

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-535551

(P2007-535551A)

(43) 公表日 平成19年12月6日(2007.12.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 8 4
A61P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C O 8 6
A61P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A61P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 90 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2007-510964 (P2007-510964)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月27日 (2005.4.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年12月18日 (2006.12.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/014558
 (87) 国際公開番号 W02005/105780
 (87) 国際公開日 平成17年11月10日 (2005.11.10)
 (31) 優先権主張番号 60/565,879
 (32) 優先日 平成16年4月28日 (2004.4.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

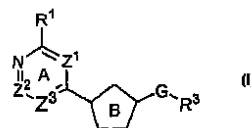
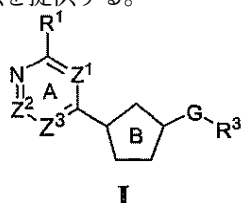
(71) 出願人 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ROCKおよび他のプロテインキナーゼの阻害剤として有用な組成物

(57) 【要約】

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物が、ROCK、ERK、GSK、および、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、p70^{S6K}-1、p70^{S6K}-2およびAKT）の阻害剤として効果的であることが見出されている。本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関連する。本発明はまた、前記化合物を含む薬学的に受容可能な組成物、および、様々な疾患、状態または障害の処置において前記組成物を使用する方法を提供する。

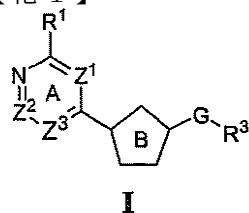


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩：

【化 1】



10

式中、

環 B は、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールから選択される 5 員ヘテロアリール環であり、この場合、環 B は 0 個～3 個の R^4 基により必要に応じて置換される；

Z^1 および Z^3 はそれぞれが独立して、N または CR^Z であり、かつ、 Z^2 は N または CR^1 であり、この場合、 Z^2 および Z^3 は同時に N でない；

R^Z は、ハロゲン、CN、 NO_2 または $U(n)R'$ である；

各 R^1 は独立して、ハロゲン、CN、 NO_2 または $V(m)R$ である；

V は、鎖の 2 つまでのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-C(O)NRNR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(O)-$ 、 $-PO_2-$ または $-P(O)R-$ によって置き換えられる、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖である；

20

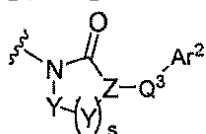
G は $-NR^2-Q^1-$ または $-C(O)-$ である；

Q^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ または $-SO_2NR-$ である；

R^2 は $U(n)R'$ であるか、あるいは、

R^2 および Q^1-R^3 は窒素原子と一緒にあって、下記の環状基を形成する：

【化 2】



30

(式中、s は 1 または 2 であり、Y の各存在は独立して、原子価および安定性が許容する場合、 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^5)_2-$ である)；

R^3 は Q^2-Ar^1 である；

R^4 の各存在は独立して、ハロゲン、CN、 NO_2 または $U(n)R$ である；

U の各存在は独立して、鎖の 2 つまでのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-C(O)NRNR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(O)-$ 、 $-PO_2-$ または $-P(O)R-$ によって置き換えられる、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖である；

40

m および n はそれぞれが独立して、0 または 1 である；

R の各存在は独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である；

R' の各存在は独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 3 員～8 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の単環状の環、あるいは、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～12 員の

50

飽和または部分的な飽和または完全な飽和の二環状の環である；あるいは、
R および R'、R の 2 つの存在、または、R' の 2 つの存在は、それらが結合する原子と一緒になって、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～12 員の飽和または部分的な飽和または完全な飽和の単環状の環または二環状の環を形成する；

各 R⁵ は独立して U_(n) R' である；

Q² および Q³ はそれぞれが独立して、原子価結合、あるいは、鎖の 2 つまでのメチレンユニットが、それぞれが必要に応じて、かつ、独立して、-NR'-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-C(O)NR'-、-NR'C(O)-、-NR'CO₂-、-SO₂NR'-、-NR'SO₂-、-C(O)NR'NR'-、-NR'C(O)NR'-、-OC(O)NR'-、-NR'NR'-、-NR'SO₂NR'-、-S(O)-、-SO₂-、-P(O)-、-PO₂-または-P(O)R'-によって置き換えられ、かつ、1 つまたは複数のメチレンユニットにおける任意の炭素原子が R⁶ の 1 つまたは 2 つの存在により必要に応じて置換される C₁～₆ アルキリデン鎖である；

R⁶ の各存在は独立して、ハロゲン、CN、NO₂ または U_(n) R' であるか、あるいは、

R⁶ の 2 つの存在、または、R' および R⁶ は、それらが結合する原子と一緒になって、必要に応じて置換された 3 員～6 員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成する；

A r¹ および A r² はそれぞれが独立して、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～8 員の飽和または部分的な飽和または完全な飽和の単環状の環、あるいは、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～12 員の飽和または部分的な飽和または完全な飽和の二環状の環系であり、かつ、A r¹ および A r² はそれぞれが必要に応じて、かつ、独立して、T R⁷ の 0 個～5 個の存在により置換される；

T は原子価結合であるか、あるいは、T の 2 つまでのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、-NR-、-S-、-O-、-CS-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)-、-C(O)C(O)-、-C(O)NR-、-NRC(O)-、-NRCO₂-、-SO₂NR-、-NRSO₂-、-C(O)NRNR-、-NRC(O)NR-、-OC(O)NR-、-NRNR-、-NRSO₂NR-、-S(O)-、-SO₂-、-P(O)-、-PO₂-または-P(O)R-によって置き換えられる C₁～₆ アルキリデン鎖である；かつ

R⁷ の各存在は独立して、R'、ハロゲン、NO₂ または CN である。

【請求項 2】

環 B が、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールから選択される 5 員ヘテロアリール環であり、かつ、環 B が 0 個～2 個の R⁴ 基により必要に応じて置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 B が、下記の環：

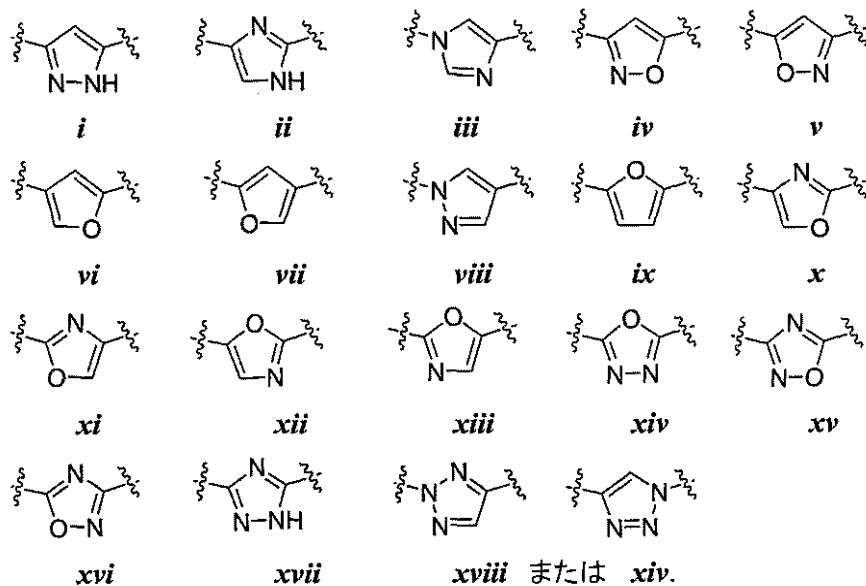
10

20

30

40

【化 3】



10

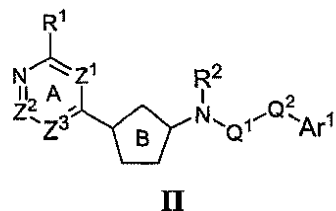
のいずれかから選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

下記の式 I I の化合物：

20

【化 4】

**II**

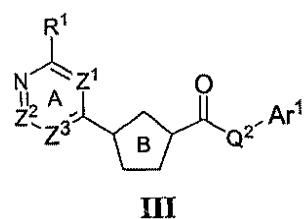
またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

下記の式 I I I の化合物：

30

【化 5】

**III**

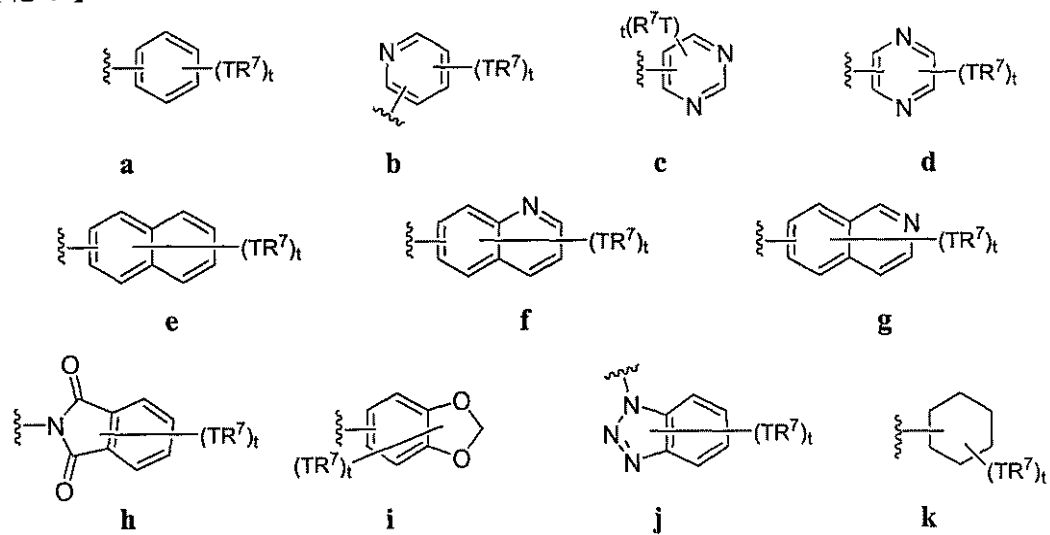
またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

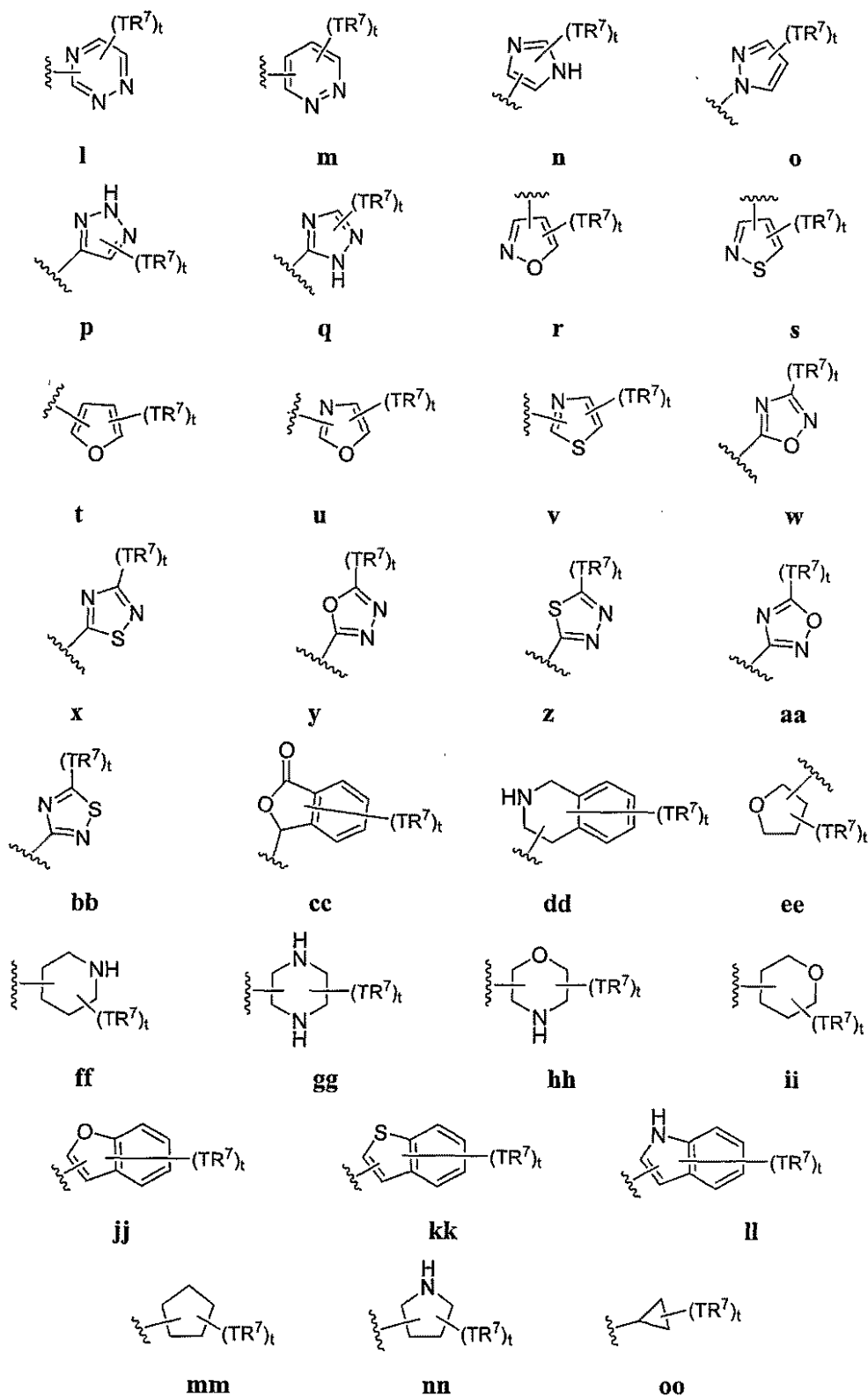
Ar^1 が、下記：

40

【化 6】



【化 7】



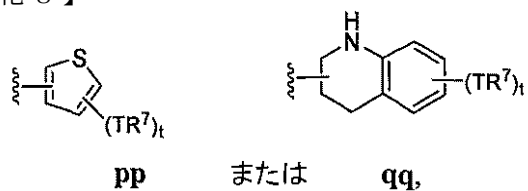
10

20

30

40

【化 8】



50

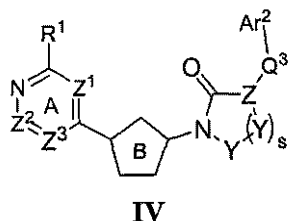
から選択され、

ここで、各 t は独立して、0、1、2、3、4または5であり、どの Ar^1 も、任意の置換可能な窒素原子または炭素原子を介して Q^2 に結合し、また、任意の置換可能な窒素原子または炭素原子における1つまたは複数の水素原子が TR^7 の1つまたは複数の独立した存在により置換される、請求項4または5のいずれかに記載の化合物。

【請求項7】

下記の式IVの化合物：

【化9】



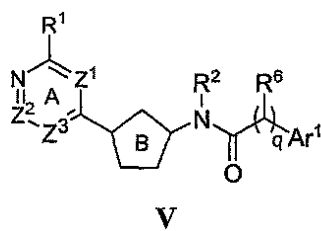
10

またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

下記の式Vの化合物：

【化10】



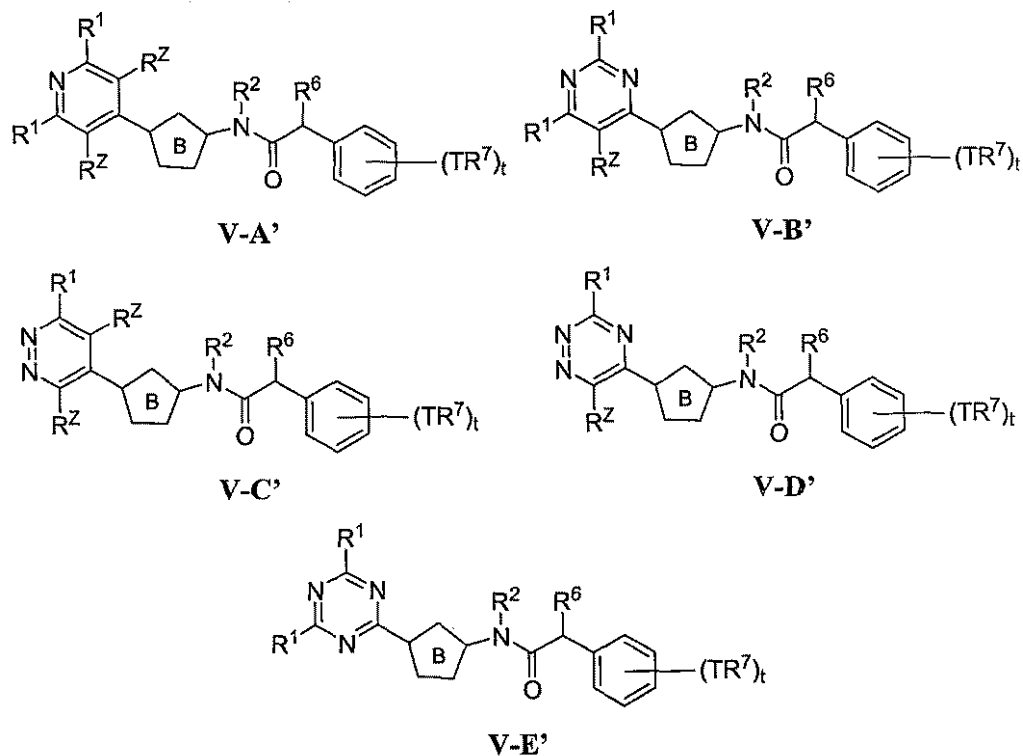
20

またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

下記の式V-A'、式V-B'、式V-C'、式V-D'または式V-E'：

【化 1 1】



10

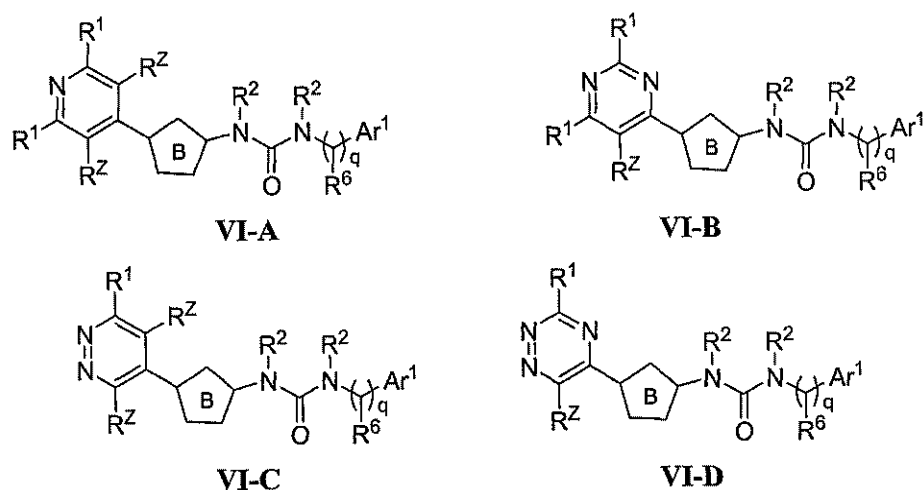
20

あるいはその薬学的に受容可能な塩から選択される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 1 0】

下記の式 VI-A、式 VI-B、式 VI-C、式 VI-D または式 VI-E :

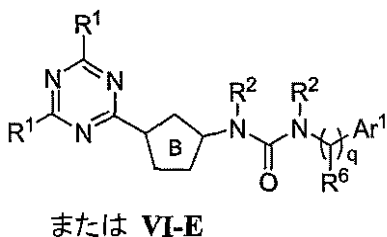
【化 1 2】



30

40

【化 1 3】



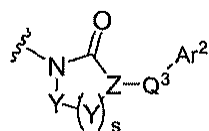
あるいはその薬学的に受容可能な塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

50

Gが $-NR^2-Q^1-$ であり、かつ、 R^2 および Q^1-R^3 が窒素原子と一緒にあって、下記の環状基：

【化14】



(式中、ZはCHまたはNであり、sは1または2であり、Yの各存在は独立して、原子価および安定性が許容する場合、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^5)_2-$ である)

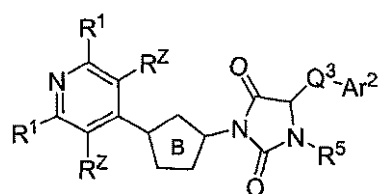
10

を形成し、かつ、 R^5 が $U(n)R'$ である、請求項1に記載の化合物。

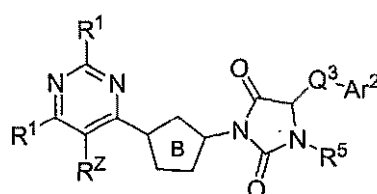
【請求項12】

下記の式VII-A、式VII-B、式VII-C、式VII-Dまたは式VII-E：

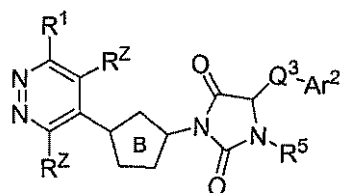
【化15】



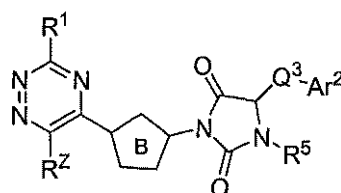
VII-A



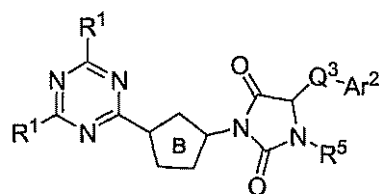
VII-B



VII-C



VII-D



VII-E

20

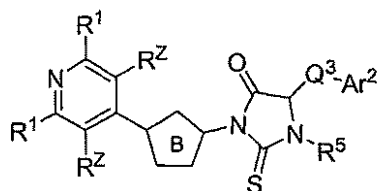
30

あるいはその薬学的に受容可能な塩から選択される、請求項10に記載の化合物。

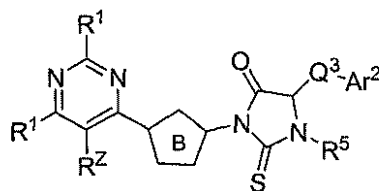
【請求項13】

下記の式VII-A'、式VII-B'、式VII-C'、式VII-D'または式VII-E'：

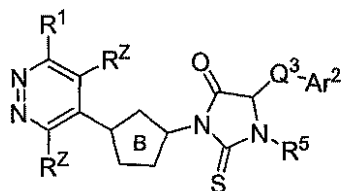
【化 1 6】



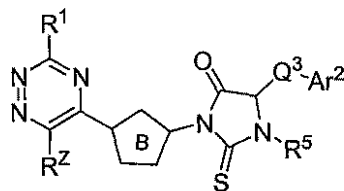
VII-A'



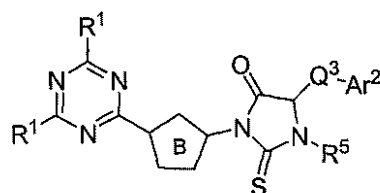
VII-B'



VII-C'



VII-D'



VII-E'

10

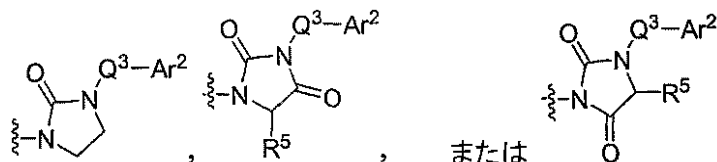
20

あるいはその薬学的に受容可能な塩から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^2 および $Q^1 - R^3$ が窒素原子と一緒にあって、下記の環状基：

【化 1 7】



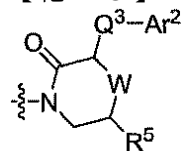
30

を形成する、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R^2 および $Q^1 - R^3$ が窒素原子と一緒にあって、下記の環状基：

【化 1 8】



40

(式中、Wは、O、 NR^5 または CHR^5 である)

を形成する、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R^1 の各存在が、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ 脂肪族、OH、OR、SR または N(R)₂ である；

各 R^2 が独立して水素であるか、または、 $U_{(n)}R'$ であり、この場合、n は 1 であり、U は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2$

50

CH_2- 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ であり、

各 R' は独立して、水素； $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル；テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、イミダゾリル、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される必要に応じて置換された基であり、あるいは、

R および R' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 5 員または 6 員の飽和または部分的不飽和または不飽和のヘテロシクリル環を形成する；

R^4 の各存在が独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ またはハロゲンである；

10

各 q が独立して、1、2 または 3 である；かつ

各 R^6 が独立して、 R' 、 $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ または $-\text{NR}(\text{CH}_2)_{1 \sim 4}\text{COR}'$ であり、あるいは

R^6 の 2 つの存在が、それらが結合する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 3 員～6 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

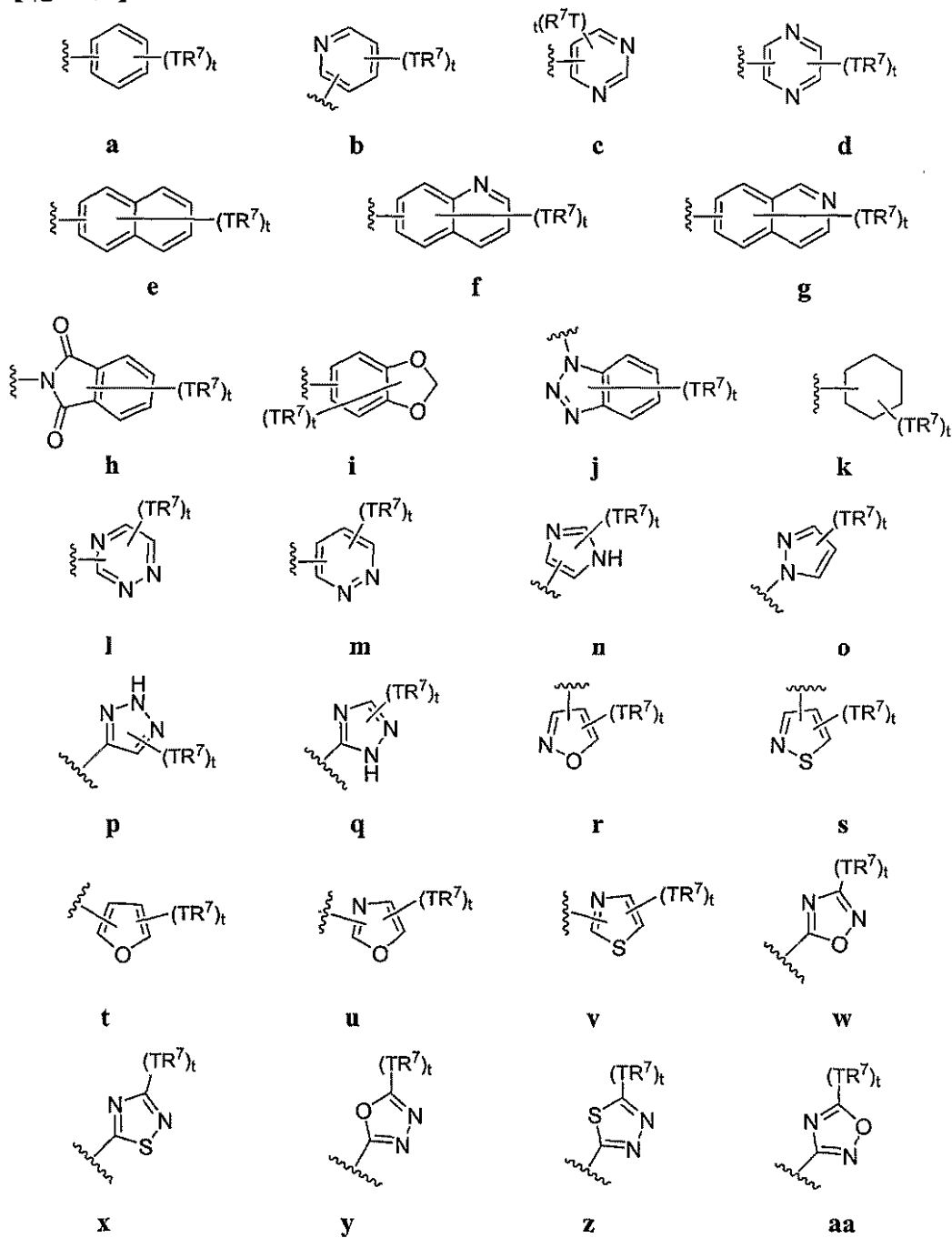
20

Q^1 が、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$ 、 $-\text{NR}^2-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ である；

Q^2 が直接的な結合であるか、あるいは、 $-(\text{CHR}^6)_q-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{NR}-$ または $-(\text{CHR}^6)_q\text{C}(\text{O})-$ (式中、各 q は独立して、0、1、2 または 3 である) である；かつ

Ar^1 が、下記：

【化 19】

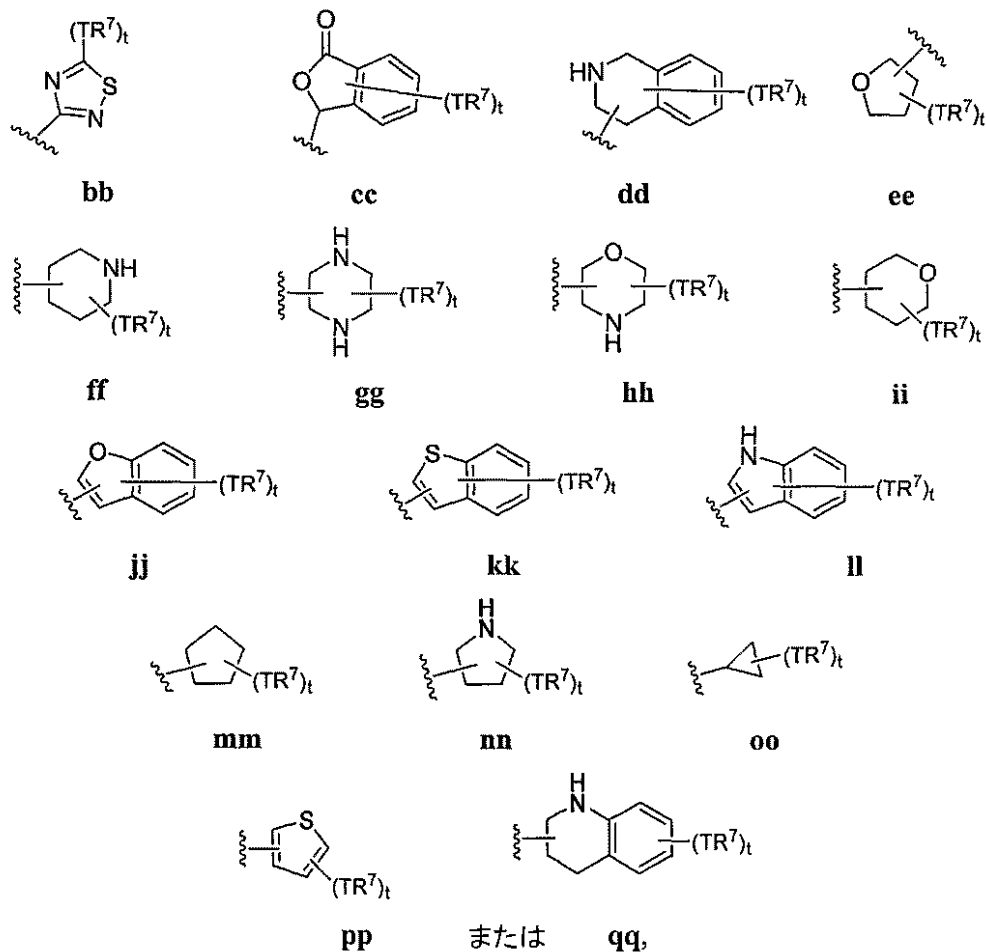


10

20

30

【化 2 0】



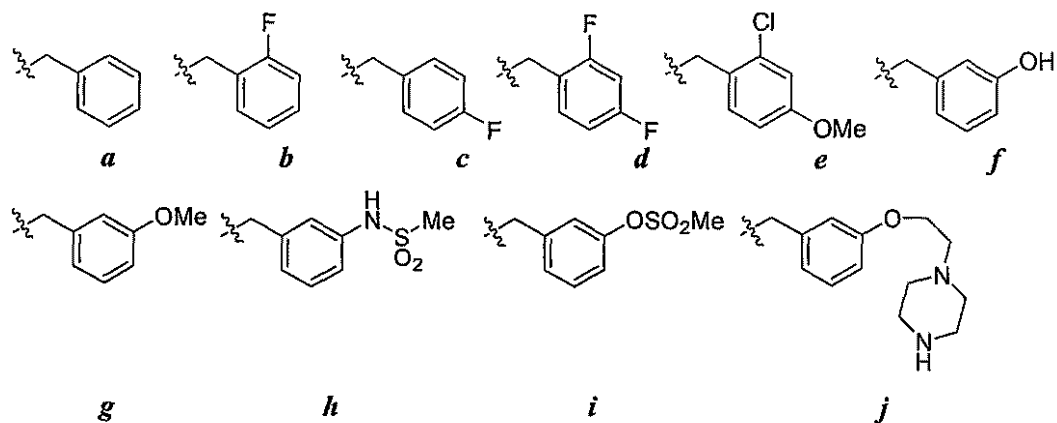
から選択され、

ここで、各 t は独立して、0、1、3、4または5であり、どの Ar^1 も、任意の置換可能な窒素原子または炭素原子を介して Q^2 に結合する、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

 R^3 が、下記：

【化 2 1】



k

l

m

n

o

p

q

r

s

t

u

v

w

x

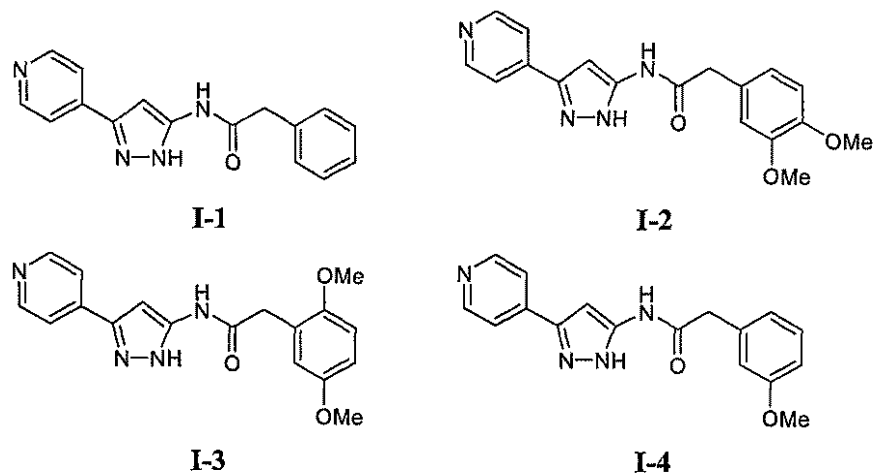
y

z

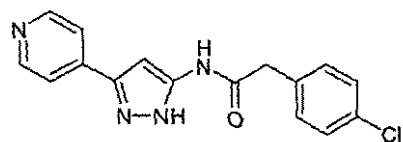
20

30

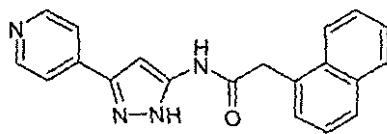
【化 2 3】



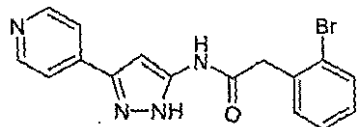
【化 2 4】



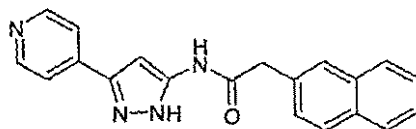
I-5



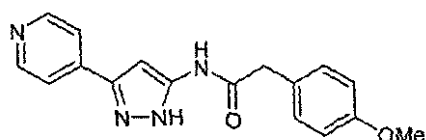
I-6



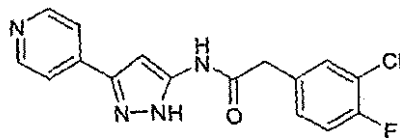
I-7



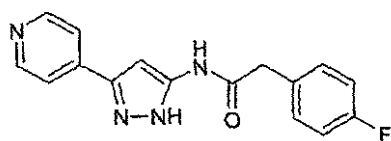
I-8



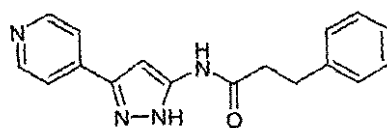
I-9



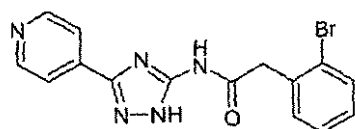
I-10



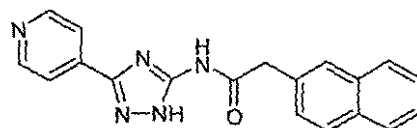
I-11



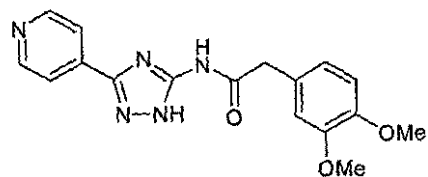
I-12



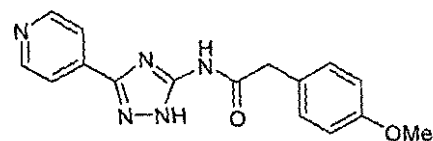
I-13



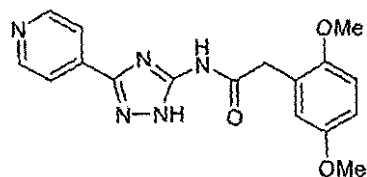
I-14



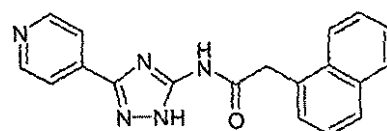
I-15



I-16



I-17



I-18

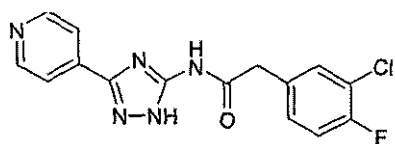
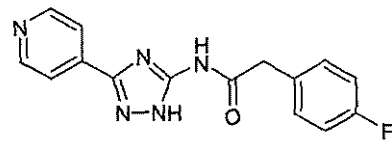
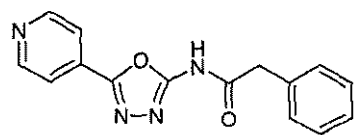
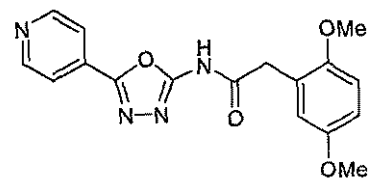
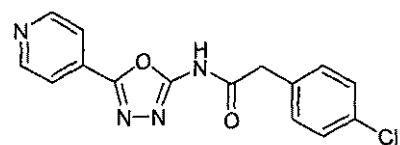
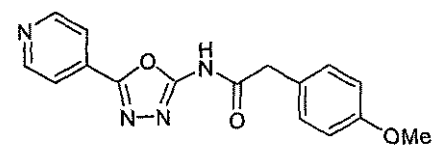
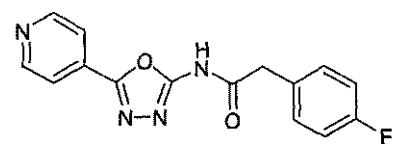
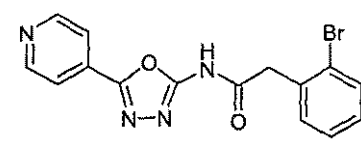
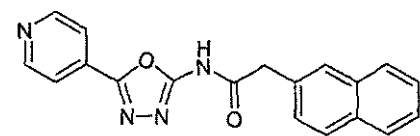
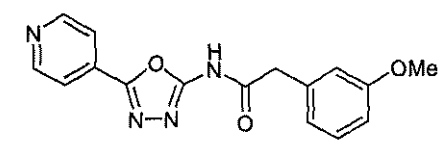
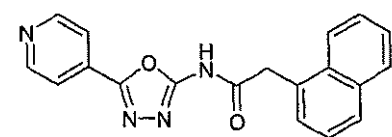
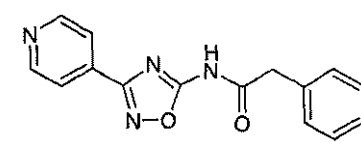
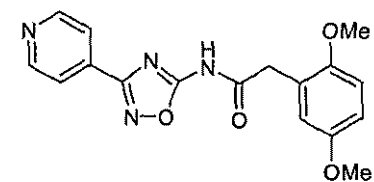
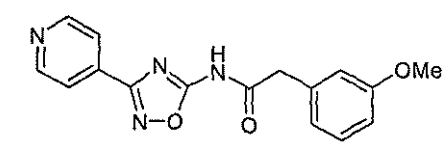
10

20

30

40

【化 2 5】

**I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28****I-29****I-30****I-31****I-32**

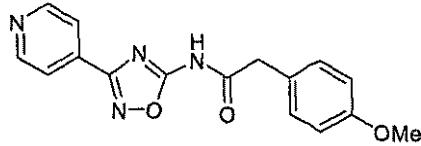
10

20

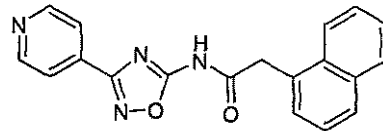
30

40

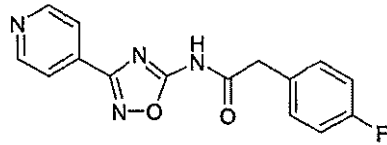
【化 2 6】



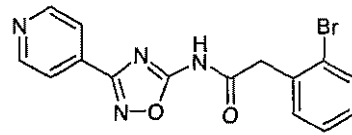
I-33



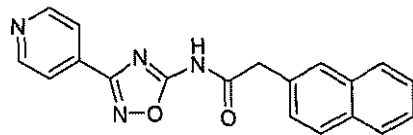
I-34



I-35



I-36



および I-37.

からなる群から選択される、化合物。

【請求項 2 0】

効果的な量の請求項 1 に記載される化合物と、薬学的に受容可能なキャリア、補助剤またはビヒクルを含む、組成物。

【請求項 2 1】

化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、あるいは、免疫不全障害を処置するための薬剤から選択される治療剤をさらに含む、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

R O C K キナーゼ、E R K キナーゼ、G S K キナーゼまたは A G C キナーゼの活性を、

(a) 患者；または

(b) 生物学的サンプル

において阻害する方法であって、該方法は、該患者に、請求項 1 に記載される化合物または請求項 2 0 に記載される組成物を投与する工程、あるいは、該生物学的サンプルを請求項 1 に記載される化合物または請求項 2 0 に記載される組成物と接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 2 3】

前記方法は、R O C K 活性を阻害する工程を包含する、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、精神病障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫媒介性障害、ウイルス性疾患または骨障害から選択される疾患、状態または障害を処置するか、あるいは、そのような疾患、状態または障害の重篤度を軽減する方法であって、該方法は、患者に請求項 1 に記載される化合物または請求項 2 0 に記載される組成物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 5】

化学療法剤または抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤または免疫抑制剤、神経栄養因子、抗精神病剤、心臓血管疾患を処置するための薬剤、破壊性骨障害を処置するための薬剤、肝臓疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、あるいは、免疫不全障害を処置するための薬剤から選択されるさらなる治療剤を前記患者に投与するさらなる工程を包含し、

10

20

30

40

50

該さらなる治療剤が、処置されている疾患のために適切であり、かつ

該さらなる治療剤が単一の剤形として前記組成物と一緒に投与されるか、または、複合剤形の一部として該組成物とは別個に投与される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記疾患、状態または障害が、アレルギー、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチングトン病、パーキンソン病、A I D S 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（A M L、ルーゲーリッグ病）、多発性硬化症（M S）、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流／虚血（例えば、脳卒中）、禿頭、ガン、肝腫大、心臓血管疾患（心臓肥大を含む）、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、炎症、高血圧、狭心症、脳血管収縮、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、血管痙攣（脳血管痙攣、冠状動脈血管痙攣）、網膜障害、勃起障害（E D）、A I D S、骨粗鬆症、クローン病および大腸炎、神経突起成長、または、レーノー病である、請求項 24 に記載の方法。

10

【請求項 27】

前記疾患、状態または障害が、アテローム性動脈硬化、高血圧、勃起障害（E D）、再灌流／虚血（例えば、脳卒中）、または、血管痙攣（脳血管痙攣および冠状動脈血管痙攣）である、請求項 24 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願への相互参照）

20

本願は、2004年4月28日に出願された米国仮特許出願第60／565,879号に対する優先権を主張する。米国仮特許出願第60／565,879号は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

（発明の技術分野）

本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤として有用な化合物に関連する。本ゆうせ発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に受容可能な組成物、および、様々な障害の処置において前記組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

30

（発明の背景）

新しい治療剤についての探索は、近年では、疾患に関連する酵素および他の生体分子の構造をより明確に理解することによって非常に助けられている。広範囲に及ぶ研究の対象となっている1つの重要な種類の酵素が、プロテインキナーゼである。

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞内の様々なシグナル伝達プロセスの制御を司る構造的に関連する酵素の大きなファミリーを構成する（Hardie, G. および Hanks, S., The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA: 1995を参照のこと）。プロテインキナーゼは、それらの構造および触媒機能が保存されていることにより、共通の祖先遺伝子から進化してきていると考えられる。ほとんどすべてのキナーゼが、類似する250アミノ酸～300アミノ酸の触媒作用ドメインを含有する。これらのキナーゼは、キナーゼ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／トレオニン、脂質など）によっていくつかのファミリーに分類することができる。これらのキナーゼファミリーのそれぞれに一般に対応する配列モチーフが特定されている（例えば、Hanks, S. K., Hunter, T., FASEB J., 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science 1991, 253, 407-414; Hiles et al., Cell 1992, 70, 419-429; Kunz et al., Cell 1993, 73, 585-596; Garcia-Bustos et al., EMBO J. 1994 13, 2352-2361

40

50

を参照のこと)。

【0005】

多くの疾患が、プロテインキナーゼ媒介事象により引き起こされる異常な細胞応答に関連する。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、神経学的疾患および神経変性疾患、ガン、心臓血管疾患、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。従って、かなりの取り組みが、治療剤として効果的であるプロテインキナーゼ阻害剤を見つけるために医薬品化学において行われている。

【0006】

(ROCKプロテインキナーゼ)

注目される1つのキナーゼファミリーがRho会合型コイルドコイル形成プロテインセリン／トレオニンキナーゼ(ROCK)であり、これは、Ras関連スモールGTPase Rhoのエフェクターであると考えられている。ROCKファミリーには、p160 ROCK(ROCK-1)(Ishizaki et al., EMBO J. 1996, 15, 1885-1893)およびROK α /Rhoキナーゼ/ROCK-II(Leung et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 29051-29054; Matsui et al., EMBO J. 1996, 15, 2208-2216; Nakagawa et al., FEBS Lett. 1996, 392, 189-193)、プロテインキナーゼPKN(Amano et al., Science, 1996, 271, 648-650; Watanabe et al., Science, 1996, 271, 645-648)、ならびに、シトロンおよびシトロンキナーゼ(Madaule et al., Nature, 1998, 394, 491-494; Madaule et al., FEBS Lett. 1995, 377, 243-248)が含まれる。ROCKファミリーのキナーゼは、アクチンストレスファイバーおよびフォーカルアドヒージョンのRho誘導による形成(非特許文献1; 非特許文献2; 非特許文献3)を含む様々な機能に関与すること、また、ミオシンホスファターゼのダウンレギュレーション(非特許文献4)、血小板活性化(非特許文献5)、様々な刺激物質による大動脈平滑筋収縮(非特許文献6)、大動脈平滑筋細胞のトロニン誘導による応答(非特許文献7)、心筋細胞の肥大(非特許文献8)、気管支平滑筋収縮(非特許文献9)、非筋肉細胞の平滑筋収縮および細胞骨格再組織化(非特許文献10)、体積調節型アニオンチャネルの活性化(非特許文献11)、神経突起収縮(非特許文献12)、好中球走化性(非特許文献13)、創傷治癒(非特許文献14)、腫瘍浸潤(非特許文献15)、ならびに、細胞形質転換(非特許文献16)に関与することが示されている。

【0007】

より具体的には、ROCKは、下記の疾患および障害をはじめとする様々な疾患および障害に関係している：高血圧(Sato et al., J. Clin. Invest. 1994, 94, 1397-1403; Mukai et al., FASEB J. 2001, 15, 1062-1064; Uehata et al., Nature 1997, 389, 990-994; Masumoto et al., Hypertension, 2001, 38, 1307-1310)、脳血管痙攣(Sato et al., Circ. Res., 2000, 87, 195-200; Miyagi et al., J. Neurosurg. 2000, 93, 471-476; Tachibana et al., Acta Neurochir(Wien) 1999, 141, 13-19)、冠状動脈血管痙攣(Shimokawa et al., Jpn. Cir. J. 2000, 64, 1-12; Kandabashi et al., Circulation 2000, 101, 1319-1323; Katsumata et al., Circulation 1997, 96, 4357-4363; Shimokawa et al., Cardiovasc. Res. 2001, 51, 169-177; Utsunomiya et al., J. Pharmacol. 2001, 134, 1724-1730; Masumoto et al., Circulation 2002, 1

10

20

30

40

50

05, 1545-1547)、気管支喘息 (Chiba et al., Comp. Biochem. Physiol. C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol. 1995, 11, 351-357; Chiba et al., Br. J. Pharmacol. 1999, 127, 597-600; Chiba et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 133, 886-890; Iizuka et al., Eur. J. Pharmacol. 2000, 406, 273-279)、早産 (Niro et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 230, 356-359; Tahara et al., Endocrinology 2002, 143, 920-929; Kupittayanant et al., Pflugers Arch. 2001, 443, 112-114)、勃起障害 (Chitale et al., Nat. Med. 2001, 7, 119-122; Mills et al., J. Appl. Physiol. 2001, 91, 1269-1273)、緑内障 (Honjo et al., Arch. Ophthalmol. 2001, 117, 1171-1178; Rao et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001, 42, 1029-1037)、血管平滑筋細胞増殖 (Shimokawa et al., Cardiovasc. Res. 2001, 51, 169-177; Morishige et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001, 21, 548-554; Eto et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000, 278, H1744-H1750; Sawada et al., Circulation 2000, 101, 2030-2023; Shibata et al., Circulation 2001, 103, 284-289)、心筋肥大 (Hoshijima et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 7725-7730; Sah et al., J. Biol. Chem. 1996, 271, 31185-31190; Kuwahara et al., FEBS Lett. 1999, 452, 314-318; Yanazume et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 8618-8625)、マリグノーマ (malignoma) (Ito et al., Nat. Med. 1999, 5, 221-225; Genda et al., Hepatology 1999, 30, 1027-1036; Somlyo et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 652-659)、虚血／再灌流により誘導される傷害 (Ikeda et al., J. of Surgical Res. 2003, 109, 155-160; Miznuma et al., Transplantation 2003, 75, 579-586)、内皮機能不全 (Hernandez-Perera et al., Circ. Res. 2000, 87, 616-622; Laufs et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, 24266-24271; Eto et al., Circ. Res. 2001, 89, 583-590)、クローン病および大腸炎 (Segain et al., Gastroenterology 2003, 124 (5), 1180-1187)、神経突起成長 (Fournier et al., J. Neurosci. 2003, 23, 1416-1423)、レーノー病 (Shimokawa et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 39, 319-327)、狭心症 (Utsunomiya et al., Br. J. Pharmacol. 2001, 134, 1724-1730; Masumoto et al., Circulation 2002, 105, 1545-1547; Shimokawa et al., J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 40, 751-761; Satoh et al., Jpn. J. Pharmacol. 2001, 87, 34-40)、アルツハイマー病 (Zhou et al., Science 2003, 302, 1215-1218)、良性前立腺肥大 (Rees et al., J. Urology 2003, 170, 2517-2522)、ならびに、アテローム性動脈硬化 (Retzer et al., FEBS Lett. 2000, 466, 70-74

; Ishibashi et al., *Biochim. Biophys. Acta* 2002, 1590, 123-130)。従って、ROCKキナーゼの阻害剤の開発は、ROCKキナーゼ経路に関係する障害を処置するための治療剤として有用である。

【0008】

(ERKプロテインキナーゼ)

ERK2 (細胞外シグナル調節型キナーゼ) は、哺乳動物のマイトジェン活性化タンパク質 (MAP) 1 キナーゼファミリーのメンバーである。(MAP) 1 キナーゼは、細胞内のシグナル伝達経路を媒介するセリン／トレオニンキナーゼであり (Cobb and Goldsmith, *J Biol. Chem.* 1995, 270, 14843; Davis, *Mol. Reprod. Dev.* 1995, 42, 459)、マイトジェンおよび増殖因子によって活性化される (Bokemeyer et al., *Kidney Int.* 1996, 49, 1187)。MAPキナーゼファミリーのメンバーは配列類似性および保存された構造的ドメインを互いに有しており、また、そのメンバーには、ERK2に加えて、JNK (JunのN末端キナーゼ) およびp38キナーゼが含まれる。JNKおよびp38キナーゼは、前炎症性サイトカインのTNF- α およびインターロイキン-1に応答して、また、細胞ストレス (例えば、熱ショック、高モル濃度、紫外線照射、リポ多糖、および、タンパク質合成の阻害剤など) によって活性化される (Derijard et al., *Cell* 1994, 76, 1025; Han et al., *Science* 1994, 265, 808; Raingeaud et al., *J Biol. Chem.* 1995, 270, 7420; Shapiro and Dinarello, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995, 92, 12230)。対照的に、ERKはマイトジェンおよび増殖因子によって活性化される (Bokemeyer et al., *Kidney Int.* 1996, 49, 1187)。

【0009】

ERK2は、Thr183およびTyr185の両方が上流のMAPキナーゼキナーゼMEK1によってリン酸化されたときに最大の活性を達成する広範囲に分布するプロテインキナーゼである (Anderson et al., *Nature* 1990, 343, 651; Crews et al., *Science* 1992, 258, 478)。活性化されたとき、ERK2は多くの調節タンパク質 (これらには、Rsk90 (Bjorbaek et al., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 18848) およびMAPKAP2 (Rouse et al., *Cell* 1994, 78, 1027) が含まれる) および転写因子 (例えば、ATF2 (Raingeaud et al., *Mol. Cell Biol.* 1996, 16, 1247)、Elk-1 (Raingeaud et al., *Mol. Cell Biol.* 1996, 16, 1247)、c-Fos (Chen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10952) およびc-Myc (Oliver et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1995, 210, 162) など) をリン酸化する。ERK2はまた、Ras/Raf依存性経路の下流側の標的であり (Moodie et al., *Science* 1993, 260, 1658)、これらの潜在的に発ガン性のタンパク質からのシグナルの中継を助けている場合がある。ERK2は、乳ガン細胞の負の成長制御において役割を果たすことが示されており (非特許文献17)、また、ヒト乳ガンにおけるERK2の過剰発現が報告されている (非特許文献18)。活性化されたERK2はまた、エンドセリンにより刺激された気道平滑筋細胞の増殖に関係している。このことは、喘息におけるこのキナーゼについての役割を示唆している (非特許文献19)。

【0010】

(GSK-3プロテインキナーゼ)

グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3 (GSK-3) は、異なった遺伝子によってそれぞれがコードされる α イソ型および β イソ型から構成されるセリン／トレオニン型プロテインキナーゼである [Coghlan et al., *Chemistry & Biology* 50

gy 2000, 7, 793-803; Kim and Kimmel, Curr. Opin. Genet. Dev., 2000 10, 508-514]。GSK-3は、糖尿病、アルツハイマー病、CNS障害（例えば、躁うつ病性障害および神経変性疾患など）および心筋細胞肥大を含む様々な疾患に関係している〔特許文献1および特許文献2；非特許文献20〕。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動に関連する。GSK-3は、数多くの調節タンパク質をリン酸化し、それら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には、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律速酵素である）、微小管結合タンパク質のタウ、遺伝子転写因子の β -カテニン、翻訳開始因子のeIF2B、ならびに、ATPシトラートリアーゼ、アキシン、熱ショック因子-1、c-Jun、c-myc、c-myb、CREBおよびCEP α が含まれる。これらの多様なタンパク質標的により、GSK-3は、細胞の代謝、増殖、分化および発達の多くの態様に関係している。 10

【0011】

II型糖尿病の処置のために関係するGSK-3媒介経路において、インスリン誘導のシグナル伝達により、細胞のグルコース取り込みおよびグルカゴン合成がもたらされる。この経路に沿って、GSK-3はインスリン誘導によるシグナルの負の調節因子である。通常、インスリンの存在は、GSK-3により媒介されるグリコーゲンシンターゼのリン酸化および脱活性化の障害を引き起こす。GSK-3の障害は、増大したグリコーゲン合成およびグルコース取り込みを生じさせる〔Klein et al., PNAS 1996, 93, 8455-8459; Cross et al., Biochem. J. 1994, 303, 21-26; Cohen, Biochem. Soc. Trans. 1993, 21, 555-567; Massillon et al., Biochem J. 1994, 299, 123-128〕。しかしながら、糖尿病患者では、インスリン応答が損なわれている場合、インスリンの血中レベルが比較的高いにもかかわらず、グリコーゲン合成およびグルコース取り込みが増大しない。このことは、心臓血管疾患、腎不全および失明を究極的には生じさせ得る急性および長期間の作用を伴うグルコースの異常に高い血中レベルをもたらす。そのような患者では、GSK-3の正常なインスリン誘導による障害が生じない。II型糖尿病患者では、GSK-3が過剰発現していることもまた報告されている〔特許文献3を参照のこと〕。従って、GSK-3の治療的障害剤は、インスリンに対する損なわれた応答を患う糖尿病患者を処置するために潜在的に有用である。 20 30

【0012】

GSK-3活性はまたアルツハイマー病にも関連する。この疾患は、広く知られている β -アミロイドペプチドによって、また、細胞内の神経原線維錯綜の形成によって特徴づけられる。 β -ペプチドは、アスパルチルプロテアーゼBACE2によって触媒される連続したタンパク質分解、それに続くプレセニリン依存的な γ -セクレターゼ切断によってアミロイド前駆体タンパク質（APP）に由来する。 β -アミロイド斑に対する抗体がアルツハイマー病患者における認知低下を遅らせることができることが明らかにされており（非特許文献21）、従って、他の β -アミロイド低下戦略（例えば、 β -アミロイドペプチドを阻害することができる薬剤の開発）はアルツハイマー病ならびに他の精神病障害および神経変性障害の処置において有用である。加えて、神経原線維錯綜は、タウが異常な部位でリン酸化される過度にリン酸化されたタウタンパク質を含有しており、従って、タウタンパク質の過度なリン酸化を阻害することができる薬剤はアルツハイマー病ならびに他の精神病障害および神経変性障害の処置において有用である。 40

【0013】

GSK-3は、細胞モデル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知られている。さらに、GSK-3の障害は、細胞におけるタウの過度なリン酸化を妨げることが示されている〔非特許文献22；非特許文献23〕。従って、GSK-3活性は神経原線維錯綜の生成およびアルツハイマー病の進行を促進させる。GSK-3 50

がA P Pのプロセッシングを促進させること、および、G S K-3阻害剤（リチウム）がG S K-3の阻害によってA β ペプチドの生成を阻害することもまた示されている（非特許文献24）。従って、G S K-3の阻害剤の開発は、アルツハイマー病の病理学的特徴であるアミロイド斑および神経原線維錯綜の形成を低下させるために有用であり、また、他の精神病障害および神経変性障害を処置するためにも有用である。

【0014】

G S K-3の別の基質が β -カテニンであり、これはG S K-3によるリン酸化の後で分解される。 β -カテニンの低下したレベルが統合失調症患者において報告されており、また、ニューロン細胞の死の増大に関係づけられる他の疾患にも関連している [Z h o n g e t a l., Nature 1998, 395, 698-702; T a k a s h i m a e t a l., PNAS 1993, 90, 7789-93; P e i e t a l., J. Neuro pathol. Exp 1997, 56, 70-78]。 10

【0015】

G S K-3活性はまた脳卒中にも関連する [W a n g e t a l., Brain Res 2000, 859, 381-5; S a s a k i e t a l., Neurol Res 2001, 23, 588-92; H a s h i m o t o e t a l., J. Biol. Chem 2002, 277, 32985-32991]。

【0016】

（A G Cファミリーのプロテインキナーゼ）

A G Cサブファミリーのキナーゼはその基質をセリン残基およびトレオニン残基においてリン酸化し、環状A M Pのシグナル伝達（これに限定されない）を含む様々な広く知られているシグナル伝達プロセス、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のシグナル伝達、および、タンパク質翻訳の制御に関係する（非特許文献25）。このサブファミリーには、P K A、P K B（c-A k t）、P K C、P R K 1、P R K 2、p 70^{S 6 K}、S G K 1およびP D Kが含まれる。 20

【0017】

（A K Tプロテインキナーゼ）

A K T（これはまた、P K BまたはR a c-P K β として知られている）はセリン／トレオニン型プロテインキナーゼであり、数タイプのガンでは過剰発現することが知られており、また、正常な細胞機能の媒介因子である [（K h w a j a, A., Nature 1999, 401, 33-34）; （Y u a n, Z. Q. e t a l., Oncogene 2000, 19, 2324-2330）; （N a m i k a w a, K. e t a l., J. Neurosci. 2000, 20, 2875-2886）]。A K Tは、N末端のプレクストリン相同性（P H）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A K Tキナーゼの3つのイソ型（A K T-1、A K T-2およびA K T-3）がこれまでに報告されている [（C h e n g, J. Q., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89, 9267-9271）; （B r o d b e c k, D. e t a l., J. Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136）]。P Hドメインは、増殖因子（例えば、血小板由来増殖因子（P D G F）、神経増殖因子（N G F）およびインスリン様増殖因子（I G F-1）など）により刺激されたときにホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（P I 3 K）によって合成される様々な3-ホスホイノシチドに結合する [（K u l i k e t a l., Mol. Cell. Biol. 1997, 17, 1595-1606）; （H e m m i n g s, B. A., Science, 1997, 275, 628-630）]。脂質がP Hドメインに結合することにより、原形質膜へのA K Tの移動が促進され、また、A K Tのイソ型1、イソ型2およびイソ型3についてそれぞれ、T h r 308、T h r 309およびT h r 305における別のP Hドメイン含有プロテインキナーゼ（P D K 1）によるリン酸化が促進される。現時点では未だ不明であるが、第2のキナーゼが、完全に活性化されたA K T酵素を生じさせるために、A K T-1、A K T-2およびA K T-3のC末端テールにおけるそれぞれ、S e r 473、S e r 474またはS e r 472のリン酸化のために要求される。 30 40 50

【0018】

膜に局在化すると、AKTは、インスリンの代謝的作用（非特許文献26）、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27）をはじめとする細胞内でのいくつかの機能を媒介する。

【0019】

変化したAKT調節の徴候は損傷および疾患の両方において現れ、最も重要な役割はガンにおいてである。AKTの最初の報告は、AKTの発現が15%の症例で増幅されていることが見出されたヒト卵巢ガン腫に関連してであった（Cheng, J. Q. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1992, 89, 9267-9271）。12%の膵臓ガンにおいて過剰発現していることもまた見出されている（Cheng, J. Q. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1996, 93, 3636-3641）。AKT-2が12%の卵巢ガン腫において過剰発現していたこと、および、AKTの増幅が50%の未分化腫瘍において特に頻発していたことが明らかにされている。このことは、AKTが腫瘍攻撃性にも関連し得ることを示唆している（Bellacosa, et al., Int. J. Cancer 1995, 64, 280-285）。 10

【0020】

増大したレベルのPI3K経路活性が、ヒトの数多くのガンの発生、攻撃的な抵抗性状態（化学療法に対する獲得された抵抗性）への進行、および、不良な予後に直接に関連している。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など）の低下した活性、正の経路調節因子（例えば、Rasなど）の活性化している変異、および、経路自体の構成成分（例えば、AKTなど）の過剰発現を含む一連の重要な事象の結果であると考えられている。例には、脳（神経膠腫）、乳房、結腸、頭部および頸部、腎臓、肺、肝臓、メラノーマ、卵巢、膵臓、前立腺、肉腫、甲状腺が含まれる〔（Teng, D. H. et al., Cancer Res. 1997 57, 5221-5225）、（Brognaard, J. et al., Cancer Res. 2001, 61, 3986-3997）、（Cheng, J. Q. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 3636-3641）、（Int. J. Cancer 1995, 64, 280）、（Graff, J. R. Expert Opin. Ther. Targets 2002, 6, 103-113）、（Am. J. Pathol. 2001, 159, 431）〕。 20 30

【0021】

加えて、そのような経路の遺伝子ノックアウト研究、遺伝子ノックダウン研究、優性ネガティブ研究および小分子阻害剤による低下した経路機能により、下記のガンをはじめとして、一連の細胞株において、ガン表現型の多くをインビトロで逆戻りさせること（いくつかの研究ではまた、類似する作用がインビボで明らかにされている）、例えば、増殖を阻止すること、生存性を低下させること、および、ガン細胞を、知られている化学療法剤に対して感受性にするなどことが明らかにされている：膵臓ガン〔（Cheng, J. Q. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 3636-3641）、（Neoplasia 2001, 3, 278）〕、肺ガン〔（Brognaard, J. et al., Cancer Res. 2001, 61, 3986-3997）、（Neoplasia 2001, 3, 278）〕、卵巢ガン〔（Hayakawa, J. et al., Cancer Res. 2000, 60, 5988-5994）、（Neoplasia 2001, 3, 278）〕、乳ガン（Mol. Cancer Ther. 2002, 1, 707）、結腸ガン〔（Neoplasia 2001, 3, 278）、（Arico, S. et al., J. Biol. Chem. 2002, 277, 27613-27621）〕、子宮頸ガン（Neoplasia 2001, 3, 278）、前立腺ガン〔（Endocrinology 2001, 142, 4795）、（Thakkar, H. et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 38361-38369）、（Chen, X. et al., Oncogen 40 50

e 2001, 20, 6073-6083)」、および、脳ガン（神経膠芽細胞腫）〔(Flynn, P. et al., Curr. Biol. 2000, 10, 1439-1442)〕。

【0022】

(PKAプロテインキナーゼ)

PKA（これはまた、cAMP依存性プロテインキナーゼとして知られている）は、エネルギー代謝、遺伝子転写、増殖、分化、生殖機能、分泌、ニューロン活性、記憶、収縮性および運動性をはじめとする多くの生命機能を調節することが示されている（Beebe, S. J. Semin. Cancer Biol. 1994, 5, 285-294）。PKAは四量体ホロ酵素であり、ホモ二量体の調節サブユニット（これは、触媒作用サブユニットを阻害するように作用する）に結合した2つの触媒作用サブユニットを含有する。cAMPが結合したとき（酵素が活性化されたとき）、触媒作用サブユニットが調節サブユニットから解離して、活性なセリン／トレオニンキナーゼをもたらす（McKnight, G. S. et al., Recent Prog. Horm. Res. 1988, 44, pp. 307）。触媒作用サブユニットの3つのイソ型（C- α 、C- β およびC- γ ）が今日までに報告されており（Beebe, S. J. et al., J. Biol. Chem. 1992, 267, 25505-25512）、C- α サブユニットが、主に、原発性メラノーマおよび転移メラノーマにおけるその上昇した発現（非特許文献28）のために、最も詳しく研究されている。今日まで、C- α サブユニットの活性を調節するための戦略では、抗体、調節性二量体を標的化することによりPKA活性を阻止する分子、および、アンチセンスオリゴヌクレオチド発現の使用が伴う。

【0023】

(p70^{S6K}プロテインキナーゼ)

リボソームプロテインキナーゼのp70^{S6K}-1およびp70^{S6K}-2もまた、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、これらはリボソームタンパク質S6（これは、タンパク質合成装置の構成成分をコードするmRNAの翻訳のアップレギュレーションに関係している）のリン酸化およびその後の活性化を触媒する。これらのmRNAは、5' TOPと呼ばれるオリゴピリミジン域をその5' 転写開始部位に含有しており、これは、翻訳レベルでのそれらの調節のために不可欠であることが示されている（Volarevic, S. et al., Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 2001, 65, 101-186）。p70^{S6K}に依存するS6リン酸化が、主にPI3K経路を介して、様々なホルモンおよび増殖因子に対する応答において刺激され（Coffer, P. J. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun 1994 198, 780-786）、これは、ラパマイシンが、具体的にはリボソームタンパク質をコードするこれらのmRNAの翻訳のダウンレギュレーションの結果として、p70^{S6K}活性を阻害するように作用し、かつ、タンパク質合成を阻止しているので、mTORの調節下にあると考えられる（非特許文献29）。

【0024】

(SGK1プロテインキナーゼ)

血清／グルココルチコイド誘導プロテインキナーゼ1（SGK1）は、至る所で発現しているキナーゼである。SGK1は、関連するキナーゼの血清／グルココルチコイド誘導プロテインキナーゼ2（SGK2）および血清／グルココルチコイド誘導プロテインキナーゼ3（SGK3）とともに、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーに属する。SGK1の触媒作用ドメインはプロテインキナーゼB（AKTとしてもまた知られているPKB）の触媒作用ドメインと54%同一である（Lang, F. and Cohen, P. Sci STKE. 2001 Nov 13; 2001(108):RE17）。

【0025】

SGK1は、Na⁺の恒常性を調節するために重要である。SGK1は、遠位尿細管細胞に位置するアメリオリド感受性上皮のNa⁺チャネル（ENaC）によるNa⁺の再吸

収に影響を及ぼす (Pearce D Trends Endocrinol Metab (2001) 12:341-347)。SGK1欠損マウスはNa⁺欠乏時における腎臓のNa⁺排出を低下させており (非特許文献30)、その活性はヒトにおける高血圧に関係する (非特許文献31)。ENaCのSGK1調節はまた、細胞体積にも影響を及ぼし得る (Bohmer, C. et al., Cell Physiol Biochem. (2000) 10:187-194)。

【0026】

SGK1は、SGK1がFKHRL1 (アポトーシスを制御することに関与する転写因子) をリン酸化することによって細胞の生存を調節することにおいて潜在的な役割を有する (非特許文献32)。SGK1はまたカリウムイオンチャネルの調節にも関与しており (非特許文献33)、従って、細胞の生存およびニューロンの興奮性において役割を有する。

10

【0027】

(PDK1 プロテインキナーゼ)

インビトロでのPDK1はp70触媒作用ドメインの活性化ループにおけるThr252のリン酸化 (これはp70活性のために不可欠である) を触媒する (Alessi, D. R. Curr. Biol. 1998, 8, 69-81)。ラパマイシンの使用、ならびに、ショウジョウバエからのdp70S6Kおよびマウスからのp70^{S6K}1の遺伝子欠失研究では、p70が細胞の成長および増殖の両方のシグナル伝達において中心的な役割を果たすことが明らかにされている。

20

【0028】

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数多くのキナーゼの活性を調節することにおいて重要な役割を果たしている (Alessi, D. et al., Biochem. Soc. Trans 2001, 29, 1)。これらには、プロテインキナーゼB (PKB、これはまたAKTとして知られている) のイソ型、p70リボソームS6キナーゼ (S6K) (Avruch, J. et al., Prog. Mol. Subcell. Biol. 2001, 26, 115)、および、p90リボソームS6キナーゼ (Frodin, M. et al., EMBO J. 2000, 19, 2924-2934) が含まれる。PDK1媒介のシグナル伝達は、インスリンおよび増殖因子に対する応答において、また、細胞が細胞外マトリックスに付着すること (インテグリンのシグナル伝達) の結果として活性化される。活性化されると、これらの酵素は、様々なプロセス (例えば、細胞の生存、成長、増殖およびグルコース調節など) を制御する重要な役割を果たす重要な調節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する [(Lawlor, M. A. et al., J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910)、(Lawlor, M. A. et al., EMBO J. 2002, 21, 3728-3738)]。PDK1は、N末端の触媒作用ドメインおよびC末端のプレクストリン相同性 (PH) ドメインを有する556アミノ酸のタンパク質であり、これらのキナーゼをそれらの活性化ループにおいてリン酸化することによってその基質を活性化する (Belham, C. et al., Curr. Biol. 1999, 9, R93-R96)。前立腺およびNSCLをはじめとするヒトの多くのガンが、数多くの異なった遺伝子事象 (例えば、PTEN突然変異または特定の重要な調節タンパク質など) から生じるPDK1シグナル伝達経路機能を上昇させている [(Graf, J. R., Expert Opin. Ther. Targets 2002, 6, 103-113)、(Brognaard, J. et al., Cancer Res. 2001, 61, 3986-3997)]。ガンを処置するための潜在的機構としてのPDK1の阻害が、PDK1に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドによるPTEN陰性ヒトガン細胞株 (U87MG) のトランスフェクションによって明らかにされていた。PDK1のタンパク質レベルでの得られた低下は細胞の増殖および生存における低下をもたらした (非特許文献34)。その結果、PDK1のATP結合部位阻害剤の設計は、他の処置のなかでも、ガン化

30

40

50

学療法のための注目される標的を提供している。

【0029】

ガン細胞の多様な様々な遺伝子型は、細胞生理学における下記の6つの不可欠な変化の発現の結果であると考えられている：成長のシグナル伝達における自給自足、アポトーシスの回避、増殖阻害性のシグナル伝達に対する不感受性、無限の複製能、持続した血管形成、および、転移をもたらす組織浸潤（非特許文献35）。PDK1は、成長、増殖および生存をはじめとする多数の細胞機能を調節するPI3Kシグナル伝達経路の非常に重要な媒介因子である。従って、この経路の阻害は、ガン進行のための6つの特徴づける要求の4つ以上に影響を及ぼし得る。そのため、PDK1阻害剤は非常に広範囲の様々なヒトガンの成長に対して作用を有することが予想される。

10

【0030】

従って、ROCK、ERKまたはGSKの活性化、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリー（例えば、PKA、PDK、p70^{S6K}-1、p70^{S6K}-2およびAKT）の活性化に関連する様々な疾患または状態を処置することにおいて有用である、ROCK、ERK、GSK、および、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、p70^{S6K}-1、p70^{S6K}-2およびAKT）の阻害剤を開発することに、特に、これらの障害の大多数について現在利用可能な処置が不十分であることを考えると、大きな必要性が存在している。

【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

20

【特許文献3】国際公開第00/38675号パンフレット

【非特許文献1】Leung et al., Mol. Cell Biol. 1996, 16, p. 5313-5327

【非特許文献2】Amano et al., Science, 1997, 275, p. 1308-1311

【非特許文献3】Ishizaki et al., FEBS Lett. 1997, 404, p. 118-124

【非特許文献4】Kimura et al., Science, 1996, 273, p. 245-248

【非特許文献5】Klages et al., J. Cell. Biol. 1999, 144, p. 745-754

【非特許文献6】Fu et al., FEBS Lett. 1998, 440, p. 183-187

【非特許文献7】Seasholtz et al., Cir. Res. 1999, 84, p. 1186-1193

【非特許文献8】Kawahara et al., FEBS Lett. 1999, 452, p. 314-318

【非特許文献9】Yoshii et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1999, 20, p. 1190-1200

【非特許文献10】Fukata et al., Trends in Pharm. Sci 2001, 22, p. 32-39

【非特許文献11】Nilius et al., J. Physiol. 1999, 516, p. 67-74

【非特許文献12】Hirose et al., J. Cell. Biol., 1998, 141, p. 1625-1636

【非特許文献13】Niggli, FEBS Lett., 1999, 445, p. 69-72

【非特許文献14】Nobes and Hall, J. Cell. Biol., 1999, 144, p. 1235-1244

【非特許文献15】Itoh et al., Nat. Med., 1999, 5, p. 2

50

21-225

【非特許文献16】Sahai et al., Curr. Biol., 1999, 9, p. 136-145

【非特許文献17】Frey and Mulder, Cancer Res. 1993, 57, p. 628

【非特許文献18】Sivaraman et al., J Clin. Invest. 1997, 99, p. 1478

【非特許文献19】Wheichel et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 16, p. 589

【非特許文献20】Haq et al., J. Cell Biol. 2000, 151, p. 117-130 10

【非特許文献21】Hock et al., Neuron, 2003, 38, p. 547-554

【非特許文献22】Lovestone et al., Current Biology 1994, 4, p. 1077-86

【非特許文献23】Brownlees et al., Neuroreport 1997, 8, p. 3251-55

【非特許文献24】Phiel et al., Nature 2003, 423, p. 435-439

【非特許文献25】Peterson et al., Curr. Biol. 1999, 9, R521 20

【非特許文献26】Calera, M. R. et al., J. Biol. Chem. 1998, 273, p. 7201-7204

【非特許文献27】Alessi, D. R. et al., Curr. Opin. Genet. Dev. 1998, 8, p. 55-62

【非特許文献28】Becker, D. et al., Oncogene 1990, 5, p. 1133

【非特許文献29】Kuo, C. J. et al., Nature 1992, 358, p. 70-73

【非特許文献30】Wulff, P. et al., J Clin Invest (2002) 110: p. 1263-1268 30

【非特許文献31】Busjahn, A. et al., Hypertension (2002) 40: p. 256-260

【非特許文献32】Brunet, A. et al., Mol Cell Biol (2001) 21: p. 952-65

【非特許文献33】Gamber N., et al., Pflugers Arch (2002) 445: p. 60-66

【非特許文献34】Flynn, P. et al., Curr. Biol. 2000, 10, p. 1439-1442

【非特許文献35】Hanahan, D. et al., Cell 2000, 100, p. 57-70 40

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

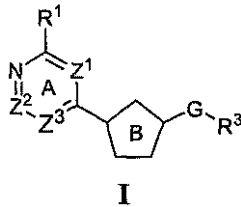
【0031】

(発明の要旨)

今回、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物が、ROCK、ERK、GSK、および、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）の阻害剤として効果的であることが見出されている。本発明の化合物は下記の一般式Iを有する：

【0032】

【化 2 7】



またはその薬学的に受容可能な塩（式中、環 B、 R^1 、 R^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および G は下記で定義される通りである）。

【0033】

10

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、例をいくつか挙げると、アレルギー性障害（例えば、喘息およびアトピー性皮膚炎など）、自己免疫疾患（例えば、SLE 狼瘡および乾癬など）、臓器移植に関連する状態、増殖性障害（例えば、ガンなど）、炎症性疾患、破壊性骨障害、高血圧、狭心症、脳血管収縮、喘息、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、痙攣、網膜障害、勃起障害（ED）、アルツハイマー病、再灌流／虚血により誘導される障害（例えば、脳卒中）、および AIDS をはじめとする様々な障害を処置するために、または、そのような障害の重篤度を軽減するために有用である。

【0034】

本発明によって提供される化合物はまた、生物学的現象および病理学的現象におけるキナーゼの研究のために、また、そのようなキナーゼにより媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究のために、また、新しいキナーゼ阻害剤の比較評価のために有用である。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0035】

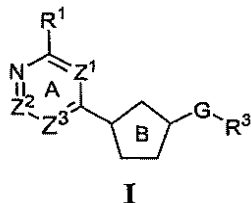
（発明の特定の実施形態の詳細な説明）

（I．本発明の化合物の一般的な説明）

本発明は下記の式 I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関連する：

【0036】

【化 2 8】



30

式中、

環 B は、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールから選択される 5 員ヘテロアリアル環であり、この場合、環 B は 0 個～3 個の R^4 基により必要に応じて置換される；

Z^1 および Z^3 はそれぞれが独立して、N または CR^Z であり、かつ、 Z^2 は N または CR^1 であり、この場合、 Z^2 および Z^3 は同時に N でない；

40

R^Z は、ハロゲン、CN、 NO_2 または $U_{(n)}R'$ である；

各 R^1 は独立して、ハロゲン、CN、 NO_2 または $V_{(m)}R$ である；

V は、鎖の 2 つまでのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-C(O)NRNR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(O)-$ 、 $-PO_2-$ または $-P(O)R-$ によって置き換えられる、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖である；

G は $-NR^2-Q^1-$ または $-C(O)-$ である；

Q^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ または $-SO_2NR-$ である；

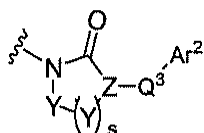
R^2 は $U_{(n)}R'$ である；

50

R^3 は $Q^2 - Ar^1$ であるか、あるいは、
 R^2 および $Q^1 - R^3$ は窒素原子と一緒にあって、下記の環状基を形成する：

【0037】

【化29】



(式中、 s は 1 または 2 であり、 Y の各存在は独立して、原子価および安定性が許容する場合、 $-C(O)-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^5)_2-$ である)；

R^4 の各存在は独立して、ハロゲン、 CN 、 NO_2 または $U(n)R$ である；

U の各存在は独立して、鎖の 2 つまでのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-C(O)NRNR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(O)-$ 、 $-PO_2-$ または $-P(O)R-$ によって置き換えられる、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖である；

m および n はそれぞれが独立して、0 または 1 である；

R の各存在は独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である；

R' の各存在は独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 3 員～8 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の単環状の環、あるいは、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～12 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の二環状の環である；あるいは、

R および R' 、 R の 2 つの存在、または、 R' の 2 つの存在は、それらが結合する原子と一緒にあって、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～12 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の単環状の環または二環状の環を形成する；

各 R^5 は独立して $U(n)R'$ である；

Q^2 および Q^3 はそれぞれが独立して、原子価結合、あるいは、鎖の 2 つまでのメチレンユニットが、それぞれが必要に応じて、かつ、独立して、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-NR'C(O)-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-C(O)NR'NR'-$ 、 $-NR'C(O)NR'-$ 、 $-OC(O)NR'-$ 、 $-NR'NR'-$ 、 $-NRSO_2NR'-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(O)-$ 、 $-PO_2-$ または $-P(O)R'-$ によって置き換えられ、かつ、1 つまたは複数のメチレンユニットにおける任意の炭素原子が R^6 の 1 つまたは 2 つの存在により必要に応じて置換される $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖である；

R^6 の各存在は独立して、ハロゲン、 CN 、 NO_2 または $U(n)R'$ であるか、あるいは、

R^6 の 2 つの存在、または、 R' および R^6 は、それらが結合する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 3 員～6 員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成する；

Ar^1 および Ar^2 はそれぞれが独立して、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～8 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の単環状の環、あるいは、窒素または酸素またはイオウから独立的に選択される 0 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～12 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の二環状の環系であり、かつ、 Ar^1 および Ar^2 はそれぞれが必要に応じて、かつ

、独立して、 TR^7 の 0 個～5 個の存在により置換される；

T は原子価結合であるか、あるいは、T の 2 つまでのメチレンユニットが、必要に応じ
て、かつ、独立して、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-NRC(O)-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-C(O)NRNR-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(O)-$ 、 $-PO_2-$ または $-P(O)R-$ によって置き換えられる $C_1 \sim$
6 アルキリデン鎖である；かつ

R^7 の各存在は独立して、 R' 、ハロゲン、 NO^2 または CN である。

【0038】

10

(2. 化合物および定義)

本発明の化合物は、上記において一般的に記載される化合物を包含し、本明細書中に開
示される実施形態、その具体的な実施形態、および、化学種によってさらに例示される。
本明細書中で使用される場合、別途示されない限り、下記の定義が適用されるものとする。
本発明のために、化学元素は元素周期表 (CAS 版、Handbook of Chemistry and Physics (75th Ed.)) に従って特定される。加
えて、有機化学の様々な一般的原理が「Organic Chemistry」(Thomas Sorrell, University Science Books, Sa
salito: 1999) および「March's Advanced Organic Chemistry」(5th Ed., Ed.: Smith, M. B. および Mar
ch, J., Wiley & Sons, New York; 2001) に記載される (これ
らの内容全体が本明細書により参考として組み込まれる)。

20

【0039】

本明細書中に記載されるように、本発明の化合物は、上記において一般的に例示される
ように、または、本発明の特定のクラス、サブクラスおよび化学種によって具体的に示さ
れるように、1 つまたは複数の置換基により必要に応じて置換され得る。表現「必要に
応じて置換された」は表現「置換または非置換の」と交換可能に使用されることが理解され
る。一般に、用語「置換された」は、用語「必要に応じて」が前に置かれるにせよ、また
は置かれずにせよ、所与の構造における水素ラジカルが、指定された置換基のラジカル
により置き換わることを示す。別途示されない限り、必要に応じて置換された基は置換基
をその基のそれぞれの置換可能な位置において有することができ、また、任意の所与の構
造における 2 つ以上の位置が、指定された群から選択される 2 つ以上の置換基により置換
され得るとき、置換基は位置毎に同じまたは異なるかのいずれかであり得る。本発明によ
って想定される置換基の組合せは、好ましくは、安定な化合物または化学的に実現可能な
化合物の形成をもたらす組合せである。

30

【0040】

本明細書中で使用される用語「安定な」は、その製造、検出、ならびに、好ましくは、
その回収、精製、および、本明細書中に開示される目的の 1 つまたは複数のための使用を
可能にするために様々な条件にさらされたときに実質的に変化しない化合物を示す。いく
つかの実施形態において、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分または
他の化学的に反応性の条件の非存在下、少なくとも 1 週間にわたって 40℃ 以下の温度で
保存されたときに実質的に変化しない化合物である。

40

【0041】

本明細書中で使用される用語「脂肪族」または用語「脂肪族基」は、完全に飽和してい
るか、または、1 つもしくは複数の不飽和ユニットを含有する直鎖 (すなわち、枝分かれ
していない) または分枝状の、置換または非置換の炭化水素鎖、あるいは、完全に飽和し
ているか、または、1 つもしくは複数の不飽和ユニットを含有する単環状の炭化水素また
は二環状の炭化水素であって、芳香族でなく (これは、本明細書中では、「炭素環」、「
シクロ脂肪族」または「シクロアルキル」として示される)、分子の残部に対する 1 つだ
けの結合点を有するそのような炭化水素鎖を意味する。別途指定されない限り、脂肪族基

50

は1個～20個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は1個～10個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、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において、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において、脂肪族基は1個～4個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、「シクロ脂肪族」（または「炭素環」または「シクロアルキル」）は、完全に飽和または1つまたは複数の不飽和ユニットを含有するが、芳香族ではなく、分子の残部に対する1つだけの結合点を有する単環状の $C_3 \sim C_8$ 炭化水素または二環状の $C_8 \sim C_{12}$ 炭化水素を示し、この場合、前記二環状環系における個々の環はどれも3個～7個のメンバーを有する。好適な脂肪族基には、直鎖または分枝状の、飽和または不飽和のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および、それらの混成基、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）アルケニルなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0042】

本明細書中で使用される用語「ヘテロ脂肪族」は、1個または2個の炭素原子が独立して、酸素、イオウ、窒素、リンまたはケイ素の1つまたは複数によって置き換えられる脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、飽和または不飽和、分枝状または非分枝状、環状または非環状であってもよく、「複素環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロシクロ脂肪族」基または「複素環状」基を含み得る。

【0043】

本明細書中で使用される用語「複素環」、用語「ヘテロシクリル」、用語「ヘテロシクロ脂肪族」または用語「複素環状」は、1つまたは複数のメンバーが、独立して選択されたヘテロ原子である非芳香族の単環状、二環状または三環状の環系を意味する。いくつかの実施形態において、「複素環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロシクロ脂肪族」基または「複素環状」基は3個～14個のメンバーを有し、この場合、1つまたは複数のメンバーが、酸素、イオウ、窒素またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、かつ、系におけるそれぞれの環が3個～7個のメンバーを含有する。

20

【0044】

用語「ヘテロ原子」は、（窒素、イオウ、リンまたはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；あるいは、複素環状環の置換可能な窒素、例えば、 $N(3,4\text{-ジヒドロ-2H-ピロリル})$ におけるような）、 NH （ピロリジニルにおけるような）または NR^+ （ N -置換ピロリジニルにおけるような）を含めて）、酸素、イオウ、窒素、リンまたはケイ素の1つまたは複数意味する。

30

【0045】

本明細書中で使用される用語「不飽和の」は、成分が1つまたは複数の不飽和ユニットを有することを意味する。

【0046】

本明細書中で使用される用語「アルコキシ」または用語「チオアルキル」は、酸素原子（「アルコキシ」）またはイオウ原子（「チオアルキル」）を介して炭素主鎖に結合した前記で定義されるようなアルキル基を示す。

【0047】

用語「ハロアルキル」、用語「ハロアルケニル」および用語「ハロアルコキシ」は、1個または複数のハロゲン原子により置換された該当するようなアルキル、アルケニルまたはアルコキシを意味する。用語「ハロゲン」は、 F 、 Cl 、 Br または I を意味する。

40

【0048】

用語「アリール」は、単独で使用されるか、あるいは、「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」におけるように、より大きな成分の一部として使用されるが、合計で5個～14個のメンバーを有する単環状、二環状および三環状の環系を示し、この場合、系における少なくとも1つの環が芳香族であり、かつ、系におけるそれぞれの環が3個～7個のメンバーを含有する。用語「アリール」は用語「アリール環」と交換可能に使用することができる。用語「アリール」はまた、本明細書中下記において

50

定義されるようなヘテロアリール環を示す。

【0049】

用語「ヘテロアリール」は、単独で使用されるか、あるいは、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアリールアルコキシ」におけるように、より大きな成分の一部として使用されるが、合計で5個～14個のメンバーを有する単環状、二環状および三環状の環系を示し、この場合、系における少なくとも1つの環が芳香族であり、系における少なくとも1つの環が1個または複数のヘテロ原子を含有し、かつ、系におけるそれぞれの環が3個～7個のメンバーを含有する。用語「ヘテロアリール」は用語「ヘテロアリール環」または用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用することができる。

【0050】

アリール基（アラルキル、アラルコキシおよびアリールオキシアルキルなどを含む）またはヘテロアリール基（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む）は1つまたは複数の置換基を含有することができる。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子における好適な置換基は、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 により必要に応じて置換されたフェニル（Ph）； R^0 により必要に応じて置換された $-O(Ph)$ ； R^0 により必要に応じて置換された $(CH_2)_{1 \sim 2}(Ph)$ ； R^0 により必要に応じて置換された $CH=CH(Ph)$ ； NO_2 ； CN ； $N(R^0)_2$ ； $NR^0C(O)R^0$ ； $NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $NR^0CO_2R^0$ ； $-NR^0NR^0C(O)R^0$ ； $NR^0NR^0C(O)N(R^0)_2$ ； $NR^0NR^0CO_2R^0$ ； $C(O)C(O)R^0$ ； $C(O)CH_2C(O)R^0$ ； CO_2R^0 ； $C(O)R^0$ ； $C(O)N(R^0)_2$ ； $OC(O)N(R^0)_2$ ； $S(O)_2R^0$ ； $SO_2N(R^0)_2$ ； $S(O)R^0$ ； $NR^0SO_2N(R^0)_2$ ； $NR^0SO_2R^0$ ； $C(=S)N(R^0)_2$ ； $C(=NH)-N(R^0)_2$ ；または $(CH_2)_{0 \sim 2}NHC(O)R^0$ から選択され、この場合、 R^0 の各独立した存在は、水素、必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族、非置換の5員～6員のヘテロアリール環もしくは複素環状環、フェニル、 $O(Ph)$ 、または、 CH_2Ph から選択されるか、あるいは、上記定義にもかかわらず、 R^0 の2つの独立した存在は、同じ置換基または異なる置換基においてであっても、それぞれの R^0 基が結合する原子と一緒に、窒素または酸素またはイオウから独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～8員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成する。 R^0 の脂肪族基における必要に応じて可能な置換基が、 NH_2 、 $NH(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ または $\text{ハロ}C_{1 \sim 4}$ 脂肪族から選択され、この場合、 R^0 の前記 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族基のそれぞれは非置換である。

【0051】

脂肪族環またはヘテロ脂肪族環または非芳香族複素環状環は1つまたは複数の置換基を含有することができる。脂肪族基またはヘテロ脂肪族基または非芳香族複素環状環の飽和炭素における好適な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素について上記で列挙された置換基から選択され、また、加えて、下記の置換基を含む： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHR^*$ 、 $=NN(R^*)_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)_2$ （アルキル）、 $=NNHSO_2$ （アルキル）または $=NR^*$ 、式中、各 R^* は独立して、水素または必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族から選択される。 R^* の脂肪族基における必要に応じて可能な置換基が、 NH_2 、 $NH(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ 、 $N(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 OH 、 $O(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 CO_2H 、 $CO_2(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ または $\text{ハロ}(C_{1 \sim 4} \text{脂肪族})$ から選択され、この場合、 R^* の前記 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族基のそれぞれは非置換である。

【0052】

非芳香族複素環状環の窒素における必要に応じて可能な置換基は、 R^+ 、 $N(R^+)_2$ 、 $C(O)R^+$ 、 CO_2R^+ 、 $C(O)C(O)R^+$ 、 $C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 S

$O_2 R^+$ 、 $SO_2 N(R^+)_2$ 、 $C(=S)N(R^+)_2$ 、 $C(=NH)-N(R^+)_2$
 または $NR^+SO_2 R^+$ （式中、 R^+ は、水素、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された $O(Ph)$ 、必要に応じて置換された $CH_2(Ph)$ 、必要に応じて置換された $(CH_2)_{1 \sim 2}(Ph)$ 、必要に応じて置換された $CH=CH(Ph)$ 、あるいは、酸素または窒素またはイオウから独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員のヘテロアリアル環または複素環状環である）から選択されるか、あるいは、上記の定義にかかわらず、 R^+ の2つの独立した存在は、同じ置換基または異なる置換基においてであっても、それぞれの R^+ 基が結合する原子と一緒にあって、窒素または酸素またはイオウから独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～8員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリアル環またはヘテロアリアル環を形成する。 R^+ の脂肪族基またはフェニル環における必要に応じて可能な置換基は、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $N(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 OH 、 $O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 NO_2 、 CN 、 $CO_2 H$ 、 $CO_2(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $O(\text{ハロ}C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ またはハロ($C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ から選択され、この場合、 R^+ の前記 $C_1 \sim 4$ 脂肪族基のそれぞれは非置換である。

10

【0053】

用語「アルキリデン鎖」は、完全に飽和していてもよく、あるいは、1つまたは複数の不飽和ユニットを有してもよく、かつ、分子の残部に対する2つの結合点を有する直鎖または分枝状の炭素鎖を示す。

20

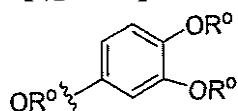
【0054】

上記で詳しく記載されたように、いくつかの実施形態において、 R^0 （または R^+ 、あるいは、本明細書中で同様に定義される任意の他の変数）の2つの独立した存在は、それぞれの変数が結合する原子と一緒にあって、窒素または酸素またはイオウから独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する3員～8員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリアル環またはヘテロアリアル環を形成する。 R^0 （または R^+ 、あるいは、本明細書中で同様に定義される任意の他の変数）の2つの独立した存在が、それぞれの変数が結合する原子と一緒になるときに形成される例示的な環には、下記が含まれるが、それらに限定されない：a) 同じ原子に結合し、かつ、その原子と一緒にあって環を形成する R^0 （または R^+ 、あるいは、本明細書中で同様に定義される任意の他の変数）の2つの独立した存在、例えば、 $N(R^0)_2$ 、この場合、 R^0 の両方の存在は窒素原子と一緒にあって、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) 異なる原子に結合し、かつ、それらの原子の両方と一緒にあって環を形成する R^0 （または R^+ 、あるいは、本明細書中で同様に定義される任意の他の変数）の2つの独立した存在、例えば、フェニル基が

30

【0055】

【化30】

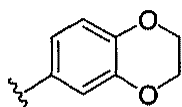


40

の2つの存在により置換されている場合、 R^0 のこれら2つの存在は、それらが結合する酸素原子と一緒にあって、下記の縮合した6員の酸素含有環：

【0056】

【化31】



を形成する。 R^0 （または R^+ 、あるいは、本明細書中で同様に定義される任意の他の変

50

数)の2つの独立した存在が、それぞれの変数が結合する原子と一緒にになるとき、様々な他の環が形成され得ること、および、上記で詳しく記載された例は限定であることが意図されないことが理解される。

【0057】

別に言及されない限り、本明細書中に示される構造はまた、構造のすべての異性形態（例えば、エナンチオマー形態、ジアステレオマー形態および幾何異性（または立体配座）形態）；例えば、それぞれの不斉中心についてのR型およびS型の立体配置、（Z）型および（E）型の二重結合異性体、ならびに、（Z）型および（E）型の立体配座異性体を包含することが意味される。従って、本発明の化合物の個々の立体化学的異性体、ならびに、エナンチオマー混合物、ジアステレオマー混合物および幾何異性（または立体配座）混合物が本発明の範囲に含まれる。別途言及されない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は本発明の範囲内である。加えて、別途言及されない限り、本明細書中に示される構造はまた、1個または複数の同位体濃縮原子が存在することにおいてだけ異なる化合物を包含することが意味される。例えば、重水素またはトリチウムによる水素の置換、あるいは、 ^{13}C 濃縮炭素または ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置換を除いて本発明の構造を有する化合物は本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、生化学的アクセシにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。

【0058】

（3．例示的な化合物の説明）

一般に、式Iの化合物について、 R^1 の各存在は独立して、ハロゲン、CN、 NO_2 または $\text{V}(\text{m})\text{R}$ であり、かつ、 R^2 の各存在は独立して、ハロゲン、CN、 NO_2 または $\text{U}(\text{n})\text{R}'$ である。特定の実施形態において、式Iの R^1 基は、水素、ハロゲン、必要に応じて置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 脂肪族、 OH 、 OR または SR である。他の実施形態において、 R^1 基は、水素、ハロゲン、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OH 、 OCH_3 または SCH_3 である。

【0059】

式Iの例示的な R^2 基はそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 脂肪族、 OH 、 OR' または $\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ である。特定の実施形態において、 R^2 基はそれぞれが独立して、水素、ハロゲン、 Me 、 OH 、 OMe 、 NH_2 または $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である。

【0060】

1つの実施形態によれば、式Iの R^1 基は水素である。

【0061】

別の実施形態によれば、式Iの R^2 基は水素である。

【0062】

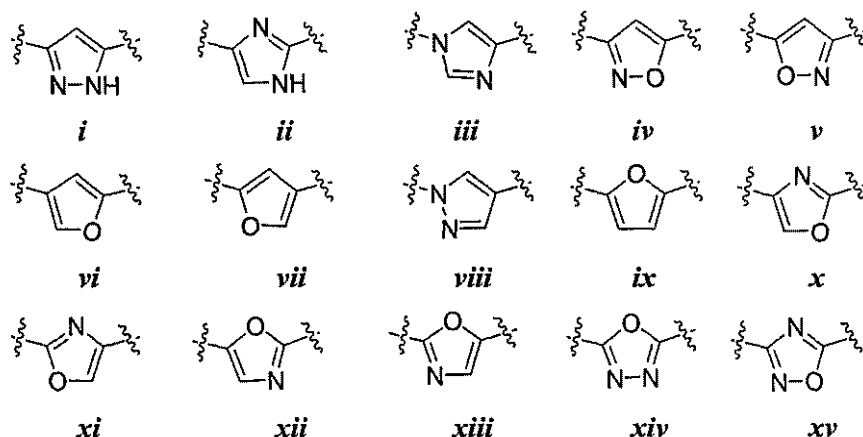
上記において一般的に記載されたように、環Bは、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールから選択される5員のヘテロアリアル環であり、この場合、環Bは0個～3個の R^4 基により必要に応じて置換される。1つの実施形態によれば、環Bは、トリアゾール、イミダゾールまたはオキサジアゾールであり、この場合、前記環Bは0個～2個の R^4 基により必要に応じて置換される。

【0063】

別の実施形態によれば、本発明は、環Bが下記のいずれかから選択される式Iの化合物を提供する：

【0064】

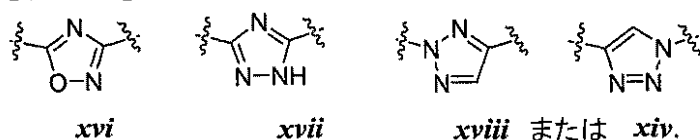
【化 3 2】



10

【0065】

【化 3 3】



特定の実施形態において、環 B はオキサジアゾールである。

20

【0066】

別の実施形態において、環 B は、0 個～2 個の R^4 基により必要に応じて置換されるイミダゾールである。

【0067】

さらに他の実施形態において、環 B は、0 個～1 個の R^4 基により必要に応じて置換されるトリアゾールである。

【0068】

上記において一般的に記載されたように、式 I のそれぞれの環 B 成分は必要に応じて、かつ、独立して、原子価が許容する場合、 R^4 の 0 個、1 個または 2 個の存在により置換され、この場合、 R^4 の各存在は独立して、ハロゲン、CN、NO₂ または U_(n) R である。いくつかの実施形態において、それぞれの R^4 基は独立して、水素、C₁～6 脂肪族、-CN、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)N(R)₂ またはハロゲンである。

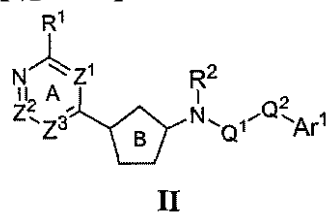
30

【0069】

特定の実施形態において、G は $-NR^2-Q^1$ であり、かつ、 R^3 は Q^2-Ar^1 である。従って、本発明の別の態様は下記の式 I I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関連する：

【0070】

【化 3 4】



40

(式中、 R^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、環 B、 R^2 、 Q^1 、 Q^2 および Ar^1 は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである)。

【0071】

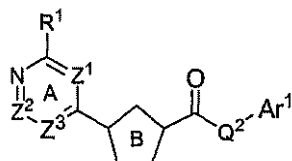
他の実施形態において、G は $-C(O)-$ であり、かつ、 R^3 は Q^2-Ar^1 である。

50

従って、本発明のさらに別の態様は下記の式 I I I の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関連する：

【0072】

【化35】



III

(式中、 R^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、環B、 Q^2 および Ar^1 は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである)。

【0073】

特定の実施形態において、本発明は、 R^2 が水素である式 I または式 I I の化合物に関連する。

【0074】

一般には、式 I および式 I I の化合物ならびにそのサブセットについて、 R^2 は $U(n)$ 、 R' である。特定の実施形態において、 R^2 は、 n が1であり、かつ、 U が、 U の1つまたは2つのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ または $-C(O)-$ によって置き換えられる $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖である $U(n)$ 、 R' である。1つの実施形態によれば、 R および R' は、それらが結合する窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された5員または6員の飽和または部分的不飽和または不飽和のヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態によれば、 U は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4NHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_3NHCH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$ である。例示的な R' 基には、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、あるいは、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、イミダゾリル、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される必要に応じて置換された基が含まれる。

【0075】

上記において一般的に記載されたように、式 I の化合物およびそのサブセットについて、 Q^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-NR^2C(O)-$ 、 $-C(O)NR^2-$ または $-SO_2NR^2-$ である。いくつかの実施形態において、 Q^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^2-$ 、 $-NR^2-$ 、 $-SO_2-$ または $-SO_2NR^2-$ である。他の実施形態において、 Q^1 は、 $-C(O)-$ 、 $-NR^2-$ または $-C(O)NR^2-$ である。

【0076】

一般式 I の化合物およびそのサブセットについて、 Q^2 は原子価結合または $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖(この場合、鎖の2つまでのメチレンユニットが、それぞれが必要に応じて、かつ、独立して、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-NR'C(O)-$ 、 $-NR'CO_2-$ 、 $-SO_2NR'-$ 、 $-NR'SO_2-$ 、 $-C(O)NR'NR'-$ 、 $-NR'C(O)NR'-$ 、 $-OC(O)NR'-$ 、 $-NR'NR'-$ 、 $-NR'SO_2NR'-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-P(O)-$ 、 $-PO_2-$ または $-P(O)R'-$ によって置き換えられ、かつ、1つまたは複数のメチレンユニットにおける任意の炭素

10

20

30

40

50

原子が R^6 の 1 つまたは 2 つの存在により必要に応じて置換され、この場合、 R^6 の各存在は独立して、ハロゲン、CN、 NO_2 または $U(n)$ R' であるか、あるいは、 R^6 の 2 つの存在、または、 R' および R^6 は、それらが結合する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 3 員～6 員のシクロアルキル環、ヘテロシクリル環、アリール環またはヘテロアリール環を形成する) である。

【0077】

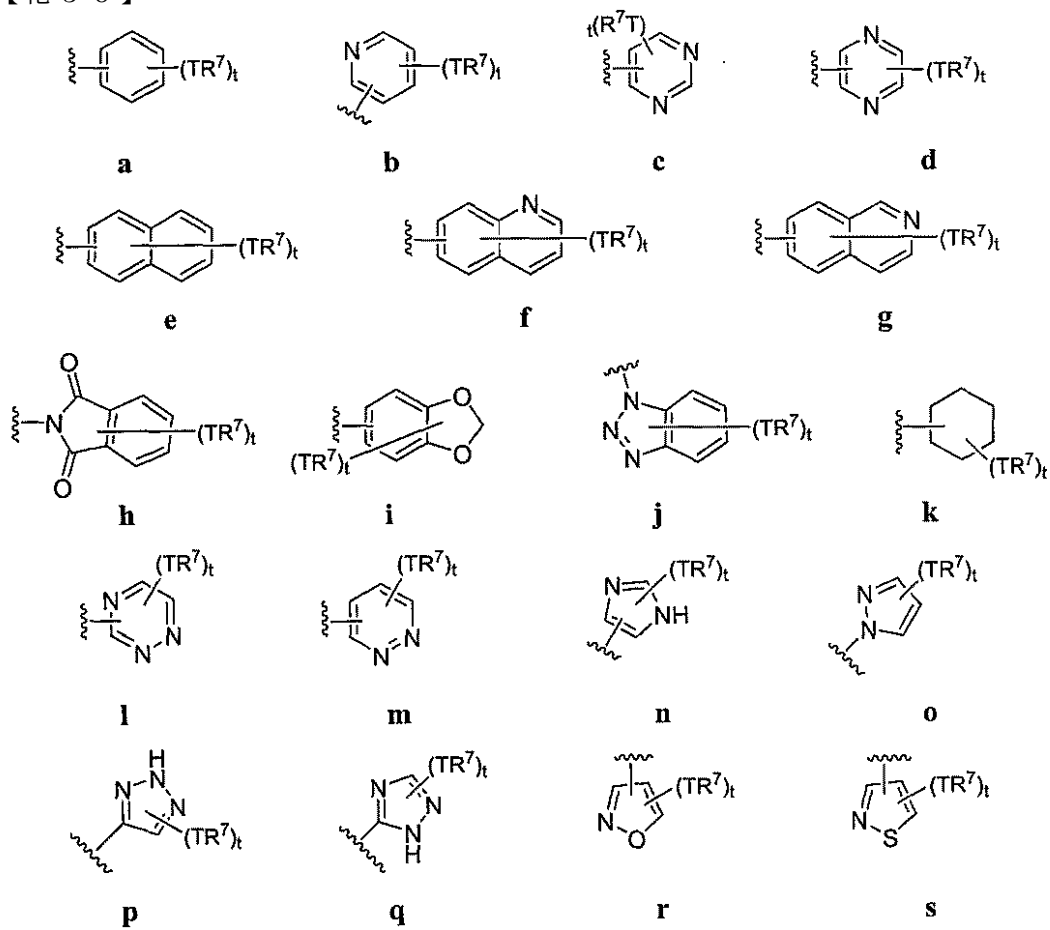
いくつかの実施形態において、 Q^2 は直接的な結合であるか、あるいは、 $-(CHR^6)_q-$ 、 $-(CHR^6)_qO-$ 、 $-(CHR^6)_qS-$ 、 $-(CHR^6)_qS(O)_2-$ 、 $-(CHR^6)_qS(O)-$ 、 $-(CHR^6)_qNR-$ または $-(CHR^6)_qC(O)-$ であり、この場合、各 q は独立して、0、1、2 または 3 である。特定の他の実施形態において、 R^6 は、 R' 、 $-N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_{1\sim4}N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_{1\sim4}C(CH_3)_2N(R)(R')$ 、 $-OR'$ 、 $-(CH_2)_{1\sim4}OR'$ 、 $-NR(CH_2)_{1\sim4}N(R)(R')$ 、 $-NR(CH_2)_{1\sim4}SO_2R'$ 、 $-NR(CH_2)_{1\sim4}C(O)OR'$ または $-NR(CH_2)_{1\sim4}COR'$ であり、あるいは、 R^6 の 2 つの存在が、それらが結合する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 3 員～6 員の飽和または部分的な不飽和または完全不飽和の環を形成する。そのような R^6 基の例には、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)(Me)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCO_2t$ ブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $-NHCH_2$ ピリジル、 $-NH SO_2$ フェニル、 $-NHC(O)CH_2C(O)Ot$ ブチル、 $-NHC(O)CH_2NH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-NHCH_2$ イミダゾール-4-イルが含まれるが、これらに限定されない。

【0078】

特定の例示的な実施形態において、式 I の Ar^1 基およびその任意のサブセットは下記に示される通りである：

【0079】

【化 3 6】



10

20

【 0 0 8 0 】

10



30

この場合、各 t は独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり、かつ、どの Ar^1 も任意の置換可能な窒素原子または炭素原子を介して Q^2 に結合し、また、任意の置換可能な窒素原子または炭素原子における 1 つまたは複数の水素原子が TR^7 の 1 つまたは複数の独立した存在により置換され、この場合、 TR^7 は上記において一般的に定義される。

50

他の実施形態において、式 I の Ar^1 成分は、a、b、e、f、g、h、i、j、k、r、cc、dd、ff、jj、ll または pp である。上記において一般的に記載されたように、それぞれの Ar^1 は、必要に応じて、かつ、独立して、 TR^7 の 0 個～5 個の独立した存在により置換され、この場合、T は原子価結合であるか、あるいは、T の 2 つまでのメチレンユニットが、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NRCO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NRNR}-$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 50

O) NR—、—OC(O)NR—、—NRNR—、—NRSO₂NR—、—S(O)—、—SO₂—、—P(O)—、—PO₂—または—P(O)R—によって必要に応じて置き換えられるC₁～₆アルキリデン鎖であり、かつ、R⁷の各存在は独立して、R'、ハロゲン、NO₂またはCNである。

【0082】

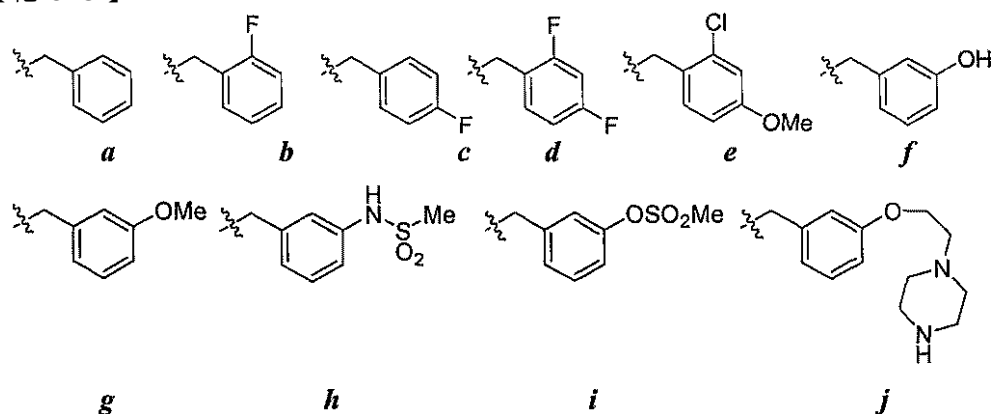
特定の実施形態において、Tは原子価結合であるか、あるいは、1つまたは2つのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、—O—、—NR—、—S—、—S(O)—、—SO₂—、—C(O)O—、—C(O)—、—OSO₂—、—NRSO₂—、—C(O)NR—または—SO₂NR—によって置き換えられる必要に応じて置換されたC₁～₆アルキリデン鎖であり、かつ、R⁷はR'またはハロゲンである。他の実施形態において、TR⁷の各存在は独立して、—C₁～₃アルキル、—OR'、—SR'、—CF₃、—OCF₃、—SCF₃、—F、—Cl、I、—Br、—C(O)OR'、—C(O)R'、—O(CH₂)₄N(R)(R')、—O(CH₂)₃N(R)(R')、—O(CH₂)₂N(R)(R')、—O(CH₂)N(R)(R')、—O(CH₂)₄C(O)N(R)(R')、—O(CH₂)₃CON(R)(R')、—O(CH₂)₂CON(R)(R')、—O(CH₂)CON(R)(R')、—CON(R)(R')、—(CH₂)₄OR'、—(CH₂)₃OR'、—(CH₂)₂OR'、—CH₂OR'、必要に応じて置換されたフェニルもしくはベンジル、—N(R)(R')、—(CH₂)₄N(R)(R')、—(CH₂)₃N(R)(R')、—(CH₂)₂N(R)(R')、—(CH₂)N(R)(R')、SO₂N(R)(R')、NRSO₂R'、—C(O)N(R)(R')、—NRSO₂(CH₂)₁～₄N(R)(R')、—C(O)NR(CH₂)₁～₄N(R)(R')、—C(O)O(CH₂)₁～₄N(R)(R')または—OSO₂R'であり、この場合、それぞれのRおよびR'は上記において一般的に定義された通りである。

【0083】

さらに他の実施形態によれば、式IのR³成分は下記のいずれかから選択される：

【0084】

【化38】



【0085】

10

20

30

40

10



30

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{Y---(Y)}_s \\ | \\ \text{Z---Q}^3\text{---Ar}^2 \end{array}$$

40

IV

(式中、 R^1 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、環 B 、 Z 、 Y 、 s 、 Q^3 および Ar^2 は上記で定義さ 50

れた通りである)。

【0088】

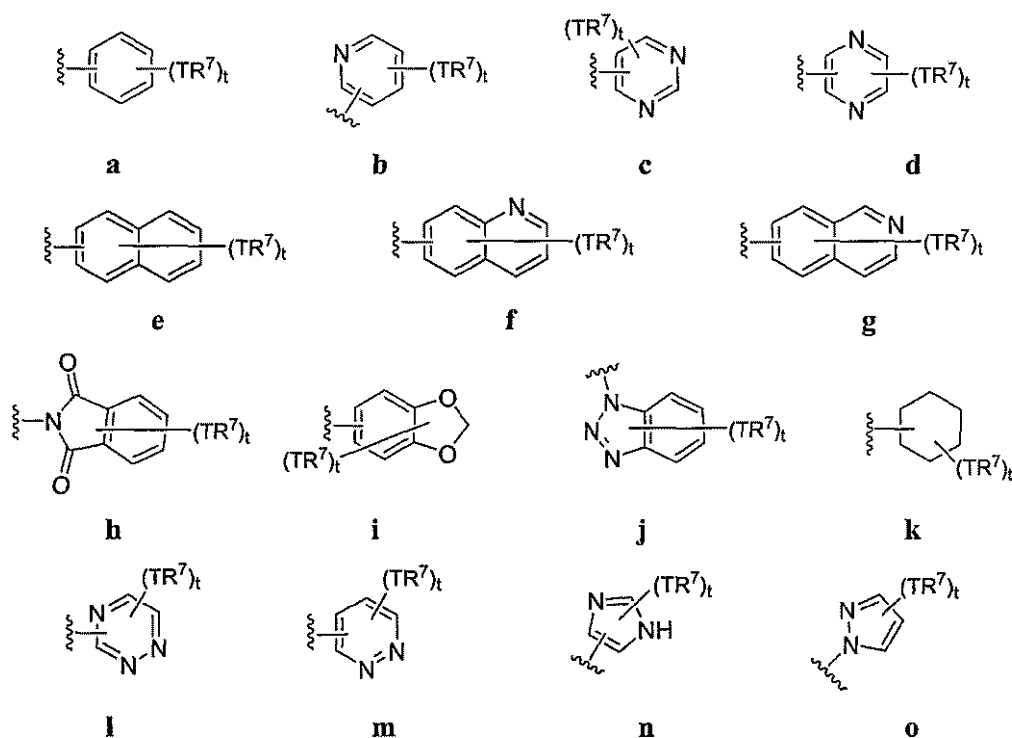
特定の実施形態において、式 I または式 IV のいずれかの Q^3 成分は直接的な結合であるか、あるいは、 $-(CHR^6)_q-$ 、 $-(CHR^6)_qO-$ 、 $-(CHR^6)_qS-$ 、 $-(CHR^6)_qS(O)_2-$ 、 $-(CHR^6)_qS(O)-$ 、 $-(CHR^6)_qNR-$ または $-(CHR^6)_qC(O)-$ であり、この場合、各 q は独立して、0、1、2 または 3 である。特定の他の実施形態において、各 R^6 は独立して、 R' 、 $-N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_{1\sim4}N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_{1\sim4}C(CH_3)_2N(R)(R')$ 、 $-OR'$ 、 $-(CH_2)_{1\sim4}OR'$ 、 $-NR(CH_2)_{1\sim4}N(R)(R')$ 、 $-NR(CH_2)_{1\sim4}SO_2R'$ 、 $-NR(CH_2)_{1\sim4}COOR'$ または $-NR(CH_2)_{1\sim4}C(O)R'$ であり、あるいは、 R^6 の 2 つの存在が、それらが結合する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 3 員～6 員の飽和または部分的不飽和または完全不飽和の環を形成する。そのような R^6 基の例には、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(Me)$ 、 $-NH(Et)$ 、 $-N(Me)(Me)$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCO_2t$ ーブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $-NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $-NHCH_2$ ピリジル、 $-NH SO_2$ フェニル、 $-NHCOCH_2C(O)Ot$ ーブチル、 $-NHCOCH_2NH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-NHCH_2$ ーイミダゾールー4ーイルが含まれるが、これらに限定されない。

【0089】

一般式 IV の化合物について、例示的な Ar^2 基には、下記が含まれる：

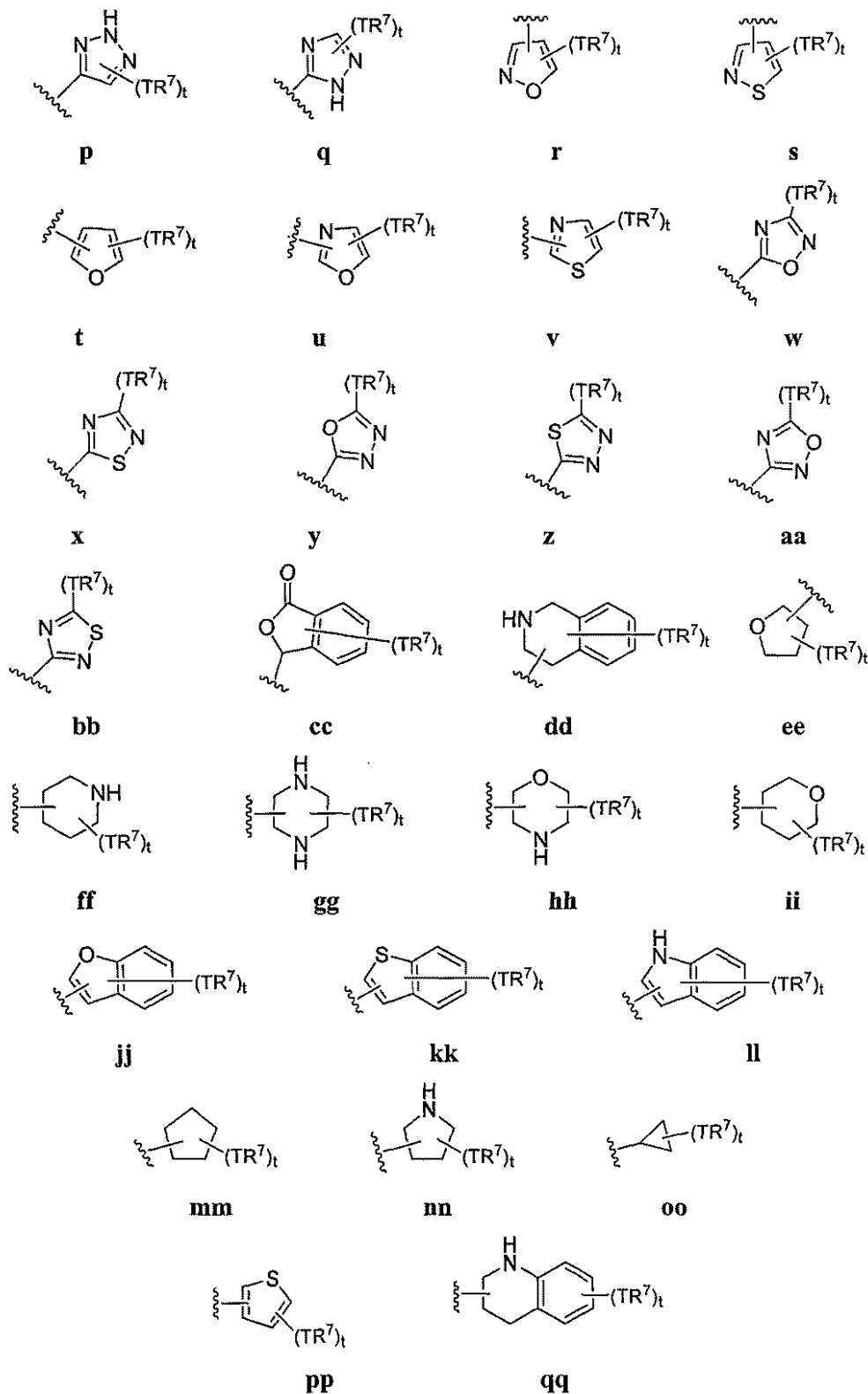
【0090】

【化 4 2】



【0091】

【化 4 3】



10

20

30

40

この場合、各 t は独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり、かつ、どの Ar^2 も任意の置換可能な窒素原子または炭素原子を介して Q^3 に結合し、また、任意の置換可能な窒素原子または炭素原子における 1 つまたは複数の水素原子が TR^7 の 1 つまたは複数の独立した存在により置換され、この場合、 TR^7 は上記において一般的に定義される。

【0092】

本発明の他の実施形態は、 Ar^2 が、a、b、e、f、g、h、i、j、k、n、r、cc、dd、ff、jj、ll または pp である式 IV の化合物に関連する。

50

【0093】

上記において一般的に記載されたように、 Ar^2 は、 TR^7 の0個～5個の独立した存在により必要に応じて置換され、この場合、Tは原子価結合であるか、あるいは、Tの2つまでのメチレンユニットが、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CS-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRCO_2-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-CONRNR-$ 、 $-NRCONR-$ 、 $-OCONR-$ 、 $-NRNR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-PO-$ 、 $-PO_2-$ または $-POR-$ によって必要に応じて置き換えられる $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖であり、かつ、 R^7 の各存在は独立して、 R' 、ハロゲン、 NO^2 またはCNである。

【0094】

10

特定の実施形態において、Tは原子価結合である。

【0095】

他の実施形態において、Tは、1つまたは2つのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ または $-SO_2NR-$ によって置き換えられる必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖であり、かつ、 R^7 は R' またはハロゲンである。他の実施形態において、 TR^7 の各存在は独立して、 $-C_1 \sim 3$ アルキル、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 I 、 $-Br$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-O(CH_2)_4N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_3N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_2N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_4C(O)N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_3CON(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_2C(O)N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)C(O)N(R)(R')$ 、 $-C(O)N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_4OR'$ 、 $-(CH_2)_3OR'$ 、 $-(CH_2)_2OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、必要に応じて置換されたフェニルもしくはベンジル、 $-N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_4N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_3N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_2N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)N(R)(R')$ 、または $-SO_2N(R)(R')$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-C(O)N(R)(R')$ 、 $-NRSO_2(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ 、 $-C(O)NR(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ 、 $-C(O)O(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ または $-OSO_2R'$ であり、この場合、それぞれのRおよび R' は一般には上記の通りである。

30

【0096】

特定の実施形態において、式Iまたは式IVのいずれかの化合物について、 R^5 は、水素、 $-(CH_2)_3OR'$ 、 $-(CH_2)_2OR'$ 、 $-(CH_2)OR'$ 、 $-(CH_2)_3N(R')_2$ 、 $-(CH_2)_2N(R')_2$ 、 $-(CH_2)N(R')_2$ または $-C_1 \sim 4$ 脂肪族である。

【0097】

上記において一般的に記載されたように、環Bは、原子価が許容する場合、 R^4 の0個、1個または2個の存在により必要に応じて置換され、この場合、 R^4 の各存在は独立して、ハロゲン、CN、 NO_2 または $U_{(n)}R$ である。いくつかの実施形態において、式I、式II、式IIIまたは式IVのいずれかの R^4 基はそれぞれが独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)N(R)_2$ またはハロゲンである。他の実施形態において、 R^4 基はそれぞれが水素である。

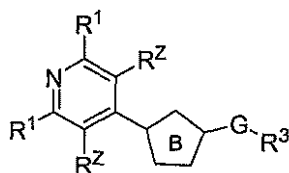
40

【0098】

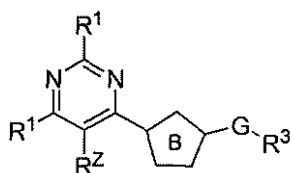
特定の実施形態において、式Iの化合物について、環Aは、必要に応じて置換されたピリジル環、ピリジニル環、1, 2, 4-トリアジニル環、1, 3, 5-トリアジニル環またはピリダジニル環である。従って、特定の実施形態において、本発明の化合物は、下記に示される式I-A、式I-B、式I-C、式I-Dおよび式I-Eの構造の1つを有する：

【0099】

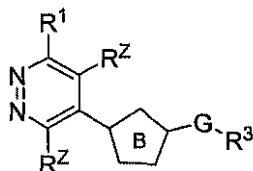
【化 4 4】



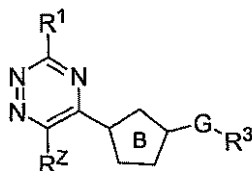
I-A



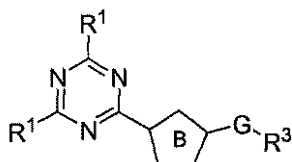
I-B



I-C



I-D



I-E

10

20

またはその薬学的に受容可能な塩（式中、それぞれの R^1 、環 B、 R^Z 、 R^3 および G は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである）。

【0100】

特定の実施形態によれば、式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E の化合物について、 R^3 が Q^2-Ar^1 （式中、 Q^2 および Ar^1 は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なサブセットにおいて定義される）であることもまた理解される。

【0101】

さらに他の実施形態によれば、式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E のいずれかが任意の環 B 成分と組み合わさっている本発明の化合物が意図される。具体的には、本発明の別の態様が、式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E のいずれかの化合物で、環 B が、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾールまたはオキサジアゾールから選択される 5 員のヘテロアリアル環であり、前記環 B が 0 個～3 個の R^4 基により必要に応じて置換される化合物に関連することが理解される。さらに別の実施形態によれば、本発明は、環 B が、トリアゾール、イミダゾールまたはオキサジアゾールであり、前記環 B が 0 個～2 個の R^4 基により必要に応じて置換される式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E のいずれかの化合物に関連する。

30

【0102】

特定の実施形態において、本発明は、環 B がオキサジアゾールである式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E のいずれかの化合物に関連する。

40

【0103】

他の実施形態において、本発明は、環 B が、0 個～2 個の R^4 基により必要に応じて置換されるイミダゾールである式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E のいずれかの化合物に関連する。

【0104】

さらに他の実施形態において、本発明は、環 B が、0 個～1 個の R^4 基により必要に応じて置換されるトリアゾールである式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E のいずれかの化合物に関連する。

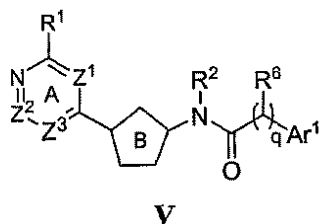
50

【0105】

特定の実施形態において、本発明は、Gが $-NR^2-Q^1-$ （式中、 Q^1 は $-CO-$ である）であり、 Q^2 が $-CHR^6-$ であり、qが、1、2または3である式Iの化合物に関連し、従って、前記化合物は下記の式Vを有する：

【0106】

【化45】



10

またはその薬学的に受容可能な塩（式中、環B、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、qおよび Ar^1 は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである）。

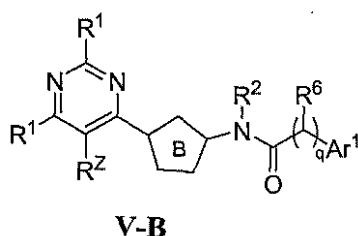
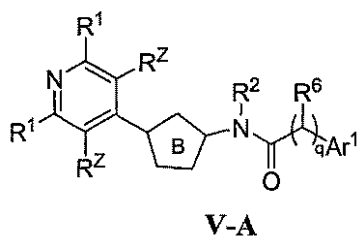
【0107】

他の実施形態によれば、Gが $-NR^2-Q^1-$ （式中、 Q^1 は $-CO-$ である）であり、 Q^2 が $-CHR^6-$ であり、qが、1、2または3である式I-A、式I-B、式I-C、式I-Dおよび式I-Eのいずれかの化合物が提供される。従って、式V-A、式V-B、式V-C、式V-Dおよび式V-Eの下記の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩が提供される：

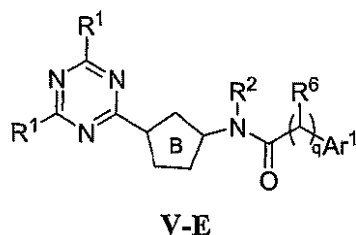
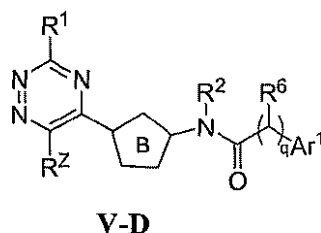
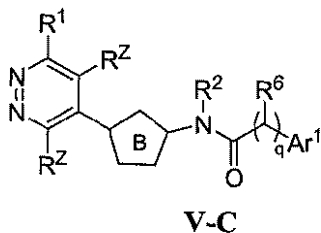
20

【0108】

【化46】



30



40

（式中、それぞれの R^1 、 R^Z 、環B、q、 R^2 、 R^6 および Ar^1 は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである）。

【0109】

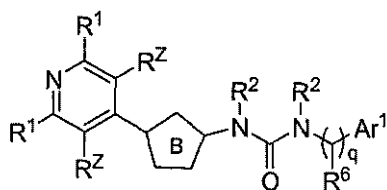
さらに他の実施形態において、Gが $-NR^2-Q^1-$ （式中、 Q^1 は $-CONR^2-$ である）であり、 Q^2 が $-CHR^6-$ であり、qが、1、2または3である式I-A、式I

50

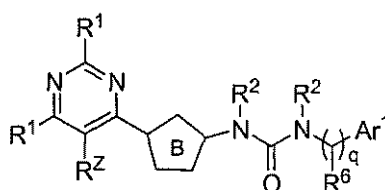
－B、式Ⅰ－C、式Ⅰ－Dおよび式Ⅰ－Eのいずれかの化合物が提供される。従って、式ⅤⅠ－A、式ⅤⅠ－B、式ⅤⅠ－C、式ⅤⅠ－Dおよび式ⅤⅠ－Eの下記の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩が提供される：

【0110】

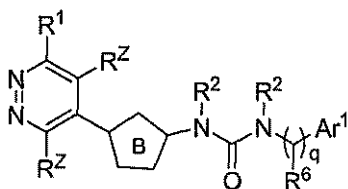
【化47】



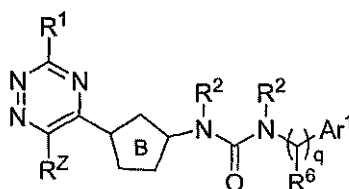
VI-A



VI-B



VI-C

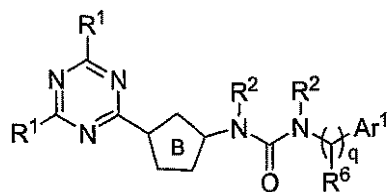


VI-D

10

【0111】

【化48】



VI-E

20

(式中、それぞれの R^1 、 R^Z 、環B、 R^2 、 R^6 、 q および Ar^1 は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである)。

30

【0112】

特定の実施形態において、式Ⅴ－A、式Ⅴ－B、式Ⅴ－C、式Ⅴ－D、式Ⅴ－E、式ⅤⅠ－A、式ⅤⅠ－B、式ⅤⅠ－C、式ⅤⅠ－Dおよび式ⅤⅠ－Eのいずれかの化合物について、化合物の変数は下記の群の1つまたは複数から選択される：

a) R^1 の各存在が独立して、水素、ハロゲン、必要に応じて置換された $C_1 \sim C_4$ 脂肪族、 OR' または SR' である；

b) R^1 の各存在が独立して、水素、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-SCH_3$ である；

c) 各 R^2 が、独立して水素であるか、または、 $U(n)R'$ であり、この場合、 n は1であり、 U は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2S-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NR-$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_4NHCH_2-$ 、 $-(CH_2)_3NHCH_2CH_2-$ または $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$ であり、 R' 基は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル；テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、イミダゾリル、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される必要に応じて置換された基であり、あるいは、 R および R' は、それらが結合する窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された5員または6員の飽和または部分的に不飽和

40

50

または不飽和のヘテロシクリル環を形成する；

d) R^4 の各存在は独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 CN 、 $C(O)R$ 、 $C(O)OR$ 、 $C(O)N(R)_2$ またはハロゲンである；

e) 各 q は独立して、1、2 または 3 である；

f) 各 R^6 は独立して、 R' 、 $-N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}C(CH_3)_2N(R)(R')$ 、 $-OR'$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}OR'$ 、 $-NR(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ 、 $-NR(CH_2)_{1 \sim 4}SO_2R'$ 、 $-NR(CH_2)_{1 \sim 4}C(O)OR'$ または $-NR(CH_2)_{1 \sim 4}COR'$ であり、あるいは、 R^6 の 2 つの存在は、それらが結合する原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 3 員～6 員の飽和または部分的な飽和または完全不飽和の環を形成する；

g) 各 R^6 は独立して、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 、 OH 、 OMe 、 OEt 、 NH_2 、 $NH(Me)$ 、 $NH(Et)$ 、 $N(Me)(Me)$ 、 CH_2NH_2 、 $CH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCO_2t$ ーブチル、フェニル、シクロペンチル、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、 $NH(CH_2)_3NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NH_2$ 、 $NH(CH_2)_2NHEt$ 、 $NHCH_2$ ピリジル、 $NHSO_2$ フェニル、 $NHCOCH_2COOt$ ーブチル、 $NHCOCH_2NH_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2NH_2$ 、 $NHCH_2$ ーイミダゾールー4 ーイルである；

h) 各 Ar^1 は独立して、環 a、環 b、環 e、環 f、環 g、環 h、環 i、環 j、環 k、環 r、環 cc、環 dd、環 ff、環 jj、環 ll または環 pp であり、この場合、各 t が独立して、0、1、2 または 3 であり、かつ、各 T が独立して原子価結合であるか、あるいは、1 つまたは 2 つのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-C(O)NR-$ または $-SO_2NR-$ である必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキリデン鎖であり、かつ、 R^7 は R' またはハロゲンである；または

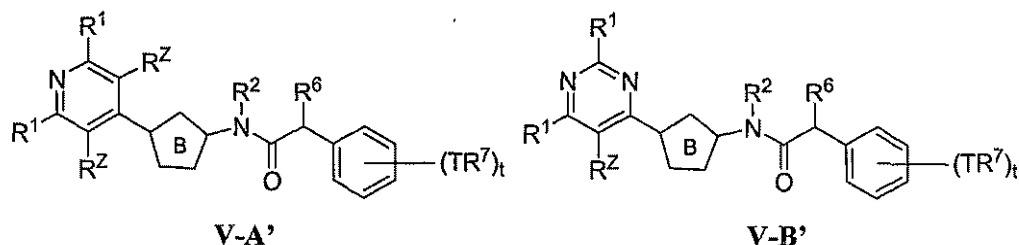
i) 各 Ar^1 は独立して、環 a、環 b、環 e、環 f、環 g、環 h、環 i、環 j、環 k、環 r、環 cc、環 dd、環 ff、環 jj、環 ll または環 pp であり、この場合、各 t が独立して、0、1、2 または 3 であり、かつ、 TR^7 の各存在が独立して、 $-C_{1 \sim 3}$ アルキル、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 I 、 $-Br$ 、 $-COOR'$ 、 $-COR'$ 、 $-O(CH_2)_4N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_3N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_2N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_4C(O)N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_3C(O)N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)_2C(O)N(R)(R')$ 、 $-O(CH_2)C(O)N(R)(R')$ 、 $-C(O)N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_4OR'$ 、 $-(CH_2)_3OR'$ 、 $-(CH_2)_2OR'$ 、 $-CH_2OR'$ 、必要に応じて置換されたフェニルもしくはベンジル、 $-N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_4N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_3N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)_2N(R)(R')$ 、 $-(CH_2)N(R)(R')$ 、または $SO_2N(R)(R')$ 、 $NRSO_2R'$ 、 $-C(O)N(R)(R')$ 、 $-NRSO_2(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ 、 $-C(O)NR(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ 、 $-C(O)O(CH_2)_{1 \sim 4}N(R)(R')$ または $-OSO_2R'$ である。

【0113】

他の実施形態において、本発明は、 q が 1 であり、かつ、 Ar^1 が、必要に応じて置換されたフェニルである、式 V-A、式 V-B、式 V-C、式 V-D および式 V-E のいずれかの化合物に関連する。従って、式 V-A'、式 V-B'、式 V-C'、式 V-D' および式 V-E' の下記の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩が提供される：

【0114】

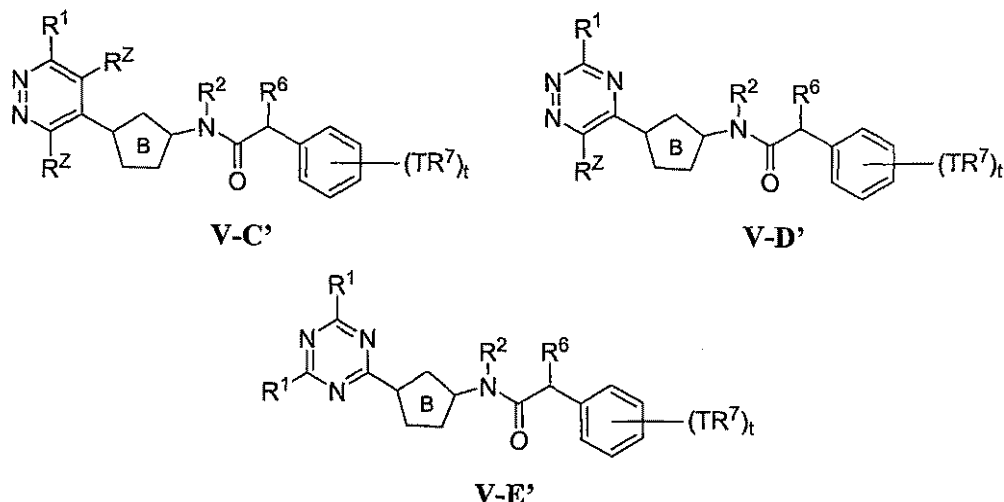
【化 4 9】



【0115】

10

【化 5 0】



20

(式中、それぞれの R¹、R^Z、環 B、t、R²、R⁶、T および R⁷ は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである)。

【0116】

特定の実施形態において、本発明は、下記のように定義される式 V-A'、式 V-B'、式 V-C'、式 V-D' および式 V-E' のいずれかの化合物に関連する：

30

R¹ の各存在は水素である；

R² は水素であるか、または、U_(n)R' であり、この場合、n は 1 であり、U は、
 -CH₂ -、-CH₂CH₂ -、-CH₂CH₂CH₂ -、-CH₂CH₂CH₂CH₂ -、
 -、-CH₂O -、-CH₂S -、-CH₂NR -、-CH₂CH₂O -、-CH₂CH₂S -、
 -CH₂CH₂NR -、-CH₂CH₂CH₂O -、-CH₂CH₂CH₂S -、
 -CH₂CH₂CH₂NR -、-CH₂CH₂CH₂CH₂O -、-CH₂CH₂CH₂CH₂S -、
 -CH₂CH₂CH₂CH₂NR -、-CH₂CH₂OCH₂CH₂ -、
 -(CH₂)₄NHCH₂ -、-(CH₂)₃NHCH₂CH₂ - または -CH₂CH₂NHCH₂CH₂ - であり、R' 基は、水素；C₁ ~ C₄ アルキル；テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、イミダゾリル、フェニルまたはシクロヘキシルから選択される必要に応じて置換された基であり、あるいは、R および R' は、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 5 員または 6 員の飽和または部分的に不飽和または不飽和のヘテロシクリル環を形成する；

40

R⁴ の各存在は独立して、水素、C₁ ~ C₆ 脂肪族、CN、C(O)R、C(O)OR、C(O)N(R)₂ またはハロゲンである；

R⁶ は、R'、-N(R)(R')、-(CH₂)₁ ~ C₄N(R)(R')、-(CH₂)₁ ~ C₄C(CH₃)₂N(R)(R')、-OR'、-(CH₂)₁ ~ C₄OR'、-NR(CH₂)₁ ~ C₄N(R)(R')、-NR(CH₂)₁ ~ C₄SO₂R'、-NR(

50

$\text{CH}_2)_1 \sim 4 \text{C}(\text{O})\text{OR}'$ または $-\text{NR}(\text{CH}_2)_1 \sim 4 \text{COR}'$ である；かつ
 t は、0、1、2 または 3 である；かつ

TR'^7 の各存在は独立して、 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2) \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4 \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3 \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2 \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2) \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{CON}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_4 \text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_3 \text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_2 \text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2 \text{OR}'$ 、必要に応じて置換されたフェニルもしくはベンジル、 $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_4 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_3 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_2 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2) \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、または $\text{SO}_2 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $\text{NRSO}_2 \text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{NRSO}_2(\text{CH}_2)_1 \sim 4 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CH}_2)_1 \sim 4 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_1 \sim 4 \text{N}(\text{R})(\text{R}')$ または $-\text{OSO}_2 \text{R}'$ である。

10

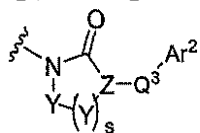
【0117】

他の例示的な実施形態において、式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E の化合物について、上記のクラスおよびサブクラスの化合物のそれぞれについて、 G は $-\text{NR}^2 - \text{Q}^1 -$ であり、 R^2 および $\text{Q}^1 - \text{R}^3 -$ は、窒素原子と一緒にあって、下記の環状基を形成する：

20

【0118】

【化51】



(式中、 Z は CH または N であり、 s は 1 または 2 であり、 Y の各存在は独立して、原子価および安定性が許容する場合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CS}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^5-$ または $-\text{C}(\text{R}^5)_2-$ であり、 R^5 は $\text{U}_n \text{R}'$ であり、この場合、 Q^3 、 Ar^2 および R^5 は、上記において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて記載される)。

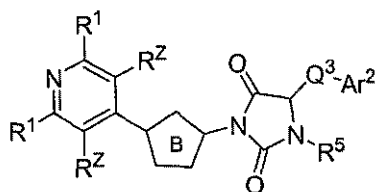
30

【0119】

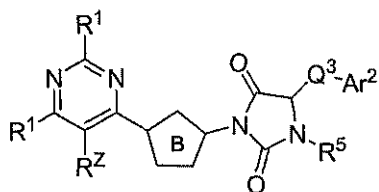
さらに別の実施形態によれば、式 VII-A、式 VII-B、式 VII-C、式 VII-D および式 VII-E の下記の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩が提供される：

【0120】

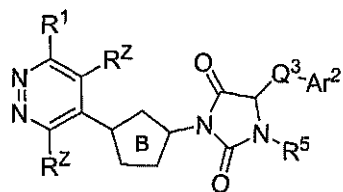
【化 5 2】



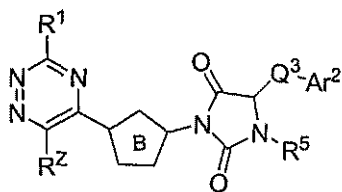
VII-A



VII-B



VII-C

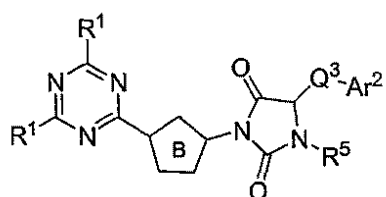


VII-D

10

【 0 1 2 1】

【化 5 3】



VII-E

20

(式中、それぞれの R^1 、 R^Z 、環 B、 R^5 、 Q^3 および Ar^2 は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである)。

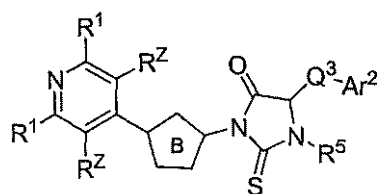
【 0 1 2 2】

別の実施形態によれば、式 VII-A'、式 VII-B'、式 VII-C'、式 VII-D' および式 VII-E' の下記の化合物、または、その薬学的に受容可能な塩が提供される：

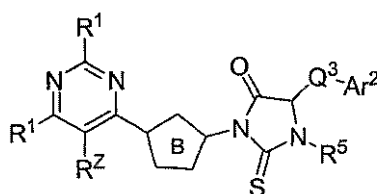
30

【 0 1 2 3】

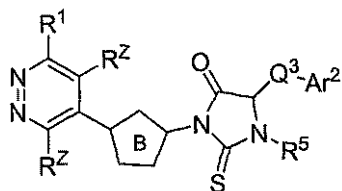
【化 5 4】



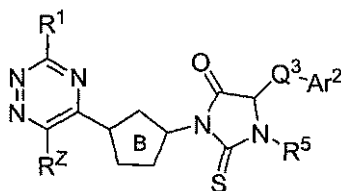
VII-A'



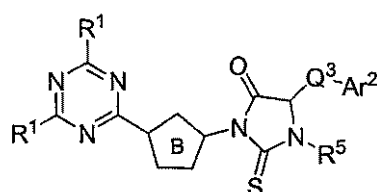
VII-B'



VII-C'



VII-D'



VII-E'

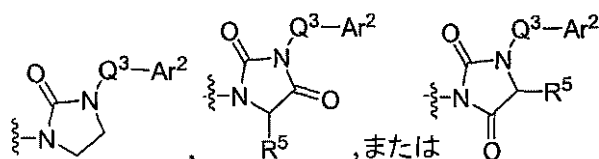
(式中、それぞれの R¹、R^Z、環 B、R⁵、Q³ および Ar² は、上記および本明細書中において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて定義される通りである)。

【0124】

他の例示的な実施形態において、式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E の化合物について、上記のクラスおよびサブクラスの化合物のそれぞれについて、R² および Q¹-R³ は、窒素原子と一緒に、下記の環状基を形成する：

【0125】

【化 5 5】



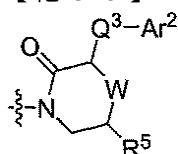
(式中、それぞれの Q³、R⁵ および Ar² は、上記において一般的に、また、上記および本明細書中における様々なクラスおよびサブクラスにおいて記載される)。

【0126】

なおさらに他の例示的な実施形態において、式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および式 I-E の化合物について、上記のクラスおよびサブクラスの化合物のそれぞれについて、G は -NR²-Q¹- であり、かつ、R² および Q¹-R³ は、それらが結合する原子と一緒に、下記の 6 員の環状基を形成する：

【0127】

【化 5 6】



(式中、Q³ および Ar² は、上記において一般的に、また、上記および本明細書中にお

10

20

30

40

50

ける様々なクラスおよびサブクラスにおいて記載され、Wは、O、 NR^5 または CHR^5 である)。

【0128】

特定の実施形態において、Gが $-\text{NR}^2-\text{Q}^1-$ であり、かつ、 R^2 および Q^1-R^3 が、それらが結合する原子と一緒にあって、上記で記載されたような環を形成する式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および 式 I-E の化合物について、化合物の変数は下記の群の1つまたは複数から選択される：

- a) R^1 の各存在が独立して、水素、ハロゲン、必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ 脂肪族、 OR' または SR' である；
- b) R^4 の各存在は独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ またはハロゲンである；
- c) R^5 は、水素、 $(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}')_2$ または $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族である；
- d) Q^3 は直接的な結合であるか、あるいは、 $-(\text{CHR}^6)_q-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{NR}-$ または $-(\text{CHR}^6)_q\text{C}(\text{O})-$ (式中、 q は、0、1、2 または 3 である) である；かつ
- e) Ar^2 は、環 a、環 b、環 e、環 f、環 g、環 h、環 i、環 j、環 k、環 n、環 r、環 cc、環 dd、環 ff、環 jj、環 ll または 環 pp であり、この場合、 t は、0、1、2 または 3 であり、かつ、 T は原子価結合であるか、あるいは、1つまたは2つのメチレンユニットが、必要に応じて、かつ、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OSO}_2-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ または $-\text{SO}_2\text{NR}-$ である必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキリデン鎖であり、 R^7 は R' またはハロゲンである。

【0129】

特定の他の実施形態において、Gが $-\text{NR}^2-\text{Q}^1-$ であり、かつ、 R^2 および Q^1-R^3 が、それらが結合する原子と一緒にあって、上記で記載されたような環を形成する式 I-A、式 I-B、式 I-C、式 I-D および 式 I-E の化合物について、化合物の変数は下記の群の1つまたは複数から選択される：

- a) R^1 の各存在は独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ または $-\text{SCH}_3$ である；
- b) R^4 の各存在は独立して、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ 脂肪族、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{CON}(\text{R})_2$ またはハロゲンである；
- c) R^5 は、水素、 $(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}')_2$ または $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族である；
- d) Q^3 は直接的な結合であるか、あるいは、 $-(\text{CHR}^6)_q-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{NR}-$ または $-(\text{CHR}^6)_q\text{C}(\text{O})-$ (式中、 q は、0、1、2 または 3 である) である；かつ
- e) Ar^2 は、環 a、環 b、環 e、環 f、環 g、環 h、環 i、環 j、環 k、環 n、環 r、環 cc、環 dd、環 ff、環 jj、環 ll または 環 pp であり、この場合、 t は、0、1、2 または 3 であり、かつ、 TR^7 の各存在は独立して、 $-\text{C}_1 \sim 3$ アルキル、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{COOR}'$ 、 $-\text{COR}'$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CON}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CON}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{CON}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{CON}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}$

$_2 \text{OR}'$ 、必要に応じて置換されたフェニルもしくはベンジル、 $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、または $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CON}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{NRSO}_2(\text{CH}_2)_{1\sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{CONR}(\text{CH}_2)_{1\sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_{1\sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ または $-\text{OSO}_2\text{R}'$ である。

【0130】

他の実施形態において、Gが $-\text{NR}^2-\text{Q}^1-$ であり、かつ、 R^2 および Q^1-R^3 が、それらが結合する原子と一緒にあって、上記で記載されたような環を形成する式I-A、式I-B、式I-C、式I-Dおよび式I-Eの化合物について、 Ar^2 は、必要に応じて置換されたフェニルである。 10

【0131】

なおさらに他の実施形態において、Gが $-\text{NR}^2-\text{Q}^1-$ であり、かつ、 R^2 および Q^1-R^3 が、それらが結合する原子と一緒にあって、上記で記載されたような環を形成する式I-A、式I-B、式I-C、式I-Dおよび式I-Eの化合物について、

Ar^2 は、必要に応じて置換されたフェニルである；

R^1 の各存在は水素である；

R^4 の各存在は独立して、水素、 $\text{C}_{1\sim 6}$ 脂肪族、 CN 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $\text{CON}(\text{R})_2$ またはハロゲンである；

R^5 は、水素、 $(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)\text{OR}'$ 、 $(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}')_2$ または $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族である； 20

Q^3 は直接的な結合であるか、あるいは、 $-(\text{CHR}^6)_q-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{O}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CHR}^6)_q\text{NR}-$ または $-(\text{CHR}^6)_q\text{C}(\text{O})-$ （式中、 q は、0、1、2または3である）である；かつ

t は、0、1、2または3であり、かつ、 TR^7 の各存在は独立して、 $-\text{C}_{1\sim 3}$ アルキル、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 I 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OR}'$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OR}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}'$ 、必要に応じて置換されたフェニルもしくはベンジル、 $-\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、または $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $\text{NRSO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{NRSO}_2(\text{CH}_2)_{1\sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{CH}_2)_{1\sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1\sim 4}\text{N}(\text{R})(\text{R}')$ または $-\text{OSO}_2\text{R}'$ である。 30 40

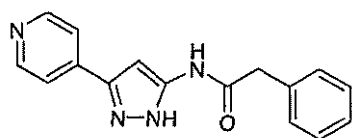
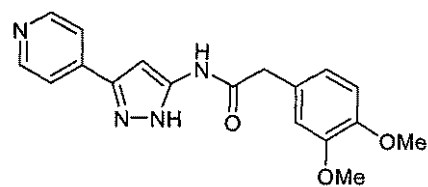
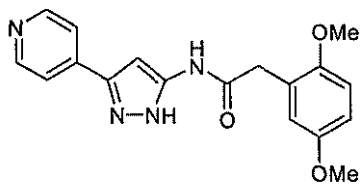
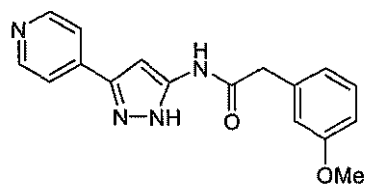
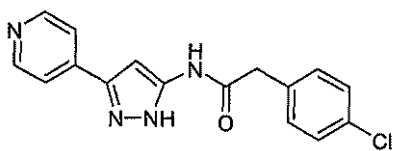
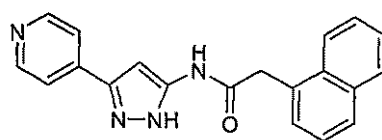
【0132】

式Iの化合物の代表的な例が下記において下記の表1に示される。

【0133】

【化 5 7】

表1. 式Iの化合物

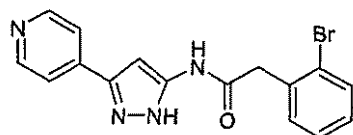
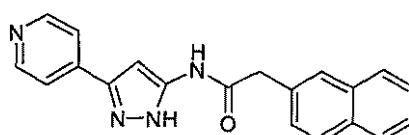
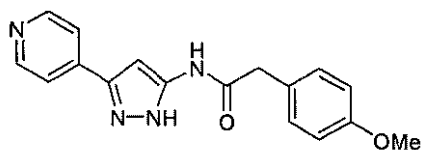
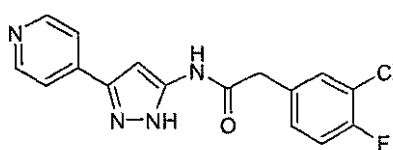
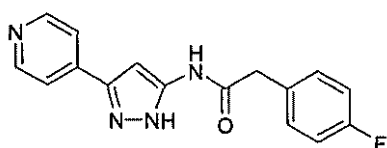
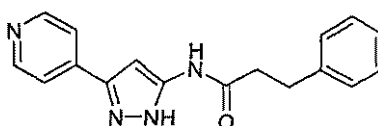
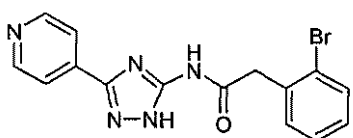
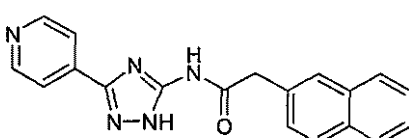
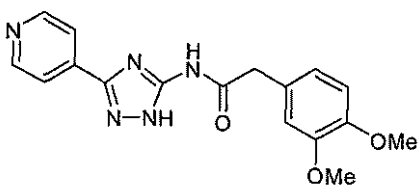
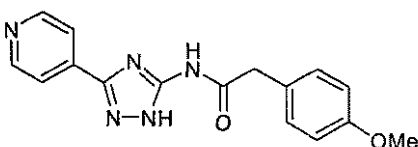
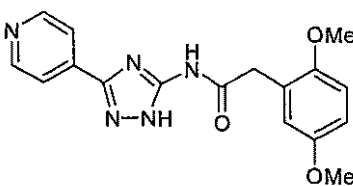
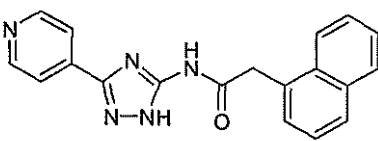
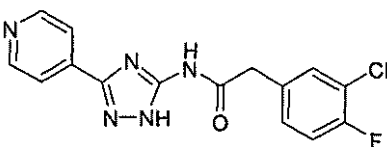
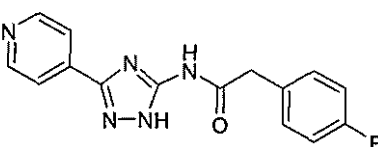
**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5****I-6**

10

20

【 0 1 3 4 】

【化 5 8】

**I-7****I-8****I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20**

【 0 1 3 5 】

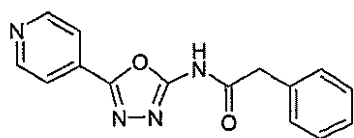
10

20

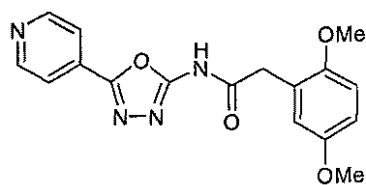
30

40

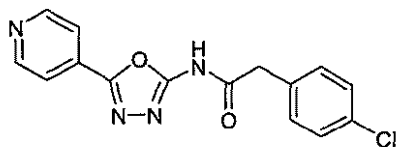
【化 5 9】



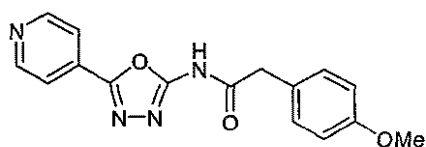
I-21



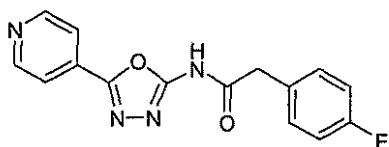
I-22



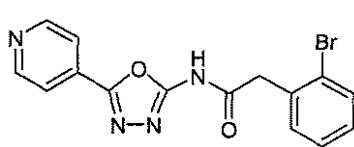
I-23



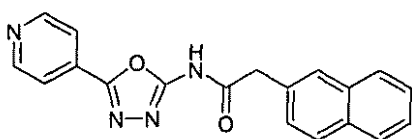
I-24



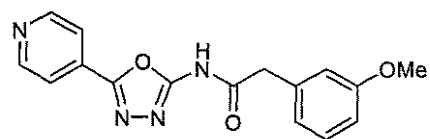
I-25



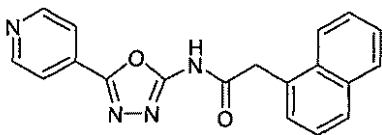
I-26



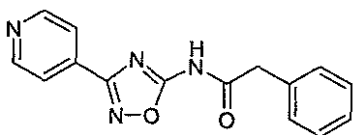
I-27



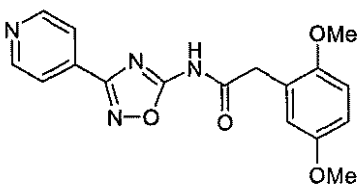
I-28



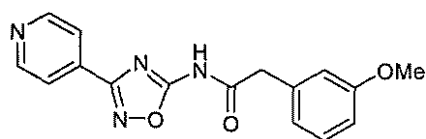
I-29



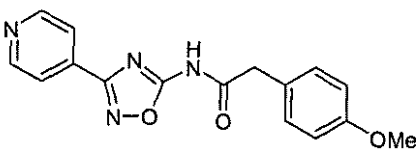
I-30



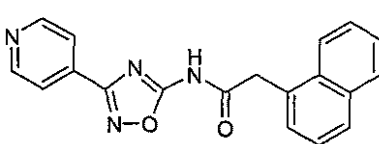
I-31



I-32



I-33



I-34

【 0 1 3 6 】

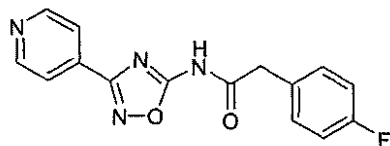
10

20

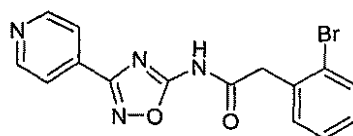
30

40

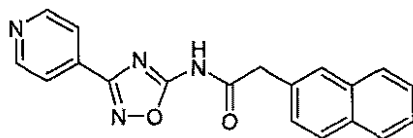
【化 6 0】



I-35



I-36



I-37

10

(4. 使用、配合および投与)

(薬学的に受容可能な組成物)

上記で議論されたように、本発明は、プロテインキナーゼの阻害剤である化合物を提供し、従って、本発明の化合物は、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、精神障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫媒介性障害、ウイルス性疾患または骨障害（これらに限定されない）を含む様々な疾患、障害および状態を処置するために有用である。好ましい実施形態において、本発明の化合物は、アレルギー、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチングトン病、パーキンソン病、AIDS関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症（ALS、ルーゲーリッグ病）、多発性硬化症（MS）、統合失調症、心筋細胞肥大、再灌流／虚血（例えば、脳卒中）、禿頭、ガン、肝腫大、心臓血管疾患（心臓肥大を含む）、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、炎症、高血圧、狭心症、脳血管収縮、末梢循環障害、早産、動脈硬化症、血管痙攣（脳血管痙攣、冠状動脈血管痙攣）、網膜障害、勃起障害（ED）、AIDS、骨粗鬆症、クローン病および大腸炎、神経突起成長、ならびにレーノー病を処置するために有用である。好ましい実施形態において、疾患、状態および障害は、アテローム性動脈硬化、高血圧、勃起障害（ED）、再灌流／虚血（例えば、脳卒中）、または、血管痙攣（脳血管痙攣および冠状動脈血管痙攣）である。

20

30

【0137】

従って、本発明の別の態様において、本明細書中に記載されるような化合物のいずれかを含み、かつ、薬学的に受容可能なキャリア、補助剤またはビヒクルを必要に応じて含む薬学的に受容可能な組成物が提供される。特定の実施形態において、このような組成物は、必要に応じて、1つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む。

【0138】

本発明の化合物のいくつかは処置のために遊離型形態で存在し得るか、または、適する場合には、その薬学的に受容可能な誘導体として存在し得ることもまた理解される。本発明によれば、薬学的に受容可能な誘導体には、薬学的に受容可能なプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、あるいは、必要としている患者に投与されたとき、本明細書中に別途記載されるような化合物、または、その代謝物もしくは残基を直接的または間接的にもたらすことができる任意の他の付加物または誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0139】

本明細書中で使用される用語「薬学的に受容可能な塩」は、妥当な医学的判断の範囲内において、過度な毒性、刺激およびアレルギー応答などを伴うことなく、ヒトおよび下等動物の組織との接触における使用のために好適であり、かつ、合理的な利益／リスク比に対応するそのような塩を示す。「薬学的に受容可能な塩」は、被投与者に投与されたとき、本発明の化合物あるいはその阻害活性な代謝物または残基を直接的または間接的のいずれかでもたらすことができる、本発明の化合物または本発明の化合物のエステルの任意の

50

非毒性の塩を意味する。本明細書中で使用される用語「その阻害活性な代謝物または残基」は、その代謝物または残基もまた、R O C Kキナーゼ、E R KキナーゼまたはG S Kキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのA G Cサブファミリーのメンバー（例えば、P K A、P D K、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびA K T）の阻害剤であることを意味する。

【0140】

薬学的に受容可能な様々な塩がこの分野では広く知られている。例えば、S. M. B e r g e e t a l. , は、薬学的に受容可能な塩を、J. P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1977, 66, 1-19（これは参考として本明細書中に組み込まれる）において詳しく記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、好適な無機および有機の酸および塩基に由来する塩が含まれる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例には、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など）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など）を用いて、あるいは、この分野で使用される他の方法（例えば、イオン交換など）を使用することによって形成されるアミノ基の塩がある。他の薬学的に受容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、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、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リング酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル)₄ 塩が含まれる。本発明ではまた、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が想定される。水または油に可溶性または分散性の生成物をそのような四級化によって得ることができる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に受容可能な塩には、適する場合、対イオン（例えば、ハリド、ヒドロキシド、カルボキシラート、スルファート、ホスファート、ニトラート、低級アルキルスルホナートおよびアリールスルホナートなど）を使用して形成される非毒性のアンモニウムカチオン、第四級アンモニウムカチオンおよびアミンカチオンが含まれる。

【0141】

上記で議論されたように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、補助剤またはビヒクルをさらに含み、それらには、本明細書中で使用される場合、所望される特定の剤形に適するようなありとあらゆる溶媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散補助剤または懸濁補助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存剤、固体結合剤および滑剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences (Sixteenth Edition, E. W. Martin) (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) には、薬学的に受容可能な組成物を配合するために使用される様々なキャリア、および、その調製のための知られている技術が開示される。任意の通常的なキャリア媒体が、例えば、何らかの望ましくない生物学的作用をもたらすか、または、そうでない場合には、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で相互作用することなどによって、本発明の化合物との適合性を有しない場合を除き、その使用は本発明の範囲内であることが意図される。薬学的に受容可能なキャリアとして役立ち得る物質の例には、イ

オン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミンなど）、緩衝剤物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸またはソルビン酸カリウムなど）、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、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、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、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロック重合体、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロースなど）；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など）；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など）；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、カカオ脂および坐薬用ワックスなど）；オイル（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、トウモロコシ油およびダイズ油など）；グリコール（例えば、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなど）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど）；寒天；緩衝化剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど）；アルギン酸；パイロジェン非含有水；等張性生理的食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコール、および、リン酸塩緩衝溶液が含まれるが、これらに限定されない。同様に、他の非毒性の適合し得る滑剤（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など）、ならびに、着色剤、放出剤、被覆剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤、保存剤および酸化防止剤もまた、配合者の判断に従って組成物に存在させることができる。

10

20

【0142】

（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）

さらに別の態様において、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、精神病障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫媒介性障害、ウイルス性疾患または骨障害を処置するか、あるいは、それらの重篤度を軽減するための方法であって、化合物の効果的な量、または、化合物を含む薬学的に受容可能な組成物の効果的な量を、その必要性のある対象に投与する工程を包含する方法が提供される。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「効果的な量」は、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、精神病障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫媒介性障害、ウイルス性疾患または骨障害を処置するために、あるいは、それらの重篤度を軽減するために効果的なそのような量である。本発明の化合物および組成物は、本発明の方法によれば、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫媒介性障害、ウイルス性疾患または骨障害を処置するために、あるいは、それらの重篤度を軽減するために効果的な任意の量および任意の投与経路を使用して投与することができる。要求される正確な量は、対象の種、年齢および全体的な状態、感染の重篤度、特定の薬剤、その投与様式などに依存して、対象毎に変化する。本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にするために、また、投薬量を均一化するために投薬単位形態物に配合される。本明細書中で使用される表現「投薬単位形態物」は、処置される患者について適切な薬剤の物理的に別個な単位物を示す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日あたりの総使用法は妥当な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解される。任意の特定の患者または生物についての具体的な効果的な用量レベルは、処置されている障害、および、障害の重篤度；用いられる具体的な化合物の活性；用いられる具体的な組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事；投与時間、投与経路、および、用いられる具体的な化合物の排出速度；処置の持続期間；用いられる具体的な化合物との併用または同時で使用される薬物、および、医学分野で広く知られている同様な要因を含む様々な要因に依存する。本明細書中で使用される用語「患者」は動物を意味し、好ましくは哺乳動物を意味し、最も好ましくはヒトを意味する。

30

40

【0143】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置されている感染の重篤度に依存して、ヒト

50

および他の動物に、経口的に、直腸に、非経口的に、槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（粉末剤、軟膏または滴剤によるように）、口内に、口腔スプレーもしくは鼻腔スプレーとして、または、その他によって投与することができる。特定の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日あたり約0.01mg/kg患者体重～約50mg/kg患者体重の投薬量レベルで、好ましくは、1日あたり約1mg/kg患者体重～約25mg/kg患者体重の投薬量レベルで、1日に1回または複数回、経口投与または非経口投与により投与することができる。

【0144】

経口投与用の液体の剤形には、薬学的に受容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁物、シロップおよびエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性な化合物に加えて、そのような液体剤形は、この分野で一般に使用される不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤など、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、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、ひまし油およびゴマ油など）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、および、ソルビタンの脂肪酸エステル、ならびに、それらの混合物などを含有することができる。不活性な希釈剤のほかに、経口用組成物はまた、様々な補助剤を含むことができ、例えば、湿潤化剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤などを含むことができる。

10

20

【0145】

注射可能な調製物（例えば、無菌の注射可能な水性懸濁物または油性懸濁物）を、好適な分散化剤または湿潤化剤および懸濁化剤を使用して、知られている技術に従って配合することができる。無菌の注射可能な調製物はまた、非経口投与に許容され得る非毒性の希釈剤または溶媒における無菌の注射可能な溶液、懸濁物またはエマルションであってもよく、例えば、1,3-ブタンジオールにおける溶液としてであってもよい。用いることができる許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル液（米国薬局方）および等張性塩化ナトリウム溶液が含まれる。加えて、無菌の硬化油が溶媒または懸濁用媒体として通常的に用いられる。この目的のために、刺激の少ない任意の固定油を用いることができ、これには、合成されたモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。加えて、脂肪酸（例えば、オレイン酸など）が注射剤の調製において使用される。

30

【0146】

注射可能な配合物は、例えば、細菌保持フィルターによるろ過によって、あるいは、無菌水または他の無菌の注射可能な媒体に使用前に溶解または分散することができる無菌の固体組成物の形態で殺菌剤を組み込むことによって殺菌することができる。

【0147】

本発明の化合物の作用を長引かせるために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることが多くの場合には望ましい。これは、水溶性が良くない結晶性物質または非晶質物質の液体懸濁物の使用によって達成することができる。その場合、化合物の吸収速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得るその溶解速度に依存する。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅れた吸収が、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射可能なデポー剤形態が、化合物のマイクロカプセル化マトリックスを生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリドなど）において形成することによって作製される。化合物対ポリマーの比率および用いられる特定のポリマーの性質に依存して、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が含まれる。デポー剤の注射可能な配合物もまた、身体組織と適合し得るリポソームまたはマイクロエマルションに化合物を閉じ込めることによって調製される。

40

【0148】

直腸投与または腔投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度に

50

において固体であり、しかし、体温において液体であり、従って、直腸または腔腔において融解し、活性な化合物を放出する好適な非刺激性の賦形剤またはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬用ワックスなど）と混合することによって調製することができる。

【0149】

経口投与用の固体の剤形には、カプセル、錠剤、ピル、粉末剤および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形において、活性な化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに／あるいは、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など、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ラビアゴムなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロールなど、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など、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど、f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物など、g) 湿潤化剤、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など、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土など、および、i) 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、固体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などと混合される。カプセル、錠剤およびピルの場合、剤形はまた緩衝化剤を含むことができる。

【0150】

類似するタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤、ならびに、高分子量のポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質の充填型ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピルおよび顆粒剤の固体剤形は、医薬品配合の技術分野で広く知られている被覆剤および外皮（例えば、腸溶性被覆剤および他の被覆剤など）を用いて調製することができる。それらは不透明化剤を必要に応じて含有することができ、また、有効成分のみを、または、有効成分を優先的に、腸管の特定部分において、必要に応じて遅延様式で放出する組成を有し得る。使用することができる埋め込み用組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。類似するタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖のような賦形剤、ならびに、高分子量のポリエチレングリコールなどを使用する軟質および硬質の充填型ゼラチンカプセルにおける充填剤として用いることができる。

【0151】

活性な化合物はまた、上記で示されたような1つまたは複数の賦形剤とのマイクロカプセル化形態にすることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル、ピルおよび顆粒剤の固体剤形は、医薬品配合の技術分野で広く知られている被覆剤および外皮（例えば、腸溶性被覆剤、放出制御剤および他の被覆剤など）を用いて調製することができる。そのような固体剤形において、活性な化合物は少なくとも1つの不活性な希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンなど）と混合することができる。そのような剤形はまた、通常的に行われるように、不活性な希釈剤とは異なるさらなる物質、例えば、錠剤化用の滑剤および他の錠剤化用の補助剤（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など）を含むことができる。カプセル、錠剤およびピルの場合、剤形はまた緩衝化剤を含むことができる。それらは不透明化剤を必要に応じて含有することができ、また、有効成分のみを、または、有効成分を優先的に、腸管の特定部分において、必要に応じて遅延様式で放出する組成を有し得る。使用することができる埋め込み用組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

【0152】

本発明の化合物を局所投与または経皮投与するための剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチが含まれる。活性な成分が、薬学的に受容可能なキャリア、および、要求され得るような任意の必要

とされる保存剤または緩衝剤と無菌条件下で混合される。眼用配合物、点耳剤および点眼剤もまた、本発明の範囲内であるとして意図される。加えて、本発明では、身体への化合物の制御された送達を提供するというさらなる利点を有する経皮パッチの使用が意図される。そのような剤形は、化合物を適正な媒体に溶解または分散することによって作製することができる。吸収強化剤もまた、皮膚を横断する化合物の流束を増大させるために使用することができる。その速度は、速度制御膜を提供すること、または、化合物をポリマーマトリックスもしくはポリマーゲルに分散することのいずれかによって制御することができる。

【0153】

上記において一般的に記載されたように、本発明の化合物はプロテインキナーゼの阻害剤として有用である。1つの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）の1つまたは複数の阻害剤であり、従って、何らかの特定の理論によってとられることを望まないが、本発明の化合物および組成物は、ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）の1つまたは複数の活性化が疾患または状態または障害に関係する疾患または状態または障害を処置するために、あるいは、そのような疾患または状態または障害の重篤度を軽減するために特に有用である。ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）の活性化が特定の疾患または状態または障害に関係するとき、そのような疾患または状態または障害はまた、「ROCK、ERK、GSKまたはAGC（PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）により媒介される疾患」または疾患症状として示される場合がある。従って、別の態様において、本発明は、ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）の1つまたは複数の活性化が疾患状態に関係する疾患または状態または障害を処置するための、あるいは、そのような疾患または状態または障害の重篤度を軽減するための方法を提供する。

【0154】

ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバーの阻害剤として本発明において利用される化合物の活性は、インビトロで、インビボで、または、細胞株においてアッセイすることができる。インビトロアッセイには、活性化されたROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）のリン酸化活性またはATPase活性のいずれかの阻害を明らかにするアッセイが含まれる。代わりにインビトロアッセイでは、ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）に結合する阻害剤の能力が定量される。阻害剤の結合を、阻害剤を結合前に放射能標識し、阻害剤/ROCKキナーゼ複合体、阻害剤/ERKキナーゼ複合体、阻害剤/GSKキナーゼ複合体または阻害剤/AGC（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）複合体を単離し、結合した放射能標識の量を求めることによって測定することができる。あるいは、阻害剤の結合を、競合実験を行うことによって明らかにすることができる。この場合、新しい阻害剤が、既知の放射性リガンドに結合したROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）

とインキュベーションされる。

【0155】

本明細書中で使用される用語「測定可能なほどに阻害する」は、前記組成物、および、ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、p70^{S6K}-1、p70^{S6K}-2およびAKT）を含むサンプルと、ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、p70^{S6K}-1、p70^{S6K}-2およびAKT）キナーゼを前記組成物の非存在下で含む同等のサンプルとの間での、ROCKキナーゼ、ERKキナーゼまたはGSKキナーゼ、あるいは、プロテインキナーゼのAGCサブファミリーのメンバー（例えば、PKA、PDK、p70^{S6K}-1、p70^{S6K}-2およびAKT）の活性における測定可能な変化を意味する。

【0156】

本明細書中で使用される用語「AKT媒介性疾患」または用語「AKT媒介性状態」は、AKTが役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「AKT媒介性疾患」または用語「AKT媒介性状態」はまた、AKT阻害剤を用いた処置によって緩和されるそのような疾患または状態を意味する。AKT媒介性疾患または状態には、増殖性障害、ガンおよび神経変性障害が含まれるが、これらに限定されない。AKT（これはまたプロテインキナーゼBとして知られている）と様々な疾患との関連が記載されている [Khawja, A. Nature 1999, 401, 33-34; Yuan, Z. Q. et al., Oncogene 2000, 19, 2324-2330; Namikawa, K. et al., The Journal of Neuroscience 2000, 20, 2875-2886]。

【0157】

従って、本発明の別の実施形態は、AKTが役割を果たすことが知られている1つまたは複数の疾患を処置すること、あるいは、そのような疾患の重篤度を軽減することに関連する。具体的には、本発明は、増殖性障害、ガンおよび神経変性障害から選択される疾患または状態を処置するか、あるいは、そのような疾患または状態の重篤度を軽減する方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明による組成物を投与する工程を包含する。

【0158】

本明細書中で使用される用語「PDK1媒介性状態」または用語「PDK1媒介性疾患」は、PDK1が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「PDK1媒介性状態」または用語「PDK1媒介性疾患」はまた、PDK1阻害剤を用いた処置によって緩和されるそのような疾患または状態を意味する。PDK1媒介性疾患または状態には、増殖性障害およびガンが含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、前記ガンは、膵臓ガン、前立腺ガンまたは卵巣ガンから選択される。

【0159】

従って、本発明の別の実施形態は、PDK1が役割を果たすことが知られている1つまたは複数の疾患を処置すること、あるいは、そのような疾患の重篤度を軽減することに関連する。具体的には、本発明は、膵臓ガン、前立腺ガンまたは卵巣ガンから選択されるガンを処置するか、あるいは、そのようなガンの重篤度を軽減する方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明による組成物を投与する工程を包含する。

【0160】

本明細書中で使用される用語「PKA媒介性状態」または用語「PKA媒介性疾患」は、PKAが役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「PKA媒介性状態」または用語「PKA媒介性疾患」はまた、PKA阻害剤を用いた処置によって緩和されるそのような疾患または状態を意味する。PKA媒介性疾患または状態には、増殖性障害およびガンが含まれるが、これらに限定されない。

【0161】

10

20

30

40

50

従って、本発明の別の実施形態は、P K Aが役割を果たすことが知られている1つまたは複数の疾患を処置すること、あるいは、そのような疾患の重篤度を軽減することに関連する。具体的には、本発明は、ガンを処置するか、または、ガンの重篤度を軽減する方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明による組成物を投与する工程を包含する。

【0162】

本明細書中で使用される用語「 $p70^{S6K}$ 媒介性状態」または用語「 $p70^{S6K}$ 媒介性疾患」は、 $p70^{S6K}$ が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「 $p70^{S6K}$ 媒介性状態」または用語「 $p70^{S6K}$ 媒介性疾患」はまた、 $p70^{S6K}$ 阻害剤を用いた処置によって緩和されるそのような疾患または状態を意味する。 $p70^{S6K}$ 媒介性の疾患または状態には、増殖性障害（例えば、ガンおよび結節性硬化症など）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0163】

従って、本発明の別の実施形態は、 $p70^{S6K}$ が役割を果たすことが知られている1つまたは複数の疾患を処置すること、あるいは、そのような疾患の重篤度を軽減することに関連する。具体的には、本発明は、増殖性障害（例えば、ガンおよび結節性硬化症など）から選択される疾患および状態を処置するか、または、そのような疾患および状態の重篤度を軽減する方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明による組成物を投与する工程を包含する。

【0164】

本明細書中で使用される用語「E R K 媒介性状態」または用語「E R K 媒介性疾患」は、E R Kが役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「E R K 媒介性状態」または用語「E R K 媒介性疾患」はまた、E R K阻害剤を用いた処置によって緩和されるそのような疾患または状態を意味する。そのような状態には、限定されないが、ガン、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心臓血管疾患（心臓肥大を含む）、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、アレルギー性障害（喘息を含む）、炎症、神経学的障害およびホルモン関連疾患が含まれる。用語「ガン」には、下記のガンが含まれるが、それらに限定されない：乳ガン、卵巣ガン、子宮頸部ガン、前立腺ガン、精巣ガン、尿生殖路ガン、食道ガン、咽頭ガン、神経膠芽細胞種、神経芽細胞種、胃ガン、皮膚ガン、角化棘細胞種、肺ガン、類表皮ガン、大細胞ガン、小細胞ガン、肺腺ガン、骨ガン、結腸ガン、腺腫、膵臓ガン、腺ガン、甲状腺ガン、嚢胞ガン、未分化ガン腫、乳頭状ガン腫、セミノーマ、メラノーマ、肉腫、膀胱ガン、肝臓ガンおよび胆管ガン、腎臓ガン、骨髄性障害、リンパ系障害、ホジキン病、毛様細胞ガン、口腔ガンおよび咽頭（口内）ガン、口唇ガン、舌ガン、口ガン、咽頭ガン、小腸ガン、結腸直腸ガン、大腸ガン、直腸ガン、脳および中枢神経のガン、ならびに白血病。

20

30

【0165】

従って、本発明の別の実施形態は、E R Kが役割を果たすことが知られている1つまたは複数の疾患を処置すること、あるいは、そのような疾患の重篤度を軽減することに関連する。具体的には、本発明は、ガン、脳卒中、糖尿病、肝腫大、心臓血管疾患（心臓肥大を含む）、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、アテローム性動脈硬化、再狭窄、乾癬、アレルギー性障害（喘息を含む）、炎症、神経学的障害およびホルモン関連疾患から選択される疾患または状態を処置するか、あるいは、そのような疾患または状態の重篤度を軽減する方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明による組成物を投与する工程を包含する。

40

【0166】

別の実施形態によれば、本発明は、乳ガン、卵巣ガン、子宮頸部ガン、前立腺ガン、精巣ガン、尿生殖路ガン、食道ガン、咽頭ガン、神経膠芽細胞種、神経芽細胞種、胃ガン、皮膚ガン、角化棘細胞種、肺ガン、類表皮ガン、大細胞ガン、小細胞ガン、肺腺ガン、骨ガン、結腸ガン、腺腫、膵臓ガン、腺ガン、甲状腺ガン、嚢胞ガン、未分化ガン腫、乳頭

50

状ガン腫、セミノーマ、メラノーマ、肉腫、膀胱ガン、肝臓ガンおよび胆管ガン、腎臓ガン、骨髄性障害、リンパ系障害、ホジキン病、毛様細胞ガン、口腔ガンおよび咽頭（口内）ガン、口唇ガン、舌ガン、口ガン、咽頭ガン、小腸ガン、結腸直腸ガン、大腸ガン、直腸ガン、脳および中枢神経のガン、ならびに白血病から選択されるガンを処置する方法に関連する。

【0167】

別の実施形態は、その必要性のある患者におけるメラノーマ、乳ガン、結腸ガンまたは膵臓ガンを処置する方法に関連する。

【0168】

ERK-2 プロテインキナーゼおよび様々な疾患におけるその関与が記載されている [Bokemeyer et al., Kidney Int., 1996, 49, 1187; Anderson et al., Nature 1990, 343, 651; Crews et al., Science 1992, 258, 478; Bjorbaek et al., J. Biol. Chem. 1995, 270, 18848; Rouse et al., Cell 1994, 78, 1027; Raingeaud et al., Mol. Cell Biol. 1996, 16, 1247; Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 10952; Oliver et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1995, 210, 162; Moodie et al., Science 1993, 260, 1658; Frey and Mulder, Cancer Res. 1997, 57, 628; Sivaraman et al., J. Clin. Invest. 1997, 99, 1478; Whelchel et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997, 16, 589]。 10 20

【0169】

本明細書中で使用される用語「GSK3 媒介性疾患」または用語「GSK3 媒介性状態」は、GSK3 が役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の別の実施形態は、GSK3 が、役割を果たすことが知られている1つまたは複数の疾患を処置すること、あるいは、そのような疾患の重篤度を軽減することに関連する。具体的には、本発明は、自己免疫疾患、炎症性疾患、代謝性障害、精神医学的障害、糖尿病、血管形成性障害、タウオポシー (tauopathy)、神経学的障害もしくは神経変性障害、脊髄傷害、緑内障、禿頭、または心臓血管疾患から選択される疾患または状態を処置するか、あるいは、そのような疾患または状態の重篤度を軽減する方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明による組成物を投与する工程を包含する。 30

【0170】

別の実施形態によれば、本発明は、アレルギー、喘息、糖尿病、アルツハイマー病、ハンチングトン病、パーキンソン病、AIDS 関連痴呆、筋萎縮性側索硬化症 (AML、ルーゲーリッグ病)、多発性硬化症 (MS)、頭部外傷に起因する傷害、統合失調症、不安、双極性障害、タウオポシー、脊髄傷害もしくは末梢神経傷害、心筋梗塞、心筋細胞肥大、緑内障、注意欠陥障害 (ADD)、うつ病、睡眠障害、再灌流/虚血、脳卒中、血管形成性障害または禿頭から選択される疾患または状態を処置するための、あるいは、そのような疾患または状態の重篤度を軽減するための方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。 40

【0171】

1つの実施形態によれば、本発明の方法は、脳卒中を処置すること、または、脳卒中の重篤度を軽減することに関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。

【0172】

別の実施形態によれば、本発明の方法は、神経変性障害または神経学的障害を処置すること、あるいは、神経変性障害または神経学的障害の重篤度を軽減することに関連し、こ 50

の場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。

【0173】

本発明のさらに別の実施形態は、うつ病を処置する方法に関連し、この場合、前記方法は、その必要性のある患者に本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。

【0174】

本発明の別の態様は、男性患者における精子運動性を低下させる方法に関連し、この場合、前記方法は、前記患者に本発明の化合物またはその組成物を投与する工程を包含する。

10

【0175】

本明細書中で使用される用語「ROCK媒介性状態」または用語「ROCK媒介性疾患」は、ROCKが役割を果たすことが知られている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。用語「ROCK媒介性状態」または用語「ROCK媒介性疾患」はまた、ROCK阻害剤を用いた処置によって緩和されるそのような疾患または状態を意味する。そのような状態には、限定されないが、高血圧、狭心症、脳血管収縮、喘息、末梢循環障害、早産、ガン、勃起障害、動脈硬化症、痙攣（脳痙攣血管痙攣および冠状動脈血管痙攣）、網膜障害（例えば、緑内障）、炎症性障害、自己免疫障害、AIDS、骨粗鬆症、心筋肥大、虚血／再灌流により誘導される傷害、および、内皮機能不全が含まれる。

【0176】

他の実施形態において、本発明は、その必要性のある患者において、グリコーゲン合成を高め、かつ／または、グルコースの血中レベルを低下させる方法に関連し、この場合、前記方法は、式Iの化合物を含む組成物の治療効果的な量を前記患者に投与する工程を包含する。この方法は糖尿病患者のために特に有用である。

20

【0177】

さらに別の実施形態において、本発明は、過度にリン酸化されたタウタンパク質の産生をその必要性のある患者において阻害する方法に関連し、この場合、前記方法は、式Iの化合物を含む組成物の治療効果的な量を前記患者に投与する工程を包含する。この方法は、アルツハイマー病の進行を停止または遅くすることにおいて特に有用である。

【0178】

なおさらに別の実施形態において、本発明は、 β -カテニンのリン酸化をその必要性のある患者において阻害する方法に関連し、この場合、前記方法は、式Iの化合物を含む組成物の治療効果的な量を前記患者に投与する工程を包含する。この方法は、統合失調症を処置するために特に有用である。

30

【0179】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物は併用治療において用いられ得ることもまた理解される。すなわち、本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物は、1つまたは複数の他の所望される治療剤または医学的手法と同時に、あるいは、1つまたは複数の他の所望される治療剤または医学的手法の前に、あるいは、1つまたは複数の他の所望される治療剤または医学的手法に続いて投与することができる。併用療法において用いるための治療法（治療剤または手法）の特定の組合せでは、所望の治療剤および／または手法の適合性、ならびに、達成されるべき所望の治療効果が考慮される。用いられる治療法は同じ障害について所望の作用を達成し得ること（例えば、本発明の化合物は、同じ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することができる）、または、用いられる治療法は異なる作用（例えば、何らかの有害な作用の抑制）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防止するために通常的に投与される様々なさらなる治療剤が、「処置されている疾患または状態に適切である」として知られている。

40

【0180】

例えば、化学療法剤または他の抗増殖性薬剤を、増殖性障害およびガンを処置するため

50

に本発明の化合物と組み合わせることができる。知られている化学療法剤の例には、が含まれるが、これらに限定されない。例えば、本発明の抗ガン剤との組合せで使用することができる他の治療法または抗ガン剤には、手術、放射線療法（少数の例を挙げると、ほんの数例ではあるが、ガンマ照射、中性子ビーム放射線療法、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的放射性同位体）、内分泌療法、生物学的応答修飾剤（少数の例を挙げると、インターフェロン剤、インターロイキン剤および腫瘍壊死因子（TNF））、高体温療法および寒冷療法、何らかの有害な作用を弱めるための薬剤（例えば、制吐剤）、ならびに、他の承認されている化学療法薬物（これには、アルキル化薬物（メクロレタミン、クロラムブチル、シクロホスファミド、メルファン、イホスファミド）、代謝拮抗剤（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）、紡錘体毒（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（ドキシソルビシン、ブレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソウレア剤（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、酵素（アスパラギナーゼ）およびホルモン（タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミドおよびメゲストロール）、GleevecTM、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（これらに限定されない）が含まれる）が含まれる。最新のガン治療法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.html>におけるFDA承認された腫瘍学薬物のリスト、および、The Merck Manual (Seventeenth Ed. 1999)を参照のこと（これらの内容全体が本明細書により参考として組み込まれる）。

【0181】

本発明の阻害剤がまた組み合わせられ得る薬剤の他の例には、限定されないが、下記が含まれる：アルツハイマー病のための処置剤、例えば、Aricapt（登録商標）およびExelon（登録商標）など；パーキンソン病のための処置剤、例えば、L-DOPA／カルビドーパ、エンタカポン、ロピンロール、プラミペキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキセフェンジルおよびアマンタジンなど；多発性硬化症（MS）を処置するための薬剤、例えば、ベータ型インターフェロン（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など；喘息のための処置剤、例えば、アルブテロールおよびSingulair（登録商標）など；統合失調症を処置するための薬剤、例えば、ジプレキサ、リスペルダール、セロクエルおよびハロペリドールなど；抗炎症剤、例えば、コルチコステロイド剤、TNF遮断剤、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミドおよびスルファサラジンなど；免疫調節剤および免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミクロフェノラート、モフェチル、インターフェロン剤、コルチコステロイド剤、シクロホスファミド、アザチオプリンおよびスルファサラジンなど；好中球因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン剤、抗痙攣剤、イオンチャネル遮断剤、リルゾールおよび抗パーキンソン症候群薬剤など；心臓血管疾患を処置するための薬剤、例えば、β-遮断剤、ACE阻害剤、利尿剤、ニトレート剤、カルシウムチャネル遮断剤およびスタチン剤など；肝臓疾患を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド剤、コレステラミン、インターフェロン剤および抗ウイルス剤など；血液障害を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド剤、抗白血病剤および増殖因子など；および、免疫不全障害を処置するための薬剤、例えば、ガンマグロブリンなど。

【0182】

本発明の組成物において存在するさらなる治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性な薬剤として含む組成物で通常的に投与される量にほかならない。好ましくは、現在開示された組成物におけるさらなる治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療活性な薬剤として含む組

成物において通常的に存在する量の約50%～100%の範囲である。

【0183】

代わりの実施形態において、さらなる治療剤を含有しない組成物を利用する本発明の方法は、さらなる治療剤を前記患者に別々に投与するというさらなる工程を含む。これらのさらなる治療剤が別々に投与されるとき、さらなる治療剤は、本発明の組成物の投与の前に、または、本発明の組成物の投与と連続して、または、本発明の組成物の投与の後で患者に投与することができる。

【0184】

本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物はまた、埋め込み可能な医療デバイス（例えば、補綴具、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルなど）を被覆するための組成物に組み込むことができる。従って、本発明は、別の態様において、埋め込み可能なデバイスを被覆するための組成物であって、上記において一般的に例示されるような、また、本明細書中の様々なクラスおよびサブクラスに記載されるような本発明の化合物と、前記埋め込み可能なデバイスを被覆するために好適なキャリアとを含むそのような組成物を包含する。さらに別の態様において、本発明は、上記において一般的に例示されるような、また、本明細書中の様々なクラスおよびサブクラスに記載されるような本発明の化合物と、前記埋め込み可能なデバイスを被覆するために好適なキャリアとを含む組成物により被覆された埋め込み可能なデバイスを包含する。

【0185】

例えば、様々な血管ステントが、再狭窄（傷害後における血管壁の再狭窄化）を克服するために使用されている。しかしながら、ステントまたは他の埋め込み可能なデバイスを使用する患者は凝血塊形成または血小板活性化の危険性にさらされている。これらの望まれない作用を、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に受容可能な組成物によりデバイスを事前に被覆することによって防止または緩和することができる。好適な被覆剤、および、被覆された埋め込み可能なデバイスの一般的な調製が、米国特許第6,099,562号、同第5,886,026号および同第5,304,121号に記載される。被覆剤は典型的には生体適合性ポリマー物質であり、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、ポリ乳酸、エチレンビニルアセタート、および、それらの混合物などである。被覆は、必要に応じて、組成物における制御された放出特性を与えるために、フルオロシリコン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組合せの好適なトップコートによってさらに覆うことができる。

【0186】

本発明の別の態様は、ROCK、ERK、GSKまたはAGC（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）の活性を生物学的サンプルまたは患者において阻害することに関連し、この場合、そのような方法は、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物を患者に投与すること、あるいは、前記生物学的サンプルを、式Iの化合物または前記化合物を含む組成物と接触させることを含む。本明細書中で使用される用語「生物学的サンプル」には、限定されないが、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物またはその抽出物；および、血液、唾液、尿、便、精液、涙液または他の体液あるいはその抽出物が含まれる。

【0187】

ROCKキナーゼ、ERKキナーゼ、GSKキナーゼまたはAGC（例えば、PKA、PDK、 $p70^{S6K}-1$ 、 $p70^{S6K}-2$ およびAKT）キナーゼの活性を生物学的サンプルにおいて阻害することは、当業者に知られている様々な目的のために有用である。そのような目的の例には、輸血、臓器移植、生物学的試料保存および生物学アッセイが含まれるが、これらに限定されない。

【実施例】

【0188】

下記の実施例に示されるように、特定の例示的な実施形態において、様々な化合物が下記の一般的手順に従って調製される。一般的方法では、本発明の特定の化合物の合成が示

10

20

30

40

50

されるが、下記に示されるスキームおよび当業者に知られている他の方法に加えて、下記の一般的な方法が、本明細書中に記載されるように、すべての化合物ならびにこれらの化合物のそれぞれの様々なサブクラスおよび種に適用され得ることが理解される。

【0189】

別途示されない限り、それぞれの¹H-NMRは500MHzで得られ、化合物番号は、表1に列挙されるそれらの化合物番号に対応する。

【0190】

(実施例1)

5-ピリジン-4-イル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン: Lipinski, C. A.; LaMattina, J. L.; Hohnke, L. A.; J. Med. Chem., 1985, 28(11), 1628-1636に記載される方法に従って調製した。 10

【0191】

【化61】

FIA MS: [M+H] = 162.3; ¹H NMR d₆-DMSO: 12.4 (1H, br s),

8.6 (2H, s), 7.8 (2H, s), 6.3 (2H, s).

(実施例2)

5-ピリジン-4-イル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イルアミン: 欧州特許第641797号に記載されるように調製した。 20

【0192】

【化62】

¹H NMR d₆-DMSO: 9.1 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 7.9 (br s, 2H).

(実施例3)

3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルアミン: 欧州特許第641797号に記載されるように調製した。

【0193】

【化63】

¹H NMR d₆-DMSO: 8.75 (d, 2H), 8.10 (br s, 2H), 7.75 (d, 2H). 30

(実施例4)

5-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-2-イルアミン: J. Med. Chem., 38, 3342, 1995に記載されるように調製した。

【0194】

【化64】

¹H NMR d₆-DMSO: 8.6 (d, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.5 (br s, 2H).

(実施例5)

N-(5-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド: 50 mLの酢酸における3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロピオニトリル(10.0g、45mmol)にヒドラジン-水和物(1.59g、50mmol)を加え、溶液を70℃に一晩加熱した。得られた白色沈殿物を集め、ジエチルエーテルにより洗浄し、真空中で乾燥して、5.1g(56%の収率)の表題化合物をアセタート塩として得た。 40

【0195】

【化65】

¹H NMR

d₆-DMSO: 10.90-10.60 (1H, vbs) 8.60-8.59 (2H, d), 7.71-7.70 (2H, d), 7.15-6.90

(1H, br s), 2.03 (3H, s), 1.87 (3H, s). FIA MS: MH⁺ 203.1, M⁻ 201.2.

(実施例 6)

5-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イルアミン：N-(5-ピリジン-4-イル-1H-ピラゾール-3-イル)アセトアミド(4.1g、20.3mmol)を6N HCl(30mL)中で一晩加熱した。溶液を真空下で濃縮して、表題化合物(3.82g、96%の収率)を白色の塩酸塩として得た。

【0196】

【化66】

 $^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO): 8.92-8.91 (2H, d), 8.43-8.42 (2H, d), 7.38-}$
 $6.81 (1H, br s). \text{FIA MS: } \text{MH}^+ 161.2, \text{M}^- 159.1.$

10

(実施例 7)

3-ピリジン-4-イルイソオキサゾール-5-イルアミン：20mLのエタノールにおける3-オキソ-3-ピリジン-4-イルプロピオニトリル(2.0g、13.7mmol)にヒドロキシルアミン塩酸塩(0.75g、10.8mmol)を加え、得られた溶液を70℃で一晩加熱した。得られた白色沈殿物を集め、溶液を濃縮し、真空中で乾燥して、表題化合物(1.2g、54%)を黄色の固体として得た。

【0197】

【化67】

 $\text{FIA MS: } \text{MH}^+ 162.2, \text{M}^- 160.0.$

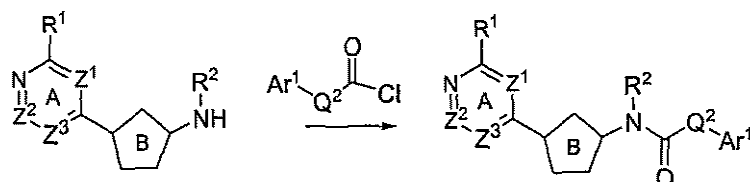
20

(実施例 8)

アミンのアシル化、一般的方法 A：

【0198】

【化68】



30

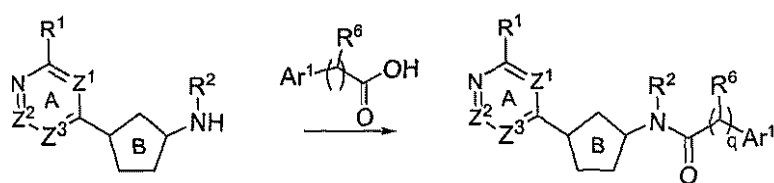
上記に示されるようなアミンおよび酸クロリドを無水DMF中で一緒にする。その後、Et₃Nを反応混合物に加え、混合物を周囲温度で攪拌する。反応が完了した後、EtOAcを加え、有機層をH₂Oおよびブラインにより洗浄し、その後、Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を除いて、式IIの化合物(式中、Q¹は-C(O)-である)を得た。

【0199】

アミンのアシル化、一般的方法 B：

【0200】

【化69】



40

BtSO₂CH₃(下記で記載されるように調製される)と、上記に示される酸と、Et₃Nとの混合物を乾燥THF中で加熱する。その後、上記に示されるアミンを反応混合物に加え、混合物を還流下で加熱する。混合物を濃縮した後、適切な有機溶媒を加え、有機相を2M NaOHにより洗浄し、無水MgSO₄で乾燥する。溶媒を除いて、式Vの化合物を得る。

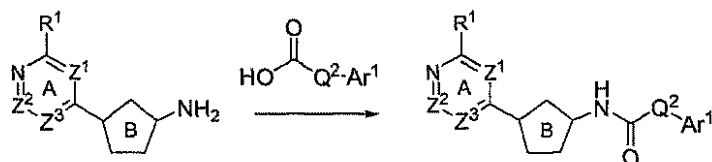
【0201】

50

アミンのアシル化、一般的方法 C :

【0202】

【化70】



上記に示されるアミンおよびカルボン酸と、 $Bt-SO_2Me$ とを、マイクロ波反応容器において一緒にする。無水THFを加え、その後、トリエチルアミンを加え、混合物をマイクロ波照射によって $160^\circ C$ で10分間加熱する。沈殿化または分取用HPLCによる単離を行って、式IIの化合物（式中、 R^2 は水素であり、 Q^1 は $-C(O)-$ である）を得る。

10

【0203】

（実施例9）

当業者は、様々な保護基が、本明細書中に記載される方法のために好適であることを認識する。アミノ保護基およびヒドロキシル保護基ならびにその除去はこの分野では広く知られており、また、Protecting Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, 1991, John Wiley and Sonsによって刊行)（その全体が本明細書により参考として組み込まれる）に詳しく記載される。

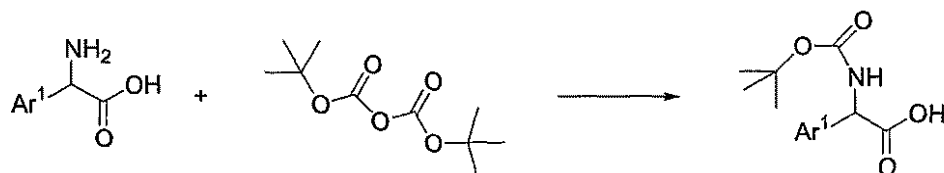
20

【0204】

アミノ基の保護、一般的方法 D :

【0205】

【化71】



30

0.25 mmol の上記に示されるアミンおよび0.25 mmol のBoc無水物を2 mLの無水 CH_2Cl_2 において混合する。この反応混合物に0.75 mmol の Et_3N を加え、混合物を周囲温度で攪拌する。溶媒を真空下で除いて、上記に示されるBoc保護アミンを得る。

【0206】

Boc保護アミンの脱保護、一般的方法 E :

バイアル内のBoc保護アミン（0.25 mmol）に2 mLの4N HCl / ジオキサンを加え、反応混合物を周囲温度で30分間攪拌する。溶媒をエバポレーションして、フリーアミンの生成物を得る。

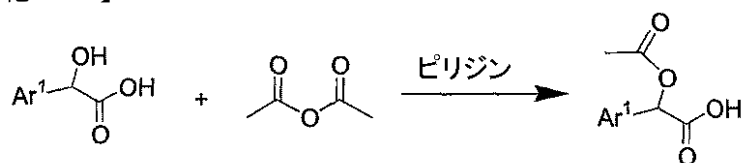
40

【0207】

フェノールおよびアルコールの保護、一般的方法 F :

【0208】

【化72】



上記に示されるヒドロキシ酸（2.5 mmol）を無水酢酸（0.57 mL、6 mmol）

50

とピリジン（5 mL）中で一晚攪拌し、その後、真空下で濃縮する。得られたオイルを EtOAc と 1 N HCl との間で分配し、得られた有機層を、1 N HCl、水およびブラインにより順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、エバポレーションして乾固する。

【0209】

アセチル化されたフェノールおよびアルコールの脱保護、一般的方法 G：

アセチルにより保護されたアルコールまたはフェノール（0.25 mmol）を EtOH に溶解し、0.5 mL の 2 N NaOH を加え、混合物を周囲温度で 1 時間攪拌する。溶媒をエバポレーションし、得られた残渣を精製のために分取用 HPLC または他の方法に供する。

【0210】

10

（実施例 10）

フェニル酢酸化合物の調製、一般的方法 H：

置換ベンズアルデヒド（5 mmol）およびヨウ化亜鉛（10 mg）を無水アセトニトリル（5 mL～10 mL）に溶解または懸濁した。トリメチルシリルシアニド（12 mmol）を滴下して加え、混合物を室温で一晚攪拌した。混合物をロータリーエバポレーションし、残渣を氷酢酸（2 mL）および濃塩酸（3 mL）に溶解した。塩化スズ（II）二水和物（12 mmol）を加え、混合物を 1 時間～2 時間、加熱還流した。冷却した混合物に水（20 mL）を加え、混合物を塩化メチレンにより抽出した（15 mL で 3 回）。抽出液を水（2 回）およびブラインにより洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶液を濃縮し、生成物をヘキサンの添加によって析出させる。

20

【0211】

α-ヒドロキシフェニル酢酸化合物の調製、一般的方法 I：

置換ベンズアルデヒド（5 mmol）およびヨウ化亜鉛（10 mg）を無水アセトニトリル（5 mL～10 mL）に溶解または懸濁した。トリメチルシリルシアニド（12 mmol）を滴下して加え、混合物を室温で一晚攪拌した。混合物をロータリーエバポレーションし、残渣を氷酢酸（2 mL）および濃塩酸（3 mL）に溶解し、混合物を 1 時間～2 時間、加熱還流した。冷却した混合物に水（20 mL）を加え、混合物を塩化メチレンにより抽出した（15 mL で 3 回）。抽出液を水（2 回）およびブラインにより洗浄し、MgSO₄ で乾燥した。溶液を濃縮し、生成物をヘキサンの添加によって析出させる。

30

【0212】

いくつかのアミンの調製が下記に記載されるが、様々な代替りのアミンを、下記において一般的に記載されるように調製することができ、かつ、本発明の化合物の調製において利用できることが理解される。

【0213】

（実施例 11）

N-（1-メタンスルホニル）ベンゾトリアゾール（BtSO₂CH₃）：ベンゾトリアゾール（11.9 g、0.10 mol）およびピリジン（12.0 g、0.16 mol）を含む乾燥トルエン（120 mL）における氷冷された溶液に、トルエン（30 mL）におけるメタンスルホニルクロリド（9.3 mL、0.12 mol）を滴下して加えた。その後、混合物を室温で一晚攪拌した。EtOAc（150 mL）および H₂O（100 mL）を加え、有機層を分離し、続いて水およびブラインにより洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥した。溶媒を真空下で除いて、表題化合物を白色の固体として得た。

40

【0214】

（実施例 12）

3-（3-クロロプロポキシ）フェニル酢酸：

工程 A：3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル（87 g、0.52 mol）をアセトン（500 mL）に溶解した。1-ブロモ-3-クロロプロパン（55 mL、0.56 mol）を加え、その後、炭酸カリウム（73 g、0.53 mol）およびアセトン（100 mL）を加えた。反応液を還流下で加熱した。24 時間後、さらなる 1-ブロモ-3-クロロプロパン（5 mL、50 mmol）を加え、反応液をさらに 24 時間還流した。混合物

50

を冷却し、ろ過し、ロータリーエバポレーションした。生成物を、シリカゲルの短いカラム（650 g：直径135 mmのカラム）に通すことによって精製し、ヘキサン、次いで、30%酢酸エチル／ヘキサンにより溶出して、3-（3-クロロプロポキシ）フェニル酢酸メチル（120 g、95%）をオイルとして得た。

【0215】

【化73】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, dd), 6.93–6.85 (3H, m), 4.16 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.73 (3H, s), 3.62 (2H, s), 2.28 (2H, m).

工程B：3-（3-クロロプロポキシ）フェニル酢酸メチル（12.7 g、52.3 mmol）をジオキサン（25 mL）に溶解し、1N NaOH（53 mL）を加えた。混合物を室温で45分間攪拌し、その後、1N塩酸（60 mL）の添加によって酸性化した。白色の沈殿物が形成し、これをろ過し、1N HClおよび水により洗浄し、乾燥した。3-（3-クロロプロポキシ）フェニル酢酸（11.7 g、98%）。

【0216】

【化74】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, dd), 6.93–6.85 (3H, m), 4.11 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.70 (2H, s), 2.25 (2H, m).

（実施例13）

3-（2-クロロエトキシ）フェニル酢酸：

工程A：3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル（10.8 g、65 mmol）をアセトン（120 mL）に溶解した。1-ブロモ-2-クロロエタン（5.5 mL、66 mmol）を加え、その後、炭酸カリウム（10.1 g、73.6 mmol）を加えた。反応液を還流下で加熱した。24時間後、さらなる1-ブロモ-2-クロロエタン（11 mL、132 mmol）を加え、反応液をさらに24時間還流した。混合物を冷却し、ろ過し、ロータリーエバポレーションした。生成物を、シリカゲルの短いカラムに通すことによって精製し、ヘキサン、次いで、30%酢酸エチル／ヘキサンにより溶出して、3-（2-クロロエトキシ）フェニル酢酸メチルをオイルとして得た。

【0217】

工程B：3-（2-クロロエトキシ）フェニル酢酸メチル（7.0 g、32.9 mmol）をメタノール（40 mL）に溶解し、6N NaOH（5.5 mL）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、その後、6N塩酸（5.5 mL）の添加によって酸性化した。白色の沈殿物が形成し、これをろ過し、1N HClおよび水により洗浄し、乾燥して、3-（2-クロロエトキシ）フェニル酢酸を得た（6.5 g、99%）。

【0218】

【化75】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)

δ 3.55 (s, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H),

7.16 (dd, 1H).

（実施例14）

3-エトキシフェニル酢酸：

工程A：3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル（6.4 g、38.5 mmol）をアセトン（50 mL）に溶解した。臭化エチル（3.5 mL、46.9 mmol）を加え、その後、炭酸カリウム（6.37 g、46 mmol）を加え、得られた反応混合物を還流下で加熱した。24時間後、さらなる臭化エチル（3.55 mL、46.9 mmol）を加え、反応液をさらに24時間還流した。混合物を冷却し、ろ過し、ロータリーエバポレーションした。生成物を酢酸エチルに溶解し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム（50 mLで2回）およびブラインにより洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）した。溶媒を除いて、3-エトキシ

10

20

30

40

50

フェニル酢酸メチルを、放置したときに結晶化したオイルとして得た。

【0219】

【化76】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.25 (1H, dd), 6.87 (3H, m), 4.08 (2H, q), 3.73 (3H, s),
3.65 (2H, s), 1.45 (3H, t).

工程B：3-エトキシフェニル酢酸メチル（7.5 g、38.6 mmol）をエタノール（15 mL）に溶解し、1 N NaOH（40 mL）を加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、その後、1 N 塩酸（45 mL）の添加によって酸性化した。白色の沈殿物が形成し、これをろ過し、1 N HCl および水により洗浄し、乾燥して、3-エトキシフェニル酢酸を得た（6.4 g、92%）。

【0220】

【化77】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.20

(1H, dd), 6.8 (3H, m), 4.0 (2H, q), 3.6 (2H, s), 1.4 (3H, t).

（実施例15）

3-（メタンスルホニルアミノ）フェニル酢酸：

工程A：3-アミノフェニル酢酸（15.5 g、0.10 mol）をメタノール（150 mL）に懸濁し、0℃に冷却した。チオニルクロリド（11.2 mL、0.15 mol）を攪拌下で滴下して加えた。透明なオレンジ色の溶液が得られ、これを4時間攪拌し、その後、エバポレーションした。固体残渣を酢酸エチル（150 mL）と飽和重炭酸ナトリウム（150 mL）との間で分配し、有機相を飽和重炭酸ナトリウム（100 mL）およびブラインにより洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）して、3-アミノフェニル酢酸メチルを褐色のオイルとして得た（14.1 g、83%）。

【0221】

【化78】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.12

(1H, dd), 6.7–6.6 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.55 (2H, s).

工程B：3-アミノフェニル酢酸メチル（2.26 g、13.7 mmol）を乾燥塩化メチレン（20 mL）に溶解し、0℃に冷却した。ピリジン（2.2 mL、27.2 mmol）を加え、その後、メタンスルホニルクロリド（1.3 mL、16.8 mmol）を滴下して加えた。混合物を0℃で1時間、次いで室温で3時間攪拌し、その後、100 mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液に注いだ。有機層を、飽和重炭酸ナトリウム（100 mL）、1 N HCl（100 mLで2回）およびブラインにより洗浄した。 MgSO_4 で乾燥した。溶媒をエバポレーションして、3-（メタンスルホニルアミノ）フェニル酢酸メチルを得た（3.36 g、100%）。

【0222】

【化79】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.32 (1H,

dd), 7.2–7.1 (3H, m), 6.57 (1H, s), 3.72 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.02 (3H, s).

工程C：3-（メタンスルホニルアミノ）フェニル酢酸メチル（3.36 g、13.8 mmol）をエタノール（16 mL）に溶解し、1 N NaOH（30 mL）を加えた。反応液を1時間攪拌し、その後、1 N HCl（50 mL）および水（50 mL）を加えた。生成物を酢酸エチルに抽出し（50 mLで3回）、抽出液を一緒にして、水およびブラインにより洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）した。溶媒を除いて、3-（メタンスルホニルアミノ）フェニル酢酸を得た（2.90 g、92%）。

【0223】

10

20

30

40

50

【化 8 0】

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ

12.32 (1H, br), 9.69 (1H, br), 7.26 (1H, dd), 7.10 (2H, m), 7.00 (1H, d), 6.57 (1H, s),
3.54 (2H, s), 2.97 (3H, s).

(実施例 16)

(3-エチルスルファモイルフェニル) 酢酸:

工程 A: 2-(3-メルカプトフェニル) 酢酸 (1.0 g、6.0 mmol) を乾燥メタノール (40 mL) に溶解した。この溶液に 10 滴の濃硫酸を加え、反応混合物を 36 時間にわたって加熱還流した。その後、反応混合物を約半分の体積に濃縮し、酢酸エチルにより希釈し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液により洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2-(3-メルカプトフェニル) 酢酸メチルをオイルとして得た (0.55 g、3.0 mmol、50% の収率)。

10

【0224】

【化 8 1】

 ^1H NMR (CDCl_3)

7.05 ppm, 3H, m; 6.88 ppm, 1H, m; 3.53 ppm, 3H, s; 3.38 ppm, 2H, s.

工程 B: 2-(3-メルカプトフェニル) 酢酸メチル (0.55 g、3.0 mmol) を 10 mL のアセトニトリルに溶解し、硝酸カリウム (0.76 g、7.5 mmol) を加え、反応混合物を 0°C に冷却した。この懸濁物にスルフリルクロリド (0.6 mL、7.5 mmol) を 0°C で加え、反応混合物を室温に加熱し、一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムの溶液を加え、その後、酢酸エチルを加えた (それぞれ 100 mL)。有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、2-(3-クロロスルホニルフェニル) 酢酸メチルをオイルとして得た (0.59 g、2.4 mmol、79% の収率)。

20

【0225】

【化 8 2】

 ^1H NMR (CDCl_3) 7.91 ppm, 2H, m; 7.60 ppm, 1H, d;

7.53 ppm, 1H, t; 3.73 ppm, 2H, s; 3.72 ppm, 3H, s.

30

工程 C: 2-(3-クロロスルホニルフェニル) 酢酸メチル (0.29 g、1.17 mmol) を THF (10 mL) に溶解し、この溶液に 1 mL (2 mmol) の 2 M エチルアミン/THF を加えた。室温で 30 分間攪拌し、酢酸エチルにより希釈し、有機層を 10% クエン酸およびブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、(3-エチルスルファモイルフェニル) 酢酸メチルエステルをオイルとして得た (0.28 g、1.09 mmol、93% の収率)。

【0226】

【化 8 3】

 ^1H NMR (CDCl_3) 7.72 ppm, 2H, m; 7.41 ppm, 2H,

m; 4.32 ppm, 1H, t; 3.68 ppm, 3H, s; 3.67 ppm, 2H, s; 2.98 ppm, 2H, m; 1.07 ppm, 3H, t.

40

工程 D: (3-エチルスルファモイルフェニル) 酢酸メチルエステル (0.28 g、1.1 mmol) を THF に溶解し、水における LiOH 水和物 (63 mg、1.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、酢酸エチルおよび 10% クエン酸により希釈した。有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、(3-エチルスルファモイルフェニル) 酢酸を固体として得た (0.25 g、1.1 mmol、99% の収率)。

【0227】

50

【化 8 4】

 ^1H NMR (DMSO- d_6) 7.71 ppm, 1H, s; 7.70

ppm, 1H, m; 7.50 ppm, 3H, m; 4.11 ppm, 1H, br s; 3.70 ppm, 2H, s; 2.81 ppm, 2H, m;

0.99 ppm, 3H, t.

実施例 17

3-(3-(N-Boc-ピペリジン-4-イル)プロポキシ)フェニル酢酸;

工程 A: 4-ピリジンプロパノール (10.0 g、73 mmol) を氷酢酸 (50 mL) に溶解した。10%パラジウム担持炭素 (1.1 g) を加え、混合物を 50 psi の水素ガスのもとで 6 日間わたって水素化した。混合物を Celite (登録商標) でろ過し、溶媒をローターエバポレーションによって除いた。粗生成物の 3-ピペリジン-4-イル-プロパン-1-オール (酢酸塩) を取得時のまま使用した。

【0228】

【化 8 5】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ 6.3 (br), 3.65

(2H, t), 3.36 (2H, m), 2.79 (2H, dt), 2.01 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.7-1.3 (7H, m).

工程 B:

粗生成物の 3-ピペリジン-4-イル-プロパン-1-オール (73 mmol) をジオキサン (100 mL) に溶解し、3N NaOH (25 mL) を加えて、pH 9 の溶液を得た。ジオキサン (35 mL) におけるジtert-ブチルジカルボナート (16.0 g、73 mmol) を、溶液をほぼ pH 9 で維持するために 3N NaOH を同時に加えながら、滴下して加えた。2 時間後、残留アミンが TLC 分析 (ニンヒドリン染色) によって認められず、反応液を水 (200 mL) により希釈し、酢酸エチルにより抽出した (100 mL で 3 回)。抽出液を一緒にして、水およびブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO_4) した。溶媒を除いて、20 g の粗生成物を得た。これを焼結ガラス漏斗でのシリカゲルクロマトグラフィー (20 g のシリカ) (L. M. Harwood, Aldrich imica Acta, 1985, 18, 25) によって精製し、各 500 mL のヘキサン、ヘキサンにおける 20% 酢酸エチル、40% 酢酸エチル、60% 酢酸エチルおよび 80% 酢酸エチルにより溶出して、3-(N-Boc-ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オールを透明な無色のオイルとして得た (14.5 g、82%)。

【0229】

【化 8 6】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.09 (2H, m), 3.66 (2H, t), 2.69 (2H,

dt), 1.7-1.5 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.4-1.3 (5H, m), 1.12 (2H, m).

工程 C: 3-ヒドロキシフェニル酢酸 (75.3 g、0.5 mol) をメタノール (900 mL) に溶解した。濃硫酸 (2 mL) を加え、混合物を 5 時間還流した。溶媒をエバポレーションし、残渣を酢酸エチル (1000 mL) に溶解し、水 (600 mL で 2 回) およびブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO_4) した。溶媒をエバポレーションして、3-ヒドロキシフェニル酢酸メチルをオイルとして得た (82 g、定量的収率)。

【0230】

【化 8 7】

 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.2 (1H, t), 6.9-6.75 (3H, m), 5.5 (1H, br), 3.75 (3H, s),

3.63 (2H, s).

工程 D: 3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル (0.409 g、2.4 mmol)、3-(N-Boc-ピペリジン-4-イル)プロパン-1-オール (0.50 g、20.5 mmol) およびトリフェニルホスフィン (0.645 g、24.6 mmol) を含む THF

における溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシラートを 0℃でゆっくり加え、その後、氷浴を除き、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除き、残渣を塩化メチレン（2 mL）に溶解し、シリカゲルカラムに負荷した。生成物を 20%酢酸エチル／ヘキサンにより溶出して、3-（3-（N-Boc-ピペリジン-4-イル）プロポキシ）フェニル酢酸メチルを得た（0.5 g、62%）。

【0231】

【化88】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.66 (d, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H).

10

工程 E：3-（3-（N-Boc-ピペリジン-4-イル）プロポキシ）フェニル酢酸メチル（0.5 g、1.3 mmol）をメタノールに溶解し、2N NaOH（3 mL）を加えた。反応液を 60℃で 2 時間攪拌し、その後、溶液を pH 6.5 に調節した。生成物を酢酸エチルに抽出し、有機相を MgSO_4 によって乾燥した。溶媒をエバポレーションして、3-（3-（N-Boc-ピペリジン-4-イル）プロポキシ）フェニル酢酸を得た（0.30 g）。

【0232】

【化89】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.02 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.95 (m, 2H), 6.63 (m, 3H), 6.98 (m, 1H).

20

（実施例 18）

本発明の様々な化合物を、本明細書中に記載される方法と実質的に類似する方法によって調製した。本発明のいくつかの化合物が、上記の実施例 1、実施例 2、実施例 3 および実施例 5 で示されるように調製されたアミンのアシル化によって調製される。これらのアミンを、下記の示される一般的方法を使用して、本明細書中に記載される様々なフェニル酢酸化合物によりアシル化した。

【0233】

5-ピリジン-4-イル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミンのアシル化：5-ピリジン-4-イル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルアミン（0.5 mmol）および Et_3N （3 mmol）を含む THF（4 mL）における溶液を 0℃に冷却し、酸クロリド（1.2 mmol）を加えた。混合物を室温に加温し、16 時間攪拌した。その後、混合物を真空下で濃縮し、塩化メチレンと水との間で分配し、有機層を水によりさらに 2 回洗浄した。その後、有機層をエバポレーションして乾固し、生成物をメタノールから再結晶した。必要ならば、生成物を分取用 HPLC によってさらに精製した。

30

【0234】

5-ピリジン-4-イル-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イルアミンのアシル化：5-ピリジン-4-イル-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イルアミン（0.5 mmol）を含むピリジン（4 mL）における溶液を 0℃に冷却し、酸クロリド（1.0 mmol）を加えた。混合物を 55℃で 16 時間攪拌した。その後、混合物をエバポレーションして乾固し、酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を水によりさらに 2 回洗浄した。一部の場合には、生成物が酢酸エチル層から純粋な形態で析出し、これをろ過し、洗浄し、乾燥した。それ以外の場合には、有機層をエバポレーションして乾固し、生成物を分取用 HPLC によって精製した。

40

【0235】

5-ピリジン-4-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミンのアシル化：5-ピリジン-4-イル-2H-ピラゾール-3-イルアミン（0.5 mmol）を含むピリジン（

50

4 mL)における溶液を0℃に冷却し、酸クロリド(1.0 mmol)を加えた。混合物を55℃で16時間攪拌した。その後、混合物をエバポレーションして乾固し、酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を水によりさらに2回洗浄した。一部の場合には、生成物が酢酸エチル層から純粋な形態で析出し、これをろ過し、洗浄し、乾燥した。それ以外の場合には、有機層をエバポレーションして乾固し、生成物を分取用HPLCによって精製した。

【0236】

3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルアミンのアシル化：3-ピリジン-4-イル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イルアミン(0.5 mmol)を含むピリジン(4 mL)における溶液に0.6 mmolの2-tert-butylimino-2-glycylamino-1, 3-dimethylpiperidino-1, 3, 2-glyoxalhosporin (BEMP)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。その後、混合物を0℃に冷却し、酸クロリド(1.0 mmol)を加えた。混合物を還流下で一晩加熱し、その後、エバポレーションして乾固した。粗生成物を酢酸エチルと水との間で分配し、有機層を水によりさらに2回洗浄した。その後、有機層をエバポレーションして乾固し、生成物を分取用HPLCによって精製した。

10

【0237】

(実施例19)

本発明の様々な化合物を、上記の実施例1～実施例19に記載される方法と実質的に類似する方法、および、この分野で知られている方法によって調製した。これらの化合物についての特徴づけデータが下記の表2にまとめられ、それらのデータには、質量分析データ、HPLC保持時間および¹H-NMRデータが含まれる。表2における化合物番号は、表1で列挙された化合物番号に対応する。

20

【0238】

本明細書中で使用される用語R_tは、示されたHPLC法を使用して化合物について得られた保持時間(分単位)を示す。

【0239】

別途示されない限り、「A」と示されるHPLC法は下記のHPLC法を示す：

カラム：Hyperasil BDS C18 5 μm、2.1 x 50 mm

流速：1.0 mL/分

30

グラジエント：0%～95%のCH₃CN(0.1% TFA)/H₂O(0.1% TFA)を2.39分かけて。

【0240】

別途示されない限り、「B」と示されるHPLC法は下記のHPLC法を示す：

カラム：Hyperasil BDS C18 5 μm、2.1 x 50 mm

流速：1.0 mL/分

グラジエント：15%～90%のCH₃CN(0.1% TFA)/H₂O(0.1% TFA)を2.39分かけて。

【0241】

【化 9 0】

表2. 式Iの選択された化合物についての特徴付けデータ

化合物番号	M+1	R _t	HPLC 法	¹ H NMR (500 MHz)
I-1	279	1.34	A	-
I-2	339	1.31	A	-
I-3	339	1.43	A	-
I-4	309	1.37	A	-
I-5	313	1.48	A	-
I-6	329	1.48	A	-
I-7	357	1.41	A	-
I-8	329	1.52	A	-
I-9	309	1.41	A	-
I-10	331.06	1.74	B	DMSO-d ₆ : 10.90 (1H, bs), 8.76-8.74 (2H, m), 8.10-7.90 (2H, bs), 7.57-7.55 (H, m), 7.39-7.34 (3H, m), 3.67 (2H, s)
I-11	297.13	1.33	B	DMSO-d ₆ : 11.00-10.90 (1H, bs), 8.76-8.75 (2H, m), 8.10-7.90 (2H, bs), 7.38-7.35 (2H, m), 7.18-7.14 (2H, m), 3.67 (2H, s)
I-12	293.17	1.48	B	DMSO-d ₆ : 10.72 (1H, bs), 8.80-8.78 (2H, m), 8.10 (2H, bs), 7.30-7.17 (6H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 2.68-63 (2H, m)

10

20

【 0 2 4 2】

【化 9 1】

化合物番号	M+1	R _f	HPLC 法	¹ H NMR (500 MHz)
I-13	358	1.7	A	-
I-14	330	1.76	A	-
I-15	340	1.53	A	-
I-16	310	1.62	A	-
I-17	340	1.39	A	-
I-18	330	1.19	A	-
I-19	332.1	2.15	B	DMSO-d ₆ :14.00 (1H, bs), 12.08 (1H, bs), 8.79-8.78 (2H, d), 8.08-8.06 (2H, d), 7.42-7.40 (1H, d), 7.38-7.34 (2H, m), 3.81 (2H, s)
I-20	298.1	1.7	B	DMSO-d ₆ :13.99 (1H, bs), 12.07 (1H, bs), 8.79-8.78 (2H, d), 8.08-8.07 (2H, d), 7.40-7.37 (2H, d), 7.20-7.15 (2H, d), 3.77 (2H, s)
I-21	281	1	A	3.71 (2H, s), 7.24 (5H, m), 7.75 (2H, m), 8.72 (2H, m), 12.15 (1H, s)
I-22	341	1.01	A	-
I-23	315	1.48	A	-
I-24	311	1	A	-
I-25	299	1.02	A	-
I-26	359	1.07	A	-
I-27	331	1.5	A	-
I-28	311	1.33	A	-
I-29	331	1.5	A	-
I-30	281	1.36	A	-
I-31	341	1.41	A	-
I-32	311	1.4	A	-
I-33	311	1.41	A	-
I-34	331	1.55	A	-
I-35	299	1.43	A	-
I-36	360	1.43	A	-
I-37	331	1.52	A	-

(実施例 20)

(ROCK 阻害アッセイ)

化合物を、標準的な共役酵素システム (Fox et al., (1998), Protein Sci. 7, 2249) を使用して、ROCK1 (AA6-553) 活性を阻害するその能力についてスクリーニングした。反応を、100 mM の HEPES (pH 7.5)、10 mM の MgCl₂、25 mM の NaCl、2 mM の DTT および 1.5 % の

10

20

30

40

50

DMSOを含有する溶液において行った。アッセイにおける最終基質濃度は45 μ MのATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) および200 μ Mのペプチド (American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。反応を30℃および45 nMのROCK Iにおいて行った。共役酵素システムの成分の最終濃度は、2.5 mMのホスホエノールピルビン酸、350 μ MのNADH、30 μ g/mlのピルビン酸キナーゼおよび10 μ g/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

【0243】

本発明の様々な化合物がROCKを阻害することが見出された。

【0244】

(実施例21)

(ERK阻害アッセイ)

化合物を分光光度法による共役酵素システム (Fox et al., (1998) Protein Sci. 7, 2249) によってERK2の阻害についてアッセイした。このアッセイにおいて、固定された濃度の活性化されたERK2 (10 nM) を、30℃で10分間、10 mMのMgCl₂、2.5 mMのホスホエノールピルビン酸、200 μ MのNADH、150 μ g/mLのピルビン酸キナーゼ、50 μ g/mLの乳酸デヒドロゲナーゼおよび200 μ Mのerktideペプチドを含有する0.1 MのHEPES緩衝液 (pH 7.5) において、DMSO (2.5%) における様々な濃度の化合物とインキュベーションした。反応を65 μ MのATPの添加によって開始した。340 nMにおける吸光度の減少速度をモニターした。K_iを阻害剤濃度の関数として速度データから求めた。

10

20

【0245】

本発明の様々な化合物がERK2を阻害することが見出された。

【0246】

(実施例22)

(GSK阻害アッセイ)

化合物を、標準的な共役酵素システム (Fox et al., (1998) Protein Sci. 7, 2249) を使用して、GSK-3 β (AA1-420) 活性を阻害するその能力についてスクリーニングした。反応を、100 mMのHEPES (pH 7.5)、10 mMのMgCl₂、25 mMのNaCl、300 μ MのNADH、1 mMのDTTおよび1.5%のDMSOを含有する溶液において行った。アッセイにおける最終基質濃度は20 μ MのATP (Sigma Chemicals, St. Louis, MO) および300 μ Mのペプチド (American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。反応を30℃および20 nMのGSK-3 β において行った。共役酵素システムの成分の最終濃度は、2.5 mMのホスホエノールピルビン酸、300 μ MのNADH、30 μ g/mlのピルビン酸キナーゼおよび10 μ g/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

30

【0247】

ATPおよび目的とする試験化合物を除いて上記で列挙された試薬のすべてを含有するアッセイ用ストック緩衝液溶液を調製した。アッセイ用ストック緩衝液溶液 (175 μ l) を、96 ウェルプレートにおいて、0.002 μ M~30 μ Mに及ぶ最終濃度での目的とする試験化合物の5 μ lと30℃で10分間インキュベーションした。典型的には、12点の力価測定を、娘プレートにおいて試験化合物のDMSOによる連続希釈物を (10 mMの化合物ストック溶液から) 調製することによって行った。反応を20 μ lのATP (最終濃度、20 μ M) の添加によって開始した。反応速度を、Molecular Devices Spectramaxプレートリーダー (Sunnyvale, CA) を30℃で10分間にわたって使用して得た。K_iを阻害剤濃度の関数として速度データから求めた。

40

【0248】

本発明の様々な化合物がGSK3を阻害することが見出された。

50

【0249】

(実施例23)

(PKA阻害アッセイ)

化合物を、標準的な共役酵素システム (Fox et al., Protein Sci, 1998, 7, 2249) を使用して、PKAを阻害するその能力についてスクリーニングした。アッセイを、100mMのHEPES (pH7.5)、10mMのMgCl₂、25mMのNaCl、1mMのDTTおよび3%のDMSOの混合物において行った。アッセイにおける最終基質濃度は50μMのATP (Sigma Chemicals) および80μMのペプチド (Kemptide, American Peptide, Sunnyvale, CA) であった。アッセイを30℃および18nMのPKAにおいて行った。共役酵素システムの成分の最終濃度は、2.5mMのホスホエノールピルビン酸、300μMのNADH、30μg/mlのピルビン酸キナーゼおよび10μg/mlの乳酸デヒドロゲナーゼであった。

10

【0250】

ATPおよび本発明の試験化合物を除いて上記で列挙された試薬のすべてを含有するアッセイ用ストック緩衝液溶液を調製した。55μlのストック溶液を96ウェルプレートに置き、その後、本発明の試験化合物の連続希釈物 (典型的には5μMの最終濃度から始まる) を含有するDMSOストック溶液の2μlを加えた。プレートを30℃で10分間プレインキュベーションし、反応を5μlのATP (最終濃度、50μM) の添加によって開始した。初期反応速度を、15分の経時変化にわたってMolecular Devices SpectraMax Plusプレートリーダーを用いて求めた。IC₅₀ およびK_i のデータを、Prismソフトウェアパッケージ (GraphPad Prismバージョン3.0a for Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, USA) を使用して非線形回帰分析から計算した。

20

【0251】

本発明の様々な化合物がPKAを阻害することが見出された。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inter Application No PCT/US2005/014558															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/04 C07D413/04 A61K31/4439 A61P35/00 A61P25/00 A61P9/00																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2004/083203 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; MALTAIS, FRANCOIS; ARONOV, ALEX;) 30 September 2004 (2004-09-30) examples</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2004/016597 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; COCHRAN, JOHN; GREEN, JEREMY; HAL) 26 February 2004 (2004-02-26) examples</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 03/091246 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HALE, MICHAEL, R; MALTAIS, FRANCO) 6 November 2003 (2003-11-06) examples</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">----- -/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	P, X	WO 2004/083203 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; MALTAIS, FRANCOIS; ARONOV, ALEX;) 30 September 2004 (2004-09-30) examples	1-27	Y	WO 2004/016597 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; COCHRAN, JOHN; GREEN, JEREMY; HAL) 26 February 2004 (2004-02-26) examples	1-27	Y	WO 03/091246 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HALE, MICHAEL, R; MALTAIS, FRANCO) 6 November 2003 (2003-11-06) examples	1-27	----- -/-		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
P, X	WO 2004/083203 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; MALTAIS, FRANCOIS; ARONOV, ALEX;) 30 September 2004 (2004-09-30) examples	1-27															
Y	WO 2004/016597 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; COCHRAN, JOHN; GREEN, JEREMY; HAL) 26 February 2004 (2004-02-26) examples	1-27															
Y	WO 03/091246 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; HALE, MICHAEL, R; MALTAIS, FRANCO) 6 November 2003 (2003-11-06) examples	1-27															
----- -/-																	
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.		☒ Patent family members are listed in annex.															
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 10 October 2005		Date of mailing of the international search report 20/10/2005															
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fazzi, R															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: Application No
PCT/US2005/014558

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/092573 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; MOON, YOUNG-CHOON) 21 November 2002 (2002-11-21) examples	1-27
Y	WO 02/064586 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; CAO, JINGRONG; GREEN, JEREMY; HAL) 22 August 2002 (2002-08-22) examples	1-27
Y	WO 02/46184 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED; LEDEBOER, MARK; SALITURO, FRANCES) 13 June 2002 (2002-06-13) examples	1-27
Y	WO 02/14311 A (AMGEN INC) 21 February 2002 (2002-02-21) examples	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/014558**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22-27 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/014558

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004083203	A	30-09-2004	NONE	
WO 2004016597	A	26-02-2004	AU 2003262642 A1 BR 0313397 A CA 2495386 A1 EP 1546117 A2	03-03-2004 28-06-2005 26-02-2004 29-06-2005
WO 03091246	A	06-11-2003	AU 2003237121 A1 EP 1506189 A1	10-11-2003 16-02-2005
WO 02092573	A	21-11-2002	CA 2446864 A1 EP 1404669 A2 JP 2004534754 T	21-11-2002 07-04-2004 18-11-2004
WO 02064586	A	22-08-2002	BR 0207114 A CA 2437767 A1 CN 1494541 A EP 1363906 A2 HU 0304052 A2 JP 2004520402 T MX PA03007049 A NO 20033491 A PL 364565 A1	25-02-2004 22-08-2002 05-05-2004 26-11-2003 28-04-2004 08-07-2004 18-11-2003 08-10-2003 13-12-2004
WO 0246184	A	13-06-2002	AU 2878302 A CA 2430539 A1 EP 1343781 A1 JP 2004518644 T MX PA03005001 A	18-06-2002 13-06-2002 17-09-2003 24-06-2004 05-09-2003
WO 0214311	A	21-02-2002	AU 8490901 A	25-02-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 15/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/06	
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
C O 7 D 413/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	C O 7 D 413/04	
	A 6 1 K 45/00	

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

(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 グリーン, ジェレミー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01803, バーリントン, グレーストーン コート
21

Fターム(参考) 4C063 AA01 CC22 CC41 CC58 DD12 EE01

4C084 AA19 MA02 NA05 ZA021 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA221 ZA321
ZA361 ZA401 ZA421 ZA451 ZA591 ZA611 ZA681 ZA811 ZA941 ZA961
ZA971 ZB071 ZB081 ZB111 ZB131 ZB261 ZB331 ZC351 ZC551 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC60 BC71 GA07 GA08 GA09 MA01
MA02 MA04 NA14 ZA02 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33

ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA59 ZA61 ZA68 ZA81 ZA89 ZA94
ZA96 ZA97 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB26 ZB33 ZC20 ZC35
ZC55