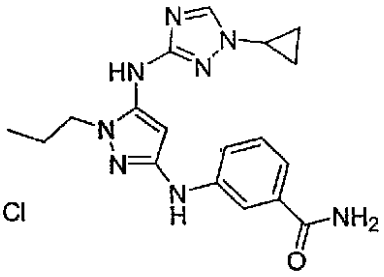
I-3



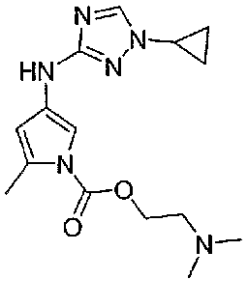
I-4



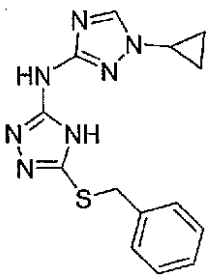
I-5



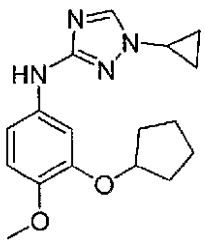
I-6



I-7



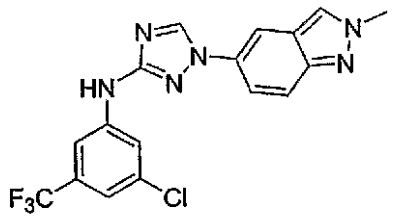
I-8



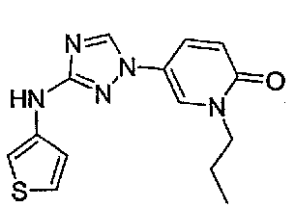
I-9

【０１９７】

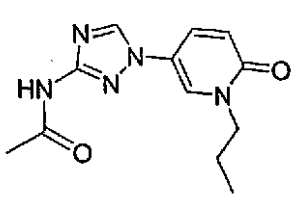
【化１１８－２】



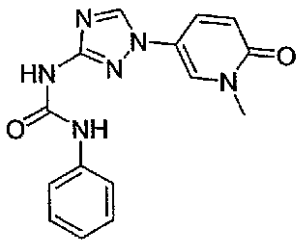
I-10



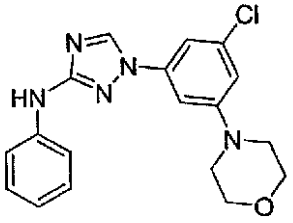
I-11



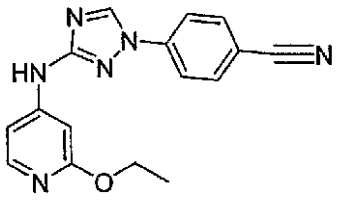
I-12



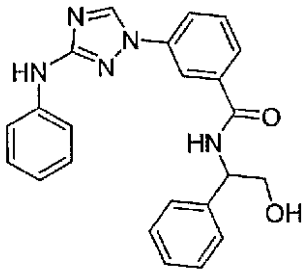
I-13



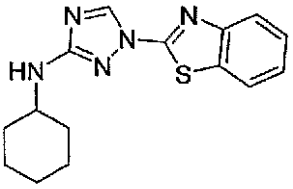
I-14



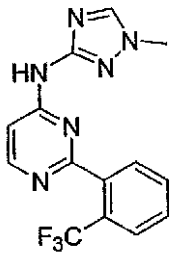
I-15



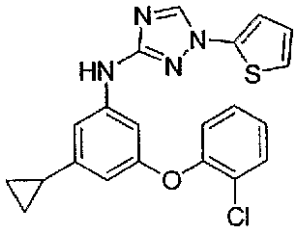
I-16



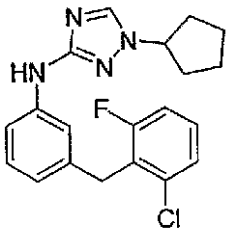
I-17



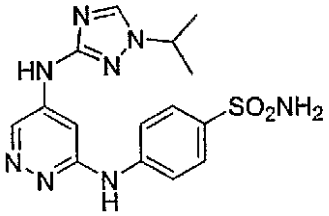
I-18



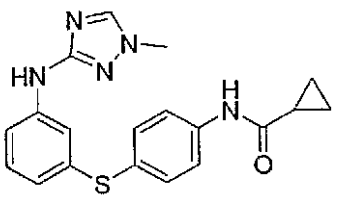
I-19



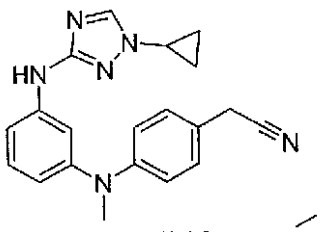
I-20



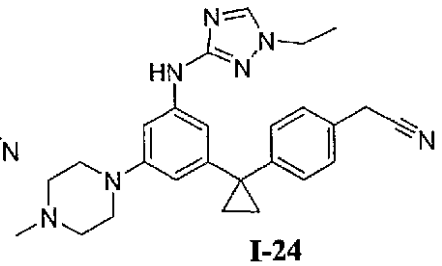
I-21



I-22



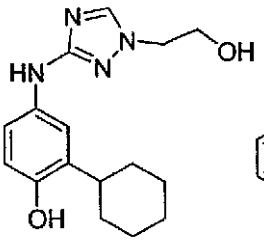
I-23



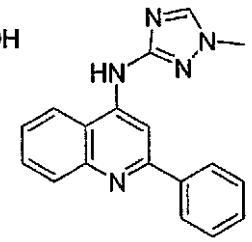
I-24

【０１９８】

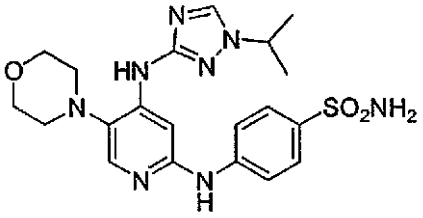
【化１１８－３】



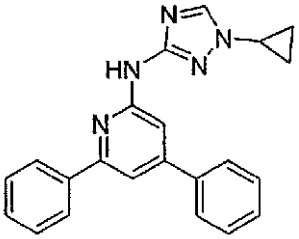
I-25



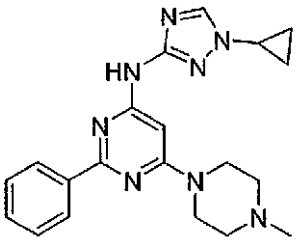
I-26



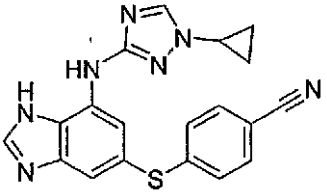
I-27



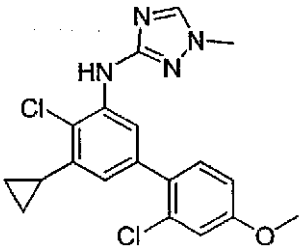
I-28



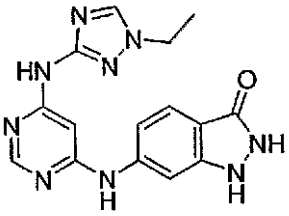
I-29



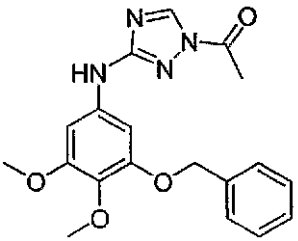
I-30



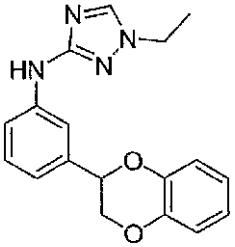
I-31



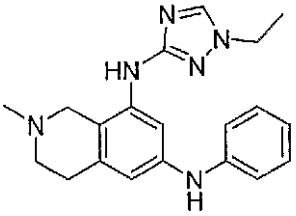
I-32



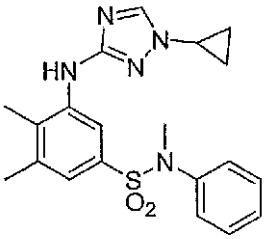
I-33



I-34



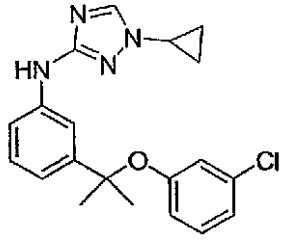
I-35



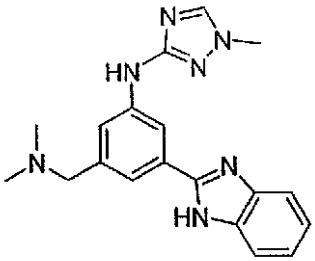
I-36

【０１９９】

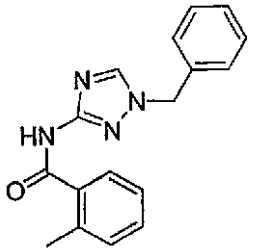
【化１１８－４】



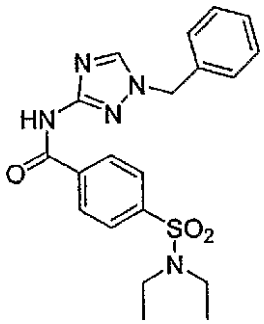
I-37



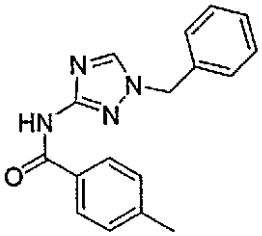
I-38



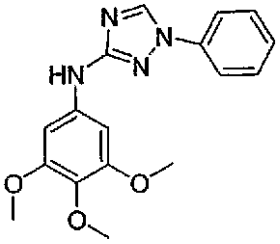
I-39



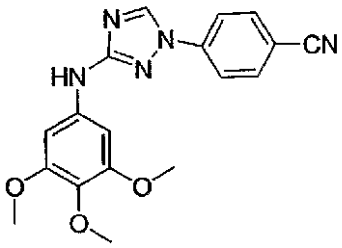
I-40



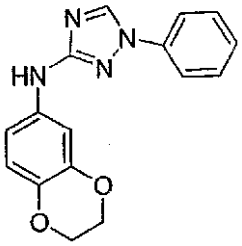
I-41



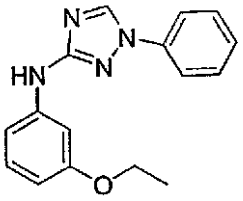
I-42



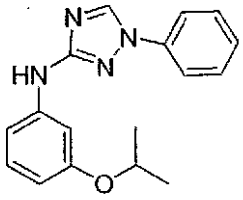
I-43



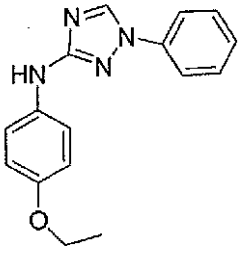
I-44



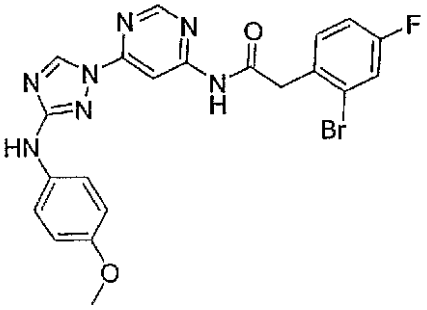
I-45



I-46



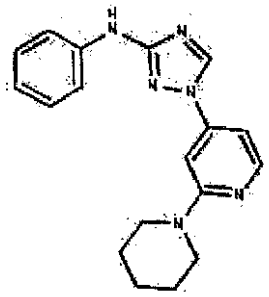
I-47



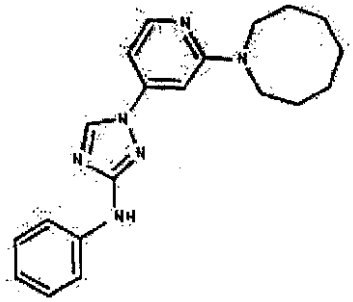
I-48

【０２００】

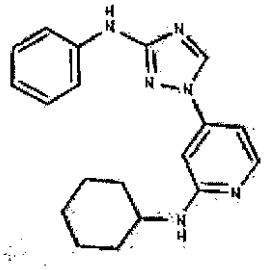
【化１１８－５】



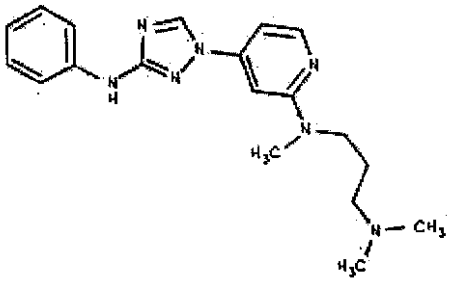
I-49



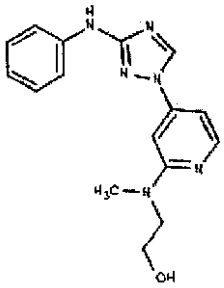
I-52



I-50



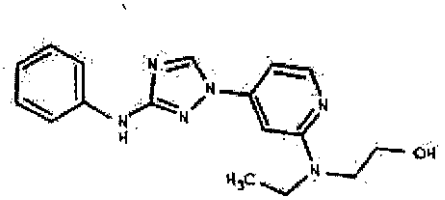
I-53



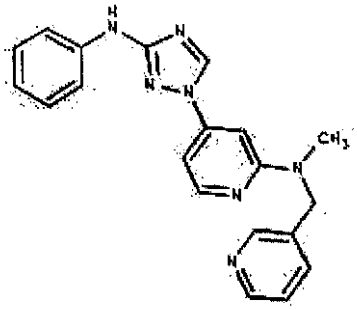
I-51

【０２０１】

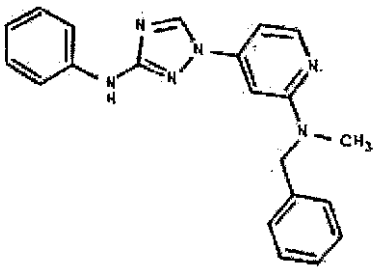
【化１１８－６】



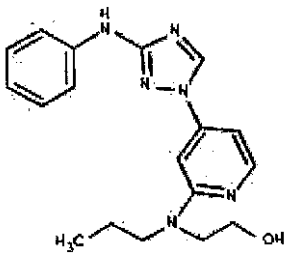
I-54



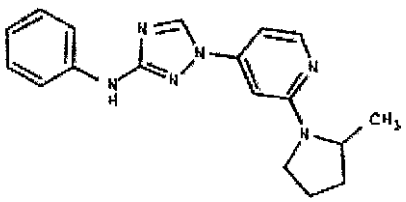
I-57



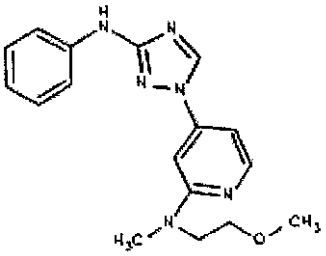
I-55



I-58



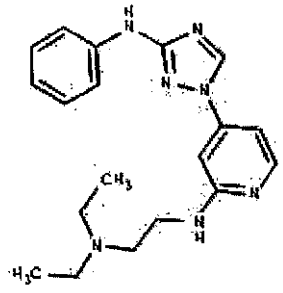
I-56



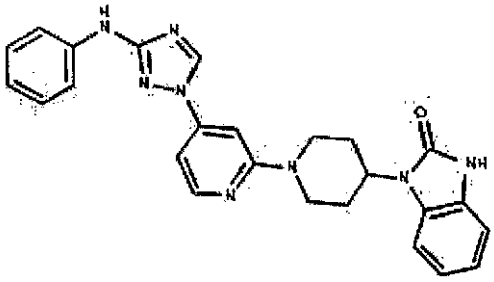
I-59

【０２０２】

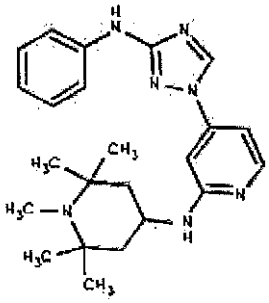
【化１１８－７】



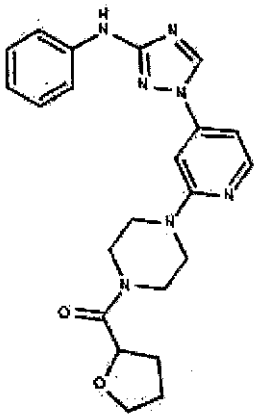
I-60



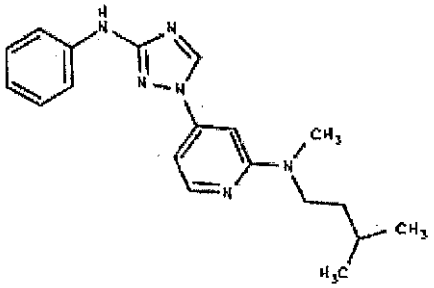
I-63



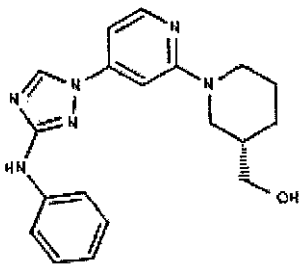
I-61



I-64



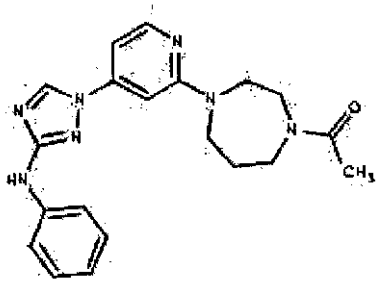
I-62



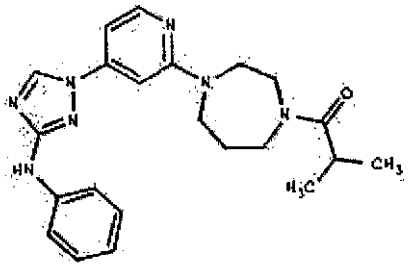
I-65

【０２０３】

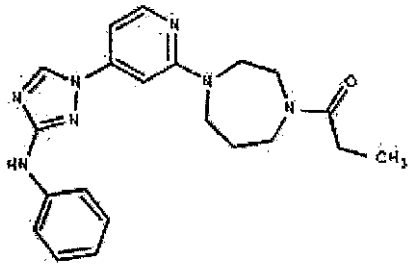
【化１１８－８】



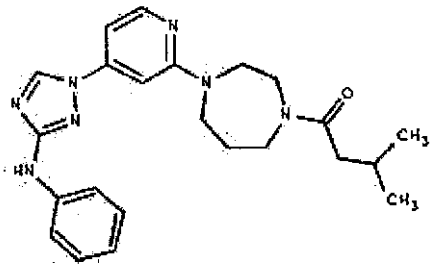
I-66



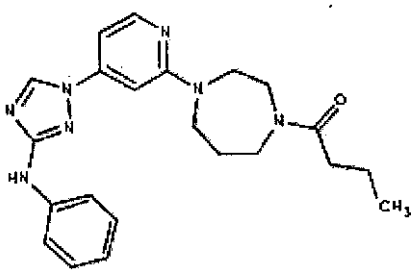
I-69



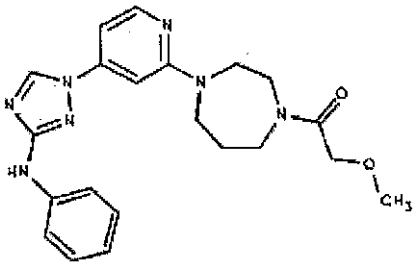
I-67



I-70



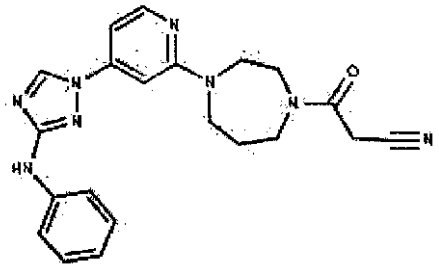
I-68



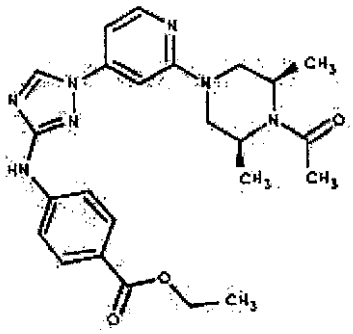
I-71

【０２０４】

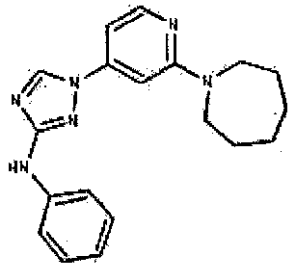
【化１１８－９】



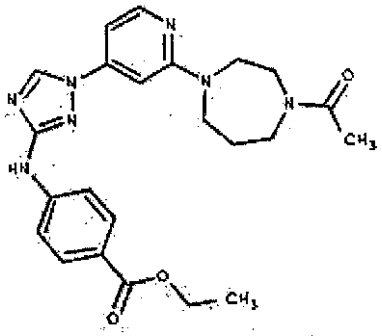
I-72



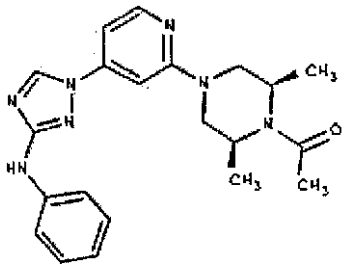
I-75



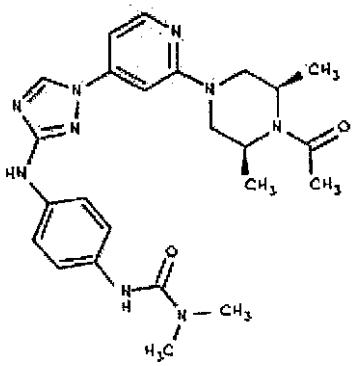
I-73



I-76



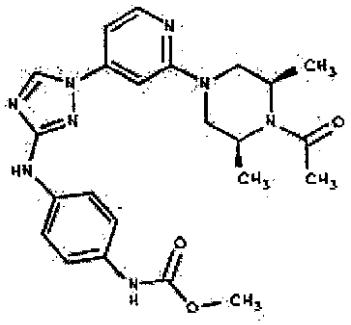
I-74



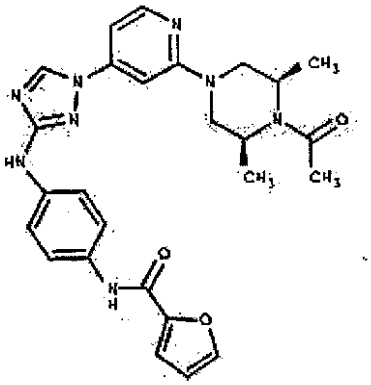
I-77

【０２０５】

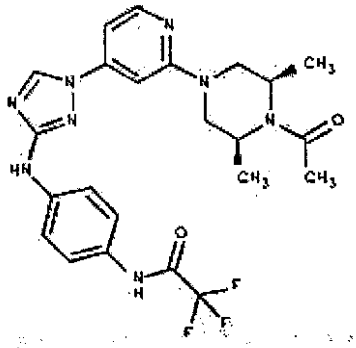
【化１１８－１０】



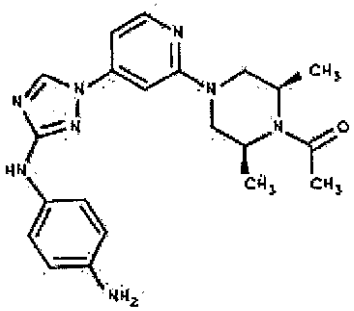
I-78



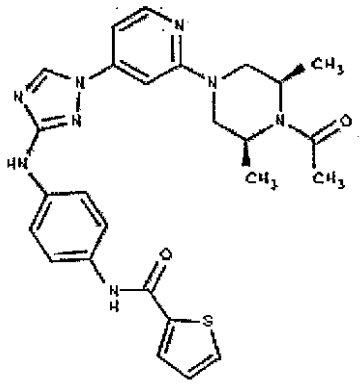
I-81



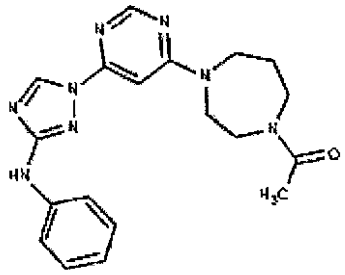
I-79



I-82



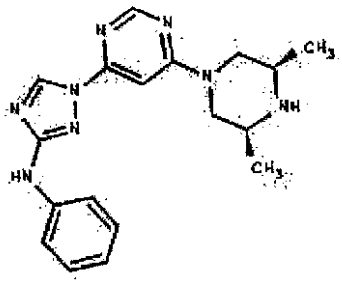
I-80



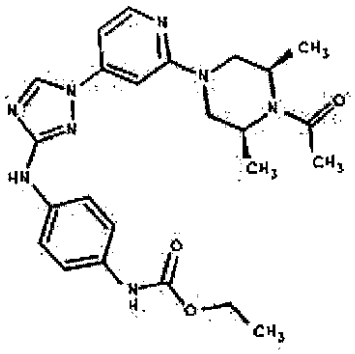
I-83

【０２０６】

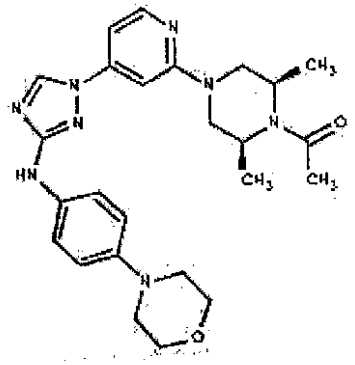
【化１１８－１１】



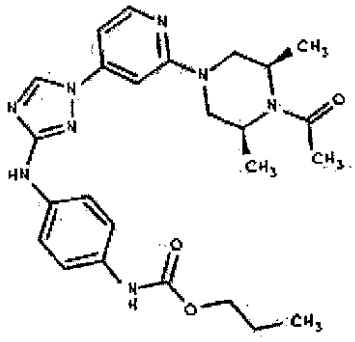
I-84



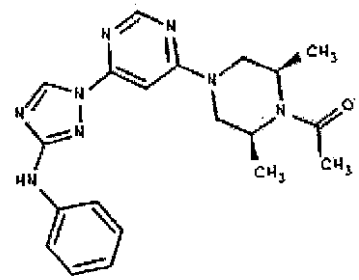
I-87



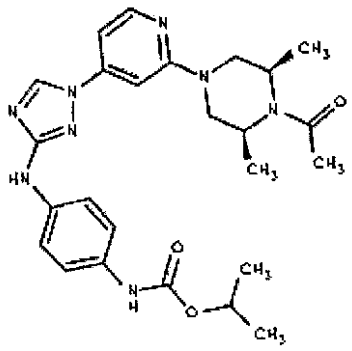
I-85



I-88



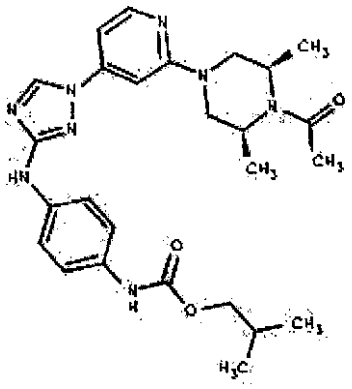
I-86



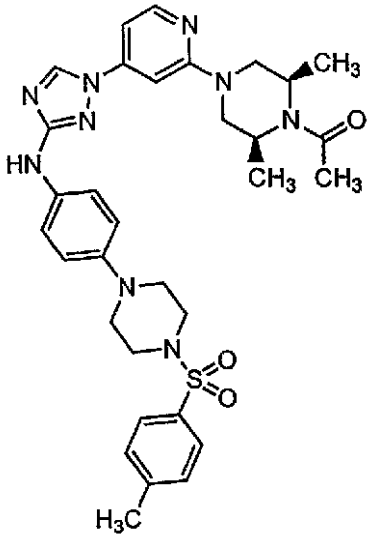
I-89

【０２０７】

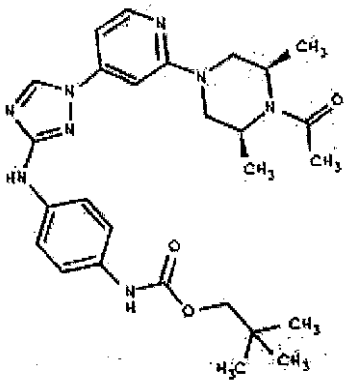
【化１１８－１２】



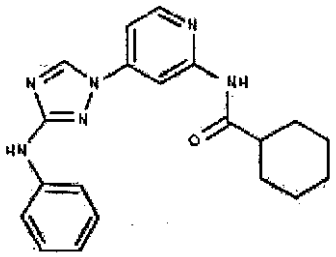
I-90



I-92



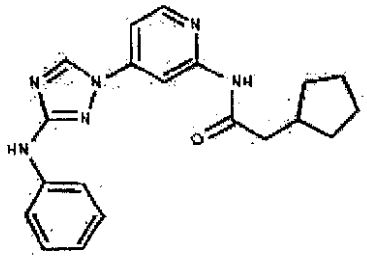
I-91



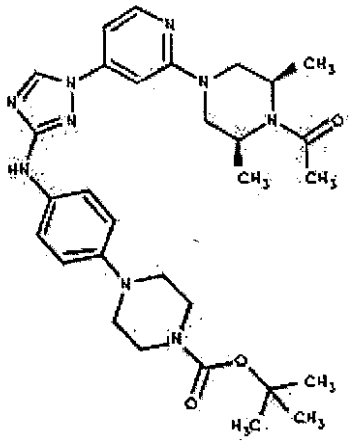
I-93

【０２０８】

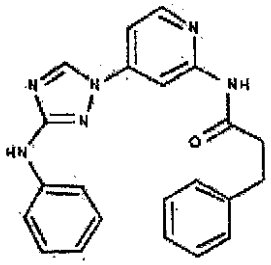
【化１１８－１３】



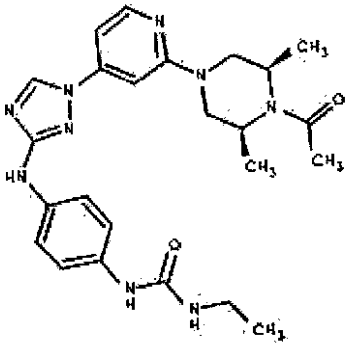
I-94



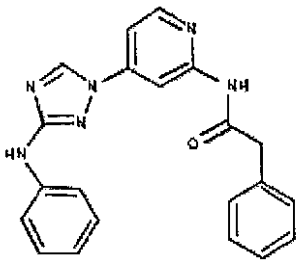
I-97



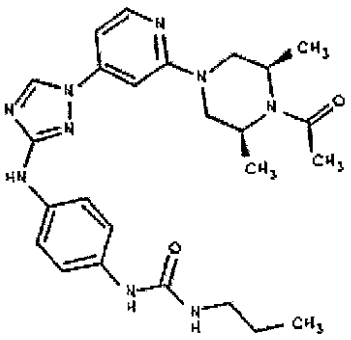
I-95



I-98



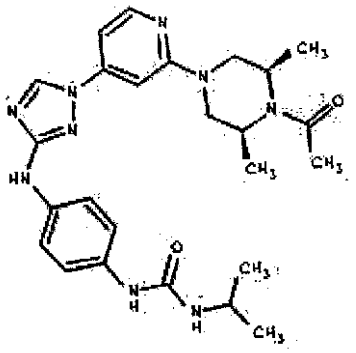
I-96



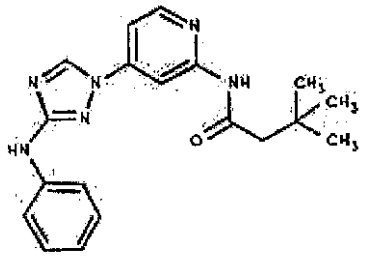
I-99

【０２０９】

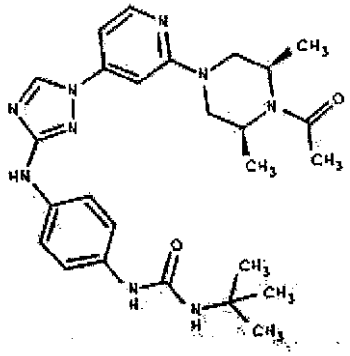
【化１１８－１４】



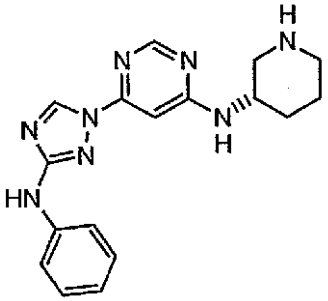
I-100



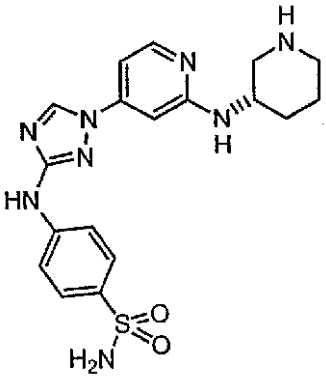
I-102



I-101



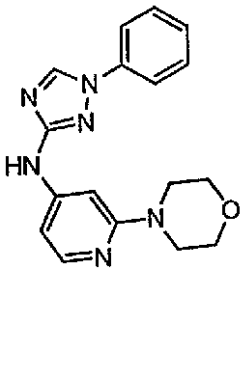
I-103



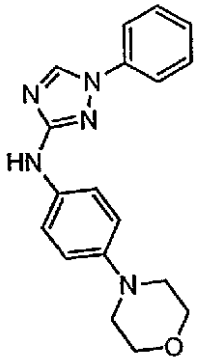
I-104

【０２１０】

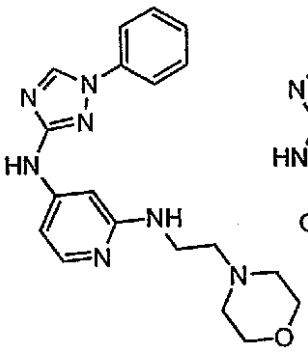
【化１１８－１５】



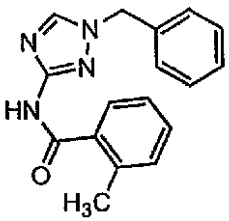
I-105



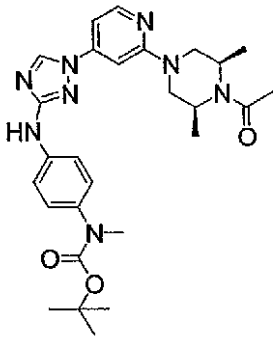
I-106



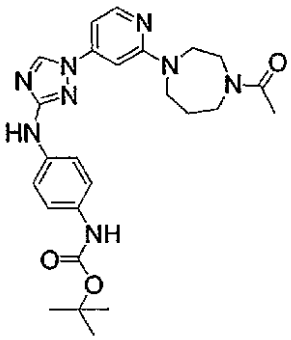
I-107



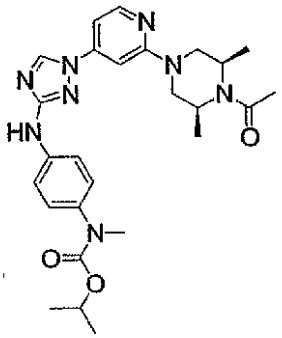
I-108



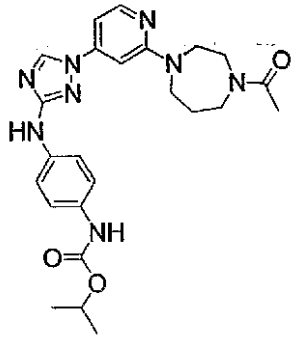
I-109



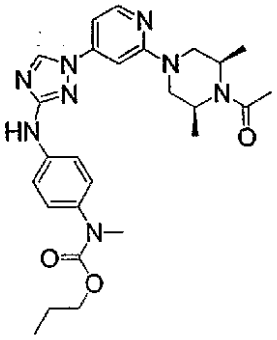
I-110



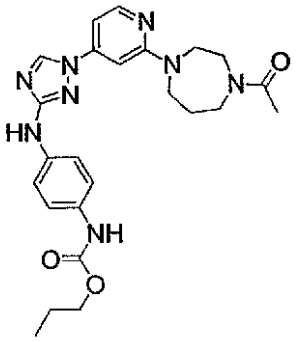
I-111



I-112



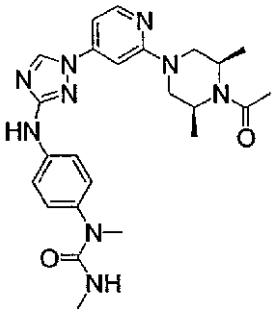
I-113



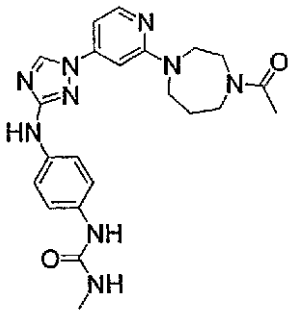
I-114

【０２１１】

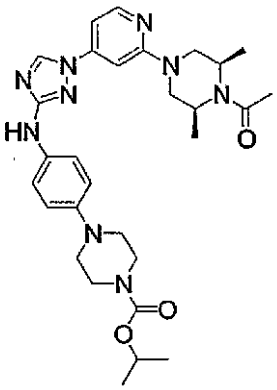
【化１１８－１６】



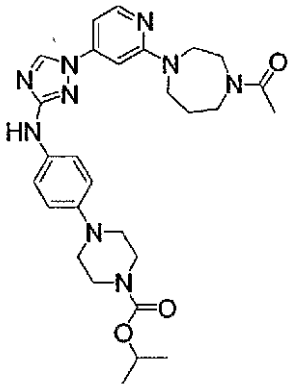
I-115



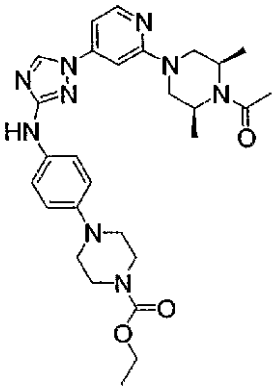
I-116



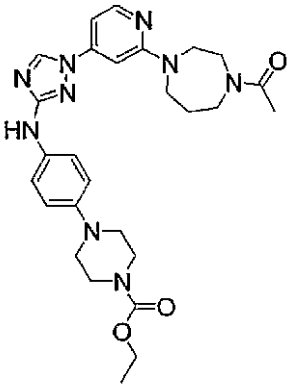
I-117



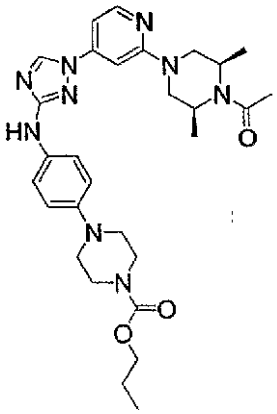
I-118



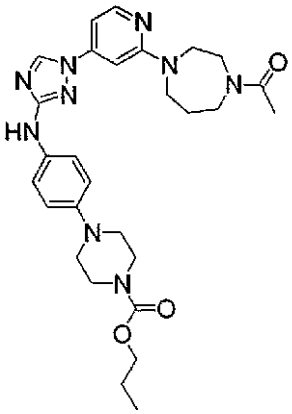
I-119



I-120



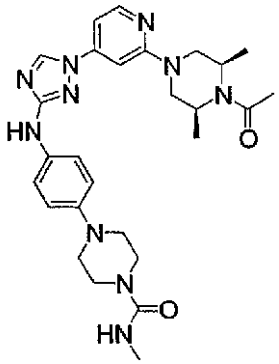
I-121



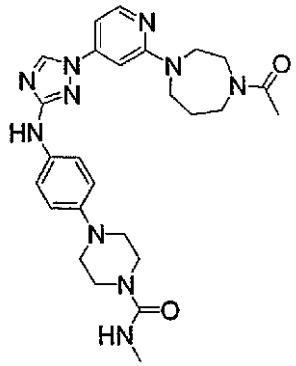
I-122

【０２１２】

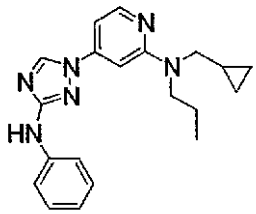
【化１１８－１７】



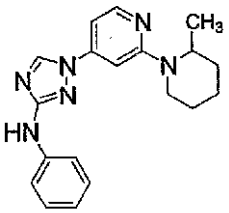
I-123



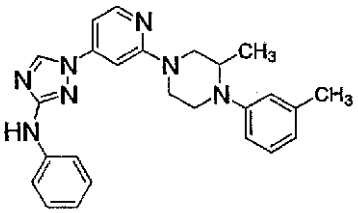
I-124



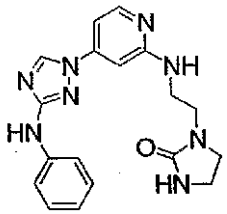
I-125



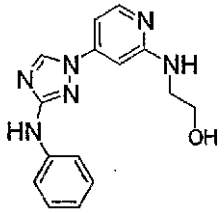
I-126



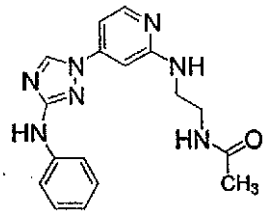
I-127



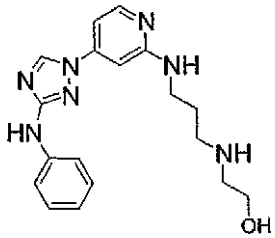
I-128



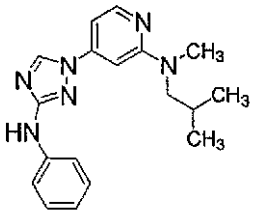
I-129



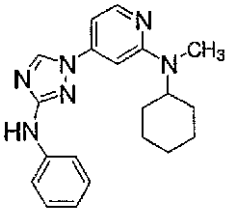
I-130



I-131



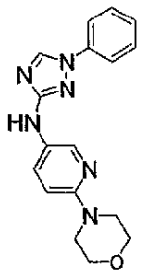
I-132



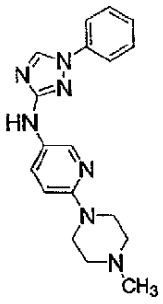
I-133

【０２１３】

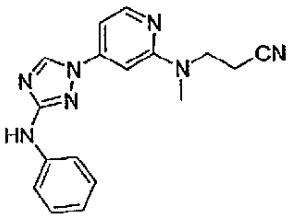
【化１１８－１８】



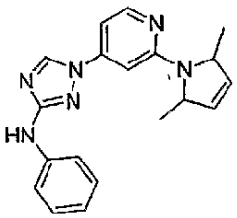
I-134



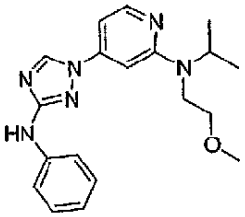
I-135



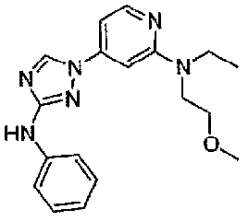
I-136



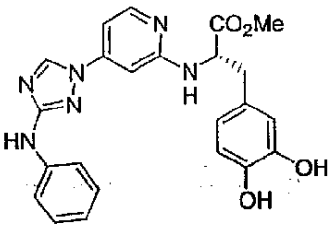
I-137



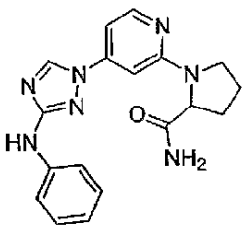
I-138



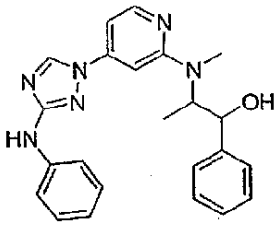
I-139



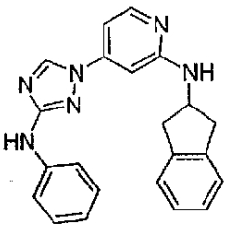
I-140



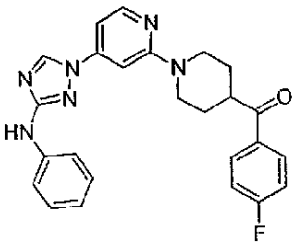
I-141



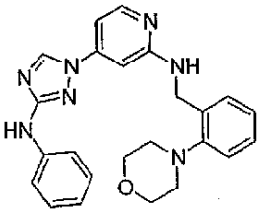
I-142



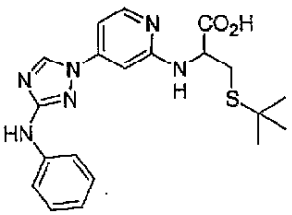
I-143



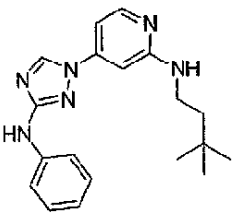
I-144



I-145



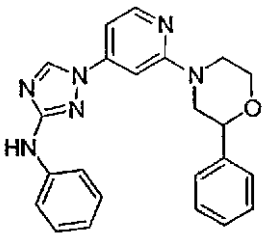
I-146



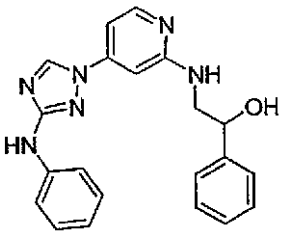
I-147

【０２１４】

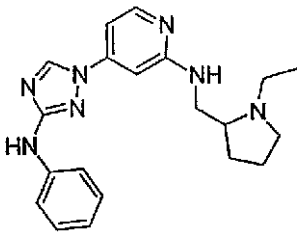
【化１１８－１９】



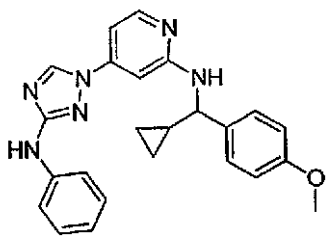
I-148



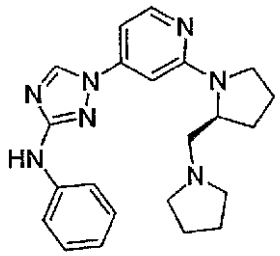
I-149



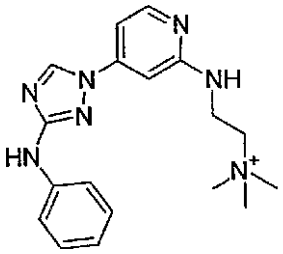
I-150



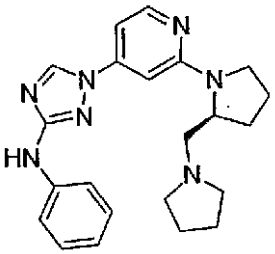
I-151



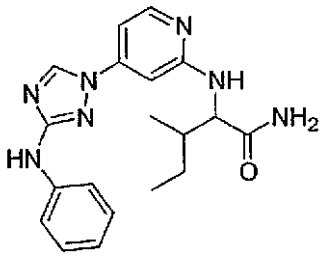
I-152



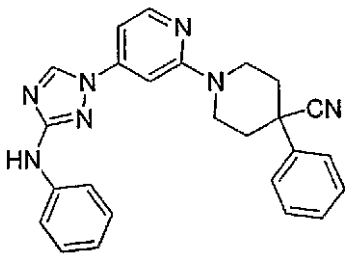
I-153



I-154



I-155



I-156.

。

【０２１５】

（４．一般合成方法）

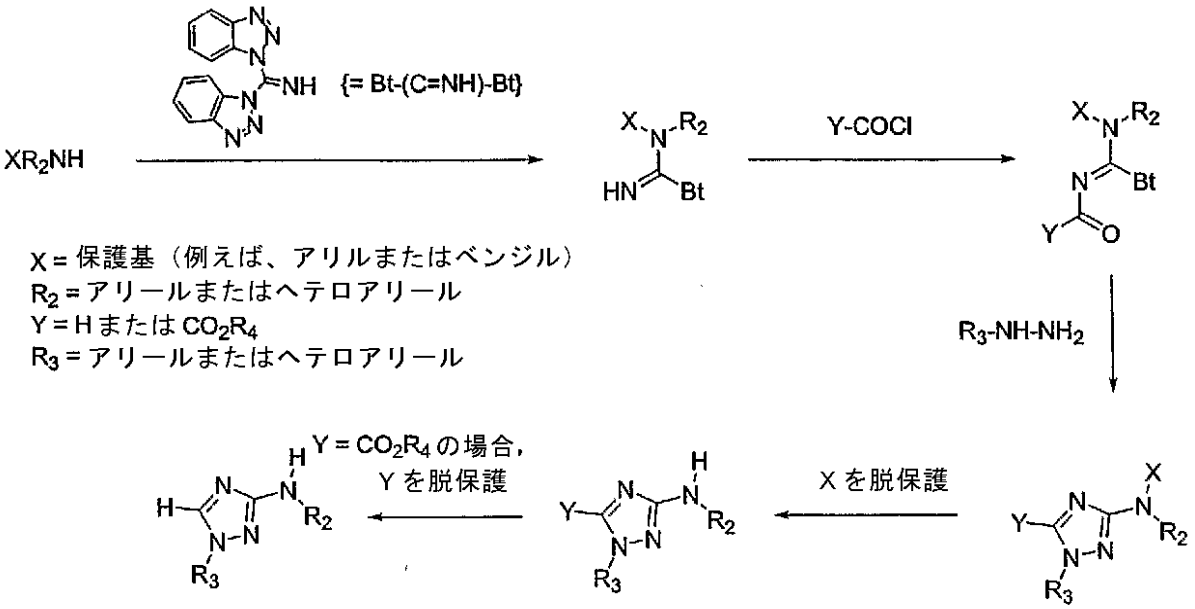
本発明の化合物は、一般に、当業者に公知の方法により、以下の一般スキームおよび次の調製実施例で説明した方法により、調製され得る。本発明の化合物を調製する方法は、スキームおよび実施例で記述したとおりである。これらのスキームでは、変数は、本明細書中の化合物（例えば、式Ｉ）で定義したとおりであるか、またはこれらの化合物を参照して容易に認識される。

【０２１６】

スキーム１：

【０２１７】

【化１１９】



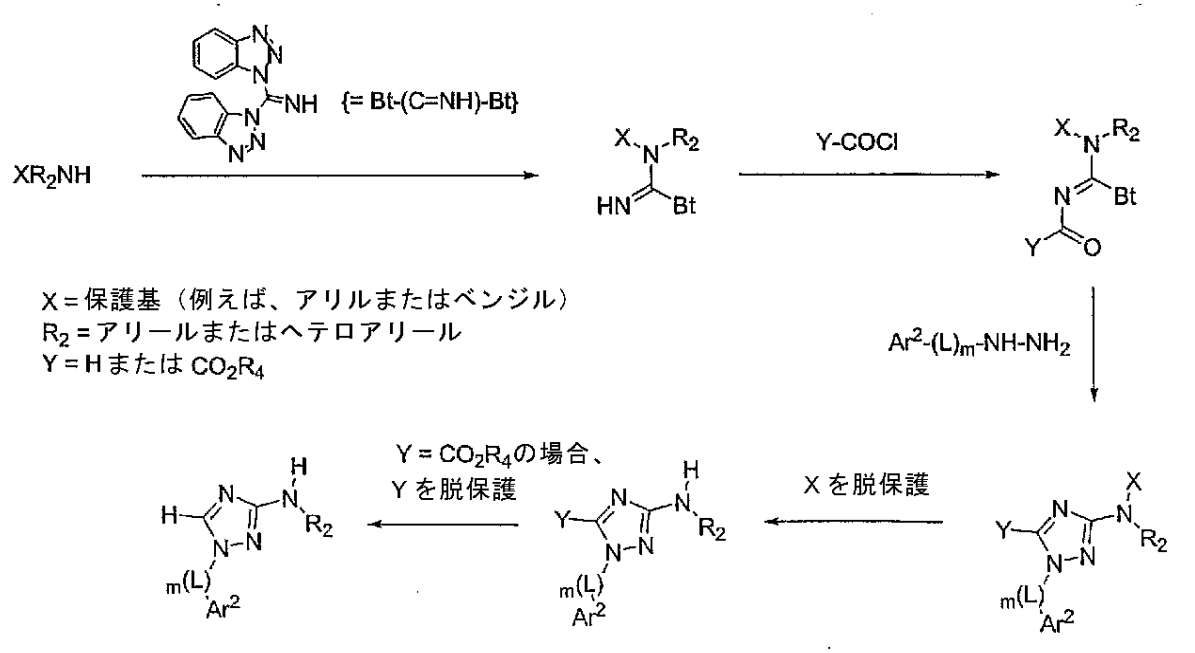
以下のスキーム２は、Ｒ^{3}が－（Ｌ）$_{m}$Ａｒ^{2}である特定の代表的な化合物の合成を描写している。

【０２１８】

スキーム２：

【０２１９】

【化１２０】

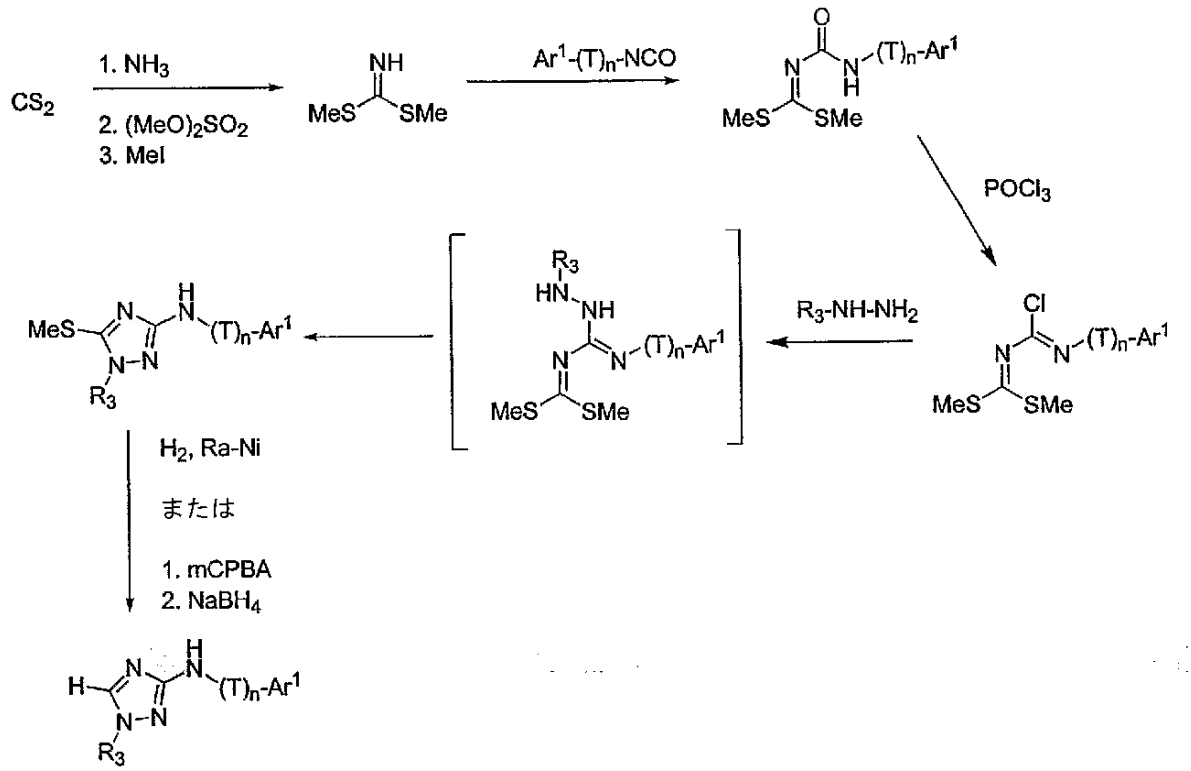


以下のスキーム３および４は、Ｒ^{2}が－（Ｔ）$_{n}$Ａｒ^{1}である特定の代表的な化合物の合成を描写している。

スキーム３：

【０２２０】

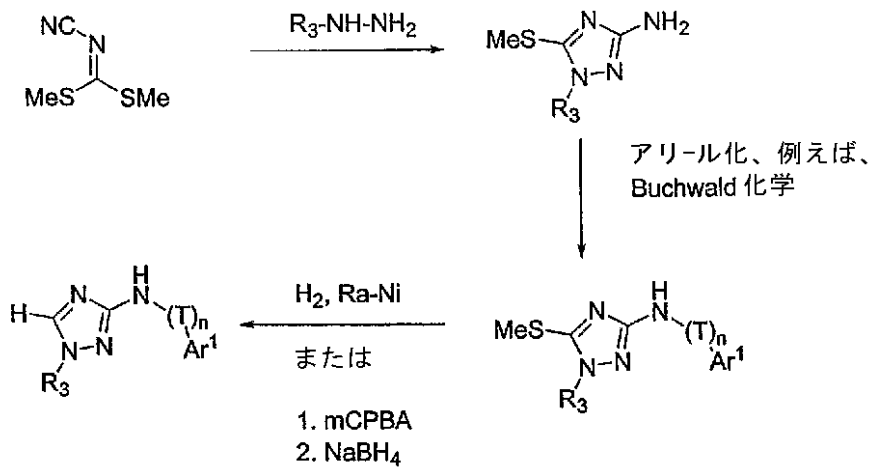
【化１２１】



スキーム４：

【０２２１】

【化１２２】

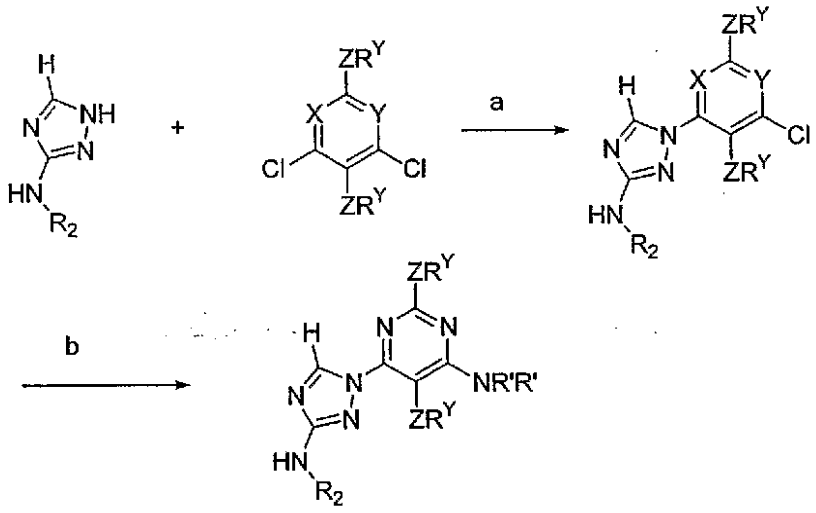


スキーム５は、Ｒ^{3}が－（Ｌ）$_{m}$Ａｒ^{2}である特定の代表的な化合物の合成を描写している。

【０２２２】

【化１２３】

スキーム５：



条件： a) DIEA, CH_3CN, 還流、一晩；ｂ）マイクロ波、６分間， NMP, 200 °C.

スキーム５は、R^3が、－（Ｌ）$_m$Ａｒ^{2}であり、そしてＸおよびＹの１個が、Ｎである；ＸおよびＹの両方が、Ｎである；またはＸおよびＹの両方が、ＣＨ、または以下を含めた基で置換した炭素原子である化合物の合成せを描写している：例えば、カルボン酸エステル、アミド、カーバメート、尿素またはニトリル。このスキームの経路はまた、R^2が本明細書中の実施形態のいずれかで定義したとおりである化合物を調製するのに使用され得る。R^2が－（Ｔ）$_n$Ａｒ^{1}であるとき、Ａｒ^{1}は、種々の基（例えば、５個までの基で置換したフェニル、または必要に応じて置換した５員または６員のヘテロ芳香環を含めて）であり得る。ZR^Yは、本明細書中で定義した任意の基または置換基（例えば、水素、カルボン酸エステル、アミド、酸、カーバメート、尿素またはニトリル）であり得る。各Ｒ’は、式（Ｉ）の任意のアミン基を描写することが意図され、これには、例えば、非環式または環式アルキル基が挙げられ、ここで、これらのＲ’基は、環を形成する。これらのＲ’基は、必要に応じて、例えば、カルボン酸エステル、アミド、カーバメート、尿素またはニトリルで置換されている。各Ｒ’はまた、必要に応じて置換した芳香族、複素環またはヘテロ芳香族基であり得る。

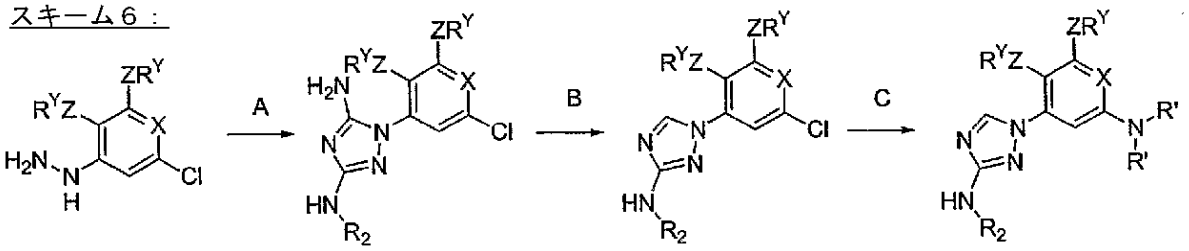
【０２２３】

スキーム５では、特定の条件が描写されているものの、当業者は、描写した条件を変えることができること、または同じ変換を実行するのに他の条件が使用され得ることを理解する。

【０２２４】

【化１２４】

スキーム６：



条件：Ａ）Ｎ－シアノ , N-R^2-ﾌｪﾆﾙｲｿ尿素 , 220 °C, μW; B) NO+BF4-, THF; C) R'R'NH, NMP, 250 °C, μW または R'R'NH, $Pd_2(dba)_3$, dppp, KOtBu, トルエン

スキーム６は、式（Ｉ）の化合物の合成を描写しており、ここで、R^3は、－（Ｌ）$_m$Ａｒ^{2}であり、ここで、Ａｒ^{2}は、必要に応じて、ヘテロ原子を含有する。この経路は、Ａｒ^{2}が６員の非ピリミジン環である化合物の合成に、特に有用である。このような化合物では、Ｘは、窒素原子または炭素原子であり、ここで、その炭素は、必要に応じて、例

えば、CO_2R（酸またはエステル形状）、ＣＮ、アルキルまたは$CONR_2$で置換されている。このAr^2は、必要に応じて、５員または６員の炭素または複素飽和、不飽和または芳香環（ここで、各環は、必要に応じて、置換されている）に縮合される。このような化合物には、R_1およびR_2が環を形成するものがある。あるいは、R_1およびR_2は、別個に、CO_2R（酸またはエステル形状）、ＣＮ、アルキル、アルコキシまたはハロ（特に、ＣｌまたはＦ）のような置換基である。R_2が種々の基である式（Ｉ）の化合物はまた、この経路により調製され得る（－（Ｔ）$_n$$Ar^1$は、$R_3$として、ここで描写されている）。例えば、Ａｒ１が芳香族（これは、例えば、必要に応じて、３個までの基で置換されている）またはヘテロ芳香環（これは、例えば、必要に応じて、２個までの置換基で置換されている）である式（Ｉ）の化合物は、この経路により、調製できる。描写された化学反応は、Ar^1環上の置換基を有する化合物と併用できる。例えば、芳香環は、必要に応じて、３個までの基で置換され得、そしてヘテロ芳香環は、必要に応じて、２個までの基で置換され得る。

【０２２５】

全てのこのような化合物が調製できる。スキーム６では、特定の条件が描写されているものの、当業者は、描写した条件を変えることができること、または同じ変換を実行するのに他の条件が使用され得ることを理解する。

【０２２６】

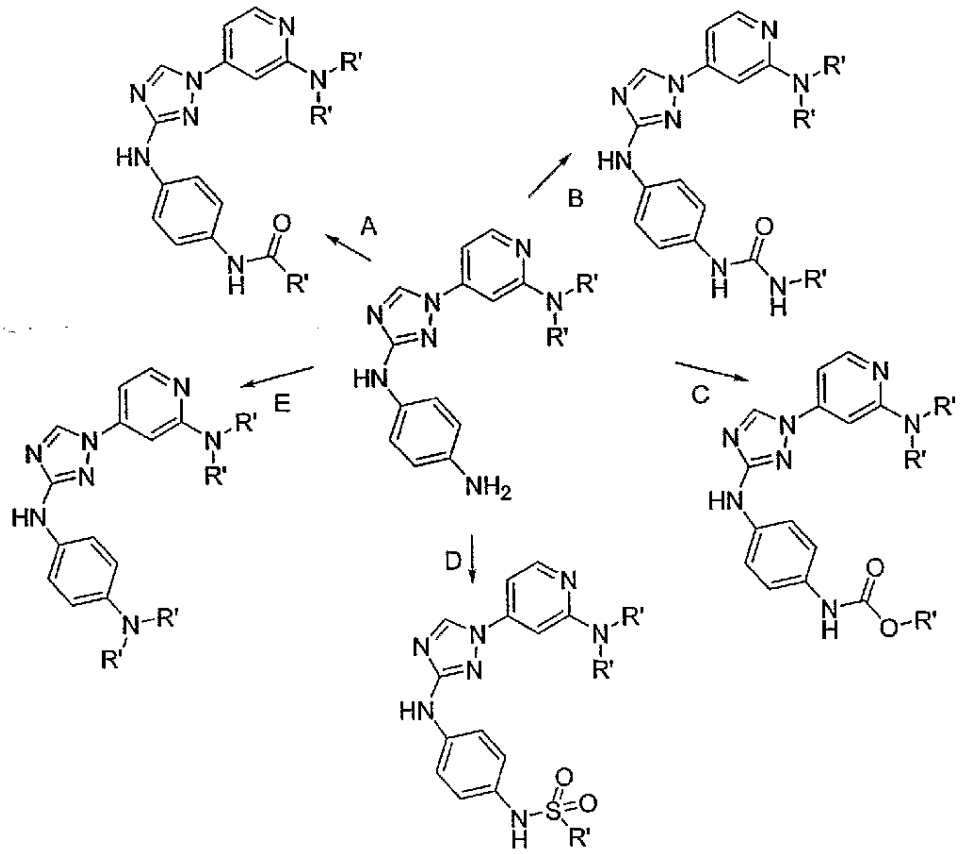
例えば、この環化はまた、熱的に（すなわち、外側でのマイクロ波加熱；例えば、ＷＯ２００４／０４６１２０を参照のこと）で、行うことができる。このような変性は、当業者に周知である。脱アミノ化工程Ｂは、そのアニリン環上の置換基に感受性であり得る。例えば、アミノ置換化合物には、代替経路が必要であり得る。例えば、アミン置換化合物が望ましい場合、アミンに代えてエステルが、この合成の最後まで残り得る。後の段階のクルチウス反応により、アミン置換化合物が得られる。そのピリジン環上の置換には、バックウォルド条件が使用され得る。

【０２２７】

スキーム７は、Ar^1およびAr^2が置換された特定の代表的な化合物の合成を描写している。

【０２２８】

【化１２５】



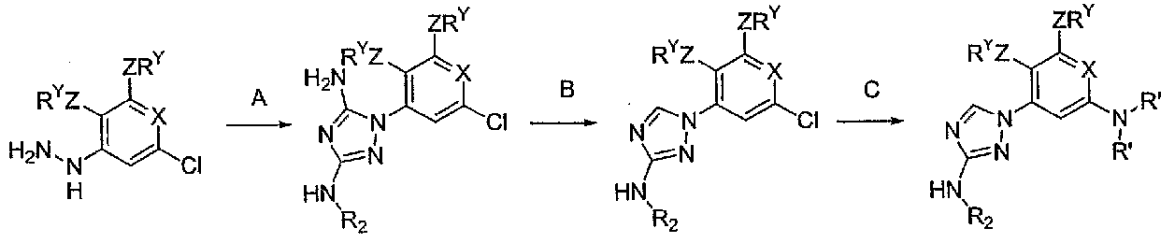
一般的な条件：溶媒、塩基、適当なカップリング剤、例えば A. DMF, DIEA, RCOCl; B. DMF, IEA, ｲｿｼｱﾈｰﾄ ; C. DMF, DIEA, ｸﾛﾛﾎﾙﾒｰﾄ D. DMF, DIEA, lSO2R; E. iPrOH, ハロゲン化アルキル、加熱

スキーム７は、Ａｒ[1]がアミン誘導体で置換された（特に、Ｒ[2]は、（Ｔ）[n]Ａｒ[1]であり、そしてＡｒ[1]は、アミン誘導体で置換されている場合）本発明の化合物への経路を描写している。スキーム７では、そのアミン基は、標準的なカップリング条件下にて反応されて、アミン誘導体が得られる。描写した合成は、また、他のアミン誘導体を得るために改良できることが理解できるはずである。さらに、描写したもの以外のカップリング条件は、使用できる。このような方法は、当業者に周知である（例えば、Ｇｒｅｅｎｅ ｏｒ Ｇｒｅｅｎｅ ＆ Ｗｕｔｚ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ；ＷＯ ０１／８１３３０を参照のこと）。これらの条件は、典型的には、残りの置換基（例えば、－ＮＲ[1]Ｒ[2]）と適合性である（すなわち、非反応性である）べきであることが理解できるはずである。

【０２２９】

【化１２６】

スキーム８：トリアゾール脱アミノ化経路



条件：Ａ）Ｎ－シアノ　，N-R2-フェニルイソ尿素　，220 °C, μW; B) NO+BF4-, THF; C) 方法　i: R'R'NH, NMP, 250 °C, μW;または方法 ii: R'R'NH, Pd2(dba)3, SIPr-HCl, NaOtBu, ジオキサン、または方法iii: R'R'NH, ニート、120-140 °C（熱的）,または方法 iv: R'R'NH, nBuOH, BMIM-OTf（イオノック(ionoc)液）, 200-230 °C, μWまたは方法 v: R'R'NH, nBuOH, 120-140 °C（熱的）.

Ｘは、本明細書中の化合物で例示したとおりであり、そして必要に応じて、ＺＲ^{Y}で置換されている（例えば、Ｘは、Ｎ、ＣＨ、ＣＣＯ$_2$Ｒ、ＣＣＮ、ＣＲ’、ＣＣＯＮ（Ｒ’）$_2$である）。

【０２３０】

各ＺＲ^{Y}は、（Ｘ含有環の原子と一緒になって）、５員または６員の炭素環または複素環（芳香族、不飽和または飽和を含めて）を形成できる。あるいは、各ＺＲ^{Y}は、本明細書中で定義したとおりである（例えば、ＣＯ$_2$Ｈ、ＣＮ、ＣＯ$_2$Ｒ’、ＯＲ’、Ｃｌ、ＦまたはＲ’）。

【０２３１】

Ｒ^{2}は、本明細書中で定義したとおりであり、例えば、芳香環（これは、特定の実施形態では、３回まで置換されている）、または５員または６員のヘテロ芳香環（これは、特定の実施形態では、２回まで置換されている）である。

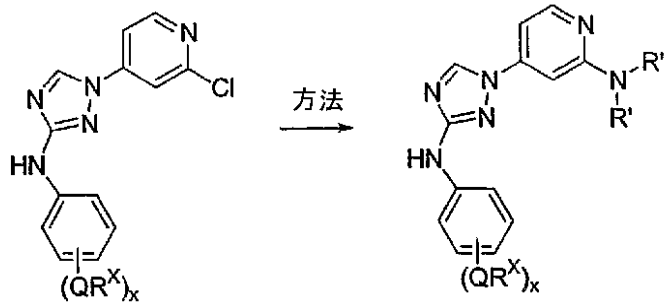
【０２３２】

各Ｒ’は、本明細書中で定義したとおりである。

（スキーム９：クロロピリジンのアミノ化）

【０２３３】

【化１２７】



。

【０２３４】

本発明の特定の化合物は、ピリジルクロライドのアミノ化により、調製できる。このピリジルクロライドのアミノ化は、種々の方法により、達成できる。このような方法の例には、以下が挙げられる：方法ｉ：Ｒ’Ｒ’ＮＨ、ＮＭＰ、２５０℃、μＷ；または方法ｉｉ：Ｒ’Ｒ’ＮＨ、Ｐｄ２（ｄｂａ）３、ＳＩＰｒ－ＨＣｌ、ＮａＯｔＢｕ、ジオキサン、または方法ｉｉｉ：Ｒ’Ｒ’ＮＨ、ニート、１２０～１４０℃（熱的）、または方法ｉｖ：Ｒ’Ｒ’ＮＨ、ｎＢｕＯＨ、ＢＭＩＭ－ＯＴｆ（イオノック（ｉｏｎｏｃ）液）、２００～２３０℃、μＷ、または方法ｖ：Ｒ’Ｒ’ＮＨ、ｎＢｕＯＨ、１２０～１４０℃（

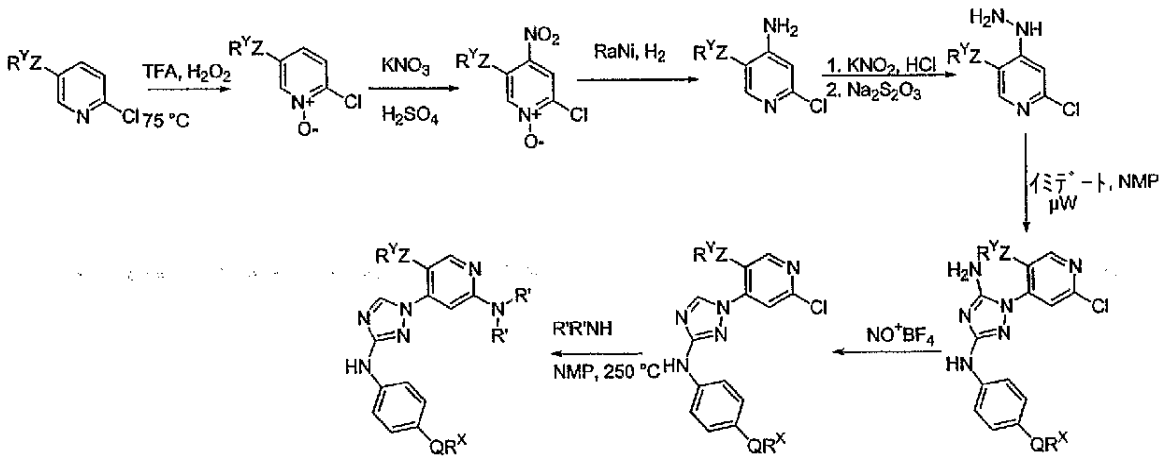
熱的）。

【０２３５】

（スキーム１０：本発明の特定の代表的な化合物への代替経路）

【０２３６】

【化１２８】



上でおよび本明細書中では、特定の代表的な実施形態が描写され記述されているものの、本発明の化合物は、当業者に一般に利用可能な方法により、適当な出発物質を使用して、上で一般に記述した方法に従って、調製できる。

【０２３７】

（５．使用、処方物および投与）

（薬学的に受容可能な組成物）

上で議論されるように、本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターである化合物を提供し、従って、本化合物は、アレルギー障害、増殖障害、自己免疫疾患、臓器移植に付随した病気、炎症障害、免疫媒介障害、ウイルス性疾患、または破壊性骨障害（例えば、骨吸収障害）を含むがこれらに限定されない疾患、障害および病気を治療するのに有用である。従って、本発明の別の局面において、薬学的に受容可能な組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書中に記載されるとおりの化合物のいずれかを含み、そして必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む。特定の実施形態において、これらの組成物は、１つ以上のさらなる治療剤を必要に応じてさらに含む。

【０２３８】

本発明の特定の化合物は、処置のために遊離形態で存在するか、あるいは適切な場合には、その薬学的に受容可能な誘導体として存在し得る。本発明に従って、薬学的に受容可能な誘導体としては、薬学的に受容可能な塩、エステル、このようなエステルの塩、あるいは本明細書中で他のように記載されるとおりの化合物、またはその代謝物、もしくは残渣を必要とする患者への投与の際に直接的かもしくは間接的に提供可能である任意の他の付加物または誘導体が挙げられるがこれらに限定されない。

【０２３９】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、信頼できる医療判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などを伴わずに、ヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適切であり、そして妥当な利益／危険性の比で釣り合っている塩をいう。「薬学的に受容可能な塩」は、本発明の化合物の任意の非毒性の塩またはエステルの塩であって、レシピエントへの投与の際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝物もしくは残渣を、直接的かもしくは間接的のどちらかで提供可能である塩を意味する。本明細書中で使用される場合、「阻害的に活性な代謝物またはその残渣」は、プロテインキナーゼ（特に、ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、

ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ　ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２キナーゼ）のインヒビターでもある代謝物またはその残渣を意味する。

【０２４０】

薬学的に受容可能な塩は、当該分野において周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９において、薬学的に受容可能な塩を詳細に記載し、これは、本明細書中で参考として援用される。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機酸から誘導される塩および有機酸から誘導される塩ならびに無機塩基から誘導される塩および有機塩基から誘導される塩を含む。薬学的に受容可能な、非毒性の酸添加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸）、または有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸）で形成されるアミノ基の塩であるか、あるいは当該分野で使用される他の方法（例えば、イオン交換）を使用することにより形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、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、ジグルコネート、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプト酸塩、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、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリル酸塩、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、パモエート（ｐａｍｏａｔｅ）、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、ピバレート、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、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基より誘導された塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびN^{+}（$C_{1\sim4}$アルキル）$_4$塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性生成物もしくは油溶性生成物または水分散性生成物もしくは油分散性生成物が、このような四級化により得られ得る。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、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挙げられる。さらなる薬学的に受容可能な塩としては、適切である場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン（例えば、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、スルホン酸低級アルキル、およびスルホン酸アリール）を使用して形成されるアミンカチオンが挙げられる。

【０２４１】

上記のように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルをさらに含み、このキャリア、アジュバント、またはビヒクルは、本明細書中で使用される場合、所望される特定の投薬形態に適するような、任意および全ての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散補助剤もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、濃化剤もしくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤などを含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，第１６版，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ，１９８０）により、薬学的に受容可能な組成物を処方するのに使用される種々のキャリア、およびその調製についての公知の技術が開示される。あらゆる従来のキャリア媒体が、本発明の化合物と適合可能である（例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じることによるか、あるいはそうでない場合は、上記薬学的に受容可能な組成物の任意の他の成分と有害な様式において相互作用することによる）の範囲を除いて、その使用は、本発明の範囲内にあると考慮される。薬学的に受容可能なキャリアとして作用し得る物質のいくつかの例としては、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、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸）、グリ

シン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素ニナトリウム、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、ポリアクリルレート、蝋、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロック重合体、羊毛脂、糖類（例えば、ラクトース、グルコース、およびスクロース）；デンプン（例えば、トウモロコシデンプン、およびジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、および酢酸セルロース）；粉末状トラガント；麦芽；ゼラチン；滑石；賦形剤（例えば、ココアバター、および坐剤蝋）；油状物（例えば、ピーナッツ油、綿実油）；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油；大豆油）；グリコール；（例えば、プロピレングリコール；ポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチル）；寒天；緩衝剤（例えば、マグネシウムヒドロキシド、アルミニウムヒドロキシド）；アルギン酸；ピロゲンを含まない水；等張性塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、および他の非毒性の適合可能な潤滑剤（例えば、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）が挙げられるがこれらに限定されず、ならびに着色剤、遊離剤、被覆剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤、防腐剤、および酸化防止剤もまた、処方者の判断に従って、組成物中に存在し得る。

【０２４２】

（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）

さらに他の局面において、アレルギー障害、増殖障害、自己免疫疾患、臓器移植に付随した病気、炎症障害、免疫媒介障害、ウイルス性疾患、または破壊性骨障害（例えば、骨吸収障害）を治療するかその重篤度を軽減する方法が提供され、この方法は、有効量の化合物または化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、これらを必要とする被験体へ投与する工程を包含する。本発明の特定の実施形態において、化合物または薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、対象となる疾患、障害または病気を治療するかその重篤度を軽減するのに有効な量である。

【０２４３】

本発明の方法に従う化合物および組成物は、対象となる疾患、障害または病気を治療するかその重篤度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要な正確な量は、被験体の種、年齢および一般的な健康状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに依存して、被験体ごとに変わる。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にし投薬を均一にするために、単位剤形で処方される。本明細書中で使用する「単位剤形」との表現は、治療する患者に適当な物理的に別個の単位の薬剤を意味する。しかしながら、本発明の化合物および組成物の全毎日用法は、適切な医学的判断の範囲内で、担当医により決定されることが分かる。任意の特定の患者または生物体に特定の有効用量レベルは、種々の要因に依存しており、これらには、治療する障害およびその障害の重症度；使用する特定の化合物の活性；使用する特定の組成物；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および常食；使用する特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度；治療の持続時間；使用する特定の化合物と併用または同時使用する薬剤；および医学分野で周知の類似の要因が挙げられる。本明細書中で使用する「患者」との用語は、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

【０２４４】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、治療する感染の重症度に依存して、経口的、直腸的、非経口的、大槽内的、膣内的、腹腔内的、局所的（粉末、軟膏または小滴により）、舌下的、経口または鼻内スプレーとしてなどで、投与できる。ある実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、１日１回またはそれ以上で、１日あたり、被験体の体重１ｋｇあたり、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇで、経口的または非経口的に投与され得る。

【０２４５】

経口投与用の液状剤形には、薬学的に受容可能な乳濁液、微小乳濁液、溶液、懸濁液、

シロップおよびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。これらの活性化合物に加えて、これらの液状剤形は、当該技術分野で通例使用される不活性希釈剤（例えば、水および他の溶媒）、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチレングリコール、イソプロピレングリコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油））、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、およびそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤以外に、これらの経口組成物はまた、補助剤（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁液、甘味料、香料および調香剤）も含有できる。

【０２４６】

注射可能製剤（例えば、無菌注射可能水性または油性懸濁液）は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁液を使用して、公知技術に従って、処方され得る。この無菌注射可能製剤はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌注射可能溶液、懸濁液または乳濁液（例えば、１，３－ブタンジオール溶液）であり得る。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張性塩化ナトリウム溶液がある。それに加えて、無菌の不揮発性油は、通常、溶媒または懸濁媒体として、使用される。この目的のために、任意のブランドの不揮発性油が使用でき、これらには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる。それに加えて、注射可能物の調製では、脂肪酸（例えば、オレイン酸）が使用される。

【０２４７】

これらの注射可能処方は、例えば、細菌保持フィルターで濾過することにより、または使用前に滅菌水または他の無菌注射可能媒体に溶解または分散できる無菌固形組成物の形状で可溶化剤を取り込むことにより、滅菌できる。

【０２４８】

本発明の化合物の効果を延ばすために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からのその化合物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶性物質または非晶質物質の液状懸濁液の使用を伴い得る。次いで、この化合物の吸収速度は、その溶解度に依存し、これは、順に、結晶の大きさおよび結晶形状に依存し得る。あるいは、非経口投与した化合物形状の遅延吸収は、その化合物をオイルビヒクルに溶解または懸濁することを伴う。注射可能デポー形状は、その化合物のマイクロカプセル化マトリックスを生物分解性重合体（例えば、ポリラクチド－ポリグリコチド）で形成することにより、行われる。化合物と重合体との比および使用する重合体の性質に依存して、化合物放出速度が制御できる。他の生体分解性重合体の例には、（ポリ（オルトエステル））およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射可能処方もまた、その化合物をリポソームまたは微小乳濁液（これらは、体組織と相溶性である）に取り込むことにより、調製される。

【０２４９】

直腸投与または膣内投与用の組成物には、好ましくは、座剤があり、これらは、本発明の化合物を適当な非刺激性賦形剤または担体（例えば、ココアバター。ポリエチレングリコールまたは座剤ワックス（これらは、室温で固形であるが、対応で液状となり、従って、直腸または膣腔で溶解して、活性化合物を放出する））と混合することにより、調製できる。

【０２５０】

経口投与用の固形剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および顆粒が挙げられる。このような剤形では、その活性化合物は、少なくとも１種の不活性で薬学的に受容可能な賦形剤または担体（例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム）および／またはａ）充填剤または増量剤（例えば、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）、ｂ）結合剤（例えば、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）、ｃ）湿潤剤（例えば、グリセロール）、ｄ）崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデ

ンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム）、ｅ）溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、ｆ）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、ｇ）加湿剤（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）、ｈ）吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイト、粘土）、およびｉ）潤滑剤（例えば、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、固形ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物）と混合される。

【０２５１】

類似の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填剤として、使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固形剤形は、被覆および殻（例えば、腸溶性被覆および医薬処方技術で周知の他の被覆）と共に調製できる。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、また、優先的には、腸管の一部にて、必要に応じて、遅延様式で、その活性成分のみを放出する組成であり得る。使用できる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。類似の種類の固形組成物もまた、ラクトースまたは乳糖だけでなく高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質ゼラチンカプセルの充填剤として、使用され得る。

【０２５２】

これらの活性化合物はまた、上で述べたような１種またはそれ以上の賦形剤とのマイクロカプセル化形状であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒の固形剤形は、被覆および殻（例えば、腸溶性被覆および医薬処方技術で周知の他の被覆）と共に調製できる。このような固形剤形では、その活性化合物は、少なくとも１種の不活性希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン）と混合され得る。このような剤形はまた、通常の方法と同様に、不活性希釈剤以外の追加物質（例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤（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））を含有し得る。カプセル、錠剤および丸薬の場合、それらの剤形はまた、緩衝剤を含有し得る。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含有し得、また、優先的には、腸管の一部にて、必要に応じて、遅延様式で、その活性成分のみを放出する組成であり得る。使用できる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【０２５３】

本発明の化合物を局所投与または経皮投与する剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤またはパッチが挙げられる。その活性成分は、必要に応じて、無菌条件下にて、薬学的に受容可能な担体および任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科処方、点耳液および点眼液もまた、本発明の範囲内であると見なされる。さらに、本発明は、経皮パッチの使用を考慮しており、これらは、ある化合物を体内に制御した送達するという追加の利点がある。このような剤形は、その化合物を適当な媒体に溶解または分散することにより、製造できる。この化合物が皮膚を横切る流動を高めるために、吸収向上剤もまた使用できる。その速度は、速度制御膜を提供することにより、またはその化合物を重合体マトリックスまたはゲルに分散させることにより、いずれかにより、制御できる。

【０２５４】

上で一般的に記載されるように、本発明の化合物は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用である。１実施形態では、本発明の化合物および組成物は、ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２キナーゼの１つ以上のインヒビターである。好ましい特定の実施形態では、これらの化合物は、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ｃ－ＫＩＴ、ＣＤＫ－２、ＫＤＲ、ＰＤＫ－１またはＡＵＲ－２プロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。さらに好ましい特定の実施形態では、これらの化合物は、ＪＡＫまたはＰＤＫ－１プロテインキナーゼプロテインキナーゼのインヒビターとして有効である。従って、任意の特定の理論によって束縛されることを望まないが、化合物およ

び組成物は、疾患、病気または障害を治療するかまたはその重篤度を減少させるために特に有用であり、ここで、プロテインキナーゼ（ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２キナーゼを含めて）の１つ以上の活性化が、この疾患、病気または障害に関係している。ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２キナーゼの活性化が特定の疾患、病気または障害に関係する場合、この疾患、病気または障害は、「ＰＤＫ－１媒介疾患、ＦＭＳ媒介疾患、ｃ－ＫＩＴ媒介疾患、ＧＳＫ－３媒介疾患、ＣＤＫ－２媒介疾患、ＳＲＣ媒介疾患、ＪＡＫ－１媒介疾患、ＪＡＫ－２媒介疾患、ＪＡＫ－３媒介疾患、ＴＹＫ－２媒介疾患、ＦＬＴ－３媒介疾患、ＫＤＲ媒介疾患、ＰＤＧＦＲ媒介疾患、ＲＯＣＫ媒介疾患またはＳＹＫ媒介疾患」または疾患症状と呼ばれ得る。従って、別の局面において、本発明は、プロテインキナーゼ（ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２キナーゼを含めて）の１つ以上の活性化が疾患状態に関連する疾患、病気または障害を処置するかまたはその重篤度を減少するための方法を提供する。

【０２５５】

プロテインキナーゼのインヒビター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、インビボまたは細胞株においてアッセイされ得る。インビトロアッセイとしては、活性化されたＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２のリン酸化活性またはＡＴＰａｓｅ活性のどちらかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。インビトロアッセイの代替物は、このプロテインキナーゼに結合するためのインヒビターの能力を、定量化する。インヒビターの結合は、結合する前にインヒビターを放射標識すること、インヒビター／酵素複合体を単離すること、および結合した放射標識量を決定することによって、測定され得る。あるいは、新規インヒビターを、例えば、既知の放射性リガンドに結合されたＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２とともにインキュベートする競合実験を行うことによって、インヒビターの結合を決定し得る。

【０２５６】

本明細書中で使用する「測定可能に阻害する」との用語は、組成物およびキナーゼを含有する試料と組成物なしでそのキナーゼを含有する等価試料との間のキナーゼの活性の測定可能な変化を意味する。

【０２５７】

本明細書中で使用する「ＦＬＴ－３媒介疾患」との用語は、ＦＬＴ－３ファミリーキナーゼが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。このような病気には、造血障害、特に、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性－前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）および急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５８】

本明細書中で使用する「ＦＭＳ媒介疾患」との用語は、ＦＭＳファミリーキナーゼが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。このような病気には、癌（これには、卵巣癌、子宮内膜癌および乳癌が挙げられるが、これらに限定されない）、炎症障害および高血圧症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５９】

本明細書中で使用する「ｃ－ＫＩＴ媒介疾患」との用語は、ｃ－ＫＩＴファミリーキナ

ーゼが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。このような病気には、ＡＭＬ、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、肥満細胞症、未分化大細胞リンパ腫、ＡＬＬ、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、Ｔ細胞リンパ腫、アデノイドシスティック（ｃｙｔｓｉｃ）癌腫、血管肉腫、子宮内膜癌、小細胞肺癌、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、甲状腺癌腫、悪性黒色腫および大腸癌腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６０】

本明細書中で使用する「ＣＤＫ－２媒介疾患」または「ＣＤＫ－２媒介病」との用語は、ＣＤＫ－２が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。「ＣＤＫ－２媒介疾患」または「ＣＤＫ－２媒介病」との用語は、また、ＣＤＫ－２インヒビターで治療することにより軽減される疾患または病気を意味する。このような病気には、癌、アルツハイマー病、再狭窄、血管形成、糸球体腎炎、サイトメガロウイルス、ＨＩＶ、疱疹、乾癬、アテローム性動脈硬化症、脱毛症、および自己免疫疾患（例えば、関節リウマチ）が挙げられるが、これらに限定されない。Ｆｉｓｃｈｅｒ，Ｐ．Ｍ．ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ｄ．Ｐ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０００，７，１２１３－１２４５；Ｍａｎｉ，Ｓ．，Ｗａｎｇ，Ｃ．，Ｗｕ，Ｋ．，Ｆｒａｎｃｉｓ，Ｒ．およびＰｅｓｔｅｌｌ，Ｒ．Ｅｘｐ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．Ｄｒｕｇｓ ２０００，９，１８４９；Ｆｒｙ，Ｄ．Ｗ．ａｎｄ Ｇａｒｒｅｔｔ，Ｍ．Ｄ．Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｉｃ，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｅ & Ｍｅｔａｂｏｌｉｃ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇｓ ２０００，２，４０－５９を参照のこと。

【０２６１】

本明細書中で使用する「ＧＳＫ－３媒介疾患」との用語は、ＧＳＫ－３が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。このような病気には、自己免疫疾患、炎症疾患、代謝性、神経性および神経変性疾患、循環器病、アレルギー、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、エイズ関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（ＡＭＬ、ルーゲーリック病）、多発性硬化症（ＭＳ）、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流／虚血、卒中および脱毛症が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６２】

本明細書中で使用する「ＪＡＫ媒介疾患」との用語は、ＪＡＫファミリーキナーゼ（特に、ＪＡＫ－３）が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。このような病気には、免疫応答（例えば、アレルギー性またはＩ型過感受性反応、喘息）、自己免疫疾患（例えば、移植片拒絶、移植片対宿主病、関節リウマチ、筋萎縮性側索硬化症および多発性硬化症）、神経変性疾患（例えば、家族性筋萎縮性側索硬化症（ＦＡＬＳ））だけでなく、固形および血液悪性腫瘍（例えば、例えば、白血病およびリンパ腫）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６３】

本明細書中で使用する「ＰＤＫ１媒介病」または「疾患」との用語は、ＰＤＫ１が役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。「ＰＤＫ１媒介病」または「疾患」との用語は、また、ＰＤＫ１インヒビターで治療することにより軽減される疾患または病気を意味する。ＰＤＫ１媒介疾患または病気には、増殖障害および癌が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、該癌は、膵臓癌、前立腺癌または卵巣癌から選択される。

【０２６４】

本明細書中で使用する「ＳＲＣ媒介疾患」または「ＳＲＣ媒介病」との用語は、ＳＲＣが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。「ＳＲＣ媒介疾患」または「ＳＲＣ媒介病」との用語は、また、ＳＲＣインヒビターで治療することにより軽減される疾患または病気を意味する。このような病気には、高カルシウム血症、骨粗鬆症、骨関節炎、骨転移の対症療法、およびパジェット病が挙げられるが、これらに限定されない。ＳＲＣプロテインキナーゼ、および種々の疾患でのその関与は、記載さ

れている［Ｓｏｒｉａｎｏ，Ｃｅｌｌ，１９９２，６９，５５１；Ｓｏｒｉａｎｏら、Ｃｅｌｌ １９９１，６４，６９３；Ｔａｋａｙａｎａｇｉ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１９９９，１０４，１３７；Ｂｏｓｃｈｅｌｌｉ，Ｄｒｕｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｆｕｔｕｒｅ ２０００，２５（７），７１７；Ｔａｌａｍｏｎｔｉ，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１９９３，９１，５３；Ｌｕｔｚ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．１９９８，２４３，５０３；Ｒｏｓｅｎ，Ｊ Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．，１９８６，２６１，１３７５４；Ｂｏｌｅｎ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １９８７，８４，２２５１；Ｍａｓａｋｉ，Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ １９９８，２７，１２５７；Ｂｉｓｃａｒｄｉ，Ａｄｖ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．１９９９，７６，６１；Ｌｙｎｃｈ，Ｌｅｕｋｅｍｉａ １９９３，７，１４１６；Ｗｉｅｎｅｒ，Ｃｌｉｎ．ＣａｎｃｅｒＲｅｓ．１９９９，５，２１６４；Ｓｔａｌｅｙ，Ｃｅｌｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｄｉｆｆ．，１９９７，８，２６９］。

【０２６５】

本明細書中で使用する「ＳＹＫ媒介疾患」または「ＳＹＫ媒介病」との用語は、ＳＹＫプロテインキナーゼが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。このような病気には、アレルギー障害（特に、喘息）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６６】

本明細書中で使用する「ＡＵＲ媒介疾患」または「ＡＵＲ媒介病」との用語は、ＡＵＲプロテインキナーゼが役割を果たすことが公知である任意の疾患または他の有害な病気を意味する。このような病気には、アレルギー障害（特に、喘息）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６７】

ほかの実施形態において、本発明は、グリコーゲン合成を増強すること、および／またはグルコースの血中レベルを低下させることを必要とする患者において、グリコーゲン合成を増強させる方法、および／またはグルコースの血中レベルを低下させる方法に関し、この方法は、この患者に、式Ｉの化合物を含有する治療有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、糖尿病患者に特に有用である。

【０２６８】

なお別の実施形態において、本発明は、過剰にリン酸化されたＴａｕタンパク質の産生の阻害を必要とする患者において、過剰にリン酸化されたＴａｕタンパク質の産生を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式Ｉの化合物を含有する治療有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病を停止させるか、またはアルツハイマー病の進行を遅くする際に、特に有用である。

【０２６９】

なお別の実施形態において、本発明は、β－カテニンのリン酸化の阻害を必要とする患者において、β－カテニンのリン酸化を阻害する方法に関し、この方法は、この患者に、式Ｉの化合物を含有する治療有効量の組成物を投与する工程を包含する。この方法は、精神分裂病を処置する際に、特に有用である。

【０２７０】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物は、併用療法において使用され得ることもまた、理解される。すなわち、これらの化合物および薬学的に受容可能な組成物は、１つ以上のほかの所望の治療または医学的手順と同時にか、その前にか、またはそれに引き続いて、投与され得る。併用レジメンにおいて使用するための治療（治療剤または手順）の特定の組み合わせは、所望の治療剤および／または手順の適合性、ならびに達成されることが所望される治療効果を考慮する。使用される治療剤は、同じ障害について望ましい効果を達成し得ること（例えば、本発明の化合物は、尾暗示障害を処置するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）、またはこれらは、異なる効果（例えば、任意の有害な効果の制御）を達成し得ることもまた、理解される。本明細書中で使用される場合、特定の疾患または状態を処置または予防するために通常投与される、さらなる治療剤は

、「治療されるべき疾患または状態に適切」であるとして公知である。

【０２７１】

例えば、化学療法剤またはほかの抗増殖薬剤は、本発明の化合物と組み合わせられて、増殖性疾患および癌を処置し得る。公知の化学療法剤の例としては、例えば、本発明の新規抗癌剤と組み合わせて使用され得る、他の治療剤または抗癌剤が挙げられるが、これらに限定されず、外科手術、放射線療法（ほんのいくつかの例において、少し例を挙げれば、γ放射線、ニュートロンビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン療法、近接照射療法、および全身放射能同位体）、内分泌療法、生物学的応答調節因子（少し例を挙げれば、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（ＴＮＦ））、高温および低温療法、任意の有害な影響を軽減するための薬剤（例えば、制吐薬）、ならびに他の認可された化学療法薬物（アルキル化剤（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、イホスファミド）、代謝拮抗物質（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）、紡錘体インヒビター（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）、ポドフィロトキシン（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）、ならびにホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、およびメガストロール）、Ｇｌｅｅｖｅｃ^{TM}、アドリアマイシン、デキサメタゾン、ならびにシクロホスファミドが挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられる。更新された癌治療剤のより包括的な議論については、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｃｉ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｃｄｅｒ／ｃａｎｃｅｒ／ｄｒｕｇｌｉｓｔｆｒａｍｅ．ｈｔｍのＦＤＡにより認可された癌薬物のリスト、およびＴｈｅ　Ｍｅｒｃｋ　Ｍａｎｕａｌ，第１７版．１９９９を参照のこと。これらの全内容は、本明細書中に参考として援用される。

【０２７２】

本発明のインヒビターである薬剤のほかの例はまた、以下が挙げられるがこれらに限定されないものと組み合わせられ得る：アルツハイマー病の治療薬（例えば、Ａｒｉｃｅｐｔ（登録商標）およびＥｘｃｅｌｏｎ（登録商標））；パーキンソン病の治療薬（例えば、Ｌ－ＤＯＰＡ／カルビドパ、エンタカポン、ロピンロール、プロミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェンジルおよびアマンダジン）；多発性硬化症（ＭＳ）の治療薬（例えば、β－インターフェロン（例えば、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）；喘息の治療薬（例えば、アルブテロールおよびＳｉｎｇｕｌａｉｒ（登録商標））；精神分裂病の治療薬（例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエルおよびハロペリドール）；抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド、ＴＮＦ遮断薬、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）；免疫調節薬または免疫抑制薬（例えば、サイクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、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、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）；神経栄養因子（例えば、アセチルコリンエステラーゼインヒビター、ＭＡＯインヒビター、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャンネル遮断薬、リルゾールおよび抗パーキンソン病薬）；循環器病の治療薬（例えば、β－遮断薬、ＡＣＥインヒビター、利尿薬、硝酸塩、カルシウムチャンネル遮断薬およびスタチン）；肝臓病の治療薬（例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロンおよび抗ウイルス薬）；血液障害の治療薬（例えば、コルチコステロイド、抗白血病薬および成長因子）；ならびに免疫不全疾患の治療薬（γ－グロブリン）。

【０２７３】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、唯一の活性薬剤としてこの治療剤を含有する組成物において通常投与される量以下である。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療剤の量は、唯一の治療活性薬剤としてこの薬剤を含有する組成物中に通常

存在する量の、約５０％～１００％の範囲である。

【０２７４】

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物はまた、移植可能な医療デバイス（例えば、プロテーゼ、人工弁、脈管移植片、ステントおよびカテーテル）をコーティングするための組成物に組み込まれ得る。従って、本発明は、別の局面において、移植可能なデバイスをコーティングするための組成物を包含し、この組成物は、本明細書中の上記ならびにクラスおよびサブクラスで一般的に記載されたような本発明の化合物、およびこの移植可能なデバイスをコーティングするために適切なキャリアを含有する。なお別の局面において、本発明は、本明細書中の上記ならびにクラスおよびサブクラスで一般的に記載されたような本発明の化合物、およびこの移植可能なデバイスをコーティングするために適切なキャリアを含有する組成物でコーティングされた、移植可能なデバイスを包含する。

【０２７５】

例えば、脈管ステントは、再狭窄（傷害後の脈管壁の再狭小化）を克服するために使用されている。しかし、ステントまたは他の移植可能なデバイスを使用する患者は、血餅の形成または血小板の活性化の危険を有する。これらの望ましくない影響は、キナーゼインヒビターを含有する、薬学的に受容可能な組成物でデバイスを予めコーティングすることによって、防止または改善され得る。適切なコーティングおよびコーティングされた移植可能なデバイスの一般的調製は、米国特許第６，０９９，５６２号；同第５，８８６，０２６号；および同第５，３０４，１２１号に記載されている。コーティングは、代表的に、生体適合性のポリマー材料（例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸、エチレン酢酸ビニル、およびこれらの混合物）である。このコーティングは、必要に応じて、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはこ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覆われ、この組成物の制御放出特徴を与え得る。

【０２７６】

本発明の別の局面は、生体試料または患者におけるプロテインキナーゼ（例えば、ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－２またはＡＵＲ－３）の活性を阻害することに関し、この方法は、式Ｉの化合物またはこの化合物を含有する組成物を、患者に投与する工程、または生物学的サンプルと接触させる工程を包含する。用語「生物学的サンプル」とは、本明細書中で使用される場合、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物、または血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液またはその抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７７】

生体試料におけるキナーゼ活性（ＰＤＫ－１、ＦＭＳ、ｃ－ＫＩＴ、ＧＳＫ－３、ＣＤＫ－２、ＳＲＣ、ＪＡＫ－１、ＪＡＫ－２、ＪＡＫ－３、ＴＹＫ－２、ＦＬＴ－３、ＫＤＲ、ＰＤＧＦＲ、ＲＯＣＫ、ＳＹＫ、ＡＵＲ－１またはＡＵＲ－２キナーゼ活性を含めて）の阻害は、当業者に公知の種々の目的で有用である。このような目的の例としては、輸血、器官移植、生物学的標本の貯蔵、および生物学的アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。

【実施例】

【０２７８】

本明細書中のスキームおよび実施例で記述した一般的な手順に従って、式Ｉの化合物を調製した。

【０２７９】

以下の表２および３は、本発明の特定の化合物についての代表的なＭＳおよび^{1}Ｈ　ＮＭＲデータを描写する：

【０２８０】

【化１２９】

表２

化合物番号	Mpos	Rt	^{1}H NMR
I-42	327	3.3	MeOH-d4: 8.8(s,1H), 7.8(d,2H), 7.5(d,2H), 7.4(t,1H) 7.0(s,2H), 3.9(s,6H), 3.7(s,3H).
I-43	338.2	3.1	DMSO-d6: 12.03 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34-8.31(t, 1H), 7.52(m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.14 (s, 1H),7.13 (s, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H)
I-44	295.1	3.5	DMSO-d6: 9.15 (m, 1H), 9.0 (m, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.2 (m, 4H)
I-45	281.1	3.9	DMSO-d6: 9.39 (m, 1H), 9.05 (m, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 4.02 (m, 2H), 1.3 (m, 3H)
I-46	295.1		ﾒﾀﾉｰﾙ -d4: 8.75 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.5 (m, 1H), 1.32 (d, 6H)
I-47	281.1	3.8	ﾒﾀﾉｰﾙ -d4: 8.75 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)

【０２８１】

【化１３０－１】

表３

化合物番号	Mpos	RT	^{1}H NMR
I-43	352.1	3.28	DMSO-d6: 9.5(s,1H), 9.3(s,1H), 8.05(s, 4H), 7.05(s,2H), 3.8(s, 6H), 3.6(s, 3H).
I-49	321	1.17	8.95 (1H, s), 8.12 (1H, d, 5.6Hz), 7.58 (2H, dd, 8.7, 1.1Hz), 7,28 (2H, dd, 8.7, 7.5Hz), 7.16 (1H, d, 1.5Hz), 7.05 (1H, dd, 5.6, 1.7Hz), 6.92-6.88 (1H, m), 3.62-3.60 (4H, m), 1.71-1.64 (6H, m).
I-50	335	1.34	8.86 (1H, s), 7.96 (1H, d, 5.6Hz), 7.60 (2H, dd, 8.8Hz, 1.0Hz), 7.27 (2H, dd, 8.8Hz, 7.5Hz), 6.95-6.88 (3H, m), 3.73-3.65 (1H, m), 2.04-2.00 (2H, m), 1.81-1.77 (3H, m), 1.69-1.65 (1H, m), 1.49-1.39 (2H, m), 1.31-1.21 (2H, m).
I-51	311	1.5	8.39 (1H, s), 8.11 (1H, d, 5.6Hz), 7.53 (2H, t, 8.1Hz), 7.34 (2H, t, 8.0Hz), 6.98 (1H, t, 7.3Hz), 6.86 (1H, s), 6.83 (1H, dd, 5.6, 1.5Hz), 6.77 (1H, s), 3.90-3.84 (2H, m), 3.82-3.76 (2H, m), 3.16 (3H, s).
I-52	349	1.73	8.37 (1H, s), 8.20 (1H, d, 5.4Hz), 7.54 (2H, dd, 8.9, 1.1Hz), 7.33 (2H, dd, 8.6, 7.6Hz), 6.99-6.95 (1H, m), 6.84 (1H, s), 6.80 (1H, d, 1.7Hz), 6.73 (1H, dd, 5.6, 1.7Hz), 3.68-3.66 (4H, m), 1.86-1.80 (4H, m), 1.62-1.57 (4H, m), 1.55-1.51 (2H, m).

【０２８２】

【化１３０－２】

化合物番号	Mpos	RT	^{1}H NMR
I-53	352	1.43	8.39 (1H, s), 8.18 (1H, d, 5.6Hz), 7.53 (2H, dd, 8.6, 1.0Hz), 7.33 (2H, t, 8.0Hz), 6.99-6.95 (1H, m), 6.89 (1H, d, 1.5Hz), 6.77 (2H, dd, 5.6, 1.7Hz), 3.62 (2H, t, 7.2Hz), 3.12 (3H, s), 2.31 (2H, t, 7.0Hz), 2.23 (6H, s), 1.79 (2H, quin, 7.1Hz).
I-54	325	1.52	8.38 (1H, s), 8.09 (1H, d, 5.6Hz), 7.53 (2H, d, 8.3Hz), 7.34 (2H, t, 7.8Hz), 6.98 (1H, t, 7.4Hz), 6.89 (1H, d, 1.5Hz), 6.79 (1H, dd, 5.9, 1.7Hz), 6.77 (1H, br s), 3.87-3.85 (2H, m), 3.75-3.73 (2H, m), 3.53 (2H, q, 7.1Hz), 1.27 (3H, t, 7.1Hz).
I-55	357	1.3	9.53 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.17 (1H, d, 5.6Hz), 7.59 (2H, dd, 8.6Hz, 0.9Hz), 7.34-7.21 (7H, m), 7.07 (1H, dd, 5.6, 1.7Hz), 7.00 (1H, d, 1.5Hz), 6.85 (1H, t, 7.3Hz), 4.85 (2H, s), 3.12 (3H, s).
I-56	321	1.29	8.37 (1H, s), 8.19 (1H, d, 5.6Hz), 7.53 (2H, dd, 8.6, 1.0Hz), 7.33 (2H, dd, 8.6, 7.6Hz), 6.99-6.95 (1H, m), 6.75-6.74 (2H, m), 6.67 (1H, d, 1.7Hz), 3.66-3.59 (1H, m), 2.15-2.00 (3H, m), 1.79-1.73 (1H, m), 1.26 (3H, d, 6.1Hz).
I-57	358	0.94	8.56 (1H, d, 1.5Hz), 8.51 (1H, dd, 4.8, 1.6Hz), 8.38 (1H, s), 8.22 (1H, dd, 5.6, 0.5Hz), 7.56-7.62 (1H, m), 7.51 (2H, dd, 8.7, 1.1Hz), 7.33 (2H, dd, 8.4, 7.5Hz), 7.23 (1H, dd, 7.8, 4.6Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 6.80-6.89 (3H, m), 4.92 (2H, s), 3.13 (3H, s).
I-58	339	1.11	9.13 (1H, s), 7.97 (1H, d, 6.9Hz), 7.61-7.59 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.39 (1H, dd, 7.1, 2.0Hz), 7.31-7.27 (2H, m), 6.96-6.92 (1H, m), 3.88 (2H, t, 4.7Hz), 3.79 (2H, t, 4.8Hz), 3.65-3.61 (2H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.07 (3H, t, 7.3Hz).
I-59	325	1.08	9.14 (1H, s), 7.96 (1H, d, 7.3Hz), 7.60-7.58 (2H, m), 7.51 (1H, d, 1.7Hz), 7.43 (1H, dd, 7.1, 2.0Hz), 7.29 (2H, dd, 8.7, 7.5Hz), 6.96-6.92 (1H, m), 3.87 (2H, t, 4.9Hz), 3.72 (2H, t, 5.1Hz), 3.39 (3H, s), 3.31 (3H, s).
I-60	352	0.95	8.88 (1H, s), 8.01 (1H, d, 5.6Hz), 7.60 (2H, dd, 8.7, 1.1Hz), 7.27 (2H, dd, 8.7, 7.5Hz), 6.99 (1H, dd, 5.9, 1.7Hz), 6.97 (1H, d, 1.7Hz), 6.92-6.88 (1H, m), 3.48-3.44 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.65 (4H, q, 7.2Hz), 1.09 (6H, t, 7.2Hz).
I-61	406	1	9.07 (1H, s), 8.04 (1H, d, 6.9Hz), 7.62 (2H, dd, 8.8, 1.0Hz), 7.38-7.34 (2H, m), 7.29 (2H, dd, 8.6, 7.3Hz), 6.96-6.92 (1H, m), 4.44-4.36 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.37 (2H, dd, 14.2, 3.7Hz), 1.89 (2H, t, 13.0Hz), 1.62 (6H, s), 1.53 (6H, s).
I-62	337	1.36	9.55 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.14 (1H, d, 5.6Hz), 7.63-7.61 (2H, m), 7.25 (2H, dd, 8.4, 7.5Hz), 7.01 (1H, dd, 5.6, 1.7Hz), 6.93 (1H, d, 1.5Hz), 6.87-6.83 (1H, m), 3.58-3.54 (2H, m), 3.04 (3H, s), 1.64-1.54 (1H, m), 1.47-1.41 (2H, m), 0.95 (6H, d, 6.7Hz).
I-63	453	1.24	10.85 (1H, s), 9.54 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.23 (1H, d, 5.5Hz), 7.62 (2H, dd, 8.7, 0.9Hz), 7.29-7.25 (3H, m), 7.16-7.11 (2H, m), 6.93-6.93 (3H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 4.60 (2H, d, 13.5Hz), 4.52-4.44 (1H, m), 3.04 (2H, t, 12.6Hz), 2.39-2.28 (2H, m), 1.78 (2H, d, 12.1Hz).
I-64	420	1.1	9.13 (1H, s), 8.06 (1H, d, 6.6Hz), 7.58 (2H, dd, 8.6, 1.2Hz), 7.48 (1H, d, 1.7Hz), 7.45 (1H, dd, 6.6, 2.0Hz), 7.30 (2H, dd, 8.6, 7.4Hz), 6.96-6.92 (1H, m), 4.77 (1H, dd, 7.6, 6.1Hz), 3.98-3.71 (10H, m), 2.19-2.12 (2H, m), 2.00-1.93 (2H, m).
I-65	351.1	2.04	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.31 (1 H, s), 8.10 (1 H, d), 7.45 (2 H, d), 7.28 (2 H, t), 6.91 (2 H, m), 6.89 (1 H, s), 6.71 (1 H, d), 3.79 (2 H, m), 3.50 (3 H, m), 3.35 (1 H, m), 1.84 (2 H, m), 1.67 (1 H, m), 1.52 (1 H, m), 1.38 (1 H, m) ppm.

【０２８３】

【化１３０－３】

化合物番号	Mpos	RT	^{1}H NMR
I-66	378.1	1.96	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.31 (1 H, d), 8.10 (1 H, t), 7.45 (2 H, d), 7.25 (2 H, t), 6.90 (1 H, t), 6.81 (1 H, s), 6.79 (1 H, d), 6.72 (1 H, d), 3.88 (1 H, t), 3.73 (2 H, m), 3.61 (2 H, m), 3.43 (1 H, m), 3.37 (1 H, m), 2.01-1.90 (5 H, m) ppm.
I-67	392.1	2.08	1 H NMR (500 MHz, MeOD) d 9.25 (1 H, m), 8.0 (1 H, d), 7.60 (2 H, d), 7.50 (2 H, m), 7.32 (2 H, t), 6.98 (1 H, t), 3.92 (4 H, m), 3.75-3.50 (4 H, m), 2.40 (2 H, m), 1.10 (5 H, m) ppm.
I-68	406.1	2.32	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.30 (1 H, d), 8.12 (1 H, t), 7.43 (2 H, d), 7.24 (2 H, t), 6.92 (1 H, t), 6.84 (1 H, d), 6.80 (1 H, d), 6.72 (1 H, d), 3.90 (1 H, m), 3.76 (3 H, m), 3.61 (2 H, m), 3.45-3.33 (2 H, m), 2.21 (2 H, m), 1.52 (2 H, m), 0.84 (3 H, m) ppm
I-69	406.1	2.28	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.34 (1 H, d), 8.11 (1 H, t), 7.44 (2 H, d), 7.24 (2 H, t), 6.91 (2 H, t), 6.76 (2 H, m), 3.89 (1 H, m), 3.72 (3 H, m), 3.61 (2 H, m), 3.41 (2 H, m), 2.69 (1 H, m), 1.91 (2 H, m), 1.01 (3 H, d), 0.95 (3 H, d) ppm
I-70	420.1	2.48	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.31 (1 H, d), 8.11 (1 H, t), 7.44 (2 H, d), 7.28 (2 H, t), 7.0 (1 H, d), 6.90 (1 H, t), 6.79 (1 H, d), 6.74 (1 H, d), 3.89 (1 H, m), 3.72 (3 H, m), 3.61 (2 H, m), 3.41 (2 H, m), 2.12 (2 H, m), 1.95 (3 H, m), 0.89 (6 H, d) ppm
I-71	408	2	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.31 (1 H, d), 8.11 (1 H, t), 7.44 (2 H, d), 7.29 (2 H, t), 76.90 (1 H, t), 6.80 (2 H, m), 6.74 (1 H, t), 4.05 (2 H, s), 3.89 (1 H, m), 3.72 (3 H, m), 3.61 (2 H, m), 3.41 (2 H, m), 3.30 (3 H, s), 1.95 (2 H, m) ppm
I-72	403	2.04	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8.94 (1 H, m), 8.12 (1 H, dd), 7.58 (2 H, d), 7.27 (2 H, t), 7.09 (2 H, d), 6.90 (1 H, t), 3.99 (1 H, t), 3.90-3.77 (5 H, m), 3.69 (1 H, t), 3.60-3.40 (3 H, m), 2.0 (2 H, m) ppm.
I-73	335.00, 335.00	2.27,1.21	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.30 (1 H, s), 8.10 (1 H, d), 7.50 (2 H, m), 7.30 (3 H, m), 6.90 (1 H, t), 6.70 (1 H, s), 6.65 (1 H, d), 3.60 (4 H, m), 1.70-1.50 (8 H, m) ppm,8.93 (1H, s), 8.08 (1H, d, 6.1Hz), 7.58 (2H, dd, 8.8, 1.0Hz), 7.27 (2H, dd, 8.6, 7.3Hz), 7.00-6.97 (2H, m), 6.92-6.88 (1H, m), 3.70-3.67 (4H, m), 1.90-1.79 (4H, m), 1.61-1.56 (4H, m).
I-74	392	2.32	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.35 (1 H, s), 8.15 (1 H, d), 7.48 (2 H, d), 7.30 (2 H, t), 6.92 (3 H, m), 6.79 (1 H, d), 3.30 (2 H, m), 3.10 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 1.95 (2 H, m), 1.30 (6 H, d) ppm
I-75	464.1	2.68	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.44 (1 H, s), 8.22 (1 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.61 (3 H, m), 7.27 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 6.86 (1 H, d), 4.40 (2 H, q), 3.50 (2 H, q), 3.40 (2 H, m), 3.20 (2 H, m), 2.20 (3 H, s), 1.40 (6 H, m), 1.20 (3 H, t) ppm.
I-76	450.1	2.28	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.35 (1 H, d), 8.12 (1 H, t), 7.99 (2 H, d), 7.50 (2 H, d), 7.34 (1 H, m), 6.80 (1 H, d), 6.72 (1 H, d), 4.30 (2 H, q), 3.90 (1 H, m), 3.73 (3 H, m), 3.61 (2 H, m), 3.41 (1 H, m), 3.35 (2 H, m), 2.05 (2 H, m), 1.95 (3 H, s), 1.30 (3 H, t) ppm.
I-77	478.1	1.92	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.31 (1 H, s), 8.13 (1 H, d), 7.40 (2 H, d), 7.30 (2 H, d), 6.95 (1 H, s), 6.82 (1 H, d), 6.70 (1 H, s), 6.18 (1 H, s), 4.15 (2 H, m), 3.10 (2 H, m), 2.99 (6 H, s), 2.90 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 1.35 (6 H, d) ppm.
I-78	465.3	2.06	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.30 (1 H, s), 8.12 (1, d), 7.41 (2 H, d), 7.29 (2 H, m), 6.93 (1 H, s), 6.75 (2 H, m), 6.51 (1 H, s), 4.15 (2 H, m), 3.70 (3 H, s), 3.30 (2 H, m), 3.10 (2 H, m), 2.05 (3 H, s), 1.29 (6 H, d) ppm.

【０２８４】

【化１３０－４】

化合物番号	Mpos	RT	^{1}H NMR
I-79	503.3	2.42	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.60 (1 H, s), 9.28 (1 H, s), 8.20 (1 H, d), 7.65 (2 H, d), 7.55 (2 H, d), 7.25 (1 H, s), 7.12 (1 H, d), 4.05 (2 H, m), 3.18 (2 H, m), 3.05 (2 H, m), 2.05 (3 H, s), 1.2 (6 H, m) ppm.
I-80	517.2	2.4	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8.95 (1 H, s), 8.18 (1 H, d), 7.69 (1 H, m), 7.50 (5 H, m), 7.25 (1 H, s), 7.15 (2 H, m), 4.30 (2 H, m), 3.30 (2 H, m), 3.15 (2 H, m), 2.20 (3 H, s), 1.35 (6 H, m) ppm.
I-81	501.3	2.2	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8.95 (1 H, s), 8.18 (1 H, d), 7.72 (1 H, m), 7.61 (4 H, m), 7.25 (2 H, m), 7.15 (1 H, m), 6.61 (1 H, s), 4.30 (2 H, m), 3.30 (2 H, m), 3.15 (2 H, m), 2.20 (3 H, s), 1.35 (6 H, m) ppm.
I-82	407.3	0.54	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.39 (1 H, s), 8.10 (1 H, d), 7.22 (2 H, d), 7.15 (2 H, d), 6.95 (1 H, s), 6.92 (2 H, m), 6.75 (1 H, m), 6.65 (2 H, d), 4.15 (2 H, m), 3.08 (2 H, m), 2.99 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 1.30 (6 H, m) ppm.
I-83	379.3	2.8	DMSO-d6: 9.60 (s, 1H); 9.10 (s, 1H); 8.40 (d, 1H); 7.60 (d, 2h); 7.28 (d, 2H); 6.82 (dd, 1H); 6.78 (m, 1H); 4.00-3.55 (m, 5H); 3.45 (m, 2H); 2.00-1.75 (m, 5H);
I-84	351.3	1.8	DMSO-d6: 9.60 (s, 1H); 9.42 (bs, 1H); 9.15 (s, 1H); 8.80 (bs, 1H); 8.45 (s, 1H); 7.66 (d, 2H); 7.28 (dd, 2H); 7.12 (s, 1H); 6.86 (dd, 1H); 4.65 (m, 2H); 3.40 (m, 2h); 3.00 (m, 2H); 1.25 (m, 6H)
I-85	477.3	1.78	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) d 9.26 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 8.20 (1 H, d), 7.52 (2 H, d), 7.21 (1 H, s), 7.12 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 4.30 (2 H, m), 4.05 (2 H, m), 3.73 (4 H, m), 3.09 (2 H, m), 2.99 (4 H, m), 2.51 (3 H, s), 1.2 (6 H, m) ppm.
I-86	393.3	3	DMSO-d6: 9.56 (s, 1H); 9.12 (s, 1H); 8.42 (s, 1H); 7.60 (d, 2H); 7.26 (dd, 2H); 6.98 (s, 1h); 6.86 (dd, 2h); 4.60-4.10 (m, 4H); 3.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3h); 1.18 (m, 6H)
I-87	479.3	2.3	DMSO-d6: 9.42 (s, 1H); 9.30 (bs, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.50 (d, 2h); 7.31 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 4.25 (m, 4H); 4.10 (q, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3h); 1.20 (t, 3H); 1.18 (m, 6H)
I-88	493.3	2.5	DMSO-d6: 9.42 (s, 1H); 9.30 (bs, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.50 (d, 2h); 7.31 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 4.25 (m, 4H); 4.00 (q, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3h); 1.60 (m, 2H); 1.18 (m, 6H); 0.85 (t, 3H)
I-89	493.3	2.5	DMSO-d6: 9.38 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 9.22 (bs, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.50 (d, 2h); 7.31 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 4.86 (m, 1H); 4.25 (m, 4H); 3.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.20 (d, 6H); 1.18 (m, 6H);
I-90	507.3	2.7	DMSO-d6: 9.42 (s, 1H); 9.32 (bs, 1H); 9.228(s, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.50 (d, 2h); 7.31 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 4.25 (m, 4H); 3.80 (m, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.88 (m, 1H); 1.18 (m, 6H); 0.86 (d, 6H)
I-91	521.3	2.9	DMSO-d6: 9.42 (s, 1H); 9.32 (bs, 1H); 9.228(s, 1H); 8.15 (d, 1H); 7.50 (d, 2h); 7.31 (d, 2H); 7.25 (s, 1H); 7.15 (d, 1H); 4.24 (m, 4H); 3.75 (s, 2H); 3.18 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.18 (m, 6H); 0.86 (s, 9H)
I-92	630.4	2.98	1H NMR (500 MHz, CDCl3) d 8.28 (1 H, s), 8.11 (1 H, d), 7.60 (2 H, d), 7.32 (2 H, d), 7.25 (2 H, d), 6.90 (1 H, s), 6.80 (2 H, d), 6.75 (1 H, m), 6.55 (1 H, s), 4.25 (2 H, m), 3.10 (10 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.10 (3 H, s), 1.28 (6 H, m) ppm.

【０２８５】

【化１３０－５】

化合物番号	Mpos	RT	^{1}H NMR
I-93	363	3.6	500MHz DMSO-d6: 10.6(s ex,H), 9.6(s ex,1H), 9.25(s,1H), 8.55(s,1H), 8.4(d,1H), 7.63(d,2H). 7.58(d,1H), 7.3(t,2H), 6.85(t,1H), 1.85(d,2H), 1.76(d,2H), 1.66(d,1H), 1.4(dt,2H), 1.25(m,4H)
I-94	363	3.7	500MHz DMSO-d6: 10.6(s ex,1H), 9.6(s,ex,1H), 9.25, (s,1H), 8.57(s,1H), 8.35(d,1H), 7.65(d,2H), 7.59(d,1H),7.25(t,2H), 6.85(t,1H), 2.4(d,2H), 2.24(quin,H), 1.75(m,2H), 1.6(M,2H), 1.54(M,2H), 1.18(m,2H)
I-95	385	3.7	500MHz DMSO-d6: 10.7(s ex,1H), 9.6(s ex,1H) 9.23, (s,1H), 8.54(s,1H), 8.4(d,1H), 7.62(d,2H), 7.56(d,1H), 7.25(m,6H), 7.15(t,1H), 2.95(t,2H), 2.75(t,2H)
I-96	371	3.5	500MHz DMSO-d6: 10.9(s ex,1H), 9.57(s ex,1H), 9.2, (s.1H), 8.5(d,1H), 8.38(d,1H), 7.6(d,2H), 7.3(m,4H), 7.25, (m,4H), 6.85(t,1H), 3.75(s,2H)
I-97	576.4	2.58	1H NMR (500 MHz, MeOD-d4) d 8.95 (1 H, s), 8.15 (1 H, d), 7.50 (2 H, d), 7.20 (1 H, s), 7.10 (1 H, d), 6.95 (2 H, m), 4.31 (3 H, m), 3.55 (4 H, m), 3.15 (2 H, m), 3.05 (3 H, m),2.18 (3 H, s), 1.45 (9 H, s), 1.35 (6 H, m) ppm.
I-98	478.4	1.95	DMSO-d6: 9.32 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.48 (d, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.12 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 4.50-4.00 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 2.02 (s, 3H); 1.20 (m, 6H); 1.02 (t, 3H)
I-99	492.4	2.12	DMSO-d6: 9.32 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.48 (d, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.12 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 4.50-4.00 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 2.02 (s, 3H); 1.40 (m, 2H); 1.20 (m, 6H); 1.02 (t, 3H)
I-100	492.4	2.11	DMSO-d6: 9.32 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.48 (d, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.12 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 4.50-4.00 (m, 4H); 3.75 (m, 1H); 3.10 (m, 4H); 2.02 (s, 3H); 1.20 (m, 6H); 1.08 (d, 6H)
I-101	506.4	2.35	DMSO-d6: 9.32 (s, 1H); 9.28 (s, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 7.48 (d, 2H); 7.28 (m, 3H); 7.12 (m, 1H); 5.92 (m, 1H); 4.50-4.00 (m, 4H); 3.10 (m, 4H); 2.02 (s, 3H); 1.22 (s, 9H); 1.20 (m, 6H)
I-102	351	3.5	500MHz DMSO-d6: 10.5(s ex,1H), 9.58(s ex,1H), 9.21(s,1H), 8.6(d,1H), 8.35(d,1H), 7.62(d,2H), 7.58(d,1H), 7.27(t,2H), 6.87(t,1H), 2.3(s,2H), 1.0(s,9H)
I-103	337	3.43	(400 MHz, MeOH-d4): 1.60-1.80 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, t), 7.65-7.70 (2H, d), 8.45 (1H, s), 9.05 (1H, s)
I-104	415.51	2.84	1H NMR (DMSO): 1.60 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.99 (1H, m), 3.18 (3H, m), 3.93 (1H, m), 4.43 (1H, m), 7.16 (2H, br s), 7.19 (1H, d, J = 5.5), 7.26 (1H, s), 7.74 (4H, s), 7.97 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.5), 9.34 (1H, s), 10.10 (1H, s)
I-105	323.1	2.4	DMSO-d6: 11.05 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.58 (t, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.10 (bs, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.53 (m, 4H)
I-106	322.1	3.2	DMSO-d6: 9.25 (bs, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.35 (t, 1H), 7.04 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.12 (m, 4H)
I-107	366.26	1.43	メタノール -d4: 8.92 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.43 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.9 (m, 4H), 3.78 (t, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.29 (m, 4H)

【０２８６】

【化１３０－６】

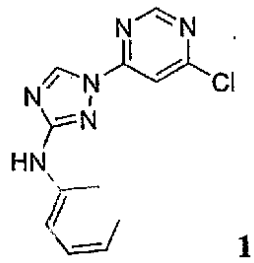
化合物番号	Mpos	RT	^{1}H NMR
I-125	349	1.32	9.13 (1H, s), 7.97 (1H, d, 6.9Hz), 7.62-7.60 (2H, m), 7.43 (1H, d, 1.7Hz), 7.38 (1H, dd, 7.0, 1.8Hz), 7.29 (2H, dd, 8.7, 7.6Hz), 6.96-6.92 (1H, m), 3.66-3.62 (2H, m), 3.57 (2H, d, 6.6Hz), 1.84-1.74 (2H, m), 1.21-1.14 (1H, m), 1.06 (3H, t, 7.5Hz), 0.71-0.67 (2H, m), 0.49-0.45 (2H, m).
I-126	335	1.24	8.94 (1H, s), 8.12 (1H, d, 5.6Hz), 7.58 (2H, dd, 8.7, 1.1Hz), 7.28 (2H, dd, 8.6, 7.6Hz), 7.12 (1H, d, 1.5Hz), 7.03 (1H, dd, 5.6, 1.7Hz), 6.92-6.88 (1H, m), 4.73-4.67 (1H, m), 4.14-4.06 (1H, m), 3.07-3.00 (1H, m), 1.84-1.75 (2H, m), 1.72-1.65 (2H, m), 1.28-1.11 (5H, m).
I-127	426	1.28	9.55 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.21 (1H, d, 5.4Hz), 7.60 - 7.65 (2H, m), 7.28 (2H, dd, 8.4, 7.5Hz), 7.22 (1H, d, 1.5Hz), 7.08 - 7.13 (2H, m), 6.86 (1H, t, 7.3 Hz), 6.73 - 6.78 (2H, m), 6.59 (1H, d, 7.3Hz), 4.23 (1H, d, 12.5Hz), 4.13 (1H, d, 12.5Hz), 4.06 (1H, d, 12.7Hz), 3.40 - 3.43 (1H, m), 3.19 - 3.26 (1H, m), 3.07 - 3.15 (1H, m), 2.26 (3H, s), 0.97 (3H, d, 6.4Hz).
I-128	365	1	9.53 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.04 (1H, d, 5.9Hz), 7.62 (2H, d, 7.8Hz), 7.27 (2H, t, 7.8Hz), 6.98 (1H, dd, 5.7, 1.6Hz), 6.94-6.83 (3H, m), 6.29 (1H, s), 3.44-3.37 (4H, m), 3.25-3.17 (4H, m).
I-129	313	1.08	9.00 (1H, s), 8.46 (1H, d, 5.6Hz), 7.73 (1H, d, 2.0Hz), 7.62-7.52 (3H, m), 7.33-7.24 (2H, m), 6.93-6.89 (1H, m), 3.35 (2H, t, 6.7Hz), 3.00 (2H, t, 6.7Hz).
I-130	338	0.98	8.88 (1H, s), 8.01 (1H, d, 6.6Hz), 7.60 (2H, dd, 8.8, 1.0Hz), 7.29-7.25 (2H, m), 7.01-6.99 (2H, m), 6.92-6.88 (1H, m), 3.47 (2H, t, 6.6Hz), 3.39 (2H, t, 6.4Hz), 1.94 (3H, s).
I-131	354	0.91	8.87 (1H, s), 8.04-7.96 (1H, m), 7.60 (2H, d, 7.8Hz), 7.27 (3H, t, 7.9Hz), 7.00-6.95 (2H, m), 6.90 (1H, t, 7.3Hz), 3.67 (2H, t, 5.5Hz), 3.41 (2H, t, 6.7Hz), 2.79-2.71 (4H, m), 1.91-1.80 (2H, m).
I-132	323	1.25	9.54 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.13 (1H, d, 5.5Hz), 7.62 (2H, dd, 8.6, 1.0Hz) 7.26 (2H, dd, 8.5, 7.4Hz), 7.01 (1H, dd, 5.6, 1.7Hz), 6.93 (1H, d, 1.5Hz), 6.88-6.83 (1H, m), 3.39 (2H, d, 7.4Hz), 3.07 (3H, s), 2.09-2.02 (1H, m) 0.89 (6H, d, 6.7Hz).
I-133	349	1.38	9.68 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.14 (1H, d, 6.4Hz), 7.63 (2H, d, 7.8Hz), 7.28 (2H, dd, 8.3, 7.3Hz), 7.24-7.11 (2H, m), 6.88 (1H, t, 7.2Hz), 4.36-4.14 (1H, m), 2.98 (3H, s), 1.91-1.74 (2H, m), 1.74-1.50 (5H, m), 1.49-1.33 (2H, m), 1.22-1.08 (1H, m).
I-134	323.27	1.91	DMSO-d6: 9.55 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.45 (m, 4H)
I-135	336.2	2.82	DMSO-d6: 9.88 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.1 (m, 4H), 2.85 (s, 3H)

（アミノトリアゾールピリミジン（スキーム５も参照））

実施例１：１）［１－（６－クロロ－ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル－アミン：

【０２８７】

【化１３１】



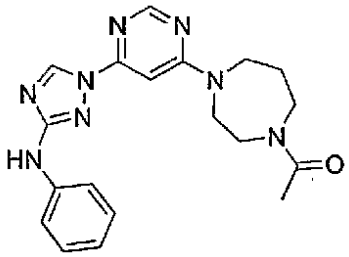
1

４，６－ジクロロ－ピリミジン（２９２ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）の無水アセトニトリ

ル５ｍＬ懸濁液に、ジイソプロピルアミン（０．４ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）と一緒に、フェニル－（１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル）－アミンを加えた、その混合物を、還流状態で、封管中にて、一晩加熱した。この反応物を室温まで冷却し、その固形物を濾過により集めた。この固形物を冷エーテルで洗浄し、そして真空乾燥した。分析データ：ＬＣ／ＭＳは、Ｍ＋１＝２７３．１およびＭ－１＋２７１．２を示し、保持時間は、３．５分間である。

【０２８８】

【化１３２】



2 (I-83)

２）１－｛４－［６－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トラゾール－１－イル］－［１，４］ジアゼパム－１－イル｝－エタノン：

１－（［１－（６－クロロ－ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル－アミン（２７ｍｇ、０、１ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ－アセチル－ホモペパラジン（ｈｏｍｏｐｅｐａｒａｚｉｎｅ）（１５０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を、電子レンジ中にて、２００℃で、６分間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その混合物を水で数回洗浄し、その有機層を濃縮し、ＤＭＳＯに溶解した。この物質をＰ－ＨＰＬＣで精製して、ＴＦＡ塩として、２５ｍｇの所望生成物を得た。

【０２８９】

類似の様式で、化合物Ｉ－８４およびＩ－８６を製造した。

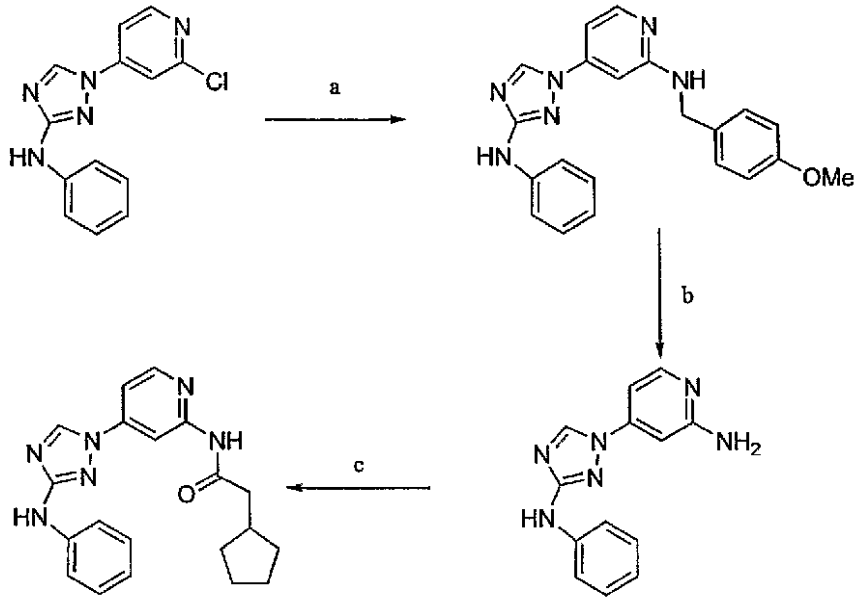
【０２９０】

（実施例２：スキーム１１（スキームｉおよび化合物Ｉ－９４））

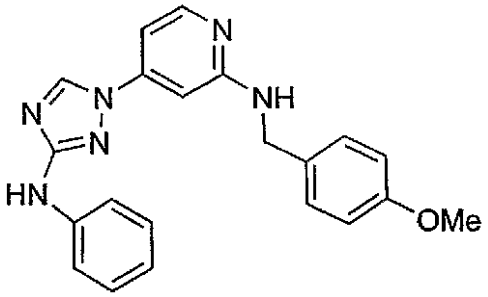
【０２９１】

【化１３３】

スキームｉ



a) *p*-MeO-ﾍﾞﾝｼﾞﾙｱﾐﾝ / NMP (μW) b) TFA / 氷ＨＯＡｃ　c) ｉ NMP / DIPEA/ RCOCl　ii NaOH水溶液



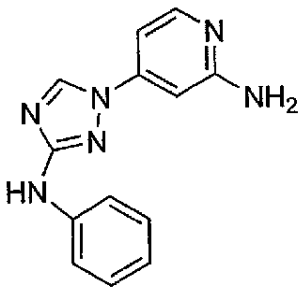
（４－メトキシ－ベンジル）－［４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリジン－２－イル］－アミン

［１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル－アミン［１ｇ、３．６８ｍＭｏｌ］をｐ－メトキシベンジルアミン［２．４ｍＬ、２．５２ｇ、１８．４ｍＭｏｌ］と共に、ＮＭＰ（１４ｍＬ）に溶解し、そして２５０℃で、１５分間加熱した（ＭＷ、１５０Ｗ）。真空中で溶媒を除去し（Ｋｕｇｅｌ－Ｒｏｈｒ様式）、その残渣をＭＴＢＥで処理した。この黒色残渣からエーテルをデカントして除き、そして新鮮なＭＴＢＥで置き換え、そして激しく撹拌しつつ、塊を壊した。このエーテルを再度デカントして除き、メタノールで置き換え、そして１時間にわたって激しく撹拌した。黄褐色固形物を吸引濾過により単離し、そしてメタノールおよびＭＴＢＥで順次洗浄した。得られた粉末を、熱アセトニトリル中にて、数分間沸騰させ、冷却し、吸引濾過により単離し、さらに多くのアセトニトリルで洗浄し、そして最後に、ＭＴＢＥで洗浄した。収量：０．５ｇ（３８．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ

【０２９２】

【化１３４】

500MHz (DMSO-d6) ∂ 3.7(s,3H), 4.45(d,2H), 6.85(m,3H), 6.93(s,1H), 6.98(d,1H), .3(m,5H), 7.64(d,2H), 8.05(d,1H), 9.1(s,1H), 9.5(s ex,H). LC/MS [M + H+] = 373.



４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリジン－２－イルアミン

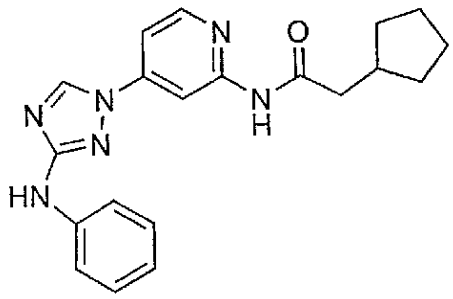
（４－メトキシ－ベンジル）－［４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリジン－２－イル］－アミン［１．５ｇ、４．０３ｍＭｏｌ］をＴＦＡ（２５ｍＬ）に溶解し、そして４０℃で、封管中にて、１６時間撹拌した。次いで、氷酢酸１０ｍＬを加え、その混合物を、４０℃で、さらに２４時間撹拌した。減圧下にて溶媒を除去し、その残渣をＭＴＢＥで倍散した。その粗製物質を水で処理し、そして１１．４Ｎ　水酸化アンモニウムでｐＨ９まで中和した。得られた固形物を吸引濾過により単離し、そして水で洗浄した。この粗生成物を０．２５Ｎ　ＨＣｌで処理し、そして微粒子を吸引濾過により除去した。その濾液を濃水酸化アンモニウムでｐＨ１０まで中和し、その混合物をクロロホルムで２回抽出した。有機物を合わせ、そして水およびブラインで洗浄し、乾燥し（Na_2SO_4）、そして減圧下にて濃縮した。黄褐色粉末を集めた；３００ｍｇ（３３％）。

【０２９３】

【化１３５】

^{1}H NMR 500MHz (DMSO-d6)

∂ 6.22(s ex,2H), 6.88(m,2H), 7.09d,1H), 7.26(t,2H), 7.67(d,2H), 7.97(d,1H), 9.14(s,1H), 9.52(s ex,1H). LC/MS [M + H+] 253.



I-94

２－シクロペンチル－Ｎ－［４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリジン－２－イル］－アセトアミド

４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリジン－２－イルアミン（５０ｍｇ、０．２０ｍＭｏｌ）を、ヒューニッヒ塩基（５０μＬ、６７．４ｍｇ、０．５２ｍＭｏｌ）および塩化シクロペンチルメチルカルボニル（３０μＬ、３２ｍｇ、０．２ｍＭｏｌ）と共に、ＮＭＰ（２．５ｍＬ）に溶解した。その反応物を、外

界温度で、１８時間撹拌した。ＬＣでは、出発物質であるモノアシル化物質と、ビスアシル化アミドの大部分とが見える。このアシル化剤の他のアリコートを加え、そして出発物質が消費されるまで、その反応物を撹拌した。次いで、５滴の２．０Ｎ水酸化ナトリウムを加え、そのイミドの全てが加水分解されるまで、この反応物を、室温で、１０時間撹拌した。その反応混合物をＴＦＡで酸性化し、その粗製物質をＨＰＬＣ（溶離液としてアセトニトリル／水／０．１％ＴＦＡの勾配を使うＣ１８シリカ）で精製した。ＴＦＡ塩としての淡黄色粉末の収量－１３ｍｇ（１８％）。

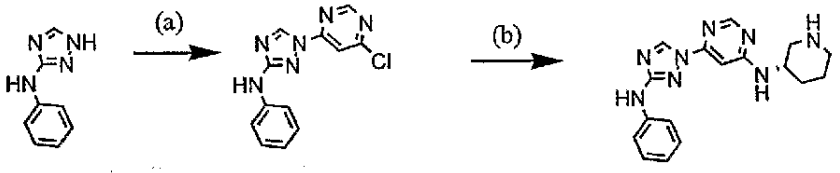
【０２９４】

【化１３６】

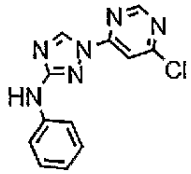
^{1}H NMR 500MHz (DMSO-d6) δ 1.29m,2H), 1.5(m,2H), 1.77(m,2H), 2.25(m,1H), 2.4(d,2H), 6.88(t,1H), 7.28(t,2H), 7.53(d,1H), 7.63(d,2H), 8.35(d,1H), 8.55(d,1H), 9.2(s,1H), 9.57(s,1H), 10.6(s ex,1H). LC/MS [M + H+] 363

実施例３（化合物Ｉ－１０３）

スキーム１２



試薬： (a) Et_3N, 4,6 ｼﾞｸﾛﾛﾋﾟﾘﾐｼﾞﾝ , MeCN, 75°C; (b) i) (S)-3-ｱﾐﾉ-Boc-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ , DIPEA, ｼﾞｵｷｻﾝ ii) TFA/DCM

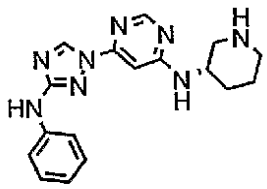


［１－（６－クロロ－ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル－アミン：

フェニルアミノトリアゾール（３．１２ｍｍｏｌ）、４，６－ジクロロピリミジン（４．１ｍｍｏｌ、１．３当量）およびトリエチルアミン（４．７ｍｍｏｌ、１．５当量）のアセトニトリル（２０ｍｌ）懸濁液を、還流状態で、１８時間撹拌した。その反応混合物を、酢酸エチルとブラインとの間で分配した。白色沈殿物が形成され、そして濾過により除去して、表題化合物が得られ、これを、精製することなく、次の工程で使用した。ＬＣ－ＭＳ：［ＭＨ＋］２７４。

【０２９５】

【化１３７】



I-103

［６－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリミジン－４－イル］－ピペリジン－３－イル－アミン：

［１－（６－クロロ－ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル－アミン（０．２５ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍｌ）懸濁液に、一部の（Ｓ）－３－アミノ－Ｎ－ｂｏｃ－ピペリジン（１ｍｍｏｌ、４当量）およびＤＩＰＥＡ（１ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。その反応混合物を、８０℃で、２時間、次いで、１００℃で、１８時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル（５０ｍｌ）で希釈した。その有機層を、１０％クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインで洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、その有機層を真空中で濃縮して、淡黄色固形物を得た。

【０２９６】

その残渣を、トリフルオロ酢酸／ジクロロメタン（２ｍｌ／２ｍｌ）に吸収させた。この溶液を、室温で、２時間撹拌した。分取ＨＰＬＣで精製すると、トリフルオロ酢酸塩（３．５ｍｇ）として、白色固形物が得られた。
（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ４）：１．６０－１．８０（１Ｈ，ｍ），１．９０－２．００（１Ｈ，ｍ），２．０５－２．２０（２Ｈ，ｍ），２．９５－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．３－３．４（１Ｈ，ｍ），３．６－３．７（１Ｈ，ｍ），４．３－４．４（１Ｈ，ｍ），６．９０－７．００（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．３５（２Ｈ，ｔ），７．６５－７．７０（２Ｈ，ｄ），８．４５（１Ｈ，ｓ），９．０５（１Ｈ，ｓ）；ＬＣ＿ＭＳ：［ＭＨ＋］３３７。

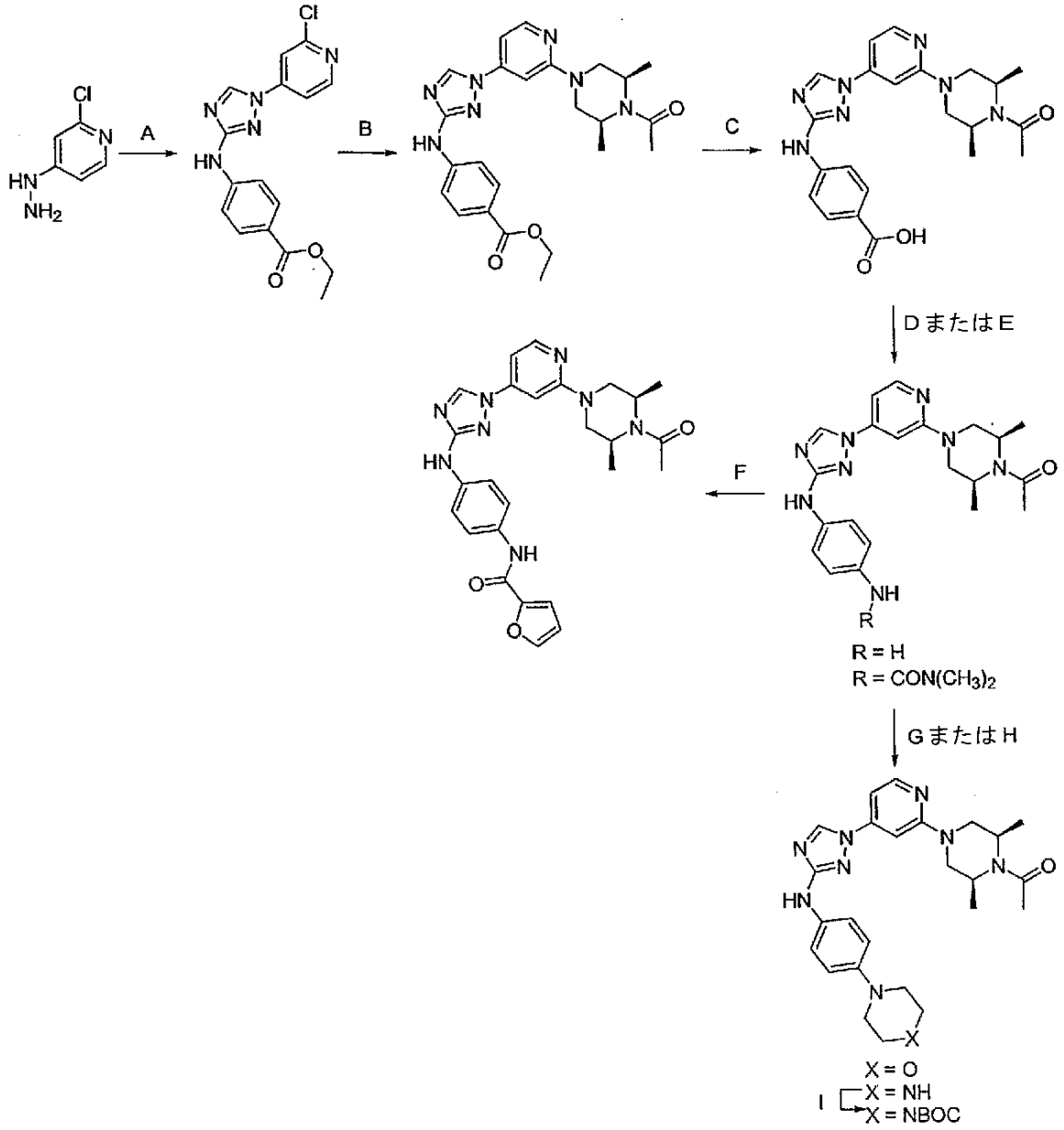
【０２９７】

スキーム１３は、実施例４～７を描写している（また、上記スキーム６を参照）。

【０２９８】

【化１３８】

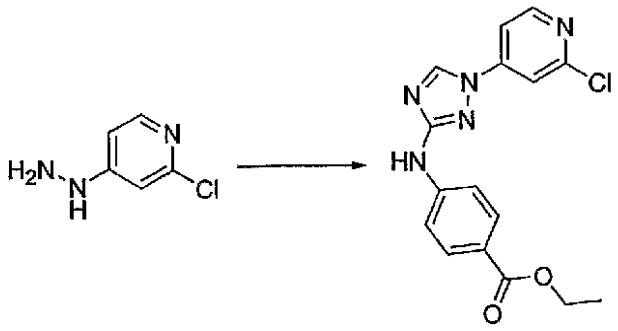
スキーム１３



（実施例４（化合物Ｉ－７７））

【０２９９】

【化１３９】



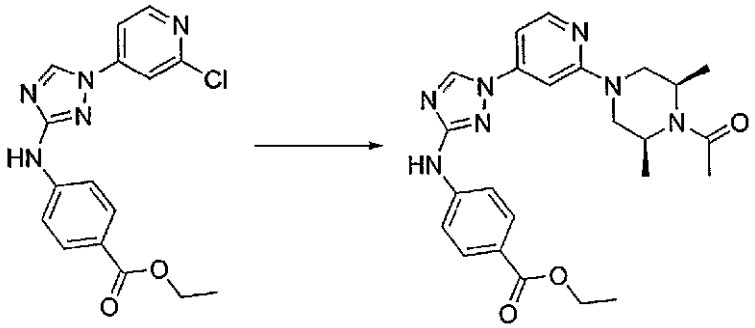
４－［１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ］－安息香酸エチルエステル

（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－ヒドラジン（９．７９ｍｍｏｌ、１．５１当量）１．４ｇのＮＭＰ（３０ｍＬ）溶液に、Ｎ－シアノ－Ｎ’－（４－エトキシカルボニルフェニル）－Ｏ－フェニルイソ尿素（６．４５ｍｍｏｌ、１．００当量）２．０ｇおよびヒューニッヒ塩基１０ｍＬを順次加えた。得られた溶液を、マイクロ波を６分間照射することにより、２２０℃まで温めた。その反応混合物を水１００ｍＬに注ぎ、得られた固形物を濾過して、３．０ｇの湿潤固形物を得、これを、ＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解した。撹拌した反応混合物に、ニトロソニウムテトラフルオロボレート１．５０ｇ（１２．９ｍｍｏｌ、２．０当量）を加えた。急速な泡立ちが観察され、撹拌を１時間継続した。その反応混合物から４－［１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ］－安息香酸エチルエステルを濾出して、黄色固形物として、２．０ｇ（５．８３ｍｍｏｌ、収率９０．４％）を得た。

【０３００】

【化１４０】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (1 H, s), 9.40 (1 H, s), 8.52 (1 H, d), 8.02 (1 h, s), 7.91 (3 H, m), 7.74 (2 H, d), 7.15 (1 H, br s), 4.27 (2 H, q), 1.31 (3 H, t) ppm. LC/MS: 3.64分/344.01 (M+1).



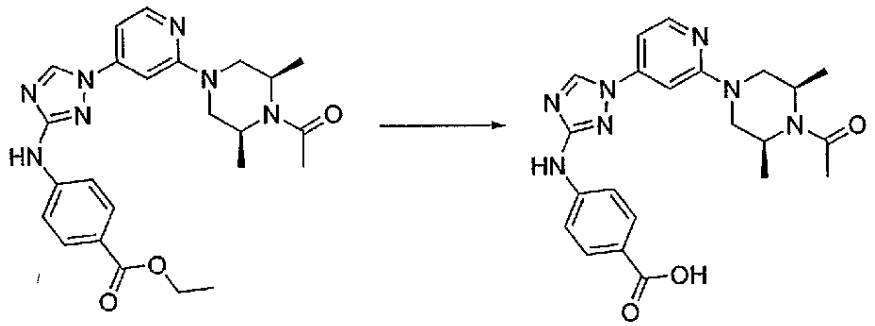
４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－安息香酸エチルエステル

４－［１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ］－安息香酸エチルエステル５００ｍｇ（１．４５ｍｍｏｌ、１当量）のＮＭＰ（１０ｍＬ）溶液に、シス－３，５－ジメチルピペラジン４００ｍｇ（３．５０ｍｍｏｌ、２．４１当量）を加えた。撹拌した溶液を、マイクロ波を１５分間照射することにより、２５０℃まで加熱した。水１００ｍＬを注ぐことにより、その粗生成物を沈殿させ、そして濾過により単離した。次いで、この粗生成物をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（２ｍＬ）に再溶解した。撹拌した溶液に、ヒューニッヒ塩基１ｍＬおよび無水酢酸５００μＬを順次加えた。２５℃で３時間後、その反応混合物を黒色油状物まで濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１０：１のCH_2Cl_2：ＭｅＯＨ）で精製して、白色固形物として、３００ｍｇの４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－安息香酸エチルエステル（０．６４７ｍｍｏｌ、収率４４％）を得た。

【０３０１】

【化１４１】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (1 H, s), 8.22 (1 H, d), 8.05 (2 H, d), 7.61 (3 H, m), 7.27 (1 H, s), 7.02 (1 H, s), 6.86 (1 H, d), 4.40 (2 H, q), 3.50 (2 H, q), 3.40 (2 H, m), 3.20 (2 H, m), 2.20 (3 H, s), 1.40 (6 H, m), 1.20 (3 H, t) ppm. LC/MS: 2.68 分/464 (M+1).



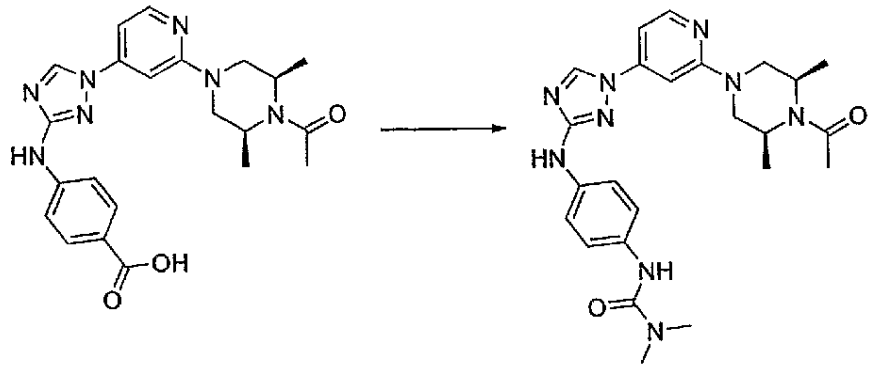
４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－安息香酸

４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－安息香酸エチルエステル１６ｇ（３４．５ｍｍｏｌ、１．００当量）の１：１　ＭｅＯＨ：ＴＨＦ（２００ｍＬ）溶液に、水１００ｍＬ中の水酸化リチウム５．７５ｇ（１３７ｍｍｏｌ、４．００当量）を加えた。その溶液を、６０℃で、１２時間撹拌し、次いで、回転乾燥により、ＭｅＯＨおよびＴＨＦを除去した。２Ｎ　ＨＣｌ（６８ｍＬ）を加えることにより、この塩基性溶液を中和し、その沈殿物を濾過により単離して、黄色固形物として、１２．５ｇの｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－安息香酸（２８．７ｍｍｏｌ、収率８３．５％）を得た。

【０３０２】

【化１４２】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.215(1 H, s), 9.48 (1 H, s), 8.18 (1 H, d), 7.91 (2 h, d), 7.71 (2 H, d), 7.49 (1 H, s), 7.35 (1 H, d), 4.38 (2 H, m), 3.31 (4 H, m), 2.10 (3 H, s), 1.22 (6 H, m) ppm. LC/MS: 2.02 分/436.30 (M+1)



I-77

３－（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－１，１－ジメチル－尿素

４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－安息香酸５０ｍｇ（０．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、ヒューニッヒ塩基５００μＬを加え、続いて、ＤＰＰＡ５０ｍｇ（０．１

８ｍｍｏｌ、１．６当量）を加えた。その反応物を、２５℃で、３０分間撹拌し、次いで、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）で希釈し、そして１２時間にわたって、８０℃まで温めた。この反応物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（１０：１　CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ）で精製して、７ｍｇの３－（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－１，１－ジメチル－尿素（０．０１５ｍｍｏｌ、収率１３％）を得た。

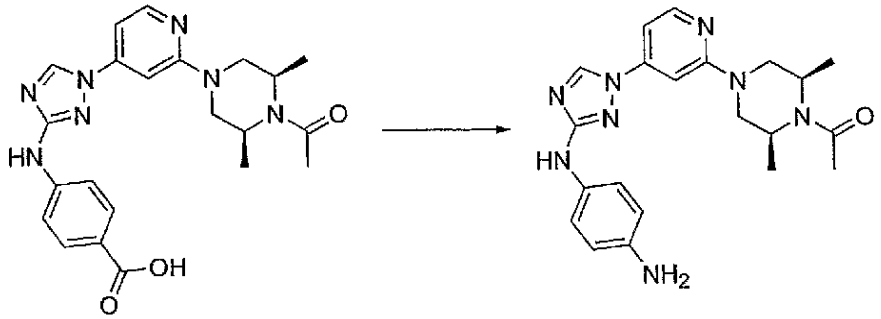
【０３０３】

【化１４３】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (1 H, s), 8.13 (1 H, d), 7.40 (2 H, d), 7.30 (2 H, d), 6.95 (1 H, s), 6.82 (1 H, d), 6.70 (1 H, s), 6.18 (1 H, s), 4.15 (2 H, m), 3.10 (2 H, m), 2.99 (6 H, s), 2.90 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 1.35 (6 H, d) ppm.

LC/MS: 1.92　分/ 478.1 (M+1)

実施例５（化合物Ｉ－８１）



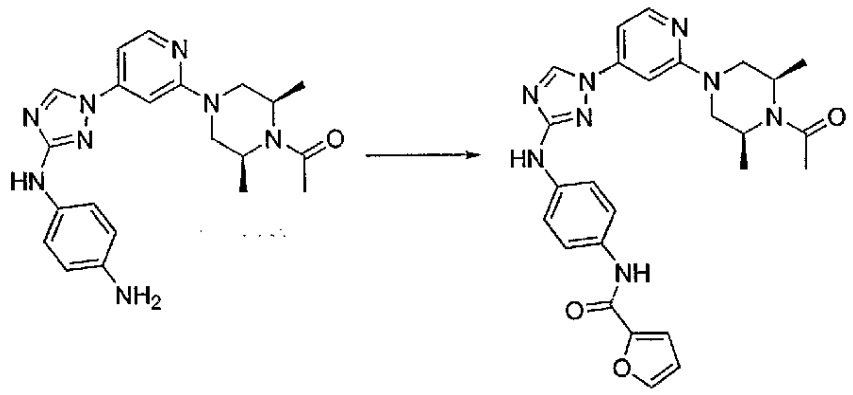
１－（４－｛４－［３－（４－アミノ－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－エタノン

４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－安息香酸８ｇ（１８．３ｍｍｏｌ、１．００当量）ＮＭＰ（１５０ｍＬ）溶液に、ヒューニッヒ塩基９ｍＬを加え、続いて、ＤＰＰＡ６ｇ（２１．８ｍｍｏｌ、１．１９当量）を加えた。その反応物を、２５℃で、３０分間撹拌した。次いで、この反応混合物にＴＦＡ（２００ｍＬ）を加え、得られた溶液を、１２時間にわたって、９０℃まで温めた。２５℃まで冷却した後、その反応物を濃水酸化アンモニウム２００ｍＬでクエンチし、そして濃縮した。得られた油状物をCH_2Cl_2で倍散し、その固形物を濾過により単離した。次いで、この固形物をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、そして５０ｍＬまで濃縮した。得られた沈殿物を単離し、１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）で処理し、そして回転乾燥により濃縮した。その油状物をエタノールで倍散し、得られた固形物を濾過により除去した。このエタノール溶液を濃縮して、ＨＣｌ塩として、２．５ｇの１－（４－｛４－［３－（４－アミノ－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－エタノン（６．１５ｍｍｏｌ、収率３３．６％）を得た。

【０３０４】

【化１４４】

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) ∂ 8.39 (1 H, s), 8.10 (1 H, d), 7.22 (2 H, d), 7.15 (2 H, d), 6.95 (1 H, s), 6.92 (2 H, m), 6.75 (1 H, m), 6.65 (2 H, d), 4.15 (2 H, m), 3.08 (2 H, m), 2.99 (2 H, m), 2.10 (3 H, s), 1.30 (6 H, m) ppm. LC/MS: 0.54 分/407.3 (M+1)



I-81

フラン－２－カルボン酸（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－アミド

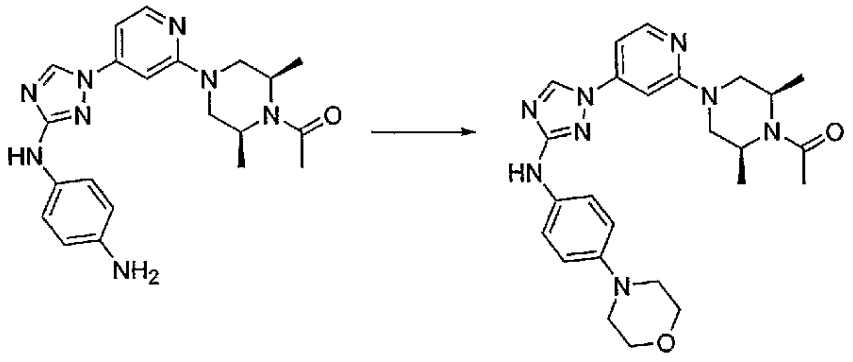
１－（４－｛４－［３－（４－アミノ－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－エタノン５０ｍｇ（０．１２３ｍｍｏｌ．１．００当量）のＮＭＰ（２ｍＬ）溶液に、CH_2Cl_2（５ｍＬ）およびヒューニッヒ塩基５００μＬを加え、続いて、塩化２－フラノイル１００μＬ（１．０１ｍｍｏｌ、８．１３当量）を加えた。その反応混合物を１時間撹拌し、そして濃縮した。得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）で精製して、１．４ｍｇのフラン－２－カルボン酸（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－アミド（０．００２８ｍｍｏｌ、収率２．３％）を得た。^{1}Ｈ

【０３０５】

【化１４５】

NMR (500 MHz, MeOD-d_4) ∂ 8.95 (1 H, s), 8.18 (1 H, d), 7.72 (1 H, m), 7.61 (4 H, m), 7.25 (2 H, m), 7.15 (1 H, m), 6.61 (1 H, s), 4.30 (2 H, m), 3.30 (2 H, m), 3.15 (2 H, m), 2.20 (3 H, s), 1.35 (6 H, m) ppm. LC/MS: 2.2 分/501.3 (M+1).

実施例６（化合物Ｉ－８５）



I-85

１－（２，６－ジメチル－４－｛４－［３－（４－モルホリン－４－イル－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－ピペラジン－１－イル）－エタノン

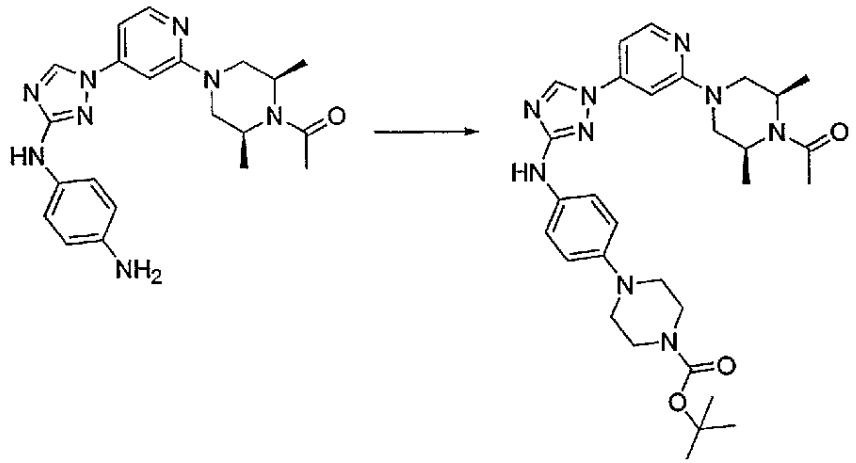
１－（４－｛４－［３－（４－アミノ－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－エタノン１００ｍｇ（０．２４６ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に、２－クロロエチルエーテル１００μＬ、ヨウ化ナトリウム５０ｍｇおよびK_2CO_3（１００ｍｇ）を加えた。１１０℃で３時間後、その反応物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ）で精製して、７０ｍｇの１－（２，６－ジメチル－４－｛４－［３－（４－モルホリン－４－イル－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－ピペラジン－１－イル）－エタノン（０．１４７ｍｍｏｌ、収率５９．８％）を得た。

【０３０６】

【化１４６】

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (1 H, s), 9.21 (1 H, s), 8.20 (1 H, d), 7.52 (2 H, d), 7.21 (1 H, s), 7.12 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 4.30 (2 H, m), 4.05 (2 H, m), 3.73 (4 H, m), 3.09 (2 H, m), 2.99 (4 H, m), 2.51 (3 H, s), 1.2 (6 H, m) ppm. LC/MS: 1.78 分 /477.3 (M+1).

実施例７（化合物Ｉ－９７）



４－（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸第三級ブチルエステル

１－（４－｛４－［３－（４－アミノ－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－エタノン２０ｍｇ（０．０４９ｍｍｏｌ、１．０当量）のｉＰｒＯＨ（５ｍＬ）溶液に、ヨウ化ナトリウム１５ｍｇおよびビス（２－クロロエチル）アミン塩酸塩２０ｍｇ（０．１７ｍｍｏｌ、３．５当量）を加えた。得られた懸濁液を、マイクロ波を２０分間照射することにより、１５０℃まで加熱した。このｉＰｒＯＨを回転乾燥により除去し、その残渣をＴＨＦ（５ｍＬ）に再溶解した。撹拌した懸濁液に、ヒューニッヒ塩基５００μＬおよびピロ炭酸第三級ブチル２００ｍｇを加えた。２５℃で３時間撹拌した後、その反応物を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２．５ｍｇの４－（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－ピペラジン－１－カルボン酸第三級ブチルエステル（０．００５２ｍｍｏｌ、収率１０．１％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ－ｄ４）δ８．９５（１Ｈ，ｓ），８．１５（１Ｈ，ｄ）７．５０（２Ｈ，ｄ），７．２０（１Ｈ，ｓ），７．１０（１Ｈ，ｄ），６．９

５（２Ｈ，ｍ），４．３１（３Ｈ，ｍ），３．５５（４Ｈ，ｍ），３．１５（２Ｈ，ｍ），３．０５（２Ｈ，ｍ），２．１８（３Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｓ），１．３５（６Ｈ，ｍ）ｐｐｍ．ＬＣ／ＭＳ：２．５８分／５７６．４（Ｍ＋１）。

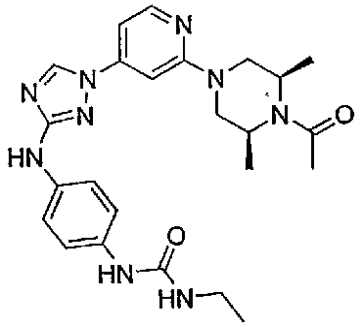
【０３０７】

（実施例８および９：アミノトリアゾールピリジン（また、スキーム７を参照）の一般的な合成）

（実施例８（化合物Ｉ－９８））

【０３０８】

【化１４７】



I-98

１）１－（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－３－エチル－尿素

１－（４－｛４－［３－（４－アミノ－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－エタノン（３０ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液に、ＤＩＥＡ（２滴）およびイソシアン酸エチル（６．０ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を、６０℃で、３０分間撹拌し、この物質をＰ－ＨＰＬＣで精製した。

【０３０９】

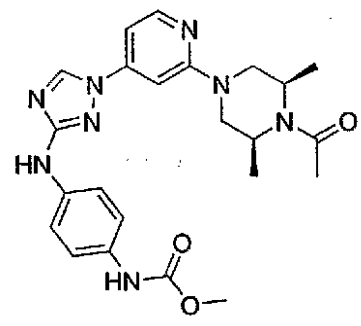
類似の様式で、Ｉ－９９、Ｉ－１００およびＩ－１０１を調製した。

【０３１０】

（実施例９（Ｉ－８７））

【０３１１】

【化１４８】



I-87

２）（４－｛１－［２－（４－アセチル－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ｝－フェニル）－カルバミン酸メチルエステル

１－（４－｛４－［３－（４－アミノ－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イル｝－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル）－

エタノン（３０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液に、ＤＩＥＡ（２滴）およびクロロギ酸エチル（８．９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。その反応物を、室温で、６０分間撹拌し、この物質をＰ－ＨＰＬＣで精製した。

【０３１２】

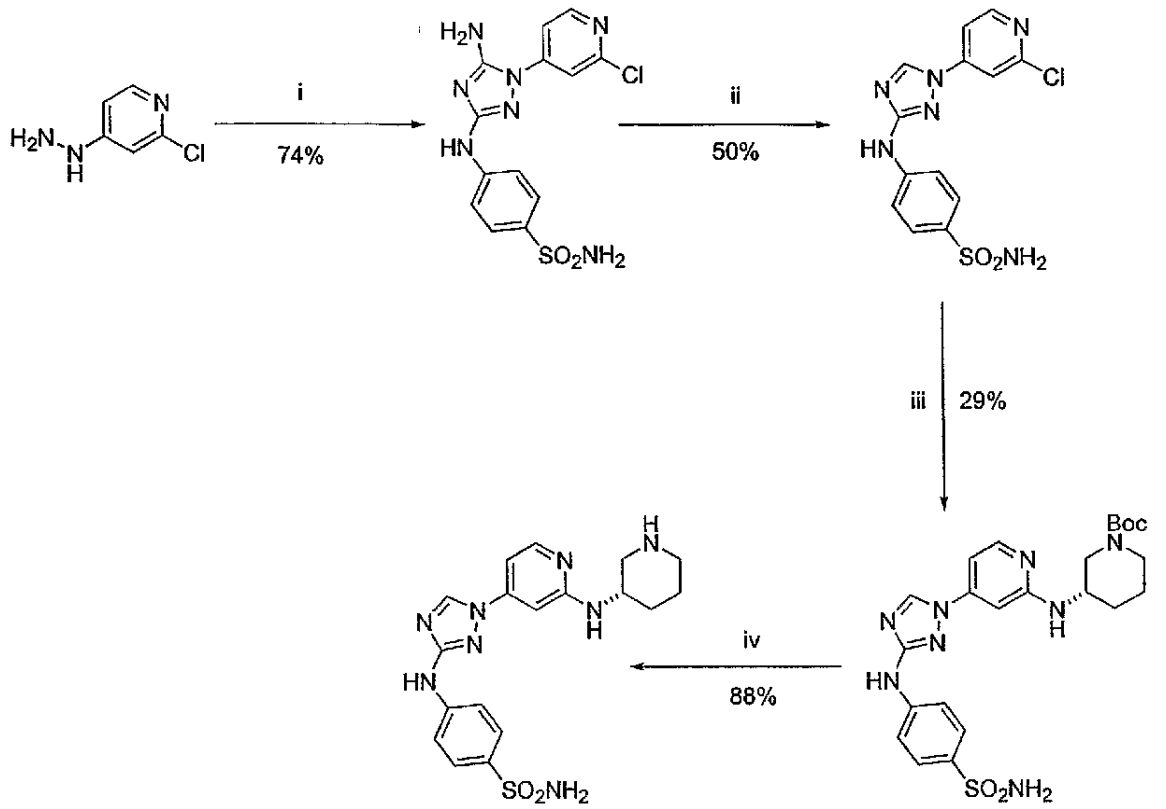
類似の様式で、Ｉ－８８、Ｉ－８９、Ｉ－９０およびＩ－９１を調製した。

【０３１３】

スキーム１４は、化合物Ｉ－１０４への経路を描写している。

【０３１４】

【化１４９】

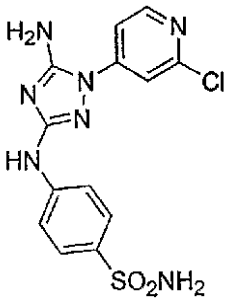


i. PhON(CN)NHPh-4-SO_2NH_2, DIPEA, NMP, マイクロ波; ii. $(CH_3)_2CHCH_2CH_2ONO$, THF, *i*-PrOH, rt; iii. (*S*)-3-ｱﾐﾉ-ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ-1-ｶﾙﾎﾞﾝ酸第三級ブチルエステル ; DMAP, NMP, マイクロ波
iv. TFA, CH_2Cl_2

（実施例１０（化合物Ｉ－１０４））

【０３１５】

【化１５０】



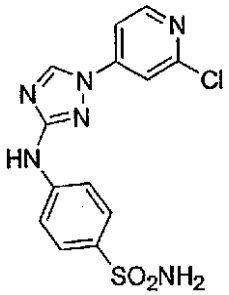
４－［５－アミノ－１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ］－ベンゼンスルホンアミド

マイクロ波反応容器に、ＮＭＰ（５ｍＬ）およびジイソプロピルエチルアミン（１．４ｍＬ）の混合物中の（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－ヒドラジン（３．４８ｍｍｏｌ、１．３当量）５００ｍｇおよびＮ－シアノ－Ｎ’－（２－フェニル－イソウレイド）－ベンゼンスルホンアミド８４８ｍｇ（２．６８ｍｍｏｌ、１当量）を充填した。密封した容器を、マイクロ波によって、６分間にわたって、２２０℃まで温めた。冷却すると、得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）に注ぎ、黄色固形物が沈殿した。この沈殿物を真空濾過により集め、そして水（３×１０ｍＬ）で洗浄した。共沸乾燥（３×５０ｍＬのアセトニトリル）した後、その暗黄色固形物を、さらに精製することなく、使用した（７２３．１ｍｇ、７４％）；

【０３１６】

【化１５１】

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 9.67 (1H, s), 8.45 (1H, d, *J* = 6.3). 7.69 (6H, m), 7.12 (4H, br s); MS (ES^+) *m/e* 366.38, (ES^-) *m/e* 364.49



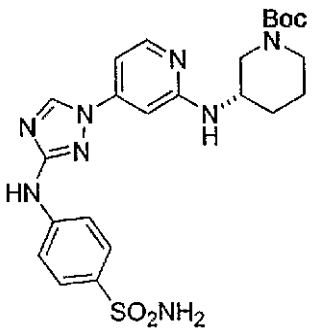
４－［１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ］－ベンゼンスルホンアミド

４－［５－アミノ－１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ］－ベンゼンスルホンアミド（０．６８６ｍｍｏｌ、１当量）２５０ｍｇの１：１　ＴＨＦ：ｉＰｒＯＨ（４０ｍＬ）溶液に、亜硝酸イソアミル１６０ｍｇ（１．３７ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。この暗黄色溶液を、２５℃で、１２時間撹拌し、次いで、還流下にて、６時間加熱した。その反応混合物を冷却し、そして真空中で濃縮した。得られた黄色固形物をメタノールで倍散し、そして濾過して、黄色固形物（１１８．９ｍｇ、５０％）として、表題化合物を得た；

【０３１７】

【化１５２】

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 10.20 (1H, s), 9.42 (1H, s), 8.55 (1H, d, *J* = 5.6), 8.07 (1H, m), 7.95 (1H, dd, *J* = 5.6および1.8), 7.77 (4H, m)および 7.18 (2H, s); MS (ES^+) *m/e* 351.36, (ES-) *m/e* 349.48



３－（Ｓ）－｛４－［３－（４－スルファモイル－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イルアミノ｝－ピペリジン－１－カルボン酸第三級ブチルエステル

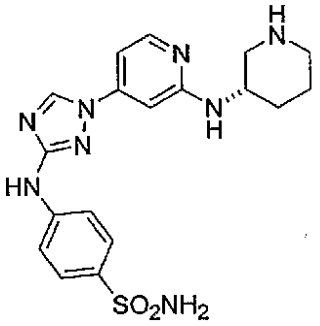
マイクロ波反応容器に、ＮＭＰ（１．５ｍＬ）中の４－［１－（２－クロロ－ピリジン

－４－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イルアミノ］－ベンゼンスルホンアミド５０ｍｇ（０．１４ｍｍｏｌ、１当量）、（Ｓ）－３－アミノ－ピペリジン－１－カルボン酸第三級ブチルエステル１１０ｍｇ（０．５７ｍｍｏｌ、４当量）およびＤＭＡＰ（１７．０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．１当量）を充填した。得られた溶液を、マイクロ波を２０分間照射することにより、１３０℃まで加熱し、次いで、マイクロ波照射によって、１８０℃で、さらに７０分間加熱した。その反応混合物を冷却し、そして真空中で濃縮し、その残渣を分取ＨＰＬＣで精製した。この生成物である３－（Ｓ－｛４－［３－（４－スルファモイル－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イルアミノ｝－ピペリジン１２．０ｍｇ（０．０２９ｍｍｏｌ、１当量）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、二炭酸ジ第三級ブチル（９．５ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン６μＬ（０．０５８ｍｍｏｌ、２当量）を加え、得られた溶液を、室温で、１時間撹拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、５０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテルで溶出し、ＥｔＯＡｃ（４．２ｍｇ、２９％）に移動する）で精製した；

【０３１８】

【化１５３】

MS (ES$^+$) *m/e* 515.55, (ES-) *m/e* 513.70



I-104

３－（Ｓ）－｛４－［３－（４－スルファモイル－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イルアミノ｝－ピペリジンジトリフルオロ酢酸塩

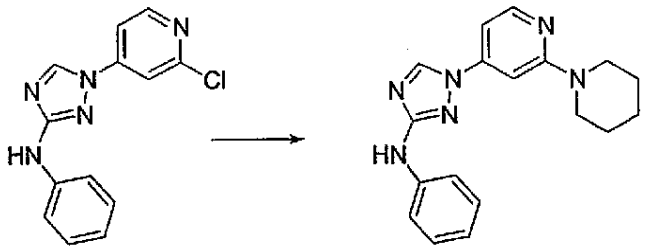
３－（Ｓ）－｛４－［３－（４－スルファモイル－フェニルアミノ）－［１，２，４］トリアゾール－１－イル］－ピリジン－２－イルアミノ｝－ピペリジン－１－カルボン酸第三級ブチルエステル４．６ｍｇ（０．００８ｍｍｏｌ、１当量）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加え、得られた溶液を、室温で、１時間撹拌した。その反応混合物を真空中で濃縮し、その残渣を、アセトニトリル（２ｍＬ）および水（２ｍＬ）の混合物から凍結乾燥して、白色固形物（４．２ｍｇ、８８％）として、表題化合物を得た；

【０３１９】

【化１５４】

1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ 1.60 (2H, m), 1.85 (1H, m), 1.99 (1H, m), 3.18 (3H, m), 3.93 (1H, m), 4.43 (1H, m), 7.16 (2H, br s), 7.19 (1H, d, J = 5.5), 7.26 (1H, s), 7.74 (4H, s), 7.97 (3H, m), 8.24 (1H, d, J = 5.5), 9.34 (1H, s), 10.10 (1H, s); MS (ES^+) m/e 415.51, (ES-) m/e 413.66.

実施例１１（化合物Ｉ－４９；スキーム９－ＮＭＰ法）



I-49

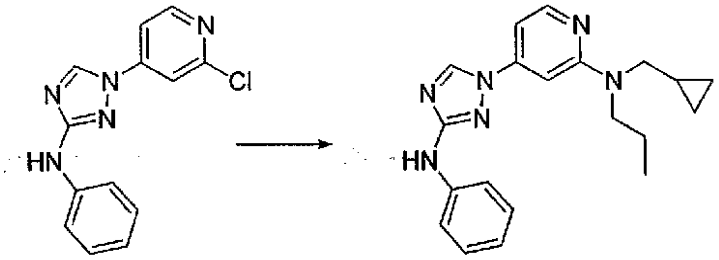
撹拌棒を備え付けたマイクロ波反応容器に、１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－Ｎ３－フェニル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－５－アミン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）、ピペリジン（３７μＬ、０．３５ｍｍｏｌ、２．０当量）およびＮＭＰ（１ｍｌ）を加えた。その反応混合物を、マイクロ波照射によって、４５分間にわたって、２５０℃／３００Ｗまで加熱した。得られた黄色溶液を真空中で濃縮して、褐色油状物を得た。水を加え、得られた粘性物質を１５分間超音波処理すると、淡黄褐色固形物が沈殿し、これを、濾過により集めた。その濾液が透明になるまで、この固形物を水で洗浄し、そして真空中（４０℃）で８時間乾燥して、フェニル－［１－（３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－［１，２’］ビピリジニル－４’－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－アミン（３８ｍｇ、収率６９％）を得た。

【０３２０】

（実施例１２（化合物Ｉ－１２５；スキーム９－ｎＢｕＯＨ法））

【０３２１】

【化１５５】



I-125

撹拌棒を備え付けたマイクロ波反応容器に、１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－Ｎ３－フェニル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－５－アミン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ－プロピルシクロプロパンメチルアミン（３９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、２．０当量）、ｎＢｕＯＨ（１ｍｌ）およびイオン性液体（ＢＭＩＭ－ＯＴｆ）１滴を加えた。その反応混合物を、マイクロ波照射によって、２０分間にわたって、２３０℃／３００Ｗまで加熱し、続いて、２０分間冷却し、続いて、マイクロ波照射によって、２３０℃で、２０分間加熱した。得られた黄色溶液を真空中で濃縮して、黄色油状物を得、これを、ＥｔＯＡｃ（５ｍｌ）で希釈し、そして水（２ｍｌ）で洗浄し、次いで、真空中で濃縮した。その粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（これは、ＥｔＯＡｃで溶出する）で精製して、黄色固形物（２１ｍｇ、収率３６％）として、シクロプロピルメチル－［４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イ

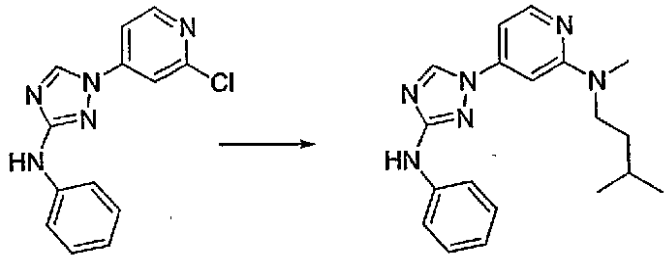
ル）－ピリジン－２－イル］－プロピル－アミンを得た。

【０３２２】

（実施例１３（化合物Ｉ－６２；スキーム９－ｎＢｕＯＨ熱的方法））

【０３２３】

【化１５６】



I-62

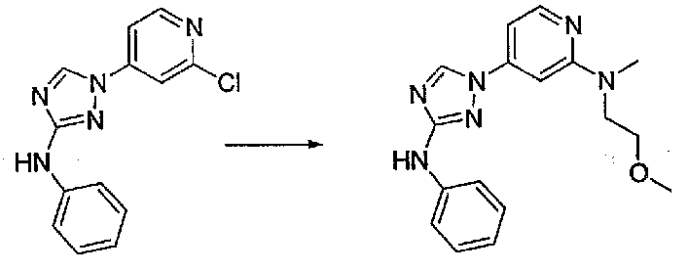
小さいネジ蓋バイアルに、１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－Ｎ３－フェニル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－５－アミン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）、メチルイソアミルアミン（７０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、４．０当量）およびｎＢｕＯＨ（２ｍｌ）を加えた。その反応混合物を、４８時間にわたって、１２０℃まで加熱し、次いで、外界温度まで冷却した。その反応物（１０ｍｌ）に水を加え、淡黄褐色固形物が沈殿し、これを、濾過により集めた。その濾液が透明になるまで、この固形物を水で洗浄し、得られた固形物を真空乾燥して、メチル－（３－メチル－ブチル）－［４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリジン－２－イル］－アミン（２７ｍｇ、収率５０％）を得た。

【０３２４】

（実施例１４（化合物Ｉ－５９；スキーム９－ニート熱的方法））

【０３２５】

【化１５７】



I-59

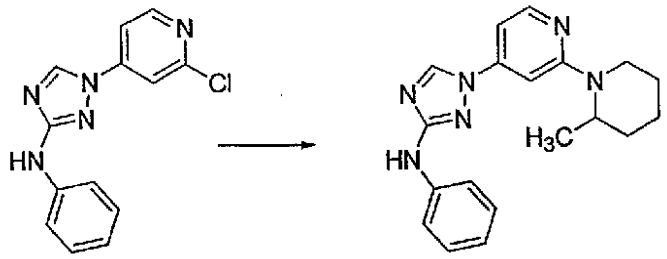
小さいネジ蓋バイアルに、１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－Ｎ３－フェニル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－５－アミン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ－（メトキシエチル）メチルアミン（０．７ｍｌ、過剰）を加えた。その反応物を、４８時間にわたって、１２０℃まで加熱し、そして外界温度まで冷却した。その反応物（１０ｍｌ）に水を加え、淡黄褐色固形物が沈殿し、これを、濾過により集めた。その濾液が透明になるまで、この固形物を水で洗浄し、得られた固形物を真空乾燥して、（２－メトキシ－エチル）－メチル－［４－（３－フェニルアミノ－［１，２，４］トリアゾール－１－イル）－ピリジン－２－イル］－アミン（３２ｍｇ、収率５８％）を得た。

【０３２６】

（実施例１４（化合物Ｉ－１２６；スキーム９－バックウォルド法））

【０３２７】

【化１５８】



I-126

撹拌棒を備え付けたマイクロ波反応バイアルに、１－（２－クロロ－ピリジン－４－イル）－Ｎ３－フェニル－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－５－アミン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）、メチルピペリジン（２０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＮａＯ^{t}Ｂｕ（２６ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．５当量）、１，３－ビス－（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾリウム塩酸塩（１．６ｍｇ、０．００３７ｍｍｏｌ、２ｍｏｌ％）および１，４ジオキサン（１ｍｌ、脱気した）を加えた。N_2環境下にて、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（１．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、１ｍｏｌ％）を加え、この容器を、マイクロ波照射によって、４５分間にわたって、１６０℃まで加熱した。得られた黄色溶液を真空中で濃縮して、黄色油状物を得、これを、ＥｔＯＡｃ（５ｍｌ）で希釈し、そして水（２ｍｌ）で洗浄し、次いで、真空中で濃縮した。その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、ＥｔＯＡｃで溶出する）で精製して、黄色固形物（２３ｍｇ、収率４１％）として、［１－（２－メチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－［１，２’］ビピリジニル－４’－イル）－１Ｈ－［１，２，４］トリアゾール－３－イル］－フェニル－アミンを得た。

【０３２８】

（生物学的データおよび生物学的実施例）

（実施例１：ＦＬＴ－３の阻害）

化合物を、放射測定フィルター結合アッセイを用いて、ＦＬＴ－３活性を阻害する能力についてスクリーニングした。このアッセイは、^{33}Ｐの基質であるポリ（Ｇｌｕ，Ｔｙｒ）４：１（ｐＥ４Ｙ）への取り込みをモニターする。反応を、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴ、０．０１％ ＢＳＡおよび２．５％ ＤＭＳＯを含有する溶液中で行なった。このアッセイ中の最終基質濃度は、９０μＭ ＡＴＰおよび０．５ｍｇ／ｍＬ ｐＥ４Ｙ（両方とも、Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ製）であった。化合物の最終濃度は、一般に、０．０１μＭと５μＭとの間である。代表的に、試験化合物の１０ｍＭ ＤＭＳＯストックからの段階希釈を調製することによって、１２点の滴定を行なった。反応を、室温で行なった。

【０３２９】

２つのアッセイ溶液を調製した。溶液１は、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍｇ／ｍｌ ｐＥ４Ｙおよび１８０μＭ ＡＴＰ（各反応につき０．３μＣｉの［γ－^{33}Ｐ］ＡＴＰを含む）を含む。溶液２は、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、２ｍＭ ＤＴＴ、０．０２％ ＢＳＡおよび３ｎＭ ＦＬＴ－３を含む。このアッセイを、５０μＬの各溶液１および２．５ｍＬの試験化合物を混合することによって、９６ウェルプレート上で行なった。反応を、溶液２で開始した。室温で２０分間のインキュベーションの後、反応を、５０μＬの２０％ ＴＣＡ（０．４ｍＭのＡＴＰを含む）で停止した。全ての反応容量を、次いで、フィルタープレートに移し、ＴＯＭＴＥＣ（Ｈａｍｄｅｎ，ＣＴ）からのＨａｒｖｅｓｔｅｒ ９６００により、５％ ＴＣＡで洗浄した。ｐＥ４Ｙへの^{33}Ｐの取り込み量を、Ｐａｃｋａｒｄ ＴｏｐＣｏｕｎｔ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｏｎ Ｃｏｕｎｔｅｒ（Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）により分

析した。このデータを、Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いてフィットさせて、ＩＣ$_{50}$またはＫｉを得た。

【０３３０】

一般に、表１の化合物を含む本発明の化合物は、ＦＬＴ－３の阻害に有効である。以下の化合物は、０．１μＭ未満のＩＣ$_{50}$またはＫｉ値を有することが示された：Ｉ－４２、Ｉ－４３、Ｉ－４４、Ｉ－４５、Ｉ－４６および１－４７化合物Ｉ－４２、Ｉ－４３、Ｉ－４４、Ｉ－４５、Ｉ－４６、Ｉ－５０、Ｉ－５５、Ｉ－５６、Ｉ－５７、Ｉ－５８、Ｉ－５９、Ｉ－６２、Ｉ－８７、Ｉ－９４、Ｉ－９５、Ｉ－９６、Ｉ－９７、Ｉ－９８、Ｉ－９９、Ｉ－１００、Ｉ－１０２およびＩ－１０５は、１～３０ｎＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４７、Ｉ－６０、Ｉ－６７、Ｉ－６８、Ｉ－６９、Ｉ－７１、Ｉ－７５、Ｉ－７６、Ｉ－８３、Ｉ－８４、Ｉ－８５、Ｉ－８６、Ｉ－８８、Ｉ－８９、Ｉ－９０、Ｉ－９１、Ｉ－９２、Ｉ－１０１、Ｉ－１０６およびＩ－１０７、Ｉ－１３４およびＩ－１３５は、３０～２００ｎＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－６３、Ｉ－６４およびＩ－１３４は、２００ｎＭを超えるＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４９、Ｉ－５１、Ｉ－６６、Ｉ－７２、Ｉ－７３、Ｉ－７４、Ｉ－７７、Ｉ－７８、Ｉ－７９、Ｉ－８０、Ｉ－８１およびＩ－８２は、６０未満のＫｉ値を有することが示された。

【０３３１】

（実施例２：ｃ－ＫＩＴの阻害）

化合物を、放射測定フィルター結合アッセイを用いて、ｃ－ＫＩＴ活性を阻害する能力についてスクリーニングした。このアッセイは、^{33}Ｐの基質であるポリ（Ｇｌｕ，Ｔｙｒ）４：１（ｐＥ４Ｙ）への取り込みをモニターする。反応を、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴ、０．０１％ ＢＳＡおよび２．５％ ＤＭＳＯを含む溶液中で行なう。アッセイ中の最終基質濃度は、７００μＭ ＡＴＰおよび０．５ｍｇ／ｍＬ ｐＥ４Ｙ（両方共にＳｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ製）であった。化合物の最終濃度は、一般に、０．０１μＭ～５μＭである。代表的に、試験化合物の１０ｍＭ ＤＭＳＯストックからの段階希釈を調製することによって、１２点の滴定を行なった。反応を、室温で行なった。

【０３３２】

２つのアッセイ溶液を調製した。溶液１は、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍｇ／ｍｌ ｐＥ４Ｙおよび１．４ｍＭ ＡＴＰ（各反応につき０．５μＣｉの［γ－^{33}Ｐ］ＡＴＰを含む）を含む。溶液２は、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ ＭｇＣｌ$_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、２ｍＭ ＤＴＴ、０．０２％ ＢＳＡおよび２５ｎＭ ｃ－ＫＩＴを含む。このアッセイを、３３μＬの各溶液１および１．６５μＬの試験化合物を混合することによって、９６ウェルプレート上で行なった。反応を、３３μＬの溶液２で開始した。室温で２０分間のインキュベーションの後、反応を、５０μＬの１０％ ＴＣＡ（０．２ｍＭのＡＴＰを含む）で停止した。全ての反応容量を、次いで、フィルタープレートに移し、ＴＯＭＴＥＣ（Ｈａｍｄｅｎ，ＣＴ）からのＨａｒｖｅｓｔｅｒ ９６００により、５％ ＴＣＡで洗浄した。ｐＥ４Ｙへの^{33}Ｐの取り込み量を、Ｐａｃｋａｒｄ ＴｏｐＣｏｕｎｔ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｏｎ Ｃｏｕｎｔｅｒ（Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）により分析した。このデータを、Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いてフィットさせて、ＩＣ$_{50}$またはＫｉを得た。

【０３３３】

本発明の化合物は、ｃ－ＫＩＴを阻害することが見出された。化合物Ｉ－４４、Ｉ－４５、Ｉ－４６、Ｉ－４７、Ｉ－５５、Ｉ－５６、Ｉ－５８、Ｉ－７５、Ｉ－８０およびＩ－１０５は、０．０５μＭ未満のＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－６６、Ｉ－７２、Ｉ－７３、Ｉ－７４、Ｉ－７７、Ｉ－７８、Ｉ－７９、Ｉ－８１、Ｉ－８２、Ｉ－８５、Ｉ－８７、Ｉ－８８、Ｉ－８９、Ｉ－９０、Ｉ－９１、Ｉ－９２、Ｉ－９７、Ｉ－

９８、Ｉ－９９、Ｉ－１００およびＩ－１０１は、０．０５～０．５μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－８６は、０．５μＭを超えるＫｉ値を有することが示された。

【０３３４】

（実施例３：ＧＳＫ－３の阻害）

化合物を、標準的な結合酵素系［Ｆｏｘら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９］を用いて、ＧＳＫ－３（ＡＡ １－４２０）活性を阻害する能力についてスクリーニングした。反応を、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴおよび１．５％ ＤＭＳＯを含む溶液中で行なう。アッセイ中の最終基質濃度は、２０μＭ ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ製）および３００μＭペプチド（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ，Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）であった。反応を、２０℃および２０ｎＭのＧＳＫ－３にて行なう。結合酵素系の成分の最終濃度は、２．５ｍＭホスホエノールピルビン酸、３００μＭ ＮＡＤＨ、３０μｇ／ｍｌピルビン酸キナーゼおよび１０μｇ／ｍｌ乳酸デヒドロゲナーゼである。

【０３３５】

ＡＴＰおよび目的の試験化合物を除いて、上に列挙した全ての試薬を含むアッセイストック緩衝溶液を調製する。アッセイストック緩衝溶液（１７５μｌ）を、０．００２μＭ～３０μＭの範囲の最終濃度の目的の試験化合物（５μｌ）と共に、９６ウェルプレート内で、３０℃にて１０分間インキュベートする。代表的に、（１０ｍＭの化合物ストックから）ＤＭＳＯを用いて、娘プレートにおいて試験化合物の段階希釈を調製することによって、１２点の滴定を行なう。反応を、２０μｌのＡＴＰ（最終濃度２０μＭ）を添加することにより開始する。反応速度を、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ｓｐｅｃｔｒａｍａｘプレートリーダー（Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）を用いて、３０℃にて１０分間にわたって得る。Ｋｉ値を、インヒビター濃度の関数としての速度のデータから決定する。

【０３３６】

本発明の化合物は、ＧＳＫ－３を阻害することが見出された。化合物Ｉ－５１、Ｉ－５４、Ｉ－５６、Ｉ－５７、Ｉ－５８、Ｉ－５９、Ｉ－６２、Ｉ－９３、Ｉ－９４、Ｉ－９５およびＩ－９６は、０．５μＭ未満のＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４３、Ｉ－４９、Ｉ－５０、Ｉ－５２、Ｉ－６５およびＩ－７３は、０．５～１μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４２、Ｉ－４４、Ｉ－４５、Ｉ－４６、Ｉ－４７、Ｉ－５３、Ｉ－５５、Ｉ－６０、Ｉ－６１、Ｉ－６３、Ｉ－６４、Ｉ－６６、Ｉ－６７、Ｉ－６８、Ｉ－６９、Ｉ－７０、Ｉ－７１、Ｉ－７２、Ｉ－７４、Ｉ－７５、Ｉ－７６、Ｉ－７７、Ｉ－７８、Ｉ－７９、Ｉ－８０、Ｉ－８１、Ｉ－８２、Ｉ－８３、Ｉ－８４、Ｉ－８５、Ｉ－８６、Ｉ－８７、Ｉ－８８、Ｉ－８９、Ｉ－９０、Ｉ－９１、Ｉ－９２、Ｉ－９７、Ｉ－９８、Ｉ－９９、Ｉ－１００、Ｉ－１０１、Ｉ－１０２、Ｉ－１０５、Ｉ－１０６、Ｉ－１０７、Ｉ－１３４および１－１３５は、１μＭを超えるＫｉ値を有することが示された。

【０３３７】

（実施例４：ＣＤＫ－２の阻害）

化合物を、標準的な結合酵素系［Ｆｏｘら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９］を用いて、ＣＤＫ－２／サイクリンＡを阻害する能力についてスクリーニングする。反応を、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴおよび１．５％ ＤＭＳＯを含む溶液中で行なった。アッセイ中の最終基質濃度は、１００μＭ ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ製）および１００μＭペプチド（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ，Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）である。アッセイを、３０℃および２５ｎＭのＣＤＫ－２／サイクリンＡにて行なう。結合酵素系の成分の最終濃度は、２．５ｍＭホスホエノールピルビン酸、３５０μＭ ＮＡＤＨ、３０μｇ／ｍｌピルビン酸キナーゼおよび１０μｇ

／ｍｌ乳酸デヒドロゲナーゼである。

【０３３８】

ＣＤＫ－２／サイクリンＡ、ＤＴＴおよび目的の試験化合物を除いて、上に列挙した全ての試薬を含むアッセイストック緩衝溶液を調製する。５６μｌのアッセイストック緩衝溶液を、３８４ウェルプレートに入れ、その後、試験化合物（最終濃度３０μＭ）を含む２ｍＭ　ＤＭＳＯストック（１μｌ）を添加した。プレートを、３０℃にて約１０分間プレインキュベートし、反応を、１０μｌの酵素（最終濃度２５μＭ）を添加することにより開始する。反応速度を、ＢｉｏＲａｄ　Ｕｌｔｒａｍａｒｋプレートリーダー（Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）を用いて、３０℃にて５分間にわたって得る。Ｋｉ値を、標準的な方法に従って決定する。

【０３３９】

本発明の化合物は、ＣＤＫ－２を阻害することが見出された。化合物Ｉ－４９、Ｉ－５０、Ｉ－５１、Ｉ－５２、Ｉ－５４、Ｉ－５５、Ｉ－５６、Ｉ－５７、Ｉ－５８、Ｉ－５９、Ｉ－６２、Ｉ－６５、Ｉ－７２、Ｉ－７３、Ｉ－７４、Ｉ－７８、Ｉ－７９、Ｉ－８０、Ｉ－８２、Ｉ－８５、Ｉ－８７、Ｉ－８８、Ｉ－９６、Ｉ－９７、Ｉ－９８、Ｉ－９９およびＩ－１００は、０．５μＭ未満のＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４３、Ｉ－６１、Ｉ－６６、Ｉ－７５、Ｉ－８１、Ｉ－８９、Ｉ－９０、Ｉ－９１、Ｉ－９２、Ｉ－９３、Ｉ－９５、Ｉ－１０１およびＩ－１０５は、０．５～１μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４２、Ｉ－４４、Ｉ－４５、Ｉ－４６、Ｉ－４７、Ｉ－５３、Ｉ－６０、Ｉ－６３、Ｉ－６４、Ｉ－６７、Ｉ－６８、Ｉ－６９、Ｉ－７０、Ｉ－７１、Ｉ－７６、Ｉ－７７、Ｉ－８３、Ｉ－８４、Ｉ－８６、Ｉ－９４、Ｉ－１０２、Ｉ－１０６、Ｉ－１０７、Ｉ－１３４およびＩ－１３５は、１μＭを超えるＫｉ値を有することが示された。

【０３４０】

（実施例５：ＳＲＣの阻害）

放射活性ベースのアッセイまたは、分光光度的アッセイのいずれかを使用して、化合物を、ヒトＳｒｃキナーゼのインヒビターとして評価する。

【０３４１】

（ｓｒｃ阻害アッセイＡ：放射活性ベースのアッセイ）

化合物を、バキュロウイルス細胞から発現および精製された、全長組換え型ヒトＳｒｃキナーゼ（Ｕｐｓｔａｔｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ製、カタログ番号１４－１１７）のインヒビターとしてアッセイする。Ｓｒｃキナーゼ活性を、ＡＴＰからの、Ｇｌｕ：Ｔｙｒ＝４：１の組成のランダムなポリＧｌｕ－Ｔｙｒポリマー基質のチロシン（Ｓｉｇｍａ，カタログ番号Ｐ－０２７５）への^{33}Ｐの取り込みを追跡することによってモニターする。以下は、アッセイ成分の最終濃度である：０．０５Ｍ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．６）、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２ｍＭ　ＤＴＴ、０．２５ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、１０μＭ　ＡＴＰ（１～２μＣｉ　^{33}Ｐ－ＡＴＰ／反応）、５ｍｇ／ｍｌポリＧｌｕ－Ｔｙｒ、および１～２ユニットの組換え型ヒトＳｒｃキナーゼ。代表的なアッセイにおいて、ＡＴＰを除く全ての反応成分を予め混合し、アッセイプレートのウェルに等分する。ＤＭＳＯ中に溶解したインヒビターをウェルに添加し、２．５％のＤＭＳＯ最終濃度を得る。アッセイプレートを３０℃にて１０分間インキュベートし、その後、^{33}Ｐ－ＡＴＰで反応を開始する。２０分の反応後、反応を、２０ｍＭ　Na_3PO_4を含有する１５０μｌの１０％トリクロロ酢酸（ＴＣＡ）でクエンチする。このクエンチしたサンプルを、次いで、フィルタープレート吸引マニホルドに設置した９６ウェルのフィルタープレート（Ｗｈａｔｍａｎ，ＵＮＩ－Ｆｉｌｔｅｒ　ＧＦ／Ｆ　Ｇｌａｓｓ　Ｆｉｂｅｒ　Ｆｉｌｔｅｒ、カタログ番号７７００－３３１０）に移す。フィルタープレートを、２０ｍＭ　Na_3PO_4を含有する１０％　ＴＣＡで４回洗浄し、次いで、メタノールで４回洗浄した。次いで、２００μｌのシンチレーション液を各ウェルに添加する。プレートをシールして、フィルターに伴う放射活性の量を、ＴｏｐＣｏｕｎｔシンチレーションカウンターにて定量する。組み込まれた放射活性を、インヒビター濃度の関数としてプロットする。データを、

競合阻害動力学にフィットさせて、化合物のＫｉを得る。

【０３４２】

（Ｓｒｃ阻害アッセイＢ：分光光度的アッセイ）

ポリＧｌｕ－Ｔｙｒ基質のヒト組換え型Ｓｒｃキナーゼ触媒リン酸化によりＡＴＰから生成されるＡＤＰを、結合酵素アッセイ［Ｆｏｘら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９］を用いて定量する。このアッセイにおいて、１分子のＮＡＤＨが、キナーゼ反応で生成されるＡＤＰの１分子毎に、ＮＡＤに酸化される。ＮＡＤＨの消失を、３４０ｎｍにおいて簡便に追跡する。

【０３４３】

以下は、アッセイ成分の最終濃度である：０．０２５ Ｍ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．６）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２ｍＭ ＤＴＴ、０．２５ｍｇ／ｍｌ ポリＧｌｕ－Ｔｙｒ、および２５ｎＭの組換え型ヒトＳｒｃキナーゼ。結合酵素系の成分の最終濃度は、２．５ｍＭホスホエノールピルビン酸、２００μＭ ＮＡＤＨ、３０μｇ／ｍｌピルビン酸キナーゼおよび１０μｇ／ｍｌ乳酸デヒドロゲナーゼである。

【０３４４】

代表的なアッセイにおいて、ＡＴＰを除く全ての反応成分を予め混合し、アッセイプレートのウェルに等分する。ＤＭＳＯ中に溶解したインヒビターをウェルに添加し、２．５％のＤＭＳＯ最終濃度を得る。アッセイプレートを３０℃にて１０分間インキュベートし、その後、１００μＭ ＡＴＰで反応を開始する。経時的な３４０ｎｍにおける吸光度の変化、すなわち、反応速度を、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓプレートリーダーでモニターする。インヒビター濃度の関数としての速度のデータを、競合阻害動力学モデルにフィットさせ、化合物のＫｉを得る。

【０３４５】

本発明の化合物は、ＳＲＣを阻害することが見出された。化合物Ｉ－４２、Ｉ－４３、Ｉ－４５、Ｉ－４９、Ｉ－５０、Ｉ－５２、Ｉ－５４、Ｉ－５８、Ｉ－６１、Ｉ－６５、Ｉ－７３、Ｉ－７４、Ｉ－７５、Ｉ－７８、Ｉ－７９、Ｉ－８１、Ｉ－８２、Ｉ－８７、Ｉ－８８、Ｉ－９４、Ｉ－９５、Ｉ－９６、Ｉ－９７、Ｉ－９８、Ｉ－９９、Ｉ－１００、Ｉ－１０２、Ｉ－１０３およびＩ－１０５は、ＵＶ－ＶＩＳアッセイにおいて０．５μＭ未満のＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４４、Ｉ－５５、Ｉ－５６、Ｉ－５７、Ｉ－６２、Ｉ－７２、Ｉ－７７、Ｉ－８０、Ｉ－８５、Ｉ－８９、Ｉ－９０、Ｉ－９１、Ｉ－９２、Ｉ－９３およびＩ－１０１は、ＵＶ－ＶＩＳアッセイにおいて０．５～１μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４６、Ｉ－４７、Ｉ－５１、Ｉ－５３、Ｉ－５９、Ｉ－６０、Ｉ－６３、Ｉ－６４、Ｉ－６６、Ｉ－６７、Ｉ－６８、Ｉ－６９、Ｉ－７０、Ｉ－７１、Ｉ－７６、Ｉ－８３、Ｉ－８４、Ｉ－８６、Ｉ－１０６、Ｉ－１０７、Ｉ－１２５、Ｉ－１２６、Ｉ－１３３、Ｉ－１３４およびＩ－１３５は、ＵＶ－ＶＩＳアッセイにおいて１μＭを超えるＫｉ値を有することが示された。

【０３４６】

（実施例６：ＳＹＫの阻害）

化合物を、標準的な結合酵素系［Ｆｏｘら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９］を用いて、ＳＹＫを阻害する能力についてスクリーニングする。反応を、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴおよび１．５％ ＤＭＳＯを含む溶液中で行なう。アッセイ中の最終基質濃度は、２００μＭ ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｓｔ Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ製）および４μＭポリＧｌｙ－Ｔｙｒペプチド（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．）であった。アッセイを、３０℃および２００ｎＭのＳＹＫにて行なう。結合酵素系の成分の最終濃度は、２．５ｍＭホスホエノールピルビン酸、３５０μＭ ＮＡＤＨ、３０μｇ／ｍｌピルビン酸キナーゼおよび１０μｇ／ｍｌ乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【０３４７】

ＳＹＫ、ＤＴＴおよび目的の試験化合物を除いて、上に列挙した全ての試薬を含むアッセイストック緩衝溶液を調製する。５６μｌのアッセイストック緩衝溶液を、３８４ウェ

ルプレートに入れ、その後、試験化合物（最終濃度３０μＭ）を含む２ｍＭ　ＤＭＳＯストック（１μｌ）を添加した。プレートを、３０℃にて約１０分間プレインキュベートし、反応を、１０μｌの酵素（最終濃度２５μＭ）を添加することにより開始する。反応速度を、ＢｉｏＲａｄ　Ｕｌｔｒａｍａｒｋプレートリーダー（Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）を用いて、３０℃にて５分間の読み取り時間にわたって得、Ｋｉ値を、標準的な方法に従って決定した。

【０３４８】

（実施例７：ＦＭＳの阻害）

化合物を、放射測定フィルター結合アッセイを用いて、ＦＭＳ活性を阻害する能力についてスクリーニングした。このアッセイは、^{33}Ｐの基質であるポリ（Ｇｌｕ，Ｔｙｒ）４：１（ｐＥ４Ｙ）への取り込みをモニターする。反応を、１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２５ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＤＴＴ、０．０１％　ＢＳＡおよび２．５％　ＤＭＳＯを含む溶液中で行なう。アッセイ中の最終基質濃度は、９０μＭ　ＡＴＰおよび０．５ｍｇ／ｍＬ　ｐＥ４Ｙ（両方共にＳｉｇｍａ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ，Ｓｔ　Ｌｏｕｉｓ，ＭＯ製）である。化合物の最終濃度は、一般に、０．０１μＭ～５μＭである。代表的に、試験化合物の１０ｍＭ　ＤＭＳＯストックからの段階希釈を調製することによって、１２点の滴定を行なう。反応を、室温で行なった。

【０３４９】

２つのアッセイ溶液を調製する。溶液１は、１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２５ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍｇ／ｍｌ　ｐＥ４Ｙおよび１８０μＭ　ＡＴＰ（各反応につき０．３μＣｉの［γ－^{33}Ｐ］ＡＴＰを含む）を含む。溶液２は、１００ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ　$MgCl_2$、２５ｍＭ　ＮａＣｌ、２ｍＭ　ＤＴＴ、０．０２％　ＢＳＡおよび３ｎＭ　ＦＭＳを含む。このアッセイを、５０μＬの各溶液および２．５ｍＬの試験化合物を混合することによって、９６ウェルプレート上で行なう。反応を、溶液２で開始する。室温で２０分間のインキュベーションの後、反応を、５０μＬの１０％　ＴＣＡ（０．４ｍＭのＡＴＰを含む）で停止する。全ての反応容量を、次いで、フィルタープレートに移し、ＴＯＭＴＥＣ（Ｈａｍｄｅｎ，ＣＴ）からのＨａｒｖｅｓｔｅｒ　９６００により、５％　ＴＣＡで洗浄する。ｐＥ４Ｙへの^{33}Ｐの取り込み量を、Ｐａｃｋａｒｄ　ＴｏｐＣｏｕｎｔ　Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｏｎ　Ｃｏｕｎｔｅｒ（Ｍｅｒｉｄｅｎ，ＣＴ）により分析した。このデータを、Ｐｒｉｓｍソフトウェアを用いてフィットさせて、IC_{50}またはＫｉを得た。

【０３５０】

（実施例８：ＪＡＫ３阻害アッセイ）

ＪＡＫの化合物阻害を、Ｇ．Ｒ．Ｂｒｏｗｎｒａ、Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０００，ｖｏｌ．１０，ｐｐ．５７５－５７９に記載される方法により、以下の様式でアッセイした。４℃にてポリ（Ｇｌｕ，Ａｌａ，Ｔｒｙ）６：３：１で予めコーティングし、リン酸緩衝化生理食塩水／０．０５％　Ｔｗｅｅｎ（ＰＢＳＴ）で洗浄したＭａｘｉｓｏｒｂプレート中に、２μｌのＡＴＰ、５ｍＭ　$MgCl_2$およびＤＭＳＯ中の化合物溶液を添加した。反応をＪＡＫ酵素により開始し、プレートを、３０℃にて６０分間インキュベートした。次いで、プレートを、ＰＢＳＴで洗浄し、１００μＬのＨＲＰ結合体化４Ｇ１０抗体を添加し、その後、プレートを３０℃にて９０分間インキュベートした。このプレートを、再度、ＰＢＳＴで洗浄し、１００μＬのＴＭＢ溶液を添加し、そしてこのプレートを、３０℃にてさらに３０分間インキュベートした。硫酸（１Ｍを１００μＬ）を添加して反応を停止し、プレートを、４５０ｎｍにて読んで、分析の光学密度を得、Ｋｉ値を決定する。

【０３５１】

本発明の化合物は、ＪＡＫ－３を阻害することが見出された。化合物Ｉ－７３、Ｉ－７４、Ｉ－７９、１－８２、Ｉ－８７、Ｉ－９２、Ｉ－９８およびＩ－１００は、０．０１μＭ未満のＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４２、Ｉ－４３、Ｉ－４９、Ｉ－

５０、Ｉ－５１、Ｉ－５２、Ｉ－５４、Ｉ－５５、Ｉ－５６、Ｉ－５７、Ｉ－５８、Ｉ－５９、Ｉ－６２、Ｉ－６５、Ｉ－６６、Ｉ－６７、Ｉ－６８、Ｉ－７１、Ｉ－７２、Ｉ－７５、Ｉ－７６、Ｉ－７７、Ｉ－７８、Ｉ－８０、Ｉ－８１、Ｉ－８３、Ｉ－８５、Ｉ－８６、Ｉ－８８、Ｉ－８９、Ｉ－９０、Ｉ－９１、Ｉ－９４、Ｉ－９７、Ｉ－９９、Ｉ－１０１、Ｉ－１０５および１－１０６は、０．０１～１μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４４、Ｉ－４５、Ｉ－４６、Ｉ－４７、Ｉ－５３、１－６０、Ｉ－６１、Ｉ－６３、Ｉ－６４、Ｉ－６９、Ｉ－７０、Ｉ－８４、Ｉ－９３、Ｉ－９５、Ｉ－９６、Ｉ－１０２、Ｉ－１０７、Ｉ－１３３、Ｉ－１３４および１－１３５は、１μＭを超えるＫｉ値を有することが示された。

【０３５２】

本発明の化合物をまた試験し、ＪＡＫ－２を阻害することも見出された。

【０３５３】

（実施例９：ＰＤＫ－１阻害アッセイ）

化合物を、放射活性リン酸取り込みアッセイ（ＰｉｔｔおよびＬｅｅ，Ｊ．Ｂｉｏｍｏｌ．Ｓｃｒｅｅｎ．，（１９９６）１，４７）を用いて、ＰＤＫ－１を阻害する能力についてスクリーニングした。アッセイを、１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、２ｍＭ ＤＴＴを含む混合物中で行なった。アッセイ中の最終基質濃度は、４０μＭ ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）および６５μＭペプチド（ＰＤＫｔｉｄｅ，Ｕｐｓｔａｔｅ，Ｌａｋｅ Ｐｌａｃｉｄ，ＮＹ）であった。アッセイを、３０℃、および２７．５μＣｉ／μＬの［γ－^{33}Ｐ］ＡＴＰ（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ａｍｅｒｓｈａｍ，ＵＫ）の存在下、２５ｎＭのＰＤＫ－１にて行なった。ＡＴＰおよび目的の試験化合物を除いて、上に列挙した全ての試薬を含むアッセイストック緩衝溶液を調製する。１５μｌのストック溶液を、９６ウェルプレートに入れ、その後、試験化合物（最終濃度２５μＭ、最終ＤＭＳＯ濃度５％）を含む０．５ｍＭ ＤＭＳＯストック（１μｌ）を添加した。プレートを、３０℃にて約１０分間プレインキュベートし、反応を、４μｌの酵素（最終濃度４０μＭ）を添加することにより開始した。

【０３５４】

１０分後に、１００μＬの１００ｍＭリン酸、０．０１％ Ｔｗｅｅｎ－２０を添加して、反応を停止した。ホスホセルロースの９６ウェルプレート（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，カタログ番号ＭＡＰＨＮＯＢ５０）を、１００μＬの１００ｍＭリン酸、０．０１％ Ｔｗｅｅｎ－２０で予め処理し、その後、反応混合物（１００μＬ）を添加した。スポットを、少なくとも５分間浸したままにし、その後、洗浄工程（４×２００μＬ １００ｍＭリン酸、０．０１％ Ｔｗｅｅｎ－２０）を行なった。乾燥した後、２０μＬのＯｐｔｉｐｈａｓｅ’ＳｕｐｅｒＭｉｘ’液体シンチレーションカクテル（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）をウェルに添加し、その後、シンチレーションカウントを行なった（１４５０ Ｍｉｃｒｏｂｅｔａ Ｌｉｑｕｉｄ Ｓｃｉｎｔｉｌｌａｔｉｏｎ Ｃｏｕｎｔｅｒ，Ｗａｌｌａｃ）。

【０３５５】

アッセイ混合物およびＤＭＳＯを含む標準ウェル（試験化合物なし）に対して５０％より高い阻害を示す化合物を滴定して、IC_{50}値を決定した。

【０３５６】

本発明の化合物を試験し、ＰＤＫ－１を阻害することが見出された。化合物Ｉ－７４、Ｉ－１０３およびＩ－１０４は、１μＭ未満のＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４２、Ｉ－６５、Ｉ－８３、Ｉ－８４およびＩ－１３４は、１～１０μＭのＫｉ値を有することが示された。

【０３５７】

（実施例１０：ＡＵＲ－２の阻害）

化合物を、標準的な結合酵素系（Ｆｏｘら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９）を用いて、Ａｕｒｏｒａ－２を阻害する能力について、以下の様式でスクリー

ニングする。１００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＤＴＴ、２５ｍＭ ＮａＣｌ、２．５ｍＭホスホノエノールピルビン酸、３００ｍＭ ＮＡＤＨ、３０ｍｇ／ｍｌピルビン酸キナーゼ、１０μｇ／ｍｌ乳酸デヒドロゲナーゼ、４０ｍＭ ＡＴＰおよび８００μＭペプチド（ＬＲＲＡＳＬＧ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｅｐｔｉｄｅ，Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）を含むアッセイストック緩衝溶液に、本発明の化合物のＤＭＳＯ溶液を、３０μＭの最終濃度まで添加する。得られた混合物を、３０℃にて１０分間インキュベートする。反応を、１０μＬのＡｕｒｏｒａ－２ストック溶液の添加により開始し、アッセイ中７０ｎＭの最終濃度を得た。反応速度を、ＢｉｏＲａｄ Ｕｌｔｒａｍａｒｋプレートリーダー（Ｈｅｒｃｕｌｅｓ，ＣＡ）を用いて、３０℃にて５分間の読み取り時間にわたって３４０ｎｍでの吸光度をモニタリングすることにより得る。Ｋｉ値を、インヒビター濃度の関数として、速度データから決定する。

【０３５８】

本発明の化合物は、ＡＵＲ－２を阻害することが見出された。化合物Ｉ－７３、Ｉ－７４、Ｉ－７５、Ｉ－７７、１－７８、Ｉ－７９、Ｉ－８２、Ｉ－８５、Ｉ－８６、Ｉ－８７、Ｉ－８８およびＩ－８９は、０．１μＭ未満のＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４２、Ｉ－４３、Ｉ－６５、Ｉ－６６、Ｉ－６７、Ｉ－７１、Ｉ－７２、Ｉ－８３、Ｉ－１０３およびＩ－１０５は、０．１～１μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－４５およびＩ－４６は、１μＭを超えるＫｉ値を有することが示された。

【０３５９】

（実施例１１：ＫＤＲの阻害）

化合物を、標準的な結合酵素系（Ｆｏｘら、Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｓｃｉ．１９９８，７，２２４９）を用いて、ＫＤＲを阻害する能力についてスクリーニングした。アッセイを、２００ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ $MgCl_2$、２５ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴおよび１．５％ ＤＭＳＯを含む混合物中で行なった。アッセイ中の最終基質濃度は、３００μＭ ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ）および１０μＭポリＥ４Ｙ（Ｓｉｇｍａ）であった。アッセイを、３７℃および３０ｎＭのＫＤＲにて行なった。結合酵素系の成分の最終濃度は、２．５ｍＭホスホエノールピルビン酸、３５０μＭ ＮＡＤＨ、３０μｇ／ｍｌピルビン酸キナーゼおよび１０μｇ／ｍｌ乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【０３６０】

ＡＴＰおよび目的の試験化合物を除いて、上に列挙した全ての試薬を含むアッセイストック緩衝溶液を調製した。１７７μｌのストック溶液を、９６ウェルプレートに入れ、その後、試験化合物（最終濃度３０μＭ）を含む２ｍＭ ＤＭＳＯストック（３μｌ）を添加した。プレートを、３７℃にて約１０分間プレインキュベートし、反応を、２０μｌのＡＴＰ（最終濃度３００μＭ）を添加することにより開始した。反応速度を、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓプレートリーダー（Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）を用いて、３７℃にて５分間の読み取り時間にわたって得た。Ｋｉ値を、標準的な方法に従って決定した。アッセイ混合物およびＤＭＳＯを含む標準ウェル（試験化合物なし）に対して５０％より高い阻害を示す化合物を滴定して、IC_{50}値を決定した。

【０３６１】

本発明の化合物は、ＫＤＲを阻害することが見出された。化合物Ｉ－４９、Ｉ－５１、Ｉ－５２、Ｉ－５４、Ｉ－５６、Ｉ－５７、Ｉ－５８、Ｉ－５９、Ｉ－６２、Ｉ－７３、Ｉ－７４、Ｉ－７５、Ｉ－７８、Ｉ－７９、Ｉ－８１、Ｉ－８２、Ｉ－８７、Ｉ－９２、Ｉ－９７、Ｉ－９８、Ｉ－９９およびＩ－１００は、＜０．１μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－５０、Ｉ－５３、Ｉ－５５、Ｉ－６１、Ｉ－６５、Ｉ－６６、Ｉ－６７、Ｉ－７１、Ｉ－７２、Ｉ－７６、Ｉ－７７、Ｉ－８０、Ｉ－８３、Ｉ－８５、Ｉ－８６、Ｉ－８８、Ｉ－８９、Ｉ－９０、Ｉ－９１、Ｉ－９３、Ｉ－９４、Ｉ－９５、Ｉ－９６、Ｉ－１０１、Ｉ－１０２、Ｉ－１０５、Ｉ－１０６およびＩ－１３４は、０．１～１μＭのＫｉ値を有することが示された。化合物Ｉ－６０、Ｉ－６３、Ｉ－６４、Ｉ－６８、Ｉ－６９、Ｉ－７０、Ｉ－８４およびＩ－１０７は、＞１μＭのＫｉ値を有するこ

とが示された。

【０３６２】

本発明者らは、本発明の多数の実施形態を記述したものの、本発明の基本的な構成は、本発明の化合物および方法を使用する他の実施形態を提供するために、変更し得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、上記例として先に提示した特定の実施形態ではなく、添付した請求の範囲により規定されることが分かる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 31/4545	***(2006.01)***	A61K	31/4545	
A61K 31/496	***(2006.01)***	A61K	31/496	
A61K 31/506	***(2006.01)***	A61K	31/506	
A61K 31/551	***(2006.01)***	A61K	31/551	
A61K 31/5513	***(2006.01)***	A61K	31/5513	
A61K 31/5377	***(2006.01)***	A61K	31/5377	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	111
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00	
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02	

(74)代理人 100062409
弁理士 安村 高明
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 デイビス, ロバート ジェイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02144, サマービル, プリンストン ストリート 47
(72)発明者 アーノスト, マイケル ジェイ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01845, ノース アンドーバー, パドック レーン 29
(72)発明者 ビーミス, ガイ ダブリュー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02476, アーリントン, アップルトン ストリート 256
(72)発明者 フォースター, コーネリア ジェイ.
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 03076, ペルハム, ナンシー アヴェニュー 8
(72)発明者 グレイ, ロナルド ジュニア
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02703, アトルボロ, トゥェルス ストリート 51
(72)発明者 レッドフォード, ブライアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02703, アトルボロ, ロード ストリート 66
(72)発明者 マーヘフカ, クレイグ
アメリカ合衆国 メリーランド 20850, ロックビル, エルムクロフト ブールバード 340, アパートメント 4303
(72)発明者 メサースミス, デーヴィッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02114, サマービル, ハーバート ストリート 16
(72)発明者 ピアース, アルバート シー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02138, ケンブリッジ, ハーバード ストリート 295, アパートメント 308
(72)発明者 サリトゥロ, フランセスコ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01752, マルボロ, ベイカー ドライブ 25
(72)発明者 ワン, チアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02461, ニュートン, エリオット ストリート 15
(72)発明者 レッデボアー, マーク ダブリュー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01720, アクトン, フォールナー ヒル ロード 36

審査官　伊藤　幸司

(56)参考文献　国際公開第０２／０２２６０２（WO，Ａ１）
国際公開第０２／０９４８１４（WO，Ａ１）
米国特許出願公開第２００２／０１４３１７６（ＵＳ，Ａ１）
特表２００２－５２８４９９（ＪＰ，Ａ）
特表２００１－５２２８５３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第００／０１０５６３（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 401/00-409/00
C07D 249/08-249/14
A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)