

(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2007-537275**(P2007-537275A)**

(43) 公表日 平成19年12月20日(2007.12.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
CO7D 213/42 (2006.01)	CO7D 213/42	4CO33
CO7D 213/89 (2006.01)	CO7D 213/89 C S P	4CO34
CO7D 405/04 (2006.01)	CO7D 405/04	4CO55
CO7D 217/14 (2006.01)	CO7D 217/14	4CO63
CO7D 413/12 (2006.01)	CO7D 413/12	4CO65

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 184 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-513327 (P2007-513327)	(71) 出願人	502129656 ケモセントリックス、 インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州94043、マウンテンビュー、モード・アベニュー 850
(86) (22) 出願日	平成17年5月12日 (2005. 5. 12)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月11日 (2007. 1. 11)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/016544	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開番号	W02005/113513	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 国際公開日	平成17年12月1日 (2005. 12. 1)		
(31) 優先権主張番号	60/570, 569		
(32) 優先日	平成16年5月12日 (2004. 5. 12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/570, 568		
(32) 優先日	平成16年5月12日 (2004. 5. 12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/570, 710		
(32) 優先日	平成16年5月12日 (2004. 5. 12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリールスルホンアミド

(57) 【要約】

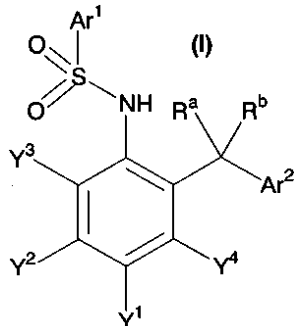
本発明は、様々なケモカイン受容体を変調させる化合物に関する。これらの化合物は、炎症性疾患及び免疫疾患を治療するのに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

[式中、

R^a と R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NHCO^2R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 、又は $-S(O)_2R^2$ であるか；又は式中、 R^a と R^b は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換 C_{3-8} シクロアルキル又は、置換又は未置換 3 ~ 10 員複素環式環を形成し

20

ここで R^1 と R^2 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び 3 ~ 10 員複素環からなる群より選択されるか、又は R^1 と R^2 が同じ窒素原子へ付く場合は、該窒素原子と組み合せて、5 若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成してよく；そして

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^a 及び R^b の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されてよく（ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである）

30

Ar^1 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、又は置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；それぞれ、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5CO_2R^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群より選択される 0 ~ 5 の置換基を有し；

40

好適な置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{2-8} アルケニル、又は置換 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4CO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)_2$

50

R^4 、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、及び未置換又は置換ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1～5の置換基を有してよく；

好適な置換 C_{6-10} アリール、置換5～10員ヘテロアリール、又は置換3～10員ヘテロシクリルは、ハロゲン、未置換 C_{1-8} アルキル、未置換 C_{1-8} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4CO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、及び $-NR^3S(O)_2R^4$ からなる群より独立して選択される1～4の置換基を有してよく；

ここで R^3 、 R^4 、及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5～10員ヘテロアリール、及び3～10員複素環からなる群より選択されるか、又はここで R^3 と R^4 は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換5、6又は7員環を形成し；

ここで、 R^3 、 R^4 及び R^5 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHC(O)_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される1～3の置換基で置換されてよく(ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)；

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、及び $-S(O)_2R^6$ からなる群より選択され；

ここで、置換 C_{1-4} アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^{13}$ 、 $-OC(O)NR^6R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^6R^{13}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{13}$ 、及び $-NR^{13}S(O)_2R^6$ からなる群より独立して選択される1～3の置換基を有してよく；ここで R^6 、 R^{13} 、及び R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、及び5～10員ヘテロアリールからなる群より独立して選択され；そして

ここで、 R^6 、 R^{13} 、及び R^{14} の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHC(O)_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される1～3の置換基で置換されてよく(ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)；

Ar^2 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換5～10員ヘテロアリール、又は置換又は未置換3～10員ヘテロシクリルであり；それぞれ、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8}

10

20

30

40

50

-₈ アルキニル、-CN、=O、-NO₂、-OR⁷、-OC(O)R⁷、-CO₂R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NR⁸R⁹、-OC(O)NR⁸R⁹、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、-NR⁷CO₂R⁸、-SR⁷、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁹、-NR⁷S(O)₂R⁸、置換又は未置換 C₆-₁₀ アリール、置換又は未置換 5~10 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 3~10 員ヘテロシクリルからなる群より選択される 0~4 の置換基を有し

好適な置換 C₁-₈ アルキル、C₂-₈ アルケニル、C₂-₈ アルキニルは、ハロゲン、-OH、-OR⁷、-CN、-NO₂、=O、-OC(O)R⁷、-CO₂R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)NR⁸R⁹、-NR⁷R⁸、-NR⁷CO₂R⁸、-SR⁷、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸、未置換又は置換フェニル、未置換又は置換 C₅-₆ ヘテロアリール、又は未置換又は置換 C₃-₆ ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1~5 の置換基を有してよく；

好適な置換アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、-OR⁷、-CN、-NO₂、=O、-OC(O)R⁷、-CO₂R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)NR⁸R⁹、-NR⁷R⁸、-NR⁷CO₂R⁸、-SR⁷、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸、未置換 C₃-₆ ヘテロシクリル、未置換 C₁-₈ アルキル、及び未置換 C₁-₈ ハロアルキルからなる群より独立して選択される 1~5 の置換基を有してよく；

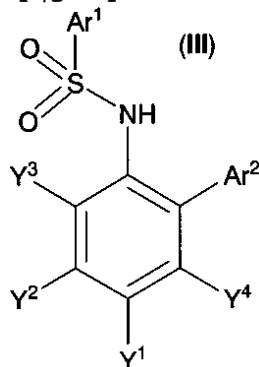
ここで R⁷、R⁸、及び R⁹ は、それぞれ独立して、水素、C₁-₈ アルキル、C₂-₈ アルケニル、C₂-₈ アルキニル、C₆-₁₀ アリール、5~10 員ヘテロアリール、及び 3~10 員複素環からなる群より選択されるか、又は R⁷、R⁸ 及び R⁹ は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換 5、6 又は 7 員環を形成し、そして

ここで、R⁷、R⁸ 及び R⁹ の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、-OH、-OR^m、-OC(O)NHR^m、-OC(O)NR^mRⁿ、-SH、-SR^m、-S(O)R^m、-S(O)₂R^m、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^m、-S(O)₂NR^mRⁿ、-NHS(O)₂R^m、-NR^mS(O)₂Rⁿ、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^m、-C(O)N(R^m)₂、-C(O)R^m、-NHC(O)R^m、-NR^mC(O)Rⁿ、-NHC(O)NH₂、-NR^mC(O)NH₂、-NR^mC(O)NHRⁿ、-NHC(O)NHR^m、-NR^oC(O)NR^mRⁿ、-NHC(O)N(R^m)₂、-CO₂H、-CO₂R^m、-NHCO₂R^m、-NR^mCO₂Rⁿ、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHRⁿ、-NR^mRⁿ、-NR^mS(O)NH₂、及び -NR^mS(O)₂NHRⁿ からなる群より選択される 1~3 の置換基で置換されてよい(ここで、R^m、Rⁿ、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C₁-₆ アルキルである)] の化合物、又はその塩。

【請求項 2】

式 (III) :

【化 2】



10

20

30

40

50

[式中、

$A r^1$ は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、又は置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；それぞれ、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5CO_2R^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群より選択される 0 ~ 5 の置換基を有し；

10

好適な置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{2-8} アルケニル、又は置換 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4CO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)_2R^4$ 、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、及び未置換又は置換ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 の置換基を有してよく；

好適な置換 C_{6-10} アリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、又は置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルは、ハロゲン、未置換 C_{1-8} アルキル、未置換 C_{1-8} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4CO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、及び $-NR^3S(O)_2R^4$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基を有してよく；

20

ここで R^3 、 R^4 、及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び 3 ~ 10 員複素環からなる群より選択されるか、又はここで R^3 と R^4 は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換 5、6 又は 7 員環を形成し；

ここで、 R^3 、 R^4 及び R^5 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^0C(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されてよく（ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^0 は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである）；

30

Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、及び $-S(O)_2R^6$ からなる群より選択され；

40

ここで、置換 C_{1-4} アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^{13}$ 、 $-OC(O)NR^6R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^6R^{13}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)_2NR^6R^{13}$ 、及び $-NR^{13}S(O)_2R^6$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を有してよく；ここで R^6 、 R^{13} 、及び R^{14} は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、及び 5 ~ 10 員ヘテロアリールからなる群より独立して選択され；そして

50

ここで、 R^6 、 R^{13} 、及び R^{14} の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)

10

Ar^2 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、又は置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルであり；それぞれ、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-OC(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルからなる群より選択される0~4の置換基を有し

20

好適な置換 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、未置換又は置換フェニル、未置換又は置換 C_{5-6} ヘテロアリール、又は未置換又は置換 C_{3-6} ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~5の置換基を有してよく；

好適な置換アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、未置換 C_{3-6} ヘテロシクリル、未置換 C_{1-8} アルキル、及び未置換 C_{1-8} ハロアルキルからなる群より独立して選択される1~5の置換基を有してよく；

30

ここで R^7 、 R^8 、及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、及び3~10員複素環からなる群より選択されるか、又は R^7 、 R^8 及び R^9 は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換5、6又は7員環を形成し、そして

40

ここで、 R^7 、 R^8 及び R^9 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよい(ここで

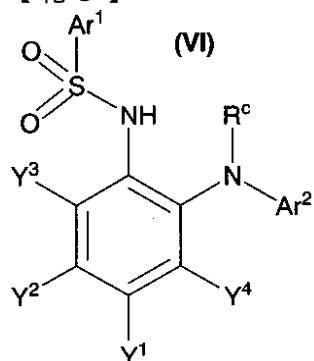
50

、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)]の化合物、又はその塩。

【請求項3】

式(VI)：

【化3】



10

[式中：

R^c は、水素、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)_2R^1$ 、又は $-S(O)_2R^1$ であり；

ここで R^1 は、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、及び3~10員複素環からなる群より選択され；そして

20

ここで、 R^1 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NH$

30

R^n からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)；
 Ar^1 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、又は置換又は未置換5~10員ヘテロアリールであり；それぞれ、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5CO_2R^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルから

40

なる群より選択される0~5の置換基を有し；
好適な置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{2-8} アルケニル、又は置換 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4CO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)_2R^4$ 、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、及び未置換又は置換ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~5の置換基を有してよく；

好適な置換 C_{6-10} アリール、置換5~10員ヘテロアリール、又は置換3~10員ヘテロシクリルは、ハロゲン、未置換 C_{1-8} アルキル、未置換 C_{1-8} ハロアルキル、

50

- CN、- NO₂、- OR³、= O、- OC(O)R³、- CO₂R³、- C(O)R³、
 - C(O)NR³R⁴、- OC(O)NR³R⁴、- NR⁴C(O)R³、- NR³C
 (O)NR⁴R⁵、- NR³R⁴、- NR⁴CO₂R³、- SR³、- S(O)R³、-
 S(O)₂R³、- S(O)₂NR³R⁴、及び- NR³S(O)₂R⁴ からなる群より
 独立して選択される1~4の置換基を有してよく；

ここでR³、R⁴、及びR⁵は、それぞれ独立して、水素、C₁-₈アルキル、C₂-
₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、C₆-₁₀アリール、5~10員ヘテロアリール、
 及び3~10員複素環からなる群より選択されるか、又はここでR³とR⁴は、それらが
 付く原子と一緒に、置換又は未置換5、6又は7員環を形成し；

ここで、R³、R⁴及びR⁵の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、- OH、- OR^m 10
^m、- OC(O)NHR^m、- OC(O)NR^mRⁿ、- SH、- SR^m、- S(O)R^m
^m、- S(O)₂R^m、- S(O)₂NH₂、- S(O)₂NHR^m、- S(O)₂NR^m
^mRⁿ、- NHS(O)₂R^m、- NR^mS(O)₂Rⁿ、- C(O)NH₂、- C(O)
^m
 (O)NHR^m、- C(O)N(R^m)₂、- C(O)R^m、- NHC(O)R^m、- NR^m
 C(O)Rⁿ、- NHC(O)NH₂、- NR^mC(O)NH₂、- NR^mC(O)NH
 Rⁿ、- NHC(O)NHR^m、- NR^oC(O)NR^mRⁿ、- NHC(O)N(R^m
)₂、- CO₂H、- CO₂R^m、- NHCO₂R^m、- NR^mCO₂Rⁿ、- CN、-
 NO₂、- NH₂、- NHRⁿ、- NR^mRⁿ、- NR^mS(O)NH₂、及び- NR^m
 S(O)₂NHRⁿ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(ここで
 、R^m、Rⁿ、及びR^oは、それぞれ独立して、未置換C₁-₆アルキルである)； 20

Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換
 C₁-₄アルキル、- CN、- C(O)R⁶、- CO₂R⁶、- OR⁶、- NO₂、- S
 R⁶、- S(O)R⁶、及び- S(O)₂R⁶ からなる群より選択され；

ここで、置換C₁-₄アルキルは、ハロゲン、- OH、- OR⁶、- CN、- NO₂、
 = O、- OC(O)R⁶、- CO₂R⁶、- C(O)R⁶、- C(O)NR⁶R^{1 3}、-
 OC(O)NR⁶R^{1 3}、- NR^{1 3}C(O)R⁶、- NR⁶C(O)NR^{1 3}R^{1 4}、
 - NR⁶R^{1 3}、- NR^{1 3}CO₂R⁶、- SR⁶、- S(O)R⁶、- S(O)₂R⁶
 、- S(O)₂NR⁶R^{1 3}、及び- NR^{1 3}S(O)₂R⁶ からなる群より独立して選
 択される1~3の置換基を有してよく；ここでR⁶、R^{1 3}、及びR^{1 4}は、水素、C₁
 -₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、C₆-₁₀アリール、及び5 30
 ~10員ヘテロアリールからなる群より独立して選択され；そして、

ここで、R⁶、R^{1 3}、及びR^{1 4}の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、- OH、
 - OR^m、- OC(O)NHR^m、- OC(O)NR^mRⁿ、- SH、- SR^m、- S(O)
 (O)R^m、- S(O)₂R^m、- S(O)₂NH₂、- S(O)₂NHR^m、- S(O)
 2 NR^mRⁿ、- NHS(O)₂R^m、- NR^mS(O)₂Rⁿ、- C(O)NH₂、-
 C(O)NHR^m、- C(O)N(R^m)₂、- C(O)R^m、- NHC(O)R^m、-
 NR^mC(O)Rⁿ、- NHC(O)NH₂、- NR^mC(O)NH₂、- NR^mC(O)
)NHRⁿ、- NHC(O)NHR^m、- NR^oC(O)NR^mRⁿ、- NHC(O)N
 (R^m)₂、- CO₂H、- CO₂R^m、- NHCO₂R^m、- NR^mCO₂Rⁿ、- C
 N、- NO₂、- NH₂、- NHRⁿ、- NR^mRⁿ、- NR^mS(O)NH₂、及び- 40
 NR^mS(O)₂NHRⁿ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(こ
 こで、R^m、Rⁿ、及びR^oは、それぞれ独立して、未置換C₁-₆アルキルである)
 ；

Ar²は、置換又は未置換C₆-₁₀アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリ
 ール、又は置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルであり；それぞれ、ハロゲン、置換
 又は未置換C₁-₈アルキル、置換又は未置換C₂-₈アルケニル、置換又は未置換C₂
 -₈アルキニル、- CN、= O、- NO₂、- OR⁷、- OC(O)R⁷、- CO₂R⁷
 、- C(O)R⁷、- C(O)NR⁸R⁹、- OC(O)NR⁸R⁹、- NR⁷C(O)
 R⁸、- NR⁷C(O)NR⁸R⁹、- NR⁸R⁹、- NR⁷CO₂R⁸、- SR⁷、-
 S(O)R⁷、- S(O)₂R⁷、- S(O)₂NR⁸R⁹、- NR⁷S(O)₂R⁸、 50

置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群より選択される 0 ~ 4 の置換基を有し

；
 好適な置換 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、
 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C$
 $(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、
 $-NR^7C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)$
 R^7 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、未置換
 又は置換フェニル、未置換又は置換 C_{5-6} ヘテロアリール、又は未置換又は置換 C_{3-6}
 C_{3-6} ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 の置換基を有してよく；

好適な置換アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、 $-O$
 R^7 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-$
 $C(O)NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)$
 NR^8R^9 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)$
 $_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、未置換 C_{3-6} ヘテロ
 シクリル、未置換 C_{1-8} アルキル、及び未置換 C_{1-8} ハロアルキルからなる群より独
 立して選択される 1 ~ 5 の置換基を有してよく；

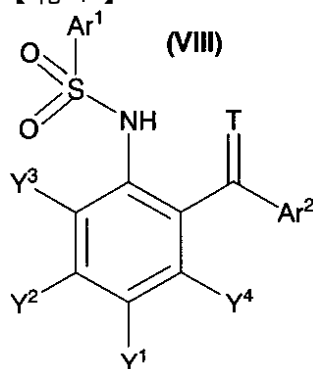
ここで R^7 、 R^8 、及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8}
 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、
 及び 3 ~ 10 員複素環からなる群より選択されるか、又は R^7 、 R^8 及び R^9 は、それら
 が付く原子と一緒に、置換又は未置換 5、6 又は 7 員環を形成し、そして

ここで、 R^7 、 R^8 及び R^9 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR$
 m 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R$
 m 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR$
 $^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$
 NHR^m 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^m$
 $C(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH$
 R^n 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^mC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)$
 $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、
 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^m$
 $S(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されてよい(ここで
 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)] の化
 合物、又はその塩。

【請求項 4】

式 (VIII) :

【化 4】



[式中 :

T は、 $=CR^dR^e$ 、 $=NOR^d$ 、及び $=NR^d$ からなる群より選択され；

R^d と R^e は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン ($=CR^dR^e$ に対してのみ)、置
 換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{4,1}$ ($=CR^dR^e$ に対してのみ)、

10

20

30

40

50

$C(O)R^{41}$ 、 $-C(O)_2R^{41}$ 、 $-C(O)NR^{41}R^{42}$ 、 $-SR^{41}$ (= CR^dR^e に対してのみ)、 $-NR^{41}R^{42}$ (= CR^dR^e に対してのみ)、 $-S(O)R^{41}$ (= CR^eR^e に対してのみ)、及び $-S(O)_2R^{42}$ (= CR^dR^e に対してのみ) からなる群より選択される；又はここで R^d と R^e は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換 C_{3-8} シクロアルキル、又は置換又は未置換 3 ~ 10 員複素環式環 (= CR^dR^e に対してのみ) を形成し；

R^{41} と R^{42} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、3 ~ 10 員複素環であるか、又は同じ窒素原子へ付く場合は、該窒素原子と組み合せて、5 若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成してよく；そして

置換 C_{1-8} アルキル、置換 3 ~ 10 員複素環式環、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び、 R^{41} 及び R^{42} の脂肪族部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されてよく (ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)；

Ar^1 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、又は置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；それぞれ、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5CO_2R^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群より選択される 0 ~ 5 の置換基を有し；

好適な置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{2-8} アルケニル、又は置換 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4CO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3S(O)_2R^4$ 、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、及び未置換又は置換ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1 ~ 5 の置換基を有してよく；

好適な置換 C_{6-10} アリール、置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、又は置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルは、ハロゲン、未置換 C_{1-8} アルキル、未置換 C_{1-8} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-OC(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^4CO_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2NR^3R^4$ 、及び $-NR^3S(O)_2R^4$ からなる群より独立して選択される 1 ~ 4 の置換基を有してよく；

ここで R^3 、 R^4 、及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び 3 ~ 10 員複素環からなる群より選択されるか、又はここで R^3 と R^4 は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換 5、6 又は 7 員環を形成し；

ここで、 R^3 、 R^4 及び R^5 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、

10

20

30

40

50

m 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^m$
 R^n 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$
 NHR^m 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^m$
 $C(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH$
 R^n 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^0C(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)$
 $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-$
 NO_2 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^m$
 $S(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(ここで
 R^m 、 R^n 、及び R^0 は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)；
 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換
 C_{1-4} アルキル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-S$
 R^6 、 $-S(O)R^6$ 、及び $-S(O)_2R^6$ からなる群より選択され；
 ここで、置換 C_{1-4} アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、
 $=O$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^6R^{13}$ 、 $-$
 $OC(O)NR^6R^{13}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)NR^{13}R^{14}$ 、
 $-NR^6R^{13}$ 、 $-NR^{13}CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$
 $-S(O)_2NR^6R^{13}$ 、及び $-NR^{13}S(O)_2R^6$ からなる群より独立して選
 択される1~3の置換基を有してよく；ここで R^6 、 R^{13} 、及び R^{14} は、水素、 C_{1-8}
 C_{2-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、及び5
 ~10員ヘテロアリールからなる群より独立して選択され；そして、
 ここで、 R^6 、 R^{13} 、及び R^{14} の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、
 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)$
 R^m 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)$
 $_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-$
 $C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-$
 $NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)$
 NHR^n 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^0C(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N$
 $(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-C$
 N 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-$
 $NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(30
 ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^0 は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)
 ；
 Ar^2 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリ
 ール、又は置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルであり；それぞれ、ハロゲン、置換
 又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8}
 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$
 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-OC(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^7C(O)$
 R^8 、 $-NR^7C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-$
 $S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、
 置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置
 換又は未置換3~10員ヘテロシクリルからなる群より選択される0~4の置換基を有し
 ；
 好適な置換 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン
 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C$
 $(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、
 $-NR^7C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)$
 R^7 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、未置換
 又は置換フェニル、未置換又は置換 C_{5-6} ヘテロアリール、又は未置換又は置換 C_{3-6}
 C_{3-6} ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~5の置換基を有してよく；
 好適な置換アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、 $-O$ 50

R^7 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OC(O)NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7CO_2R^8$ 、 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7S(O)_2R^8$ 、未置換 C_{3-6} ヘテロシクリル、未置換 C_{1-8} アルキル、及び未置換 C_{1-8} ハロアルキルからなる群より独立して選択される1~5の置換基を有してよく；

ここで R^7 、 R^8 、及び R^9 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、及び3~10員複素環からなる群より選択されるか、又は R^7 、 R^8 及び R^9 は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換5、6又は7員環を形成し、そして

ここで、 R^7 、 R^8 及び R^9 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^oC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよい(ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである)]の化合物、又はその医薬的に許容される塩又はN-オキシド。

【請求項5】

医薬的に許容される担体と請求項1、2、3、又は4の化合物を含んでなる組成物。

【請求項6】

請求項1、2、3、又は4の化合物の安全で有効な量を被検者へ投与することを含んでなる、CCR9仲介性の状態又は疾患を治療するための方法。

【請求項7】

請求項1、2、3、又は4の化合物のCCR9変調量と細胞を接触させることを含んでなる、CCR9機能を該細胞において変調させる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景技術

[0001] 本発明は、TECK(胸腺発現ケモカイン)のような様々なケモカインのCCR9受容体への結合又はその機能を阻害することに有効である、化合物、その化合物又はその医薬的に許容される塩の1以上を含有する医薬組成物に関する。CCR9受容体へのアンタゴニスト又は変調剤として、本化合物及び組成物は、炎症性及び免疫障害の状態及び疾患を治療するのに有用性がある。

【背景技術】

【0002】

[0002] ケモカインは、多種多様な細胞により放出されて、マクロファージ、T細胞、好酸球、好塩基球、及び好中球のような様々な種類の免疫系細胞を炎症の部位へ引きつける化学走化性サイトカインである(Schall, Cytokine, 3:165-183 (1991), Schall, et al., Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994) 及び Murphy, Rev. Immunol., 12:59-3-633 (1994)に概説されている)。化学走化性を刺激することに加えて、ケモカインにより、応答細胞において、細胞形状の変化、細胞内の遊離カルシウムイオン($[Ca^{2+}]$)濃度の一過性の上昇、顆粒エクソサイトーシス、インテグリンのアップレギュレーション、生理活性脂質(例、ロイコトリエン)の生成、及び白血球活性化と関連した呼吸性バーストが含まれる、他の変化が選択的に誘発される場合がある。このように、ケモカイン

10

20

30

40

50

は、炎症応答の初期トリガーであり、炎症性メディエーターの放出、化学走化性、及び血液溢出を感染又は炎症の部位へ引き起こす。

【 0 0 0 3 】

[0 0 0 3] 小腸及び結腸中へのTリンパ球(T細胞)浸潤は、セリアック病、食物アレルギー、慢性関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎が含まれるヒト炎症性腸疾患(IBD)の病理発生と関連付けられてきた。関連するT細胞集団の腸への転送を遮断することは、ヒトIBDを治療するのに有効なアプローチをもたらす場合がある。より最近になって、サイトカイン受容体9(CCR9)が末梢血中の腸ホーミングT細胞で発現されて、クローン病及びセリアック病のような小腸炎症のある患者において上昇していることが注目された。今日までに唯一同定されたCCR9リガンドであるTECK(胸腺発現ケモカイン)は、小腸で発現されて、このリガンド-受容体の対は、IBDの発症に必須の役割を担うと今日考えられている。特に、この対は、疾患起因性T細胞の腸への遊走を仲介する。例えば、Zaballos, et al., J. Immunol., 162(10):5671-5675 (1999); Kunkel, et al., J. Exp. Med. 192(5):761-768 (2000); Papadakis, et al., J. Immunol., 165(9):5069-5076 (2000); Papadakis, et al., Gastroenterology, 121(2):246-254 (2001); Campbell, et al., J. Exp. Med., 195(1):135-141 (2002); Wurbel, et al., Blood, 98(9):2626-2632 (2001); 及び Uehara, et al., J. Immunol, 168(6):2811-2819 (2002) を参照のこと。

10

【 0 0 0 4 】

[0 0 0 4] CCR9の機能を変調させる化合物の同定は、炎症性腸疾患のような、CCR9活性化と関連した炎症性及び他の状態及び疾患の治療にとって魅力的で新しい治療薬剤のファミリーとなる。

20

【 0 0 0 5 】

[0 0 0 5] 米国特許第6,403,607号は、消化性潰瘍の治療薬として有用なスルホンアミド誘導体を開示する。

[0 0 0 6] PCT公開公報特許出願WO03/099773は、スルホンアミド誘導体をCCR9阻害剤として開示する。

【 0 0 0 6 】

[0 0 0 7] PCT公開公報特許出願WO05/004810は、アリールスルホンアミド誘導体を炎症の管理に有用なものとして開示する。

30

[0 0 0 8] ChemoCentryxへ譲渡された、PCT公開公報特許出願WO04/085384及びWO04/046092は、スルホンアミド誘導体をCCR9変調剤として開示する。

【 発明の開示 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 7 】

発明の簡単な説明

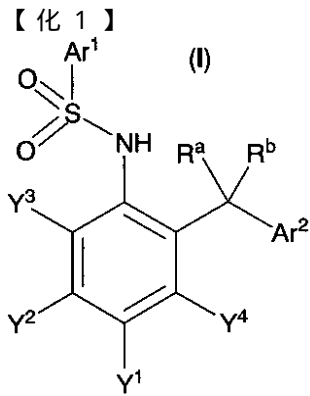
[0 0 0 9] 本発明は、CCR9ケモカイン活性を変調させるのに有用な化合物とその医薬的に許容される塩、組成物、及び方法へ向けられる。本明細書に記載する化合物とその塩、組成物、及び方法は、ある種の炎症性及び免疫調節性の障害及び疾患が含まれる、CCR9仲介性の状態又は疾患を治療又は予防するのに有用である。

40

【 0 0 0 8 】

[0 0 1 0] 1つの態様において、本発明の化合物は、式(I)：

【 0 0 0 9 】



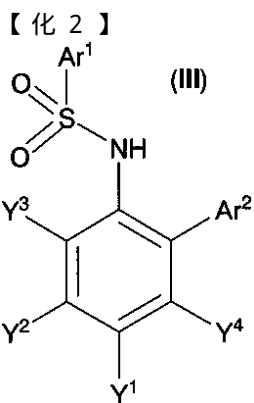
10

【0010】

[式中、Ar¹、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、R^a、R^b及びAr²は、以下に定義される通りである]のものである。上記化合物の塩及びN-オキシドも本発明の範囲内にある。

【0011】 別の態様において、本発明の化合物は、式(III)：

【0011】



20

【0012】

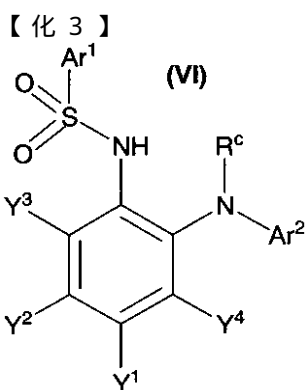
[式中、Ar¹、Ar²、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、以下に定義される通りである]のものである。上記化合物の塩及びN-オキシドも本発明の範囲内にある。

30

【0013】

【0013】 別の態様において、本発明の化合物は、式(VI)：

【0014】



40

【0015】

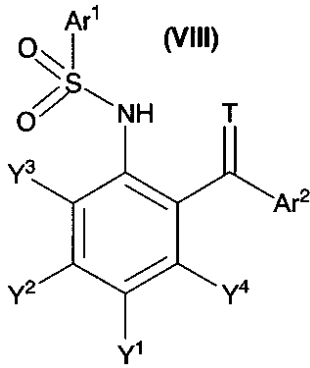
[式中、Ar¹、Ar²、R^c、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、以下に定義される通りである]のものである。上記化合物の塩及びN-オキシドも本発明の範囲内にある。

【0014】 別の態様において、本発明の化合物は、式(VIII)：

【0016】

50

【化 4】



10

【0017】

【0015】 [式中、Ar¹、Ar²、T、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、以下に定義される通りである]のものである。上記化合物の塩及びN-オキシドも本発明の範囲内にある。

【0018】

【0016】 別の側面において、本発明は、CCR9ケモカイン活性を変調させるのに有用な組成物を提供する。1つの態様において、本発明による組成物は、本発明による化合物と医薬的に許容される担体又は賦形剤を含む。

【0019】

【0017】 なお別の側面において、本発明は、本発明による化合物又は組成物の治療有効量と細胞を接触させることを含んでなる、CCR9機能を該細胞において変調させる方法を提供する。

20

【0020】

【0018】 さらに別の側面において、本発明は、本発明による化合物又は組成物の治療有効量とCCR9タンパク質を接触させることを含んでなる、CCR9機能を変調させる方法を提供する。

【0021】

【0019】 さらに別の側面において、本発明は、本発明による化合物又は組成物の安全で有効な量を被検者へ投与することを含んでなる、CCR9仲介性の状態又は疾患を治療するための方法を提供する。

30

【0022】

【0020】 本明細書に提供される化合物に加えて、本発明は、上記化合物の1以上を含有する医薬組成物、並びに、主にCCR9シグナル伝達活性と関連した疾患を治療するための治療方法における上記化合物の使用の方法をさらに提供する。

【0023】

発明の詳細な説明

概論

【0021】 本発明は、ケモカイン受容体機能、特にCCR9機能の変調に有用な化合物とその塩、組成物及び方法へ向けられる。本明細書に使用されるように、ケモカイン受容体活性のその様々な形態での変調には、特別なケモカイン受容体、好ましくはCCR9受容体と関連した活性のアンタゴニズム、アゴニズム、部分アンタゴニズム、逆アゴニズム、及び/又は部分アゴニズムが含まれると企図される。故に、本発明の化合物は、哺乳動物のCCR9、例えば、ヒトCCR9タンパク質の少なくとも1つの機能又は特性を変調させる化合物である。CCR9の機能を変調させる化合物の能力は、結合アッセイ(例、リガンド結合又はアゴニスト結合)、遊走アッセイ、シグナル伝達アッセイ(例、哺乳動物Gタンパク質の活性化、細胞質の遊離カルシウム濃度の迅速で一過性の増加の誘導)、及び/又は細胞応答アッセイ(例、白血球による、化学走化性、エクソサイトーシス、又は炎症性メディエーター放出の刺激)において実証することができる。

40

【0024】

50

略語と定義

[0 0 2 2] 本発明の化合物、組成物、方法、及び製造方法について記載する場合、以下の用語は、他に示さなければ、以下の意味を有する。

【 0 0 2 5 】

[0 0 2 3] 「アルキル」は、それ自身で、又は別の置換基の一部として、明記される炭素原子数（即ち、 C_{1-8} は、1～8の炭素原子を意味する）を有する、直鎖、環式、又は分岐鎖、又はこれらの組合せであり得る、炭化水素基を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、（シクロヘキシル）メチル、シクロプロピルメチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタタン、等が含まれる。アルキル基は、他に示さなければ、置換でも未置換でもよい。置換アルキルの例には、ハロアルキル、チオアルキル、アミノアルキル、等が含まれる。

10

【 0 0 2 6 】

[0 0 2 4] 「アルケニル」は、直鎖、環式、又は分岐鎖、又はこれらの組合せであり得る、不飽和の炭化水素基を意味する。2～8の炭素原子があるアルケニル基が好ましい。アルケニル基は、1、2又は3の炭素-炭素二重結を含有してよい。アルケニル基の例には、エテニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブト-2-エニル、*n*-ヘキス-3-エニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、等が含まれる。アルケニル基は、他に示さなければ、置換でも未置換でもよい。

【 0 0 2 7 】

[0 0 2 5] 「アルキニル」は、直鎖、環式、又は分岐鎖、又はこれらの組合せであり得る、不飽和の炭化水素基を意味する。2～8の炭素原子があるアルキニル基が好ましい。アルキニル基は、1、2又は3の炭素-炭素三重結を含有してよい。アルキニル基の例には、エチニル、*n*-プロピニル、*n*-ブト-2-イニル、*n*-ヘキス-3-イニル、等が含まれる。アルキニル基は、他に述べなければ、置換でも未置換でもよい。

20

【 0 0 2 8 】

[0 0 2 6] 「アリール」は、単環（二環系）又は、一緒に縮合するか又は共有的に連結する場合がある多環（好ましくは、二環系）を有する、多価不飽和、芳香族の炭化水素基を意味する。6～10の炭素原子があるアリール基が好ましい。アリール基の例には、フェニル、及びナフタレン-1-イル、ナフタレン-2-イル、ビフェニル、等が含まれる。アリール基は、他に示さなければ、置換でも未置換でもよい。

30

【 0 0 2 9 】

[0 0 2 7] 「ハロ」又は「ハロゲン」は、それ自身で、又はある置換基の一部として、塩素、臭素、ヨウ素、又はフッ素原子を意味する。追加的に、「ハロアルキル」は、置換アルキル基として、最も典型的には1～3のハロゲン原子で置換される、モノハロアルキル又はポリハロアルキル基を意味する。例には、1-クロロエチル、3-ブロモプロピル、トリフルオロメチル、等が含まれる。

【 0 0 3 0 】

[0 0 2 8] 「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素又はイオウより選択される少なくとも1つのヘテロ原子（典型的には、1～5のヘテロ原子）を含有する飽和又は不飽和の非芳香族基を意味する。好ましくは、これらの基は、0～5の窒素原子、0～2のイオウ原子、及び0～2の酸素原子を含有する。より好ましくは、これらの基は、0～3の窒素原子、0～1のイオウ原子、及び0～1の酸素原子を含有する。複素環基の例には、ピロリジン、ペペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ペペリジン、1,4-ジオキサソラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ペペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、キヌクリジン、等が含まれる。好ましい複素環式基は単環系であるが、それらは、アリール又はヘテロアリール環系へ縮合しても、共有的に連結してもよい。

40

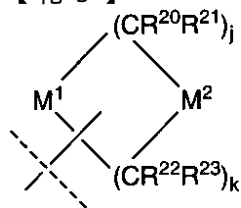
50

【 0 0 3 1 】

[0 0 2 9] 1つの好ましい態様において、複素環式基は、以下の式 (A A) :

【 0 0 3 2 】

【 化 5 】



(AA)

10

【 0 0 3 3 】

[式中、式 (A A) は、 M^1 又は M^2 の一方にある自由原子価により付き； M^1 は、 O 、 NR^{24} 、又は $S(O)_1$ を表し； M^2 は、 $CR^{25}R^{26}$ 、 O 、 $S(O)_1$ 、又は NR^{24} を表し； l は、 0 、 1 又は 2 であり； j は、 1 、 2 又は 3 であり；そして k は、 1 、 2 又は 3 である（但し、 $j+k$ は、 3 、 4 、又は 5 である）；そして、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、水素、ハロゲン、未置換又は置換 C_{1-8} アルキル、未置換又は置換 C_{2-8} アルケニル、未置換又は置換 C_{2-8} アルキニル、 $-C(O)R^{27}$ 、 $-CO_2R^{27}$ 、 $-C(O)NR^{27}R^{28}$ 、 $-NR^{27}C(O)R^{28}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$ 、 $-NS(O)_2R^{28}R^{29}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-V^1C(O)R^{28}$ 、 $-V^1CO_2R^{28}$ 、 $-V^1C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-V^1NR^{28}C(O)R^{29}$ 、 $-V^1S(O)_2R^{28}$ 、 $-V^1S(O)_2NR^{28}R^{29}$ 、 $-V^1NS(O)_2R^{28}R^{29}$ 、 $-V^1NR^{28}R^{29}$ 、及び $-V^1OR^{28}$ からなる群より独立して選択され、ここで V^1 は、 C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレン、及び C_{2-4} アルキニレンからなる群より選択されるメンバーであり、そして R^{27} 、 R^{28} 及び R^{29} は、水素及び C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択され、そしてここで R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} 置換基のそれぞれの脂肪族部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{30}$ 、 $-OC(O)NHR^{30}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{30}$ 、 $-S(O)_2NR^{30}R^{31}$ 、 $-NHS(O)_2R^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_2R^{31}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-NHC(O)R^{30}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^{30}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{30}C(O)NHR^{31}$ 、 $-NHC(O)NHR^{30}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NHC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{30}$ 、 $-NHCO_2R^{30}$ 、 $-NR^{30}CO_2R^{31}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{30}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)NH_2$ 、及び $-NR^{30}S(O)_2NHR^{31}$ からなる群より選択される 1~3 のメンバーで随意に置換され、ここで R^{30} と R^{31} は、独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである。追加的に、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} のどの 2 つも、組み合せて、架橋型又はスピロ環の環系を形成してよい] により表すことができる。

20

30

40

【 0 0 3 4 】

[0 0 3 0] 1つの好ましい態様において、水素以外である $R^{20} + R^{21} + R^{22} + R^{23}$ 基の数は、 0 、 1 又は 2 である。より好ましい態様において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、水素、ハロゲン、未置換又は置換 C_{1-8} アルキル、 $-C(O)R^{28}$ 、 $-CO_2R^{28}$ 、 $-C(O)NR^{28}R^{29}$ 、 $-NR^{28}C(O)R^{29}$ 、 $-S(O)_2R^{28}$ 、 $-S(O)_2NR^{28}R^{29}$ 、 $-NS(O)_2R^{28}R^{29}$ 、 $-NR^{28}R^{29}$ 、及び $-OR^{28}$ からなる群より独立して選択され、ここで R^{28} と R^{29} は、水素、未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択され、ここで R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 及び R^{26} 置換基のそれぞれの脂肪族部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{30}$ 、 $-OC(O)NHR^{30}$ 、 $-OC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^{30}$ 、 $-S(O)_2NR^{30}R^{31}$ 、 $-NHS(O)_2R^{30}$ 、 $-NR^{30}S(O)_2R^{31}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^{30}$ 、 $-C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-NHC(O)R^{30}$ 、 $-NR^{30}C(O)R^{31}$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^{30}C(O)NH_2$ 、 $-NR^{30}C(O)NHR^{31}$ 、 $-NHC(O)NHR^{30}$ 、 $-NR^{30}C(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-NHC(O)NR^{30}R^{31}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{30}$ 、 $-NHCO_2R^{30}$ 、 $-NR^{30}CO_2R^{31}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{30}$ 、 $-NR^{30}R^{31}$ 、 $-NR^{30}S(O)NH_2$ 、及び $-NR^{30}S(O)_2NHR^{31}$ からなる群より選択される 1~3 のメンバーで随意に置換され、ここで R^{30} と R^{31} は、独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである。追加的に、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} のどの 2 つも、組み合せて、架橋型又はスピロ環の環系を形成してよい] により表すことができる。

50

O) NR^{3 0} R^{3 1}、-SH、-SR^{3 0}、-S(O)R^{3 0}、-S(O)₂R^{3 0}、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^{3 0}、-S(O)₂NR^{3 0}R^{3 1}、-NHS(O)₂R^{3 0}、-NR^{3 0}S(O)₂R^{3 1}、-C(O)NH₂、-C(O)NHR^{3 0}、-C(O)NR^{3 0}R^{3 1}、-C(O)R^{3 0}、-NHC(O)R^{3 0}、-NR^{3 0}C(O)R^{3 1}、-NHC(O)NH₂、-NR^{3 0}C(O)NH₂、-NR^{3 0}C(O)NHR^{3 1}、-NHC(O)NHR^{3 0}、-NR^{3 0}C(O)NR^{3 0}R^{3 1}、-NHC(O)NR^{3 0}R^{3 1}、-CO₂H、-CO₂R^{3 0}、-NHCO₂R^{3 0}、-NR^{3 0}CO₂R^{3 1}、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHR^{3 0}、-NR^{3 0}R^{3 1}、-NR^{3 0}S(O)NH₂、及び-NR^{3 0}S(O)₂NHR^{3 1} からなる群より選択される1~3のメンバーで随意に置換され、ここでR^{3 0}とR^{3 1}は、独立して、未置換C₁₋₆アルキルである。

10

【0035】

[0031] より好ましい態様において、R^{2 0}、R^{2 1}、R^{2 2}、R^{2 3}、R^{2 4}、R^{2 5}、及びR^{2 6}は、独立して、水素又はC₁₋₄アルキルである。別の好ましい態様において、R^{2 0}、R^{2 1}、R^{2 2}、R^{2 3}、R^{2 4}、R^{2 5}、及びR^{2 6}の少なくとも3つは、水素である。

【0036】

[0032] 「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する芳香族基を意味する。例には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、又はチエニルが含まれる。好ましいヘテロアリアル基は、キノリニル、キノキサリニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリル、キノリル、イソキノリル、等のような、少なくとも1つのアリアル環窒素原子を有するものである。好ましい6環ヘテロアリアル系には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、等が含まれる。好ましい5環ヘテロアリアル系には、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、等が含まれる。

20

30

【0037】

[0033] ヘテロシクリルとヘテロアリアルは、どの利用可能な炭素又はヘテロ原子で付いてもよい。それぞれのヘテロシクリル及びヘテロアリアルは、1以上の環を有してよい。多数の環が存在する場合、それらは、一緒に縮合しても、共有的に連結してもよい。それぞれのヘテロシクリル及びヘテロアリアルは、窒素、酸素又はイオウより選択される少なくとも1つのヘテロ原子(典型的には、1~5のヘテロ原子)を含有しなければならない。好ましくは、これらの基は、0~5の窒素原子、0~2のイオウ原子、及び0~2の酸素原子を含有する。より好ましくは、これらの基は、0~3の窒素原子、0~1のイオウ原子、及び0~1の酸素原子を含有する。ヘテロシクリル及びヘテロアリアル基は、他に示さなければ、置換でも未置換でもよい。置換される基では、置換は、炭素上でもヘテロ原子上でもよい。例えば、置換が=Oであるとき、生じる基は、カルボニル(-C(O)-)又はN-オキシド(-N⁺-O⁻)のいずれを有してもよい。

40

【0038】

[0034] 置換アルキル、置換アルケニル、及び置換アルキニルに適した置換基には、ハロゲン、-CN、-CO₂R[']、-C(O)R[']、-C(O)NR[']R^{''}、オキシソ

50

(=O又は-O⁻)、-OR'、-OC(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NO₂、-NR'C(O)R''、-NR''C(O)NR'R''、-NR'R''、-NR'CO₂R''、-NR'S(O)₂R''、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-SiR'R''R''、-N₃、置換又は未置換C₆₋₁₀アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルが0~(2m'+1)に及ぶ数で含まれる(ここでm'は、そのような残基中の炭素原子の全数である)。

【0039】

[0035] 置換アリール、置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロシクリルに適した置換基には、ハロゲン、-CN、-CO₂R'、-C(O)R'、-C(O)NR'R''、オキソ(=O又は-O⁻)、-OR'、-OC(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NO₂、-NR'C(O)R''、-NR'C(O)NR''R''、-NR'R''、-NR'CO₂R''、-NR'S(O)₂R''、-SR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'-C(NHR'')=NR''、-SiR'R''R''、-N₃、置換又は未置換C₁₋₈アルキル基、置換又は未置換C₆₋₁₀アリール基、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルが、0~芳香族環系上の自由原子価の全数に及ぶ数で含まれる。

【0040】

[0036] 上記に使用されるように、R'、R''及びR'''は、それぞれ独立して、水素、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換C₂₋₈アルケニル、置換又は未置換C₂₋₈アルキニル、置換又は未置換アリール、置換又は未置換ヘテロアリール、置換又は未置換ヘテロシクリル、置換又は未置換アリールアルキル、及び置換又は未置換アリールオキシアルキルが含まれる多様な基を意味する。R'とR''が同じ窒素原子へ付くとき、それらは、窒素原子と組み合せて、3、4、5、6又は7員の環を形成してよい(例えば、-NR'R''には、1-ピロリジニルと4-モルホリニルが含まれる)。

【0041】

[0037] アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式：-T-C(O)-(CH₂)_q-U-の置換基で随意に置き換えられてよく、ここで、TとUは、独立して、-NR''''、-O-、-CH₂-又は単結合であり、qは、0~2の整数である。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式：-A'-(CH₂)_r-B'-の置換基で随意に置き換えられてよく、ここで、A'とB'は、独立して、-CH₂-、-O-、-NR''''、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR''''又は単結合であり、rは、1~3の整数である。このように形成される新しい環の単結合の1つは、二重結合で随意に置き換えられてよい。あるいは、アリール又はヘテロアリール環の隣接原子上の置換基の2つは、式：-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-の置換基で随意に置き換えられてよく、ここで、sとtは、独立して、0~3の整数であり、Xは、-O-、-NR''''、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、又は-S(O)₂NR'-である。-NR''''及び-S(O)₂NR''''中の置換基：R''''は、水素又は未置換C₁₋₆アルキルである。

【0042】

[0038] 「ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、イオウ(S)及びケイ素(Si)が含まれることを意味する。

[0039] 「医薬的に許容される」担体、希釈剤、又は賦形剤は、製剤の他の成分と適合可能で、そのレシピエントへ有害ではない担体、希釈剤、又は賦形剤である。

【0043】

[0040] 「医薬的に許容される塩」は、哺乳動物のような患者への投与に許容される塩(例えば、所与の投与方式で許容される哺乳動物の安全性を有する塩)を意味する。そのような塩は、本明細書に記載の化合物に見出される特別な置換基に依存して、医薬的に許容される無機又は有機の塩基と医薬的に許容される無機又は有機の酸より誘導することができる。本発明の化合物が相対的に酸性の官能基を含有する場合、薄めずに又は好

10

20

30

40

50

適な不活性溶媒において、所望される塩基の十分な量とそのような化合物の中性型を接触させることによって、塩基付加塩を入手することができる。医薬的に許容される無機塩基より誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第一鉄、第二鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン(III)、マンガン(II)、カリウム、ナトリウム、亜鉛、等が含まれる。医薬的に許容される有機塩基より誘導される塩には、アルギニン、ペタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラパミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ペペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン、等のような、置換アミン、環式アミン、天然に存在するアミン、等が含まれる、一級、二級、三級及び四級のアミンの塩が含まれる。本発明の化合物が相対的に塩基性の官能基を含有する場合、薄めずに又は好適な不活性溶媒において、所望される酸の十分な量とそのような化合物の中性型を接触させることによって、酸付加塩を入手することができる。医薬的に許容される酸より誘導される塩には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、馬尿酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ムコ酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、等が含まれる。

10

20

【0044】

[0041] また含まれるのは、アルギン酸塩、等のようなアミノ酸の塩と、グルクロン酸又はガラクトロン酸、等のような有機酸の塩である(例えば、Berge, S. M., et al, 「Pharmaceutical salts (医薬品の塩)」, J. Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19を参照のこと)。本発明のある特別な化合物は、塩基性と酸性の両方の官能基を含有し、該化合物を塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかへ変換することを可能にする。

【0045】

[0042] 本化合物の中性型は、慣用のやり方で塩基又は酸と該塩を接触させて、元の化合物を単離することによって再生することができる。該化合物の原形は、極性溶媒中の溶解度のような、ある種の物理特性において様々な塩と異なるが、他の点では、該塩は、本発明の目的のために、該化合物の原形と同等である。

30

【0046】

[0043] 「その塩」は、酸の水素を金属カチオン又は有機カチオン、等のようなカチオンにより置き換えるときに生成される化合物を意味する。好ましくは、該塩は医薬的に許容される塩であるが、このことは、患者への投与に企図されない中間化合物の塩については要求されない。

【0047】

[0044] 種々の塩型だけでなく、本発明は、プロドラッグ型である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的な条件の下で容易に化学変化を受けて、本発明の化合物を提供する化合物である。追加的に、プロドラッグは、*ex vivo* 環境における化学的又は生化学的方法によって本発明の化合物へ変換させることができる。例えば、プロドラッグは、経皮パッチ剤リザバー中に置かれるとき、好適な酵素又は化学試薬で本発明の化合物へゆっくり変換させることができる。

40

【0048】

[0045] 「治療有効量」は、治療に必要な患者へ投与されるときに治療をもたらすのに十分な量を意味する。

[0046] 本明細書に使用する「治療すること」又は「治療」は、疾患又は医学的状态(細菌感染症のような)を哺乳動物(特に、ヒト又は伴侶動物)のような患者におい

50

て治療すること又はその治療を意味し：

疾患又は医学的状态を改善すること、即ち、患者の疾患又は医学的状态を消失させること、又はその退縮を引き起こすこと；

疾患又は医学的状态を抑制すること、即ち、患者の疾患又は医学的状态の進展を遅らせるか又は阻止すること；

患者の疾患又は医学的状态の症状を緩和することが含まれる。

【0049】

【0047】 本発明のある化合物は、非水和型で、並びに、水和型が含まれる溶媒和型で存在してもよい。一般に、水和型と非水和型の両方が本発明の範囲内に含まれると企図される。本発明のある化合物は、多数の結晶形又は非結晶形で（即ち、多形として）存在する場合がある。一般に、すべての物理形が本発明により考慮される使用について同等であり、本発明の範囲内にあると企図される。

10

【0050】

【0048】 本発明のある化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を保有する；ラセミ化合物、ジアステレオマー、幾何異性体、及び個別異性体（例えば、分離されたエナンチオマー）は、いずれも本発明の範囲内に含まれると企図される。本発明の化合物は、そのような化合物を構成する原子の1以上で不自然な比率の原子同位体を含いてもよい。例えば、本化合物は、例えばトリチウム（³H）、ヨウ素-125（¹²⁵I）又は炭素-14（¹⁴C）のような放射活性同位体で放射標識してよい。本発明の化合物のすべての同位体バリエーションは、放射活性があるかどうかにかかわらず、本発明の範囲内に含まれると企図される。

20

【0051】

CCR9 活性を変調させる化合物

【0049】 本発明は、CCR9 活性を変調させる化合物を提供する。具体的には、本発明は、抗炎症及び免疫調節の活性を有する化合物を提供する。本発明の化合物は、ケモカイン受容体機能の特異的に変調させるか又は阻害することによって、不適正なT細胞転送に干渉すると考えられる。ケモカイン受容体は、ケモカインのような細胞外リガンドと相互作用する不可欠な膜タンパク質であり、リガンドへの細胞応答（例えば、化学走化性、細胞内カルシウムイオン濃度の増加、等）に仲介する。故に、ケモカイン受容体機能の変調（例、ケモカイン受容体リガンド相互作用との干渉）は、ケモカイン受容体仲介性の応答を変調させて、ケモカイン受容体仲介性の状態又は疾患を治療又は予防する。ケモカイン受容体機能の変調には、該機能の誘発と阻害の両方が含まれる。達成される変調の種類は、化合物の特徴（即ち、アンタゴニスト、又は完全、部分、又は逆アゴニスト）に依存するものである。

30

【0052】

【0050】 ある特別な理論に束縛されることを企図しなければ、本明細書に提供される化合物は、ケモカイン受容体と1以上のコグネイトリガンドとの間の相互作用に干渉すると考えられる。特に、本化合物は、CCR9とTECKのようなCCR9リガンドとの間の相互作用に干渉すると考えられる。本発明により考慮される化合物には、限定されないが、本明細書に提供される例示の化合物とその塩が含まれる。

40

【0053】

【0051】 例えば、本発明の化合物は、強力なCCR9アンタゴニストとして作用する。故に、本明細書に提供される化合物は、CCR9仲介性疾患の治療のための医薬組成物と方法に、そして競合的CCR9アンタゴニストの同定のためのアッセイにおける対照として有用である。

【0054】

癌の治療薬としてのCCR9アンタゴニスト

【0052】 炎症性疾患に加えて、T細胞の非制御増殖により引き起こされる癌は、CCR9アンタゴニストで治療される可能性がある。ある種の癌は、ケモカイン受容体CCR9を発現するT細胞により引き起こされる。例えば、胸腺腫と胸腺癌は、リンパ球の

50

発生が生じる臓器である胸腺の組織中に癌細胞が見出される疾患である。胸腺中のT細胞（胸腺球と呼ばれる）は、機能性CCR9を発現することが知られていて；そのリガンドは、胸腺中で高度に発現されている。別の例は、急性リンパ芽球性白血病とも呼ばれて、通常の白血病である、急性リンパ球性白血病（ALL）であり、これは成人だけでなく小児でも起こり得る。最近の研究は、ALLの患者のT細胞が高レベルのCCR9を選択的に発現することを示した（Qiuping Z et al., Cancer Res. 2003, 1; 63(19): 6469-77）。

【0055】

【0053】 ケモカイン受容体は、癌との関連が示唆されてきた。ケモカイン受容体の関与の正確な機序はまだ完全には理解されていないが、そのような受容体は、癌細胞の成長（増殖）を促進する、癌細胞の拡散（転移）を容易にする、又はそれらがプログラム細胞死（アポトーシス）に抵抗することに役立つことが知られている。例えば、癌性T細胞系のMOLT-4中のCCR9は、その細胞に生存シグナルを提供して、それらがアポトーシスに抵抗することを可能にする（Youn BS, et al., Apoptosis. 2002 Jun; 7(3): 271-6）。胸腺腫、胸腺癌、及び急性リンパ球性白血病の症例では、これらの細胞の生存及び増殖にCCR9が鍵となっている可能性がある。従って、CCR9のシグナル伝達を遮断することは、それらの拡大及び転移を防ぐことに役立つはずである。

10

【0056】

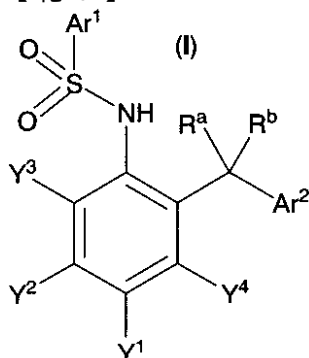
本発明の化合物

【0054】 本発明は、式(I)：

20

【0057】

【化6】



30

【0058】

[式中：

【0055】 R^a と R^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-NHC(O)R^1$ 、 $-NH(SO_2)R^1$ 、 $-S(O)R^1$ 、又は $-S(O)_2R^2$ であるか；又は式中、 R^a と R^b は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換 C_{3-8} シクロアルキル又は、置換又は未置換 3 ~ 10 員複素環式環を形成し；

40

ここで R^1 と R^2 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び 3 ~ 10 員複素環からなる群より選択されるか、又は R^1 と R^2 が同じ窒素原子へ付く場合は、該窒素原子と組み合せて、5 若しくは 6 員ヘテロシクリルを形成してよく；そして

ここで、 R^1 、 R^2 、 R^a 及び R^b の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)$

50

) NHR^n 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^m$ 、 $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^m$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^n$ 、 $-\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、及び $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^n$ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである) ;

[0056] Ar^1 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、又は置換又は未置換5~10員ヘテロアリールであり;それぞれ、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^5\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルからなる群より選択される0~5の置換基を有し; 10

好適な置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{2-8} アルケニル、又は置換 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ 、未置換又は置換アリール、未置換又は置換ヘテロアリール、及び未置換又は置換ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~5の置換基を有してよく; 20

好適な置換 C_{6-10} アリール、置換5~10員ヘテロアリール、又は置換3~10員ヘテロシクリルは、ハロゲン、未置換 C_{1-8} アルキル、未置換 C_{1-8} ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、及び $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^4$ からなる群より独立して選択される1~4の置換基を有してよく; 30

ここで R^3 、 R^4 、及び R^5 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、及び3~10員複素環からなる群より選択されるか、又はここで R^3 と R^4 は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換5、6又は7員環を形成し; 30

ここで、 R^3 、 R^4 及び R^5 の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^m$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^m$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^m$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^m$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^m$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^n$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^m$ 、 $-\text{NR}^o\text{C}(\text{O})\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^m)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^m$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^m\text{CO}_2\text{R}^n$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^n$ 、 $-\text{NR}^m\text{R}^n$ 、 $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$ 、及び $-\text{NR}^m\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^n$ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく(ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである); 40

[0057] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-4} アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ からなる群より選択され;

ここで、置換 C_{1-4} アルキルは、ハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 50

- NR⁶ R^{1 3}、- NR^{1 3} CO₂ R⁶、- SR⁶、- S(O) R⁶、- S(O)₂ R⁶、
 - S(O)₂ NR⁶ R^{1 3}、及び- NR^{1 3} S(O)₂ R⁶ からなる群より独立して選
 択される1~3の置換基を有してよく；ここでR⁶、R^{1 3}、及びR^{1 4}は、水素、C₁
 -₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニル、C₆-₁₀アリール、及び5
 ~10員ヘテロアリールからなる群より独立して選択され；そして

ここで、R⁶、R^{1 3}、及びR^{1 4}の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、-OH、
 -OR^m、-OC(O)NHR^m、-OC(O)NR^mRⁿ、-SH、-SR^m、-S(O)
 R^m、-S(O)₂R^m、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^m、-S(O)
 2NR^mRⁿ、-NHS(O)₂R^m、-NR^mS(O)₂Rⁿ、-C(O)NH₂、-
 C(O)NHR^m、-C(O)N(R^m)₂、-C(O)R^m、-NHC(O)R^m、
 NR^mC(O)Rⁿ、-NHC(O)NH₂、-NR^mC(O)NH₂、-NR^mC(O)
)NHRⁿ、-NHC(O)NHR^m、-NR^oC(O)NR^mRⁿ、-NHC(O)N
 (R^m)₂、-CO₂H、-CO₂R^m、-NHC(O)₂R^m、-NR^mCO₂Rⁿ、-C
 N、-NO₂、-NH₂、-NHRⁿ、-NR^mRⁿ、-NR^mS(O)NH₂、及び-
 NR^mS(O)₂NHRⁿ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよく（
 ここで、R^m、Rⁿ、及びR^oは、それぞれ独立して、未置換C₁-₆アルキルである）
 ；

[0058] Ar²は、置換又は未置換C₆-₁₀アリール、置換又は未置換5~1
 0員ヘテロアリール、又は置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルであり；それぞれ、
 ハロゲン、置換又は未置換C₁-₈アルキル、置換又は未置換C₂-₈アルケニル、置換
 又は未置換C₂-₈アルキニル、-CN、=O、-NO₂、-OR⁷、-OC(O)R⁷
 20
 、-CO₂R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NR⁸R⁹、-OC(O)NR⁸R⁹、-
 NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、-NR⁷CO₂R⁸
 、-SR⁷、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁹、-NR⁷S
 (O)₂R⁸、置換又は未置換C₆-₁₀アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロア
 リール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルからなる群より選択される0~4
 の置換基を有し；

好適な置換C₁-₈アルキル、C₂-₈アルケニル、C₂-₈アルキニルは、ハロゲン
 、-OH、-OR⁷、-CN、-NO₂、=O、-OC(O)R⁷、-CO₂R⁷、-C
 (O)R⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)R⁸、
 -NR⁷C(O)NR⁸R⁹、-NR⁷R⁸、-NR⁷CO₂R⁸、-SR⁷、-S(O)
 30
)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸、未置換
 又は置換フェニル、未置換又は置換C₅-₆ヘテロアリール、又は未置換又は置換C₃-
 6ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~5の置換基を有してよく；

好適な置換アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、-O
 R⁷、-CN、-NO₂、=O、-OC(O)R⁷、-CO₂R⁷、-C(O)R⁷、-
 C(O)NR⁷R⁸、-OC(O)NR⁷R⁸、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)
)NR⁸R⁹、-NR⁷R⁸、-NR⁷CO₂R⁸、-SR⁷、-S(O)R⁷、-S(O)
 (O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-NR⁷S(O)₂R⁸、未置換C₃-₆ヘテロ
 シクリル、未置換C₁-₈アルキル、及び未置換C₁-₈ハロアルキルからなる群より独
 40
 立して選択される1~5の置換基を有してよく；

ここでR⁷、R⁸、及びR⁹は、それぞれ独立して、水素、C₁-₈アルキル、C₂-
 8アルケニル、C₂-₈アルキニル、C₆-₁₀アリール、5~10員ヘテロアリール、
 及び3~10員複素環からなる群より選択されるか、又はR⁷、R⁸及びR⁹は、それら
 が付く原子と一緒に、置換又は未置換5、6又は7員環を形成し、そして

ここで、R⁷、R⁸及びR⁹の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、-OH、-OR^m、
 -OC(O)NHR^m、-OC(O)NR^mRⁿ、-SH、-SR^m、-S(O)R^m、
 -S(O)₂R^m、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHR^m、-S(O)₂NR^m
 Rⁿ、-NHS(O)₂R^m、-NR^mS(O)₂Rⁿ、-C(O)NH₂、-C(O)
)NHR^m、-C(O)N(R^m)₂、-C(O)R^m、-NHC(O)R^m、-NR^m
 50

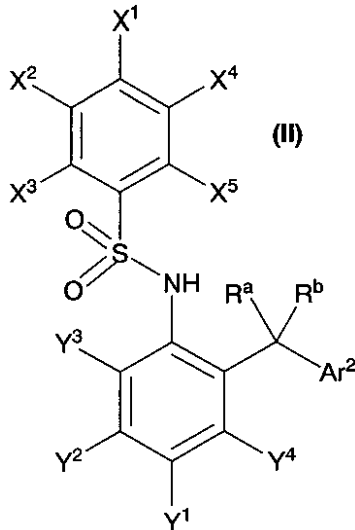
C(O)Rⁿ、-NHC(O)NH₂、-NR^mC(O)NH₂、-NR^mC(O)NHRⁿ、-NHC(O)NHR^m、-NR^oC(O)NR^mRⁿ、-NHC(O)N(R^m)₂、-CO₂H、-CO₂R^m、-NHCO₂R^m、-NR^mCO₂Rⁿ、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHRⁿ、-NR^mRⁿ、-NR^mS(O)NH₂、及び-NR^mS(O)₂NHRⁿ からなる群より選択される1~3の置換基で置換されてよい(ここで、R^m、Rⁿ、及びR^oは、それぞれ独立して、未置換C₁₋₆アルキルである)の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。

【0059】

[0059] 別の態様において、本発明は、式(II)：

【0060】

【化7】



【0061】

[式中、Ar²、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、R^a、及びR^bは、式(I)に定義される通りであり；そして

[0060] X¹、X²、X³、X⁴、X⁵は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換C₂₋₈アルケニル、置換又は未置換C₂₋₈アルキニル、-CN、-C(O)R³、-CO₂R³、-C(O)NR³R⁴、-OR³、-OC(O)R³、-OC(O)NR³R⁴、-NO₂、-NR⁵C(O)R³、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-NR⁵CO₂R³、-NR⁵S(O)₂R³、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-S(O)₂NR³R⁴、置換又は未置換C₆₋₁₀アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルからなる群より選択され；

ここで、R³、R⁴、及びR⁵と置換C₁₋₈アルキル、置換C₂₋₈アルケニル、置換C₂₋₈アルキニル、置換C₆₋₁₀アリール、置換5~10員ヘテロアリール、及び置換3~10員ヘテロシクリルは、式(I)について定義される通りである]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。

【0062】

[0061] 別の態様において、本発明は、式(III)：

【0063】

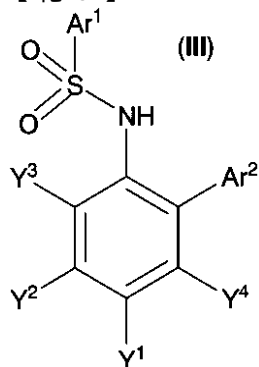
10

20

30

40

【化8】



10

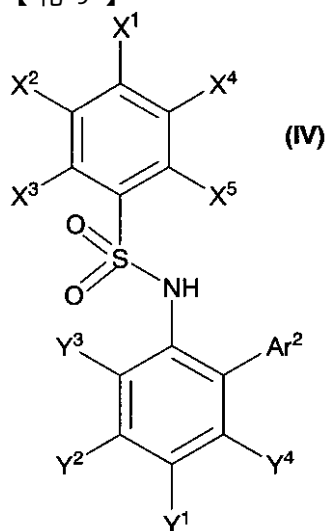
【0064】

[式中、Ar¹、Ar²、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、式(I)に定義される通りである]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。

[0062] 別の態様において、本発明は、式(IV)：

【0065】

【化9】



20

【0066】

[式中、Ar²、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、式(I)に定義される通りであり、X¹、X²、X³、及びX⁴は、式(II)に定義される通りである]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。

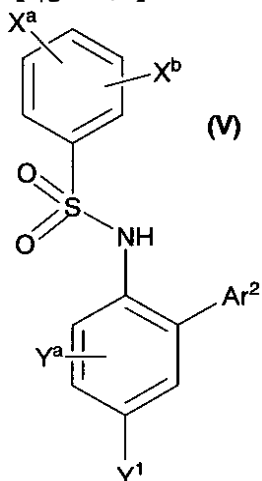
【0067】

[0063] 別の態様において、本発明は、式(V)：

【0068】

30

【化10】



10

【0069】

[式中、 X^a と X^b は、それぞれ独立して、式 (II) の X^1 について定義される通りであり； Y^1 と Y^a は、それぞれ独立して、式 (IV) の Y^1 について定義される通りであり；そして Ar^2 は、式 (I) について定義される通りである] の化合物と医薬的に許容される塩及び N - オキシドを提供する。

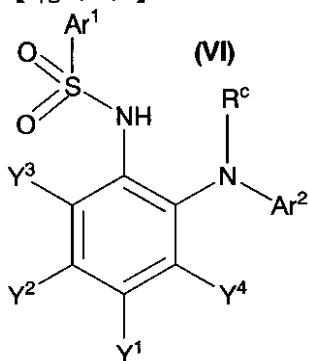
【0070】

20

[0064] 本発明は、式 (VI) :

【0071】

【化11】



30

【0072】

[式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式 (I) に定義される通りであり；そして

R^c は、水素、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-C(O)R^1$ 、 $-C(O)_2R^1$ 、又は $-S(O)_2R^1$ であり；ここで R^1 は、式 (I) について定義される通りである] の化合物とその医薬的に許容される塩及び N - オキシドを提供する。

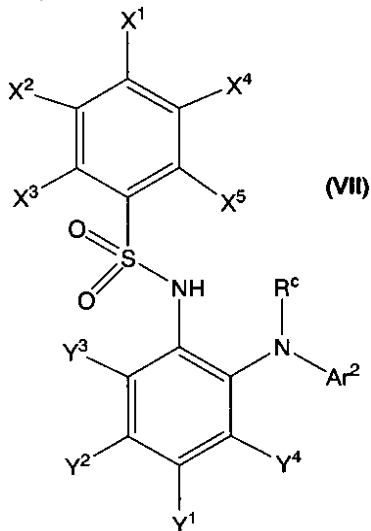
【0073】

40

[0065] 別の態様において、本発明は、式 (VII) :

【0074】

【化12】



10

【0075】

[式中、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式(I)に定義される通りであり； X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 は、式(II)に定義される通りであり；そして R^c は、式(VI)に定義される通りである]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキsidを提供する。

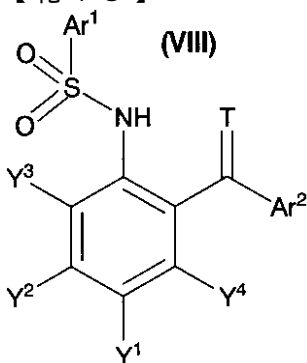
20

【0076】

[0066] 本発明は、式(VIII)：

【0077】

【化13】



30

【0078】

[式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式(I)に定義される通りであり；そして

Tは、 $=CR^dR^e$ 、 $=NOR^d$ 、及び $=NR^d$ からなる群より選択され；

R^d と R^e は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン(= CR^dR^e に対してのみ)、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-CN$ 、 $-OR^{41}$ (= CR^dR^e に対してのみ)、 $-C(O)R^{41}$ 、 $-C(O)_2R^{41}$ 、 $-C(O)NR^{41}R^{42}$ 、 $-SR^{41}$ (= CR^dR^e に対してのみ)、 $-NR^{41}R^{42}$ (= CR^dR^e に対してのみ)、 $-S(O)R^{41}$ (= CR^eR^e に対してのみ)、及び $-S(O)_2R^{42}$ (= CR^dR^e に対してのみ)からなる群より選択される；又はここで R^d と R^e は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換 C_{3-8} シクロアルキル、又は置換又は未置換3~10員複素環式環(= CR^dR^e に対してのみ)を形成し；

40

R^{41} と R^{42} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、5~10員ヘテロアリアル、3~10員複素環であるか、又は同じ窒素原子へ付く場合は、該窒素原子と組み合せて、5若しくは6員ヘテロシクリルを形成してよく；そして

置換 C_{1-8} アルキル、置換3~10員複素環式環、置換5~10員ヘテロアリアル、

50

及び、 R^{41} 及び R^{42} の脂肪族部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^mR^n$ 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^mC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS(O)_2NHR^n$ からなる群より選択される 1~3 の置換基で置換されてよい（ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである）] の化合物とその医薬的に許容される塩及び N - オキシドを提供する。

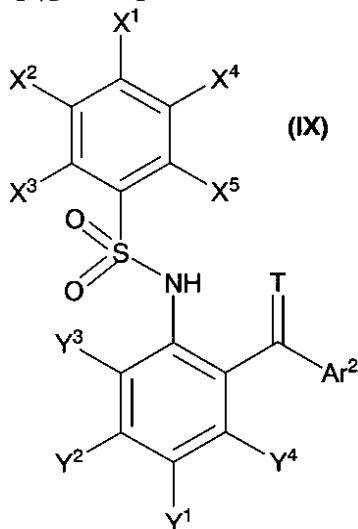
10

【0079】

【0067】 別の態様において、本発明は、式 (IX) :

【0080】

【化14】



20

【0081】

[式中、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式 (I) に定義される通りであり； T は、式 (VII) について定義される通りであり；そして X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式 (II) に定義される通りである] の化合物とその医薬的に許容される塩及び N - オキシドを提供する。

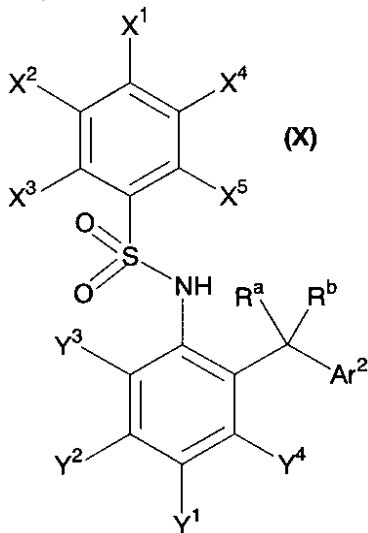
30

【0082】

【0068】 別の態様において、本発明は、式 (X) :

【0083】

【化15】



10

【0084】

[式中、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^a 、及び R^b は、式(I)に定義される通りであり； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式(II)に定義される通りであり、但し、 X^1 は、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5CO_2R^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ ではない]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。別の態様において、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 R^a 、及び R^b は、式(I)に定義される通りであり； X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式(II)に定義される通りであり、但し、 X^1 は、プチロラクタム、パレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、フタルイミド、及びピリドンではない。

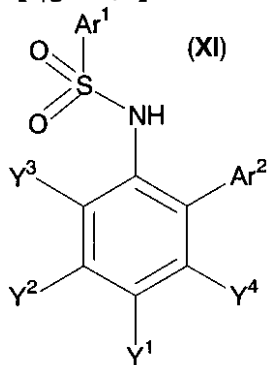
20

【0085】

[0069] 別の態様において、本発明は、式(XI)：

【0086】

【化16】



30

【0087】

[式中、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式(I)について定義される通りであり；そして X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式(II)に定義される通りであり、但し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 の少なくとも1つは水素以外であり、そして Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の3つが水素であるとき、他のものは $-OR^6$ でない]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。

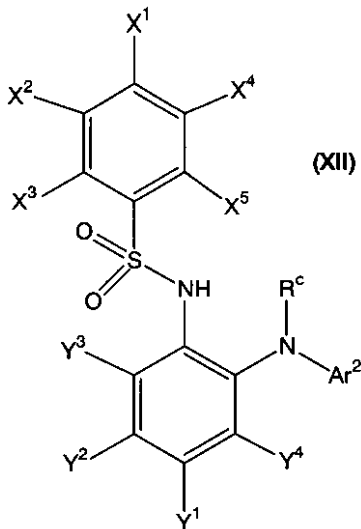
40

【0088】

[0070] 別の態様において、本発明は、式(XII)：

【0089】

【化17】



10

【0090】

[式中、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式(I)に定義される通りであり； R^c は、式(VI)に定義される通りであり；そして、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 は、式(II)に定義される通りであり、但し、 X^1 は、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^5C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5CO_2R^3$ 、 $NR^5S(O)_2R^3$ ではない]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。別の態様において、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式(I)に定義される通りであり； R^c は、式(VI)に定義される通りであり；そして、 X^1 、 X^2 、 X^3 、及び X^4 は、式(II)に定義される通りであり、但し、 X^1 は、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、フタルイミド、及びピリドンではない。

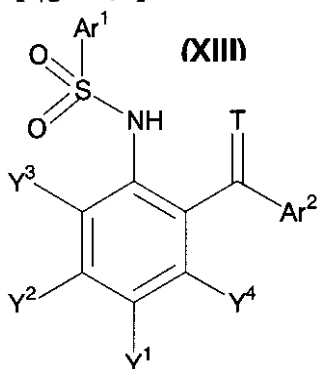
20

【0091】

[0071] 別の態様において、本発明は、式(XIII)：

【0092】

【化18】



30

【0093】

[0072] [式中、 Ar^2 、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、式(I)について定義される通りであり； T は、 $=NR^d$ であり；そして、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式(II)に定義される通りであり、但し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 の少なくとも1つは水素以外であり、そして Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及び Y^4 の3つが水素であるとき、他のものは $-OR^6$ でない]の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキシドを提供する。

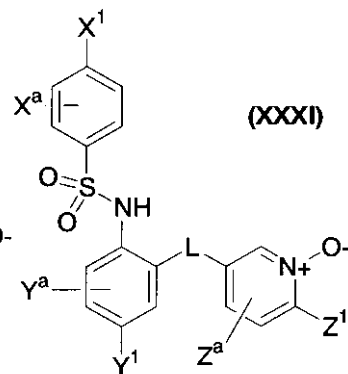
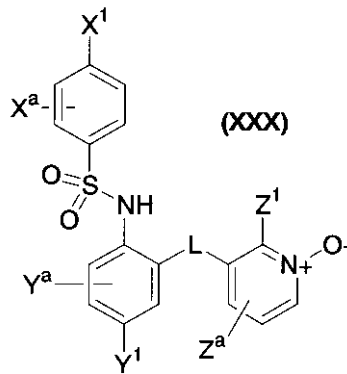
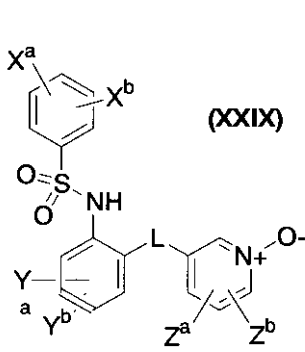
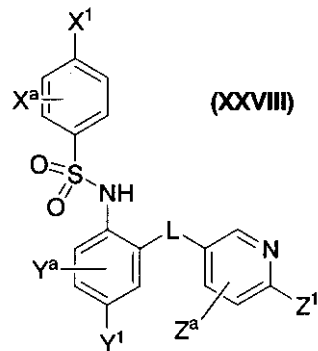
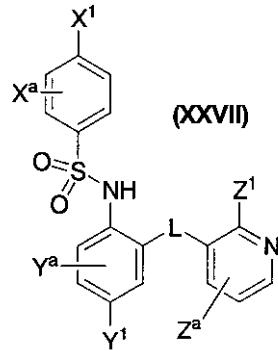
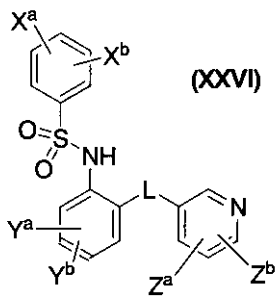
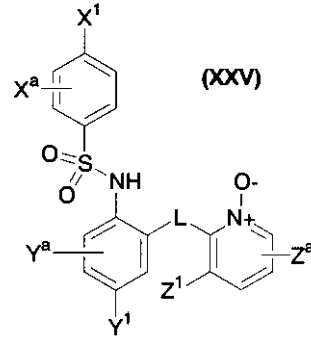
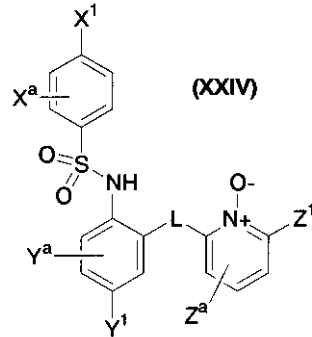
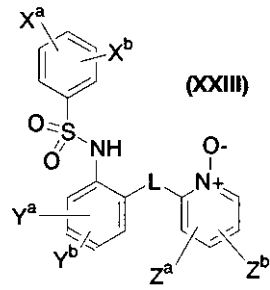
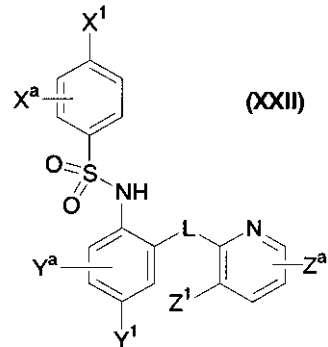
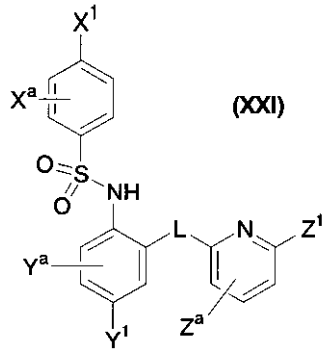
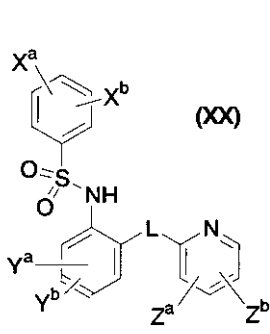
40

【0094】

[0073] 他の態様において、本発明は、式(XX~CXXXXVI)：

【0095】

【化 1 9】



【 0 0 9 6 】

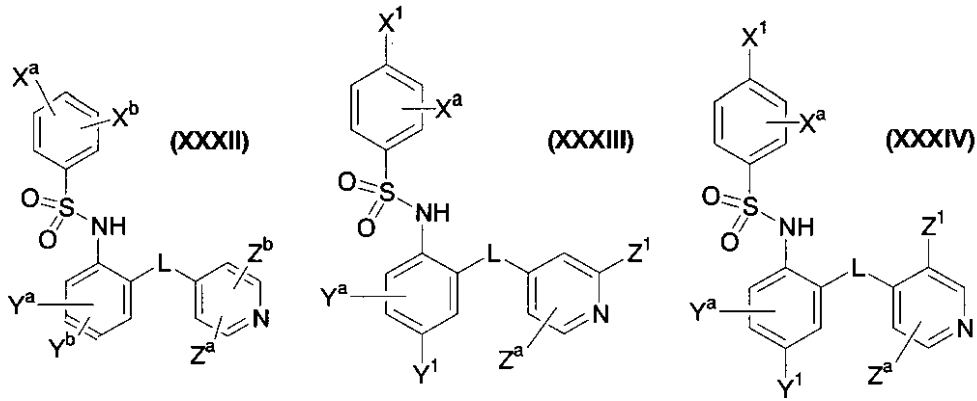
10

20

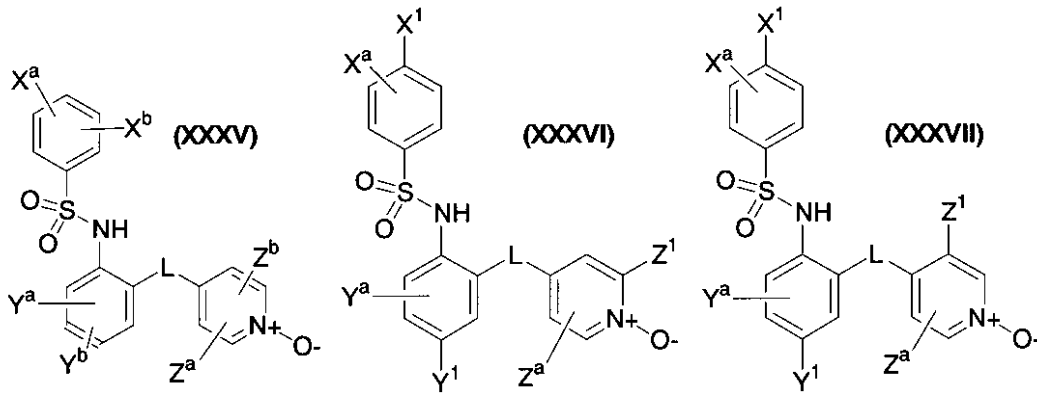
30

40

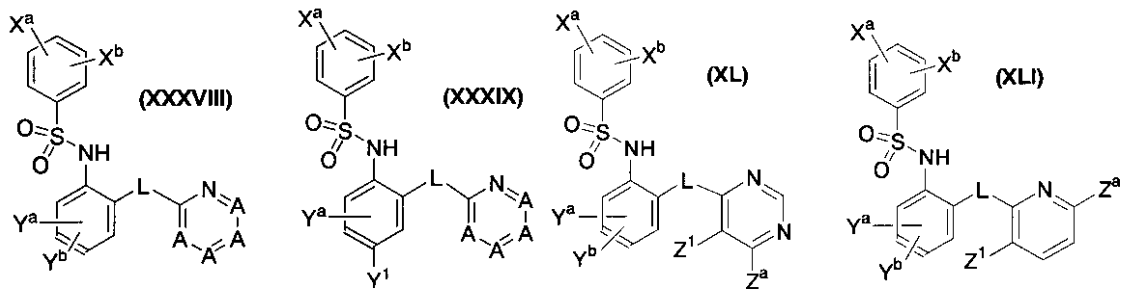
【化 2 0】



10



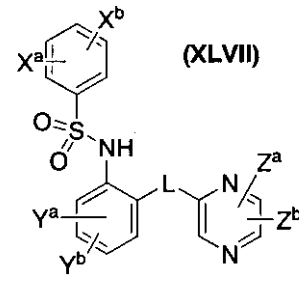
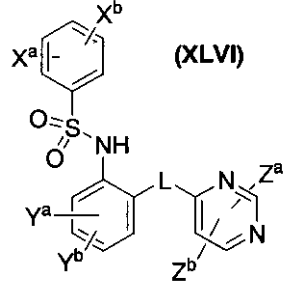
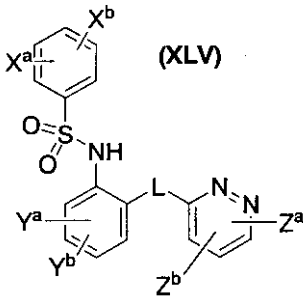
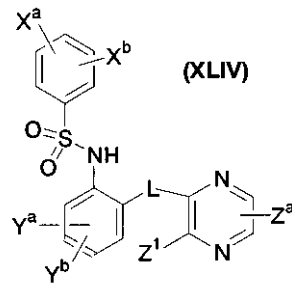
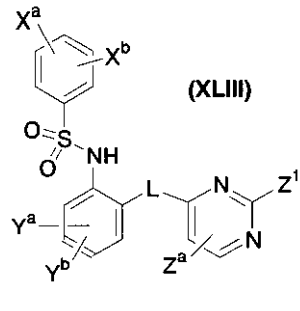
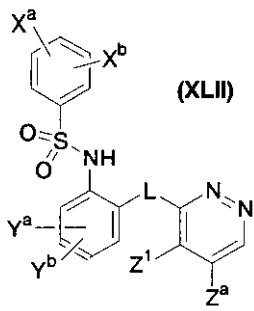
20



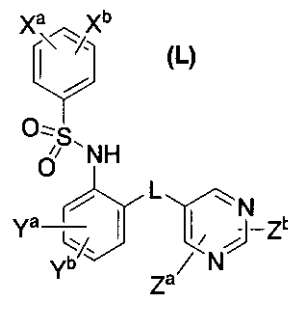
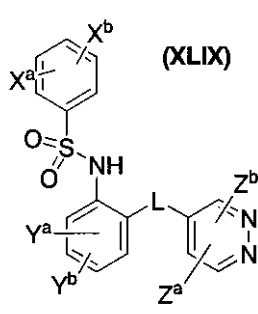
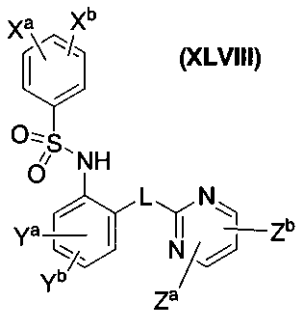
30

【 0 0 9 7 】

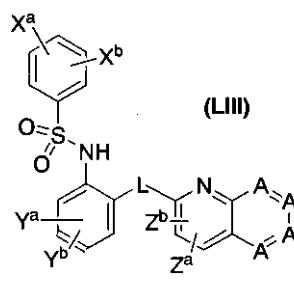
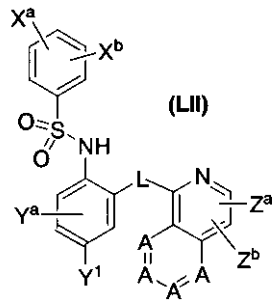
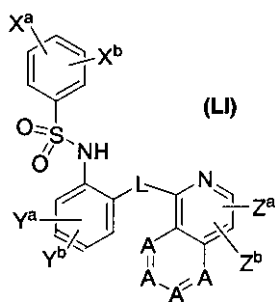
【化 2 1】



10



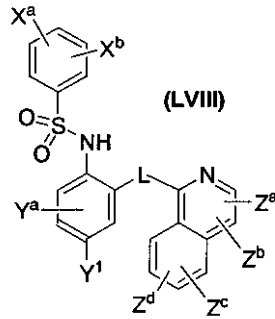
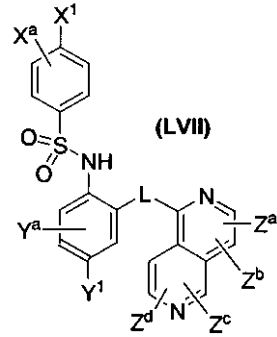
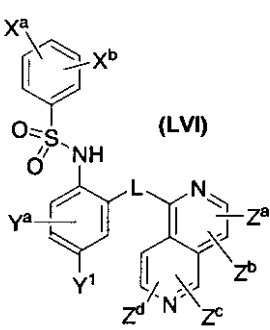
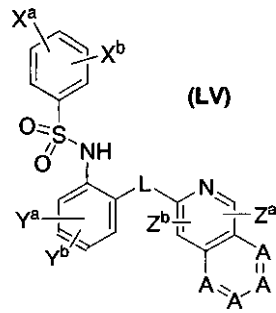
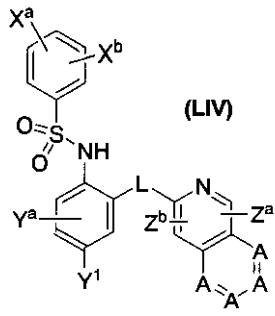
20



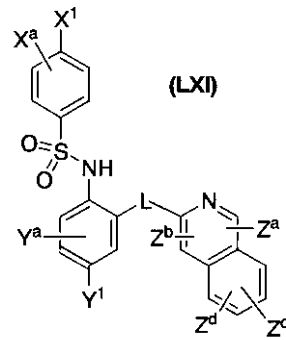
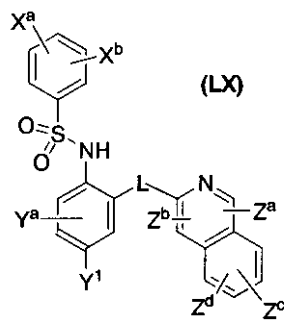
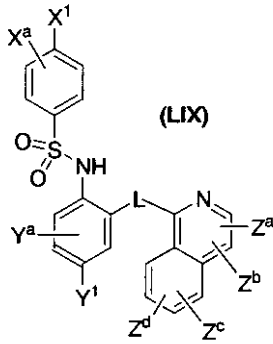
30

【 0 0 9 8 】

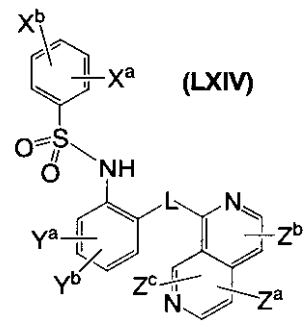
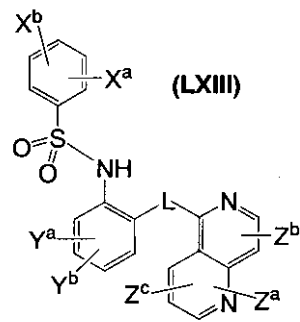
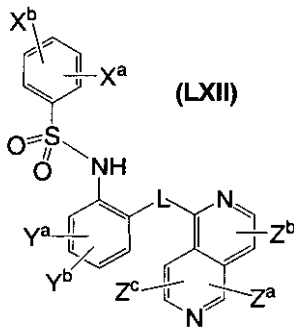
【化 2 2】



10



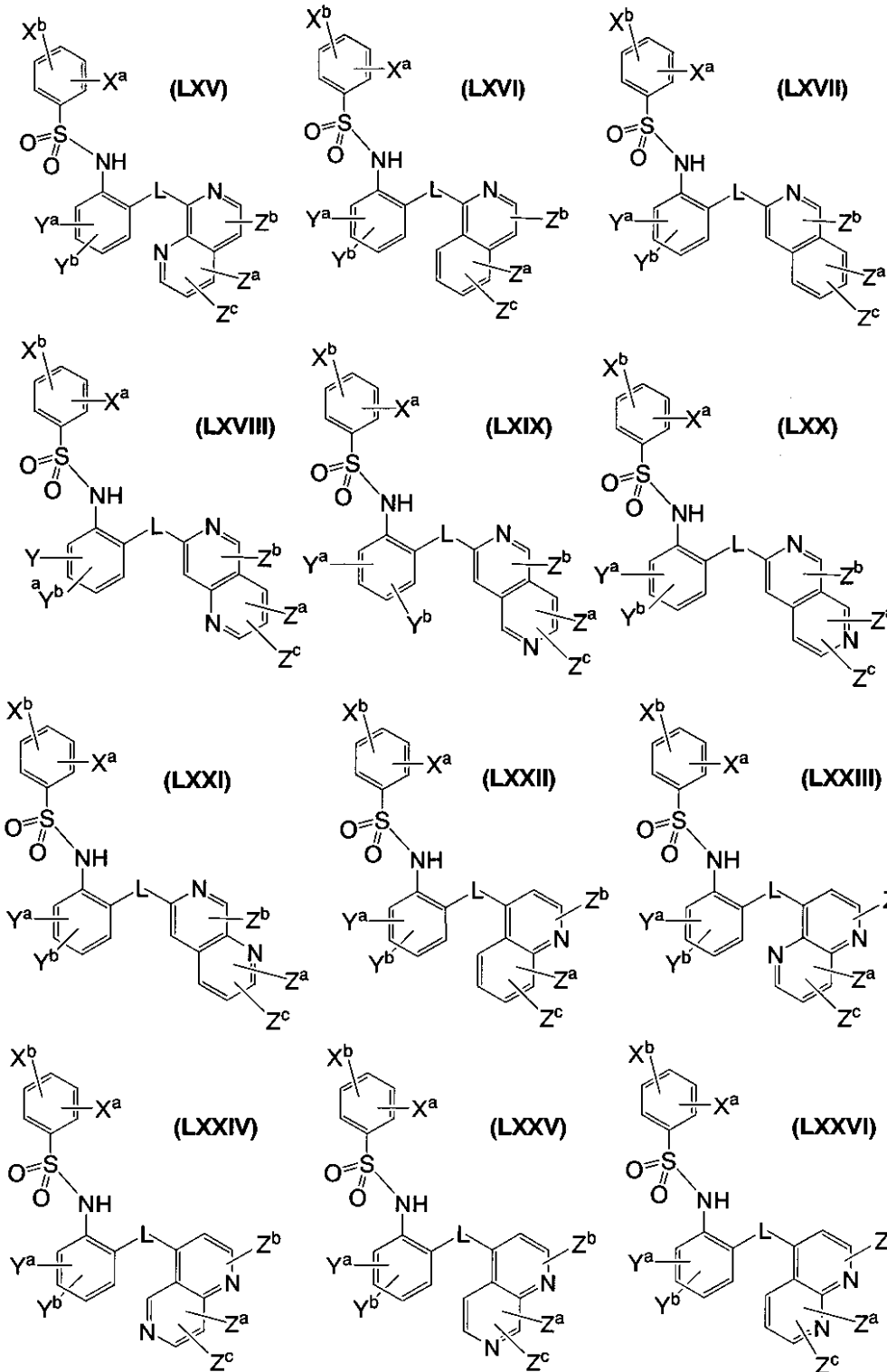
20



30

【 0 0 9 9 】

【化 2 3】



10

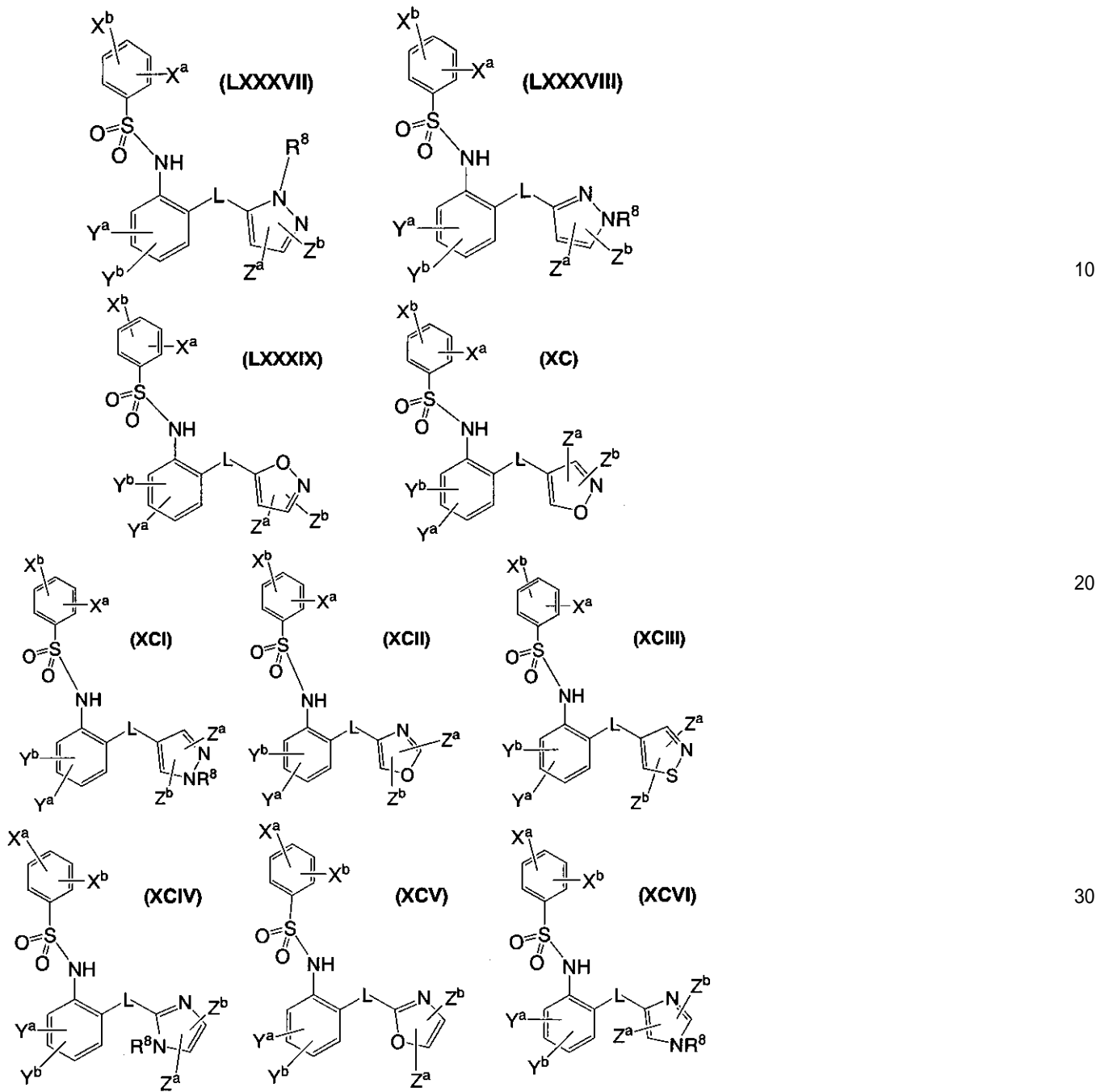
20

30

40

【 0 1 0 0 】

【化 2 5】



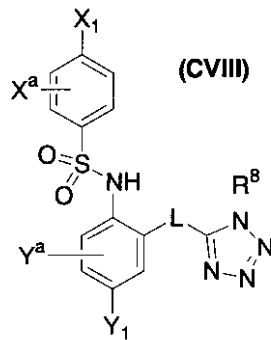
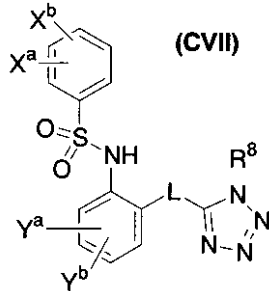
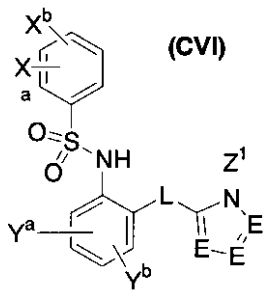
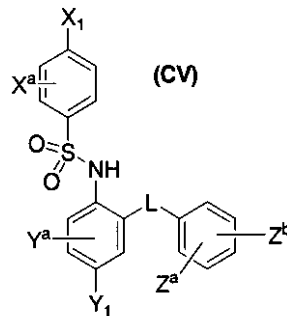
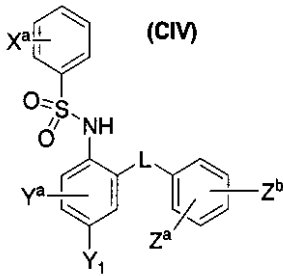
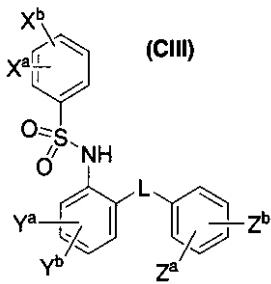
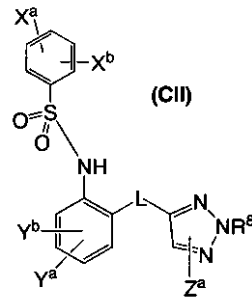
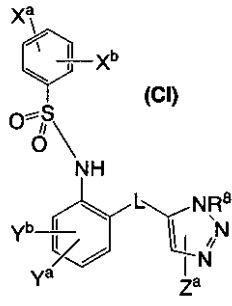
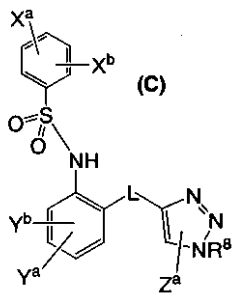
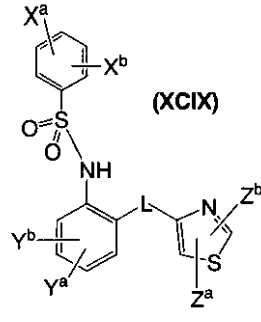
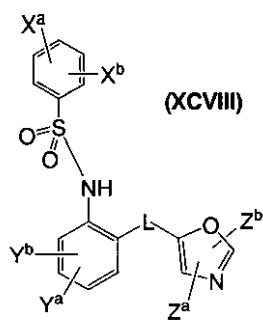
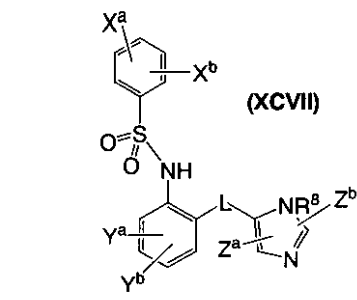
10

20

30

【 0 1 0 2】

【化 2 6】



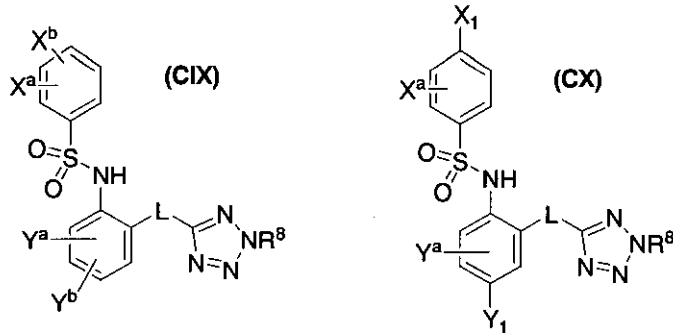
【 0 1 0 3 】

10

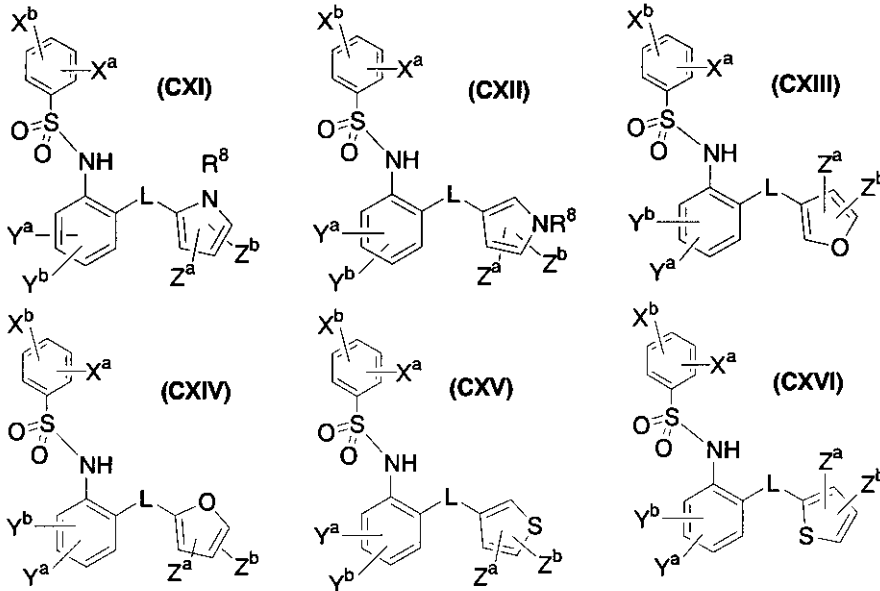
20

30

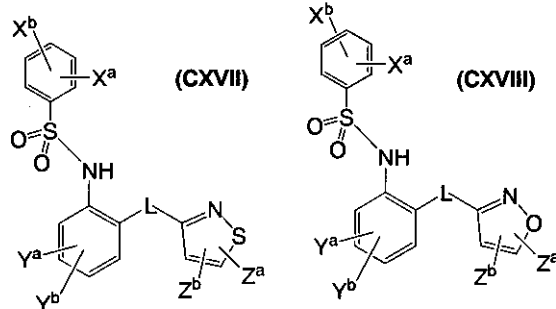
【化 27】



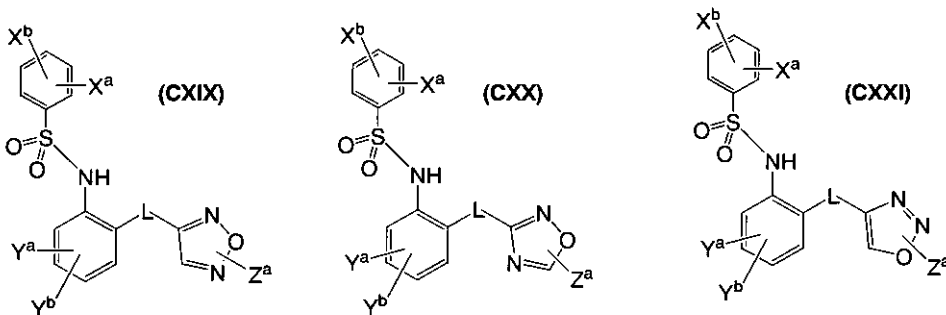
10



20



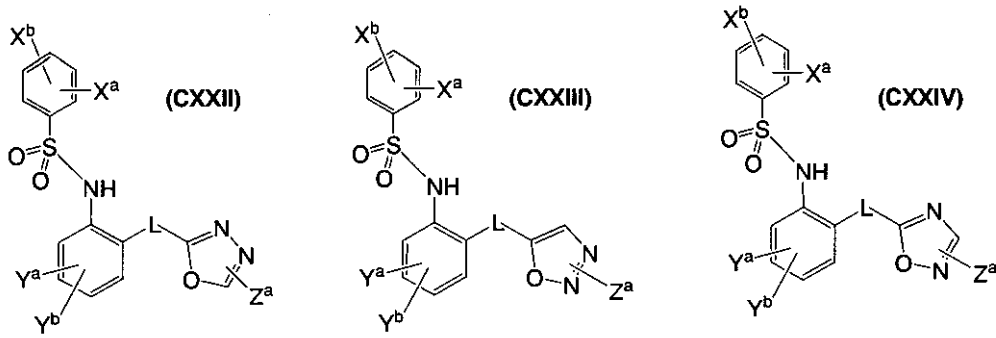
30



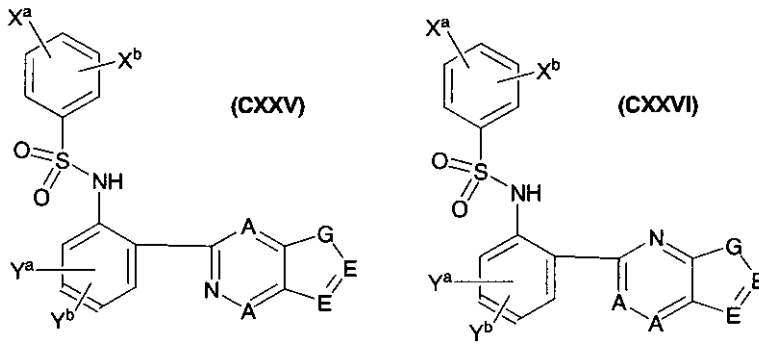
40

【0104】

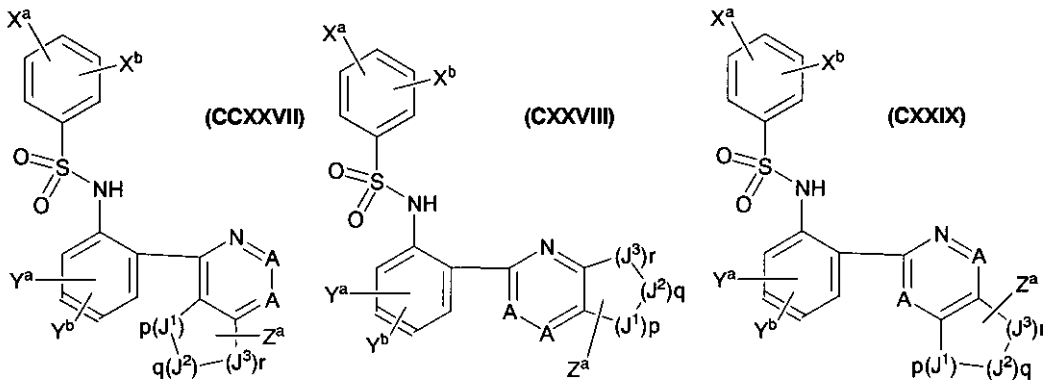
【化 28】



10



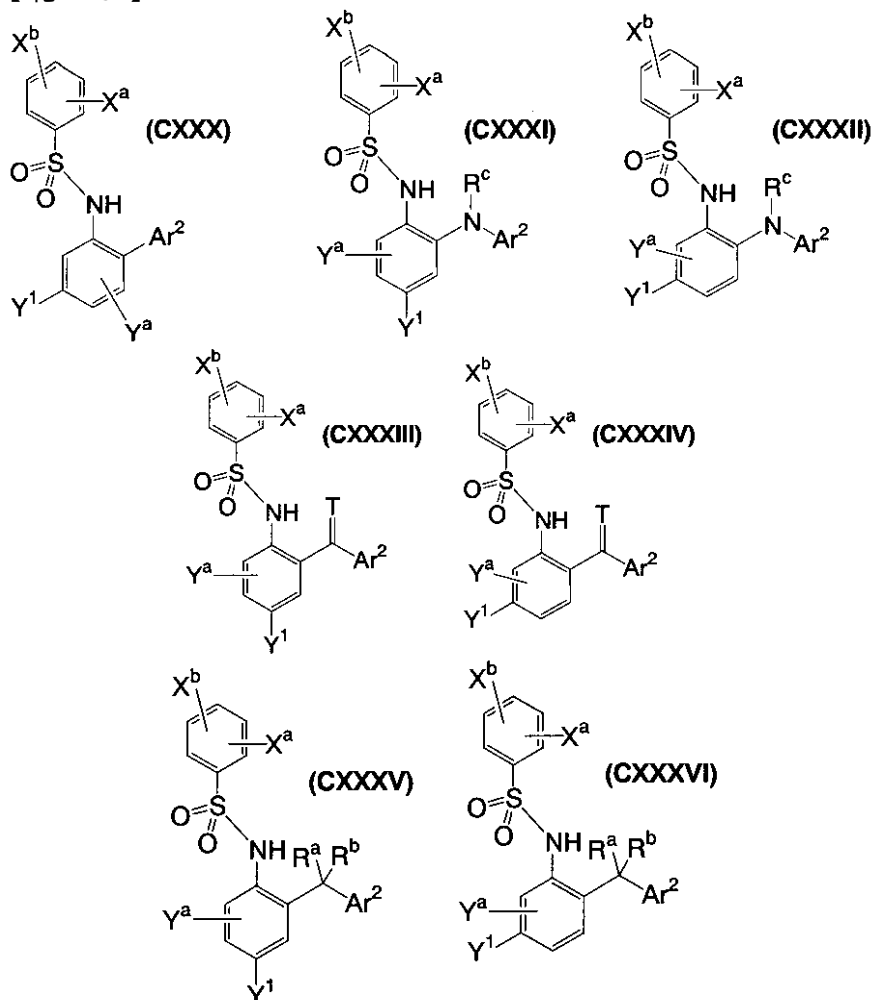
20



30

【 0 1 0 5 】

【化 29】



10

20

【0106】

の化合物とその医薬的に許容される塩及びN-オキsidを提供する。

30

【0074】 以下の記載及び態様は、適用可能である式(I~CXXXVI)(即ち、適用可能な置換基のある式)だけに関連する。以下の態様において、1つの置換基が特定される場合、残りの置換基は、他に特定しなければ、その最初の出現の間に定義されるままである。例えば、 X^1 が定義されるならば、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、式(I)に定義されるままである。

【0107】

【0075】 式(X~CXXXVI)のそれぞれにおいて、Lは、 $-NR^c-$ 、 CR^aR^b 、 $C=T$ 、及び結合からなる群より選択され；

R^c は、式(VI)に定義される通りであり；

R^a と R^b は、式(I)に定義される通りであり；

40

Tは、式(VIII)に定義される通りであり；

X^1 、 X^a 、及び X^b は、それぞれ独立して、式(II)の X^1 について定義される通りであり；

Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、式(I)の Y^1 について定義される通りであり；そして

Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_{2-8} アルキニル、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}$ 、 $C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C$

50

$O_2 R^{11}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 NR^{11}$ 、 R^{12} 、 $-NR^{10} S(O)_2 R^{11}$ 、置換又は未置換 C_{6-10} アリール、置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 3 ~ 10 員ヘテロシクリルからなる群より選択され；

ここで、好適な置換 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2 R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10} R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10} R^{11}$ 、 $-NR^{10} C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10} C(O)NR^{11} R^{12}$ 、 $-NR^{10} R^{11}$ 、 $-NR^{10} CO_2 R^{11}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 NR^{10} R^{11}$ 、 $-NR^{10} S(O)_2 R^{11}$ 、未置換又は置換フェニル、未置換又は置換 C_{5-6} ヘテロアリール、及び未置換又は置換 C_{3-6} ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を有してよく；

ここで、好適な置換アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル置換基は、ハロゲン、 $-OR^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2 R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10} R^{11}$ 、 $-OC(O)NR^{10} R^{11}$ 、 $-NR^{10} C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{10} C(O)NR^{11} R^{12}$ 、 $-NR^{10} R^{11}$ 、 $-NR^{10} CO_2 R^{11}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 NR^{10} R^{11}$ 、 $-NR^{10} S(O)_2 R^{11}$ 、未置換 4 ~ 7 員環ヘテロシクリル、未置換 C_{1-8} アルキル、及び未置換 C_{1-8} ハロアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を有してよく（但し、L が $C = T$ であるとき、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c が複素環である場合、この複素環上の好適な置換基には、好ましくは、別の複素環が含まれない）；

R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、それぞれ、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリール、又はヘテロアリールであるか；又は R^{10} と R^{11} 、又は R^{11} と R^{12} 、又は R^{10} と R^{12} は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換の 5、6 又は 7 員環を形成し；そして

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^m R^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2 R^m$ 、 $-S(O)_2 NH_2$ 、 $-S(O)_2 NHR^m$ 、 $-S(O)_2 NR^m R^n$ 、 $-NHS(O)_2 R^m$ 、 $-NR^m S(O)_2 R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHR^m$ 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^m C(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^m C(O)NH_2$ 、 $-NR^m C(O)NHR^n$ 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^m C(O)NR^m R^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)_2$ 、 $-CO_2 H$ 、 $-CO_2 R^m$ 、 $-NHCO_2 R^m$ 、 $-NR^m CO_2 R^n$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^m R^n$ 、 $-NR^m S(O)NH_2$ 、及び $-NR^m S(O)_2 NHR^n$ （ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである）からなる群より選択される 1 ~ 3 の置換基で随意にさらに置換される。

【0108】

[0076] J^1 、 J^2 、及び J^3 は、それぞれ独立して、 $CR^{25} R^{26}$ 、 O 、 $S(O)_1$ 、及び NR^{24} からなる群より選択され（ここで、 l は、0、1 又は 2 であり、但し、 $p + q + r$ は、3、4、又は 5 である）；そして但し、生じる環系は、ヒドラジン官能基、過氧化物官能基、ヒドロキシルアミン由来官能基も含有せず、そしてここで、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、略語を記載する節の [0029] の式 (AA) について定義される通りである。1 つの好ましい態様において、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、独立して、水素又は未置換 C_{1-6} アルキルである。

【0109】

[0077] それぞれの A は、独立して、 CZ^1 、 N 、又は $N^+ - O^-$ であり、ここで Z^1 は、式 (III) について定義されるような Ar^2 置換基であり、ハロゲン、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 C_{2-8} アルケニル、置換又は未置換 C_2

10

20

30

40

50

-₈ アルキニル、-CN、=O、-NO₂、-OR⁷、-OC(O)R⁷、-CO₂R⁷、-C(O)R⁷、-C(O)NR⁸R⁹、-OC(O)NR⁸R⁹、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷C(O)NR⁸R⁹、-NR⁸R⁹、-NR⁷CO₂R⁸、-SR⁷、-S(O)R⁷、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁹、-NR⁷S(O)₂R⁸、置換又は未置換C₆₋₁₀アリール、置換又は未置換5~10員ヘテロアリール、及び置換又は未置換3~10員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択され；

ここで、R⁷、R⁸、R⁹、置換C₁₋₈アルキル、置換C₂₋₈アルケニル、置換C₂₋₈アルキニル、置換C₆₋₁₀アリール、置換5~10員ヘテロアリール、及び置換3~10員ヘテロシクリルは、式(III)について定義される通りである。

【0110】

10

[0078] それぞれのEは、独立して、CZ¹又はNであり、ここでZ¹は、[0072]に定義される通りである。

[0079] それぞれのGは、独立して、O、S、又はNZ¹であり、ここでZ¹は、[0072]に定義される通りである。

【0111】

[0080] それぞれのU₁は、独立して、CH₂、O、NR⁸からなる群より選択され、ここでR⁸は、式(I)に定義される通りである。

[0081] 以下の式(I~XIIIとXX~CX XX VI)の好ましい態様は、[0082~00355]に適用可能である：

LがCR^aR^b又はNR^cである1つの態様において、置換基Ar²、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、R^a、及びR^bは、式(I)に定義される通りであり；X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁵は、式(II)に定義される通りであり、但し、X¹は、-NR⁵C(O)R³、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵CO₂R³、-NR⁵S(O)₂R³ではない。

20

【0112】

LがCR^aR^b又はNR^cである別の態様において、Ar²、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、R^a、及びR^bは、式(I)に定義される通りであり；X¹、X²、X³、X⁴、及びX⁵は、式(II)に定義される通りであり、但し、X¹は、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、フタルイミド、及びピリドンではない。

【0113】

30

Lが結合又はC=NR^dである別の態様において、Ar²、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、式(I)について定義される通りであり；そしてX¹、X²、X³、X⁴、及びX⁵は、式(II)に定義される通りであり、但し、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴の少なくとも1つは、水素以外である。

【0114】

Lが結合又はC=NR^dである別の態様において、Ar²、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は、式(I)について定義される通りであり；そしてX¹、X²、X³、X⁴、及びX⁵は、式(II)に定義される通りであり、但し、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴の3つが水素であるとき、他のものは-OR⁶でない。

【0115】

40

[0082] LがC=Tである式(XX~CX XI X、CX XX III、及びCX XX IV)において、R⁸は、式(I)に定義される通りである。1つの好ましい態様において、R⁸は、水素又は未置換C₁₋₆アルキルである。

【0116】

[0083] LがCR^aR^bである式(I、II、X、XX~CX XI X、CX XX V、及びCX XX VI)のいずれかの1つの態様において、R^aは、水素、ハロゲン、-OR¹(ここで、R¹は、式(I)に定義される通りであり、好ましくは、水素又はC₁₋₄アルキルである)、置換又は未置換C₁₋₄アルキル、又は置換又は未置換C₁₋₄アルケニルである。

【0117】

50

【0084】 Lが CR^aR^b である式(I、II、X、 $XX \sim CXXIX$ 、 $CXXXV$ 、及び $CXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 R^b は、水素、ハロゲン、又は $-OR^1$ (ここで、 R^1 は、式(I)に定義される通りであり、好ましくは、水素又は C_{1-4} アルキルである)である。

【0118】

【0085】 Lが CR^aR^b である式(I、II、X、 $XX \sim CXXIX$ 、 $CXXXV$ 、及び $CXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 R^a 及び R^b の一方は、水素以外である。

【0119】

【0086】 Lが CR^aR^b である式(I、II、X、 $XX \sim CXXIX$ 、 $CXXXV$ 、及び $CXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 R^a と R^b は、ともにハロゲンであり、そしてより好ましくは、ともにフッ素である。 10

【0120】

【0087】 Lが CR^aR^b である式(I、II、X、 $XX \sim CXXIX$ 、 $CXXXV$ 、及び $CXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 R^a は水素であり、 R^b は $-OR^1$ (ここで R^1 は、式(I)に定義される通りであり、好ましくは、水素又は C_{1-4} アルキルである)である。

【0121】

【0088】 Lが CR^aR^b である式(I、II、X、 $XX \sim CXXIX$ 、 $CXXXV$ 、及び $CXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 R^a と R^b は、ともに $-OR^1$ (ここで R^1 は、式(I)に定義される通りである)であり、そしてここで両方の R^1 基は、それらが付く原子と一緒に組み合せて、5~7員の複素環式アセタール環系を形成する。 20

【0122】

【0089】 Lが CR^aR^b である式(I、II、X、 $XX \sim CXXIX$ 、 $CXXXV$ 、及び $CXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 R^a は、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルケニルであり、 R^b は、 $-OR^1$ (ここで R^1 は、式(I)に定義される通りであり、好ましくは、水素又は C_{1-4} アルキルである)である。

【0123】

【0090】 Lが NR^c である式(VI、VII、 XII 、 $XX \sim CXXIX$ 及び $CXXXI$ 、及び $CXXXII$)のいずれかの1つの好ましい態様において、 R^c は、水素、 $-S(O)_2R^1$ 、又は $-C(O)R^1$ である。 30

【0124】

【0091】 Lが NR^c である式($XXXII$)又は式($XXXIII$)の1つの好ましい態様において、 R^c は、水素又は $-CO_2R^1$ であり、 Y^a は水素であり、 Y^1 は塩素であり、 Z^a と Z^1 は水素であり、 X^a は水素であり、そして X^1 は、置換又は未置換 C_{1-8} アルキルである。

【0125】

【0092】 Lが NR^c である式($XXXII$)又は式($XXXIII$)の1つの好ましい態様において、 R^c は、水素又は $-CO_2R^1$ であり、 Y^a は水素であり、 Y^1 又は Y^b は、ハロゲン、好ましくは塩素であり、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^1 は、水素であり、 X^a と X^b は水素であり、そして X^1 は、置換又は未置換 C_{1-8} アルキルである。 40

【0126】

【0093】 別の好ましい態様において、Lが NR^c である式(VI、VII、 XI 、 $XX \sim CXXIX$ 及び $CXXXI$ 、及び $CXXXII$)のそれぞれにおいて、 R^c は、水素又は $-C(O)Me$ である。

【0127】

【0094】 式(I、III、VI、VII、 XI 、及び $XIII$)の1つの態様において、 Ar^1 は、置換又は未置換 C_{6-10} アリールである。好ましくは、 Ar^1 は、置換又は未置換フェニルである。

【0128】

【0095】 式(I、III、VI、VII、XI、及びXII)の1つの態様において、 Ar^1 は、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、又はチエニルより選択される置換又は未置換5～10員ヘテロアリアルである。

10

【0129】

【0096】 式(I、III、VI、VII、XI、及びXII)の1つの態様において、 Ar^1 は、置換又は未置換5～10員ヘテロアリアルであり、0～2のイオウ原子、0～2の酸素原子、及び0～5の窒素原子を含む。

【0130】

【0097】 式(I、III、VI、VII、XI、及びXII)の1つの態様において、 Ar^1 上の置換基としての複素環基には、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S,S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、又はテトラヒドロチオフエンが含まれる場合がある。

20

【0131】

【0098】 式(I、III、VI、VII、XI、及びXII)の1つの態様において、 Ar^1 上の置換基としての6員ヘテロアリアル系には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、及びトリアジニルが含まれる。

【0132】

【0099】 式(I、III、VI、VII、XI、及びXII)の1つの態様において、 Ar^1 上の置換基としての5環ヘテロアリアル系には、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルが含まれる。

30

【0133】

【00100】 式(I、III、VI、VII、XI、及びXII)の1つの態様において、 Ar^1 は、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、又は置換又は未置換フェニルであり、それぞれ、式(I)に定義される1～5の置換基を随意に有する。

【0134】

【00101】 式(I、III、VI、VII、XI、及びXII)の1つの態様において、 Ar^1 は、置換又は未置換フェニルであり、式(II)に定義される1～5の置換基(X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5)を有する。

40

【0135】

【00102】 式(I、III、VI、及びVII)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり、 Ar^2 は、置換又は未置換5～10員の単環系又は二環系ヘテロアリアル、フェニル、又はナフタレニルであり、それぞれ0～4の置換基がある。

【0136】

【00103】 式(I、III、VI、及びVII)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり、 Ar^2 は、置換又は未置換フェニル、又は置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアルである。

50

【0137】

[00104] 式(III)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり、 Ar^2 は、置換又は未置換の縮合5,6環及び6,6環のヘテロアリールである。

【0138】

[00105] 式(III及びXI)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり、 Ar^2 は、5~10員の単環系又は二環系ヘテロアリール環系であり、ここで1つの環ヘテロ原子は、ビアリール結合に対して(オルト)に位置する。

【0139】

[00106] 式(III及びXI)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり、 Ar^2 は、1以上の環窒素原子を含有する5~10員の単環系又は二環系ヘテロアリール環系であり、そしてここで1以上の環窒素原子は、ビアリール結合に対して(オルト)に位置する。

10

【0140】

[00107] 式(I)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり； Ar^2 は、置換又は未置換フェニル、又は置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリールであり；そして R^a と R^b は、ともにハロゲンであり、そしてより好ましくは、ともにフッ素である。

【0141】

[00108] 式(I)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり； Ar^2 は、置換又は未置換フェニル、又は置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリールであり； R^a は、水素、ハロゲン、 $-OR^1$ (ここで R^1 は、式(I)に定義される通りであり、好ましくは、水素又は C_{1-4} アルキルである)、置換又は未置換 C_{1-4} アルキル、又は置換又は未置換 C_{1-4} アルケニルであり；そして、 R^b は、水素、ハロゲン、又は $-OR^1$ (ここで R^1 は、式(I)に定義される通りであり、好ましくは、水素又は C_{1-4} アルキルである)である。

20

【0142】

[00109] 式(VI)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり、 Ar^2 は、置換又は未置換フェニル、又は置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで R^c は、水素又は $-CO_2R^1$ である。

30

【0143】

[00110] 式(VI)の1つの態様において、 Ar^1 は置換又は未置換フェニルであり、 Ar^2 は、置換又は未置換フェニル、又は置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで R^c は、水素又は $-CO_2Me$ である。

【0144】

[00111] 式(I~XIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、置換又は未置換フェニルであり、式(I)に定義される0~5の置換基を有する。

[00112] 式(VIII、IX、及びXIII)の1つの好ましい態様において、 Ar^2 は、置換又は未置換フェニルである。

40

【0145】

[00113] 式(I~XIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、置換又は未置換ナフタリルであり、式(I)に定義される0~5の置換基を有する。

[00114] 式(I~XIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、置換又は未置換5~10員ヘテロアリールであり、式(I)に定義される0~5の置換基を有する。

【0146】

[00115] 式(III、IV、V、及びXI)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、0~4の置換基がある、置換又は未置換5~10員の単環系又は二環系ヘテロアリールである。

【0147】

50

【00116】 Lが結合である式(I I I ~ V、X I、X X ~ C X X I X、及びC X X X)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、5~10員の単環系又は二環系ヘテロアリアル環系であり、ここで1つの環ヘテロ原子は、ピアリアル結合に対して(オルト)に位置する。

【0148】

【00117】 Lが結合である式(I I I ~ V、X I、X X ~ C X X I X、及びC X X X)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、1以上の環窒素原子を含有する5~10員の単環系又は二環系ヘテロアリアル環系であり、そしてここで1以上の環窒素原子は、ピアリアル結合に対して(オルト)に位置する。

【0149】

【00118】 式(I ~ X I I I)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、及びチエニルからなる群より選択される、置換又は未置換5~10員ヘテロアリアルである。

【0150】

【00119】 式(I ~ X I I I)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、1~2の窒素原子と、ハロゲン、未置換又は置換C₁₋₆アルキル、未置換又は置換C₁₋₆アルケニル、未置換又は置換C₁₋₆アルキニル、=O、-CN、-NO₂-OR¹⁰、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹¹R¹²、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-OC(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰CO₂R¹¹、未置換又は置換5若しくは6員ヘテロアリアル、及び未置換又は置換3~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される0~2の置換基がある、置換又は未置換6員ヘテロアリアルである。この態様において、Ar²は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれのN-オキシドの化学的に許容されるどの位置異性体であってもよい。

【0151】

【00120】 式(I ~ X I I I)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、1~2の窒素原子と、ハロゲン、置換C₁₋₆アルキル(但し、C₁₋₆ハロアルキルではない)、未置換又は置換C₁₋₆アルケニル、未置換又は置換C₁₋₆アルキニル、=O、-CN、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹¹R¹²、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰(但し、-CO₂Hではない)、-OC(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰CO₂R¹¹、未置換又は置換5若しくは6員ヘテロアリアル、及び未置換又は置換3~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される0~2の置換基がある、置換又は未置換6員ヘテロアリアルである。好ましい置換基には、塩素、=O、-CN、-SCH₃、-SO₂CH₃が含まれる。この態様において、Ar²は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれのN-オキシドの化学的に許容されるどの位置異性体であってもよい。

【0152】

【00121】 式(I ~ X I I I)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、1

10

20

30

40

50

~ 2 の窒素原子と、ハロゲン、未置換又は置換 C_{1-6} アルキル、未置換又は置換 C_{1-6} アルケニル、未置換又は置換 C_{1-6} アルキニル、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、5 若しくは 6 員ヘテロアリアル、及び 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1 又は 2 の置換基が随意にある、置換又は未置換 6 員ヘテロアリアルである。この態様において、 Ar^2 は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれの N - オキシドの化学的に許容されるどの位置異性体であってもよい。

10

【0153】

[00122] 式 (I ~ XII) のいずれかの 1 つの態様において、 Ar^2 は、1 ~ 2 の窒素原子と、未置換 C_{1-6} アルキル、 $=O$ 、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-COOH$ 、 $-NO_2$ 、又は $-OR^{10}$ からなる群より独立して選択される 0 ~ 2 の置換基がある、置換又は未置換 6 員ヘテロアリアルである。この態様において、 Ar^2 は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれの N - オキシドの化学的に許容されるどの位置異性体であってもよい。

【0154】

[00123] 式 (I ~ XII) のいずれかの 1 つの態様において、 Ar^2 は、1 ~ 2 の窒素原子と、 CH_3 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ からなる群より独立して選択される 0 ~ 2 の置換基がある、置換又は未置換 6 員ヘテロアリアルである。この態様において、 Ar^2 は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれの N - オキシドの化学的に許容されるどの位置異性体であってもよい。

20

【0155】

[00124] 式 (I ~ XII) の 1 つの態様において、 Ar^2 は、イソキノリニル、キノリジニル、ピロリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、イソキノリニル、キノリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、ピリジノピリジニル、ピリジノピリミジニル、ピリジノピリジジニル、ピリジノピラジニル、ピラゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、ピロロピラジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピリミジニル、ナフチリジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾピロリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、プテリジニル、アザインドリル、ベンゾピロリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、等が含まれる群より選択される、置換又は未置換の縮合 5, 6 環及び 6, 6 環ヘテロアリアルである。

30

【0156】

[00125] 式 (I ~ XII) のそれぞれの 1 つの態様において、 Ar^2 は、1 ~ 4 の窒素原子と、ハロゲン、未置換又は置換 C_{1-6} アルキル、未置換又は置換 C_{2-6} アルケニル、未置換又は置換 C_{2-6} アルキニル、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、未置換又は置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリアル、及び未置換又は置換 3 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 0 ~ 4 の置換基がある、置換又は未置換 5 ~ 10 員ヘテロアリアルである。

40

【0157】

[00126] 式 (I ~ XII) のいずれかの 1 つの態様において、 Ar^2 は、ピ

50

リジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、及びトリアジニルからなる群より選択される、置換又は未置換 6 員ヘテロアリアルである。

【0158】

[00127] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルからなる群より選択される、置換又は未置換の5員ヘテロアリアルである。

【0159】

[00128] 式(VIIII、IX、及びXIIII)における1つの態様において、Ar²上の置換基として好適な6員環ヘテロアリアル系には、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、及びトリアジニルが含まれる。

10

【0160】

[00129] 式(VIIII、IX、及びXIIII)における1つの態様において、Ar²上の置換基として好適な5員環ヘテロアリアル系には、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルが含まれる。

【0161】

[00130] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれのN-オキシドのあらゆる置換又は未置換の化学的に許容される位置異性体である。

20

【0162】

[00131] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換2-ピリジルである。

[00132] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換2-ピリジル-N-オキシドである。

【0163】

[00133] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換3-ピリジルである。

[00134] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換3-ピリジル-N-オキシドである。

30

【0164】

[00135] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換4-ピリジルである。

[00136] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換4-ピリジル-N-オキシドである。

【0165】

[00137] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの好ましい態様において、Ar²は、置換又は未置換2-ピリジル、3-ピリジル又は4-ピリジル環である。

[00138] 式(I~XIIII)のそれぞれの1つの好ましい態様において、Ar²は、置換又は未置換3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル又は6-ピリミジニル環である。

40

【0166】

[00139] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、0~3の置換基があるピリジニル；0~3の置換基があるピリミジニル；0~3の置換基があるピラジニル；又は、0~3の置換基があるピリダジニルである(特に、ここで1つの環窒素は、=O置換基を有する)。

【0167】

[00140] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、0

50

~ 3の置換基を有する；（そして、1つの特別な態様において、1つの環窒素は、=O置換基を有する）。

【0168】

[00141] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、0~3の置換基があるピラゾリル；又は、0~3の置換基があるイミダゾリルである。

[00142] 式(I~XIIII)のそれぞれの1つの好ましい態様において、Ar²は、置換又は未置換N-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル又は5-イミダゾリルである。

【0169】

[00143] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換ピラゾリルである。 10

[00144] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、0又は1の置換基があるテトラゾリルである。

【0170】

[00145] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換イミダゾリルである。

[00146] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、0又は1の置換基があるイミダゾリルである。

【0171】

[00147] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換チアゾリルである。 20

[00148] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、置換又は未置換トリアゾリルである。

【0172】

[00149] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、又はチエニルより選択される、置換又は未置換C₆₋₁₀アリール又は置換又は未置換5~10員ヘテロアリールである。 30

【0173】

[00150] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、フェニル又はナフタレニルより選択される置換又は未置換C₆₋₁₀アリールであるか、又は、イソキノリニル、キノリジニル、ピロリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、イソキノリニル、キノリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ピリジノピリジニル、ピリジノピリミジニル、ピリジノピリジジニル、ピリジノピラジニル、ピロロピラジニル、イミダゾトリアジニル、イミダゾピリミジニル、トリアゾロピリジニル、ナフチリジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、アザインドリル、ベンゾピロリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、キノリル、イソキノリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、インダゾリル、プテリジニル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、チアゾリル、フリル、チエニル、アザインド 40 50

リル、ベンゾピロリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、等が含まれる群より選択される置換又は未置換5～10員ヘテロアリアルである。

【0174】

[00151] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、単環系である。

[00152] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、縮合二環系である。

【0175】

[00153] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、シアノである。

[00154] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、-S(O)₂R⁷である。1つの特別な態様において、R⁷は、メチルである。

【0176】

[00155] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、ハロゲン、特に塩素である。

[00156] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、-OR⁷である。1つの特別な態様において、R⁷は、メチルである。

【0177】

[00157] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、-SR⁷である。1つの特別な態様において、R⁷は、メチルである。

【0178】

[00158] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、未置換C₁₋₆アルキル(特に、メチル)又はC₁₋₆ハロアルキル(特に、-CF₃)である。

【0179】

[00159] [00式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、置換C₁₋₆アルキル(好ましくは、C₁₋₆ハロアルキルではない)である。

【0180】

[00160] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、基: Ar²上の少なくとも1つの置換基は、ピロリジン、ペペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、パレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ペペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ペペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンが含まれる群より選択されるヘテロシクリルである。

【0181】

[00161] 式(I~XIIII)のいずれかにおける1つの態様において、基: Ar²上には、水素以外の置換基が存在しない。

[00162] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、式(I)に定義される0～3の置換基を有する、置換又は未置換3～10員複素環である。

【0182】

[00163] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、ピリミジン、ピロリジン、ペペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、パレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ペペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピ

10

20

30

40

50

ラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンからなる群より選択される置換又は未置換3～10員複素環である。

【0183】

[00164] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジオキサラン、1,4-ジオキササン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンからなる群より選択される置換又は未置換3～10員複素環である。

【0184】

[00165] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキササン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、又はテトラヒドロチオフェンより選択される置換又は未置換複素環の環系である。好ましくは、 Ar^2 は、置換及び未置換ピペリジン、置換及び未置換ピペラジン、及び、置換及び未置換モルホリンより選択される。

10

【0185】

[00166] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジオキサラン、ピペリジン、1,4-ジオキササン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、又はテトラヒドロチオフェンより選択される置換又は未置換複素環の環系である。

20

【0186】

[00167] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキササン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェンである。

30

【0187】

[00168] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジオキサラン、ピペリジン、1,4-ジオキササン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェンである。

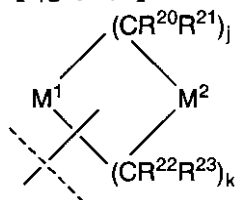
【0188】

[00169] 式(I~XIIII)のいずれかの1つの態様において、 Ar^2 は、以下の式(AA)により表される複素環式基であり、ここで式(AA)は、 M^1 又は M^2 の一方にある自由原子価により付き、そしてここで、式(AA)とその中の置換基は、[0029]に定義される。

40

【0189】

【化30】



(AA)

【0190】

[00170] 式(I~XIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²上の置換基としての複素環基には、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、パレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンが含まれる。

10

【0191】

[00171] 式(I~XIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²上の置換基としての複素環基には、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジオキサラン、ピペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンが含まれる。

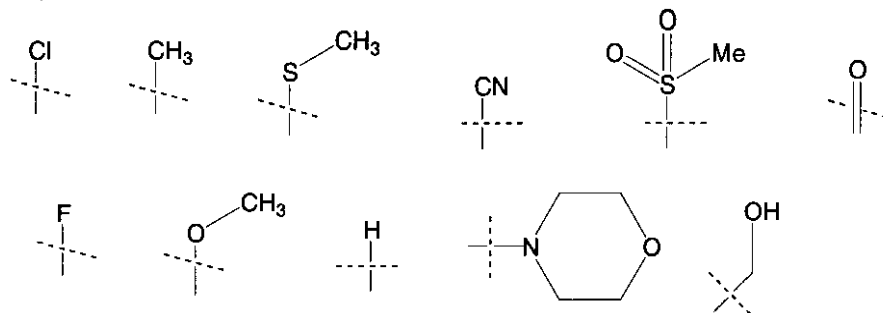
20

【0192】

[00172] 式(I~IX)の1つの態様において、Ar²は：

【0193】

【化31】



30

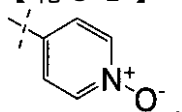
【0194】

からなる群より選択される1以上の置換基を有する。

[00173] 式(I~XIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は、以下の残基：

【0195】

【化32】



【0196】

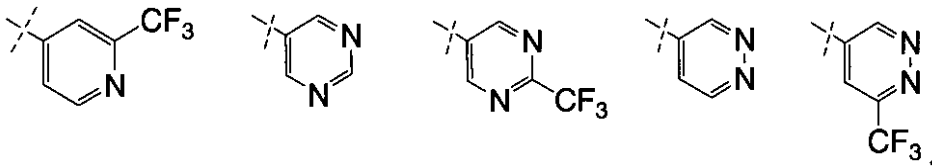
である。

[00174] 式(I~XIII)のいずれかの別の態様において、Ar²は、以下の残基：

【0197】

40

【化33】



【0198】

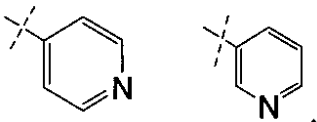
の1つより選択される。

【00175】式(I~XIII)のいずれかの別の態様において、Ar²は、以下の残基：

10

【0199】

【化34】



【0200】

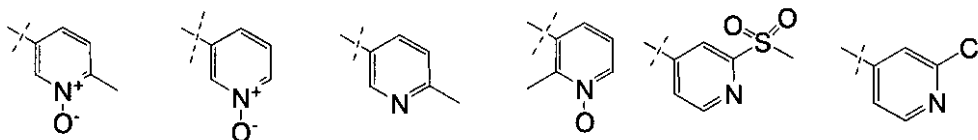
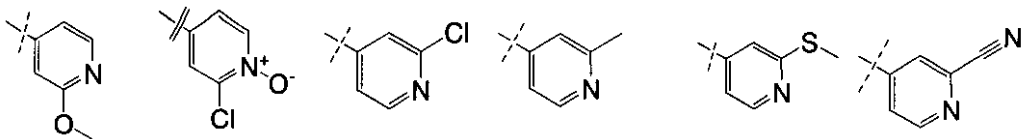
の1つより選択される。

【00176】式(I~XIII)のいずれかの別の態様において、Ar²は、以下の残基：

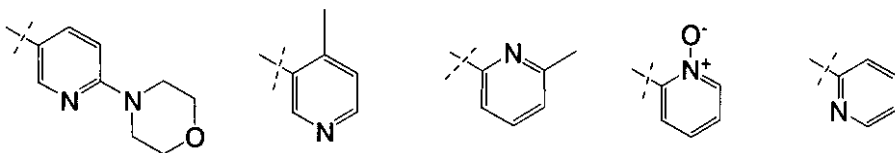
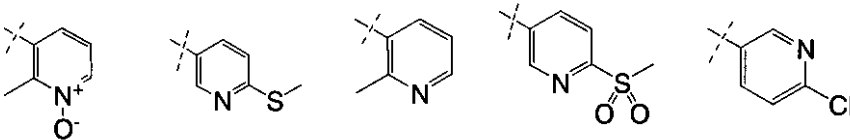
20

【0201】

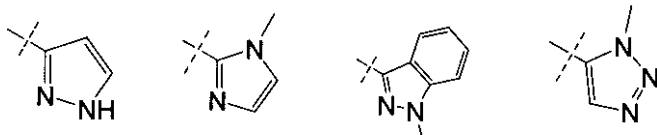
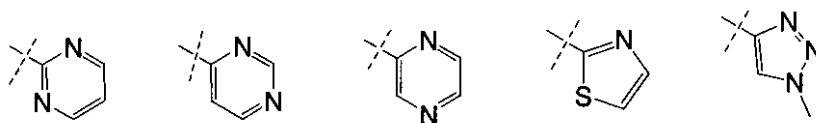
【化35】



30



40



50

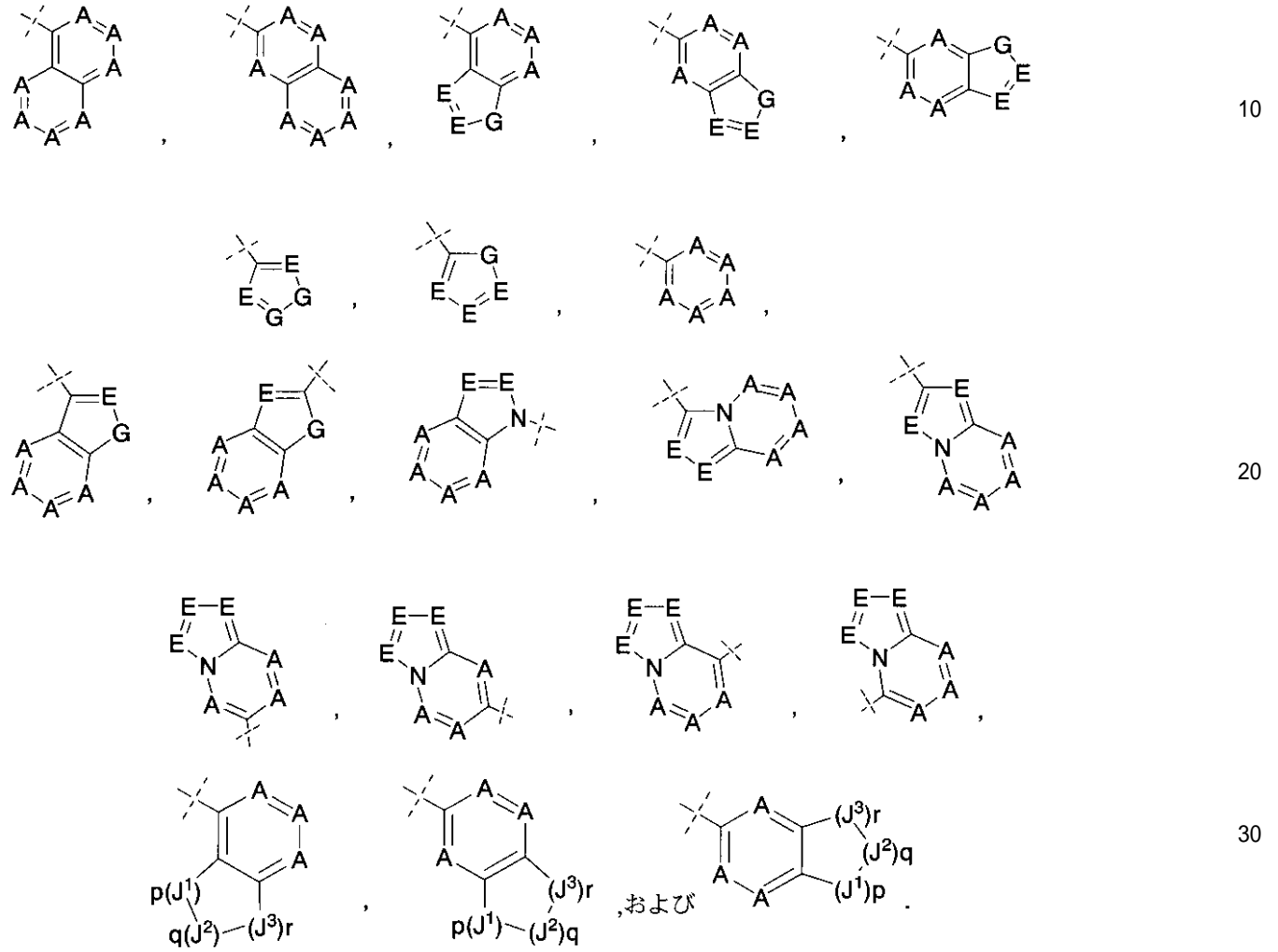
【0202】

の1つより選択される。

[00177] 式(I~XIII、及びXX~CXCVI)のそれぞれの他の態様において、Ar²は:

【0203】

【化36】



10

20

30

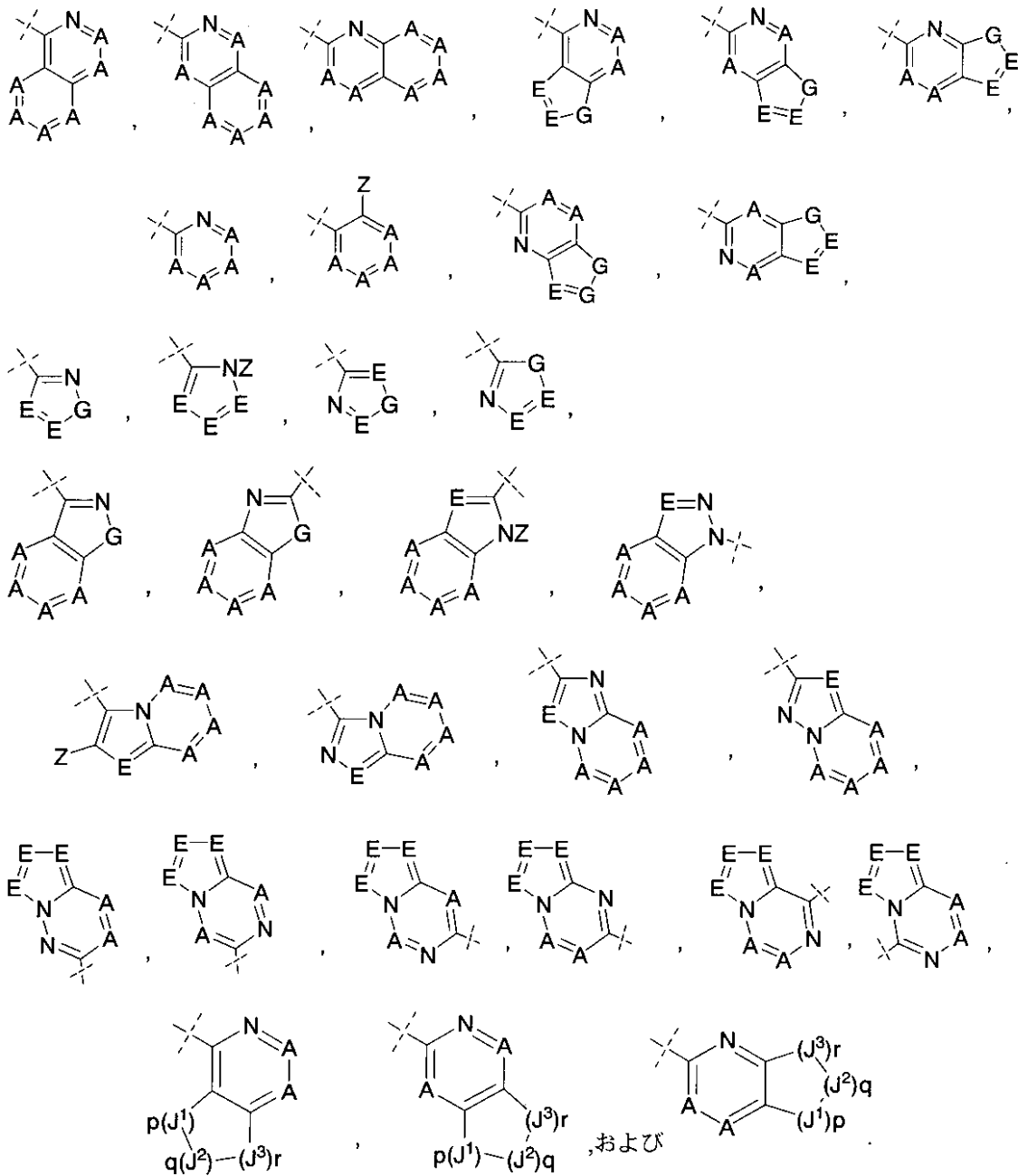
【0204】

からなる群より選択される。

[00178] 式(I~XIII、及びXX~CXCVI)のそれぞれの他の態様において、Ar²は:

【0205】

【化37】



10

20

30

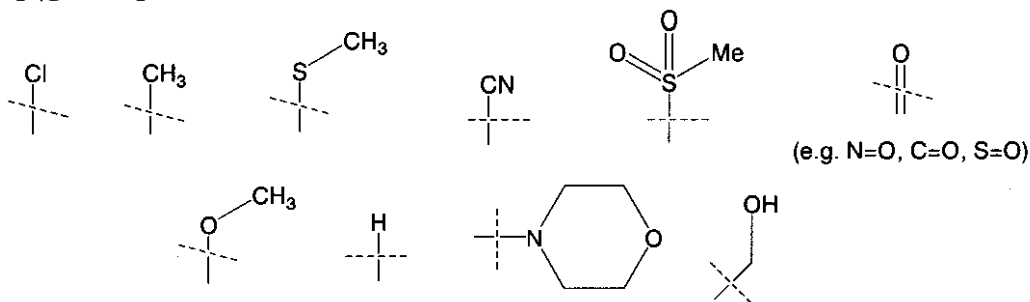
【0206】

からなる群より選択される。

【00179】式(I~XIII)のいずれかの1つの態様において、Ar²は:

【0207】

【化38】



40

【0208】

50

からなる群より選択される1以上の置換基を有する。但し、少なくとも1つの置換基は、水素以外である。別の態様において、 Ar^2 上のすべての置換基は、水素である。

【00180】式(II、IV、VII、及びIX)の1つの態様において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 の少なくとも1つは、水素以外である。

【0209】

【00181】式(II、IV、VII、及びIX)の1つの態様において、 X^1 は水素以外であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 の少なくとも2つは水素である。好ましくは、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 の少なくとも3つは水素であり；より好ましくは、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は水素であり；またより好ましくは、 X^2 、 X^3 、及び X^5 は水素である。

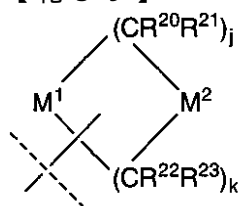
10

【0210】

【00182】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、及び X^b のどの1つも、以下の式(AA)により表される複素環式基であってよく、ここで式(AA)は、 M^1 又は M^2 の一方にある自由原子価により付き、そしてここで、式(AA)とその中の置換基は、【0029】に定義される。

【0211】

【化39】



(AA)

20

【0212】

【00183】1つの態様において、式(II、IV、V、VII、IX及びXX~CXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、及び X^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR³、-C(O)R³、-CO₂R³、-O(CO)R³、-OC(O)NR³R⁴、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-NR³R³、-NR⁵C(O)R³、-NR⁵C(O)₂R³、-NR⁵C(O)NR³R⁴、-NR⁵S(O)₂R³、-S(O)₂NR³R⁴、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換C₂₋₈アルケニル、置換又は未置換C₂₋₈アルキニル、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換4~7員ヘテロシクリルからなる群より選択される。

30

【0213】

【00184】1つの態様において、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、及び X^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR³、-C(O)R³、-CO₂R³、-O(CO)R³、-OC(O)NR³R⁴、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-NR³R³、-S(O)₂NR³R⁴、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換C₂₋₈アルケニル、置換又は未置換C₂₋₈アルキニル、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換4~7員ヘテロシクリルからなる群より選択される。

40

【0214】

【00185】式(II、IV、V、VII、IX及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-NO₂、-OR³、-C(O)R³、-S(O)₂R³、-NR³R⁴、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換5若しくは6員ヘテロシクリルからなる群より選択される。1つの好ましい態様において、 X^a 又は X^b は、水素である。別(の好ましい態様)

50

において、 X^a 又は X^2 は、フッ素、塩素、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。

【0215】

[00186] 式(II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つの X は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、1,3-ジオキサニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル-S, S-ジオキシド、ピペラジニル、及びピラニルからなる群より選択される置換又は未置換複素環の基である。

【0216】

[00187] 式(II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つの X は、置換 C_{1-8} アルキルであり、ここで、好適な置換基は、式(II)について定義される通りである。好ましくは、該置換基は、パラグラフ[0029]、[0030]及び[0031]に定義されるような式(AA)の置換又は未置換複素環の基である。より好ましくは、該置換基は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフエンが含まれる群より選択される。

【0217】

[00188] 式(II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれの1つの態様において、式(AA)により表される複素環式基が存在するとき、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである。別の好ましい態様において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} の少なくとも3つは水素であり、 j は1又は2であり、 k は1又は2である(但し、 $j+k$ は、3又は4である)。別の好ましい態様において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} の少なくとも5つは水素であり、 j は1又は2であり、 k は1又は2である(但し、 $j+k$ は、3又は4である)。

【0218】

[00189] 式(II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つの X は、置換 C_{1-8} アルキルであり、ここで、好適な置換基は、式(II)について定義される通りである。1つの好ましい態様において、該置換 C_{1-8} アルキルは、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルからなる群より選択される5若しくは6員ヘテロアリアルで置換される。より好ましくは、該置換 C_{1-8} アルキルは、オキサゾリルで置換される。

【0219】

[00190] 式(II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれの1つの態様において、置換 C_{1-8} アルキルに適した置換基(X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、 X^b 、又は X として)は、 $-CN$ 、 $-OR^1$ 、 $-C(O)R^1$ 、 $-CO_2R^1$ 、 $-O(CO)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、及びハロゲンからなる群より選択してよい。

【0220】

[00191] 式(II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つの X は、未置換 C_{1-8} アルキルである。

【0221】

10

20

30

40

50

【00192】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、t-ブチルである。

【0222】

【00193】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、オキサゾリルである。

【0223】

【00194】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、トリフルオロメトキシである。 10

【0224】

【00195】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、 $-SO_2R^3$ である。

【0225】

【00196】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、イソプロピルである。

【0226】

【00197】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、シアノ、ハロゲン、又はトリフルオロメチル基である。

【0227】

【00198】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、 $-C(Me)_2CH_2OH$ である。

【0228】

【00199】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、 $-C(O)Me$ である。 30

【0229】

【00200】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、 $-(CH_2)_2CO_2Me$ である。

【0230】

【00201】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、イソアミルである。 40

【0231】

【00202】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、1,3-ジオキサラニルである。

【0232】

【00203】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、フリルである。

【0233】

【00204】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそ 50

れぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、ピラゾリルである。

【0234】

[00205] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a 、 X^b 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 の少なくとも1つ、又は少なくとも1つのXは、チエニルである。

【0235】

[00206] パラグラフ[00165]~[00179]の1つの態様において、残る置換基は、水素である。別の態様において、残る置換基は、水素、ハロゲン、シアノ、又はトリフルオロメチルからなる群より選択される。

10

【0236】

[00207] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)の1つの態様において、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 の少なくとも1つは、水素以外である。

【0237】

[00208] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)の1つの態様において、 X^1 は水素以外であり、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 の少なくとも2つは水素である。好ましくは、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 の少なくとも3つは水素であり；より好ましくは、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は、水素である。

【0238】

[00209] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルからなる群より選択される、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル環である。

20

【0239】

[00210] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、置換又は未置換5若しくは6員複素環式環であり、そして該複素環は、ピロリジン、ペペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ペペリジン、1,4-ジオキサソ、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ペペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフエンからなる群より選択される。

30

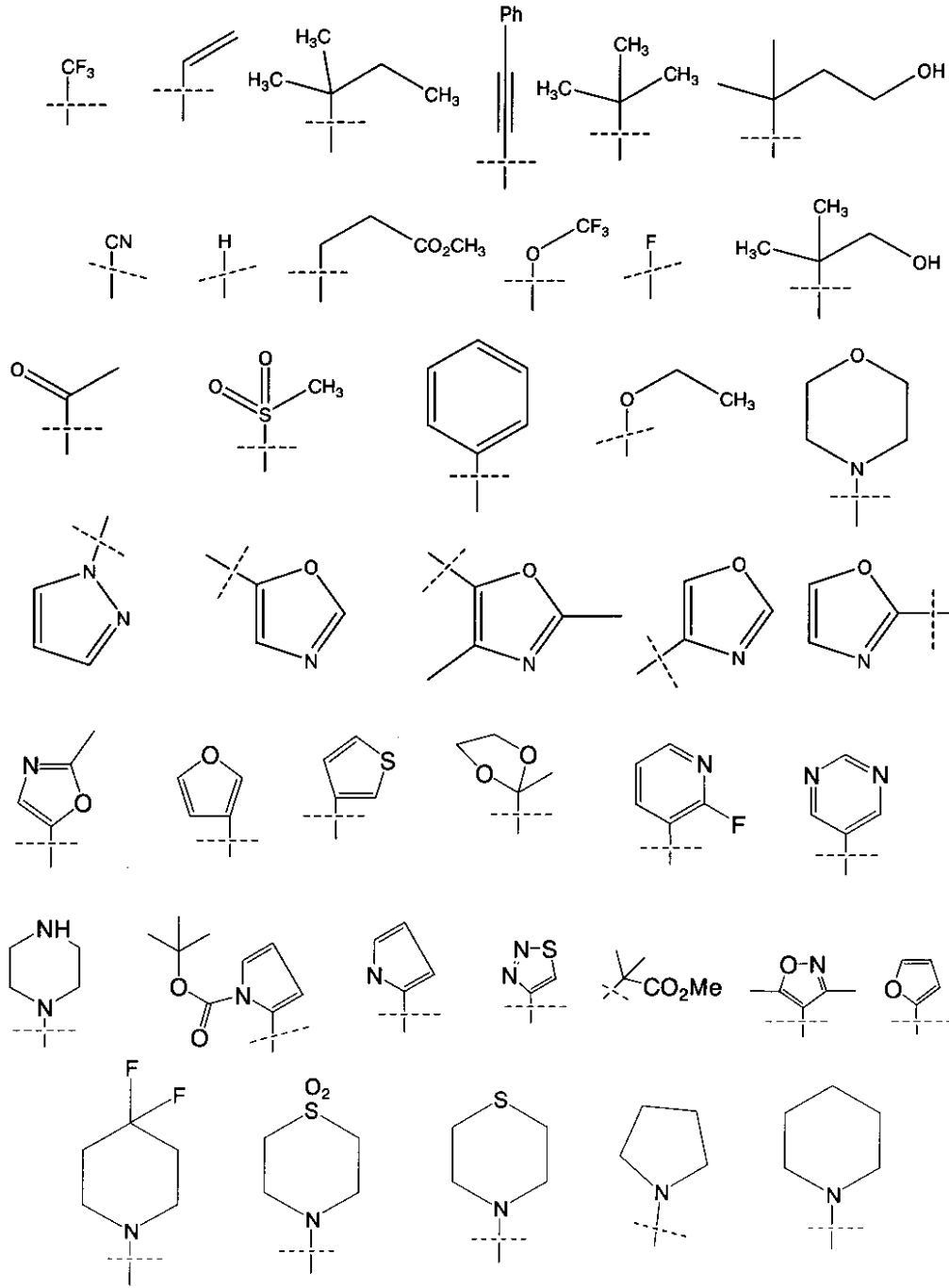
【0240】

[00211] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは：

【0241】

40

【化 4 0】



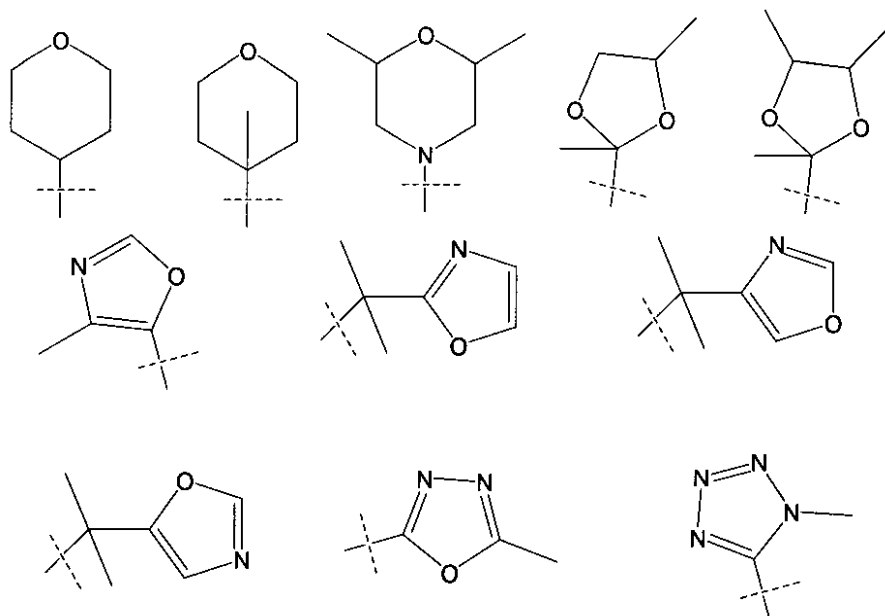
10

20

30

【 0 2 4 2 】

【化 4 1】



10

【0 2 4 3】

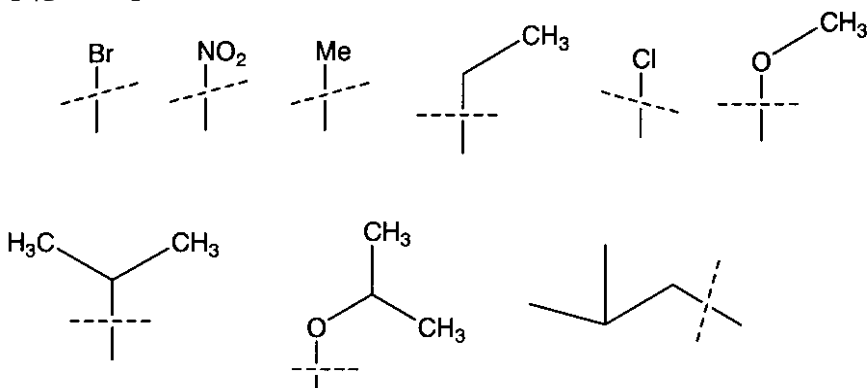
からなる群より独立して選択される。

20

式 (I I 、 I V 、 V 、 V I I 、 I X 、 及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれの 1 つの態様において、X、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X^a、及び X^b の少なくとも 1 つは：

【0 2 4 4】

【化 4 2】



30

【0 2 4 5】

からなる群より独立して選択される。

[0 0 2 1 2] 式 (I I 、 I V 、 V 、 V I I 、 I X 、 及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれの 1 つの態様において、X、X¹、X^a、及び X^b は、水素、- O M e、- Oⁱ P r、- O E t、エチル、メチル、イソプロピル、イソアミル、又は - C F₃ からなる群より独立して選択され、但し、少なくとも 1 つの置換基は、水素以外である。

40

【0 2 4 6】

[0 0 2 1 3] 式 (I I 、 I V 、 V 、 V I I 、 I X 、 及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれの 1 つの態様において、X¹、X^a、及び X^b は、水素、- S (O)₂ R³、- N R⁵ C (O) N R³ R⁴、- N R⁵ S (O)₂ R³、- S (O)₂ N R³ R⁴、置換 C₁ -₈ アルキル (但し、C₁ -₈ ハロアルキルではない)、置換 C₂ -₈ アルケニル、置換 C₂ -₈ アルキニル、置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、又は置換又は未置換 4 ~ 7 員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択され、但し、少なくとも 1 つの置換基は、水素以外である。

【0 2 4 7】

50

【00214】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b は、少なくとも1つの置換基が未置換 C_{1-8} アルキルであるように、独立して選択される。

【0248】

【00215】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b は、水素、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、又は置換又は未置換5若しくは6員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される。好ましくは、 X^a は水素である。別の好ましい態様において、 X^a は、フッ素、塩素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ である。

10

【0249】

【00216】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれの1つの態様において、 X^a は水素であり、そして X^b は水素以外である。

【00217】1つの態様において、式(II、IV、V、VII、IX、X、XII、及びXX~CXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、式(VIII)について定義されるような置換又は未置換 C_{1-8} アルキルである。ある好ましい態様において、 X^a 又は X^2 は水素であり、そして X^1 と X^b は、置換 C_{1-8} アルキルである。ある他の好ましい態様において、 X^a 又は X^2 は水素であり、そして X^1 と X^b は、未置換 C_{1-8} アルキルである。

20

【0250】

【00218】1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、ハロゲン原子、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、又は置換又は未置換4~7員ヘテロシクリルであり、追加の X^1 、 X^a 、及び X^b 基が存在するとき、それは、ハロゲン原子又は CF_3 である。

【0251】

【00219】式(II、IV、V、VII、IX、X、XII、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルからなる群より選択される置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル環であり；そしてここで追加の X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、及び X^b は、存在するとき、式(II)に定義される通りである。

30

【0252】

【00220】式(II、IV、V、VII、IX、X、XII、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、置換又は未置換オキサゾリルである。

【0253】

【00221】式(II、IV、V、VII、IX、X、XII、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、置換又は未置換モルホリニルである。

40

【0254】

【00222】式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、置換又は未置換5若しくは6員複素環式環であり、そして該複素環は、ピロリジン、ペペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ペペリジン、1,4-ジオキサソ、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシ

50

ド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3 - ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンからなる群より選択され；そしてここで、追加の X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、及び X^b は、存在するとき、式(II)に定義される通りである。

【0255】

[00223] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CX XV I)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b の少なくとも1つは、置換又は未置換5若しくは6員複素環式環であり、そして該複素環は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ジオキサラン、ピペリジン、1,4 - ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン - S - オキシド、チオモルホリン - S, S - ジオキシド、ピペラジン、ピラン、3 - ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフェンからなる群より選択され；そしてここで、追加の X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^a 、及び X^b は、存在するとき、式(II)に定義される通りである。

10

【0256】

[00224] 式(II、IV、V、VII、IX、X、XII、及びXX~CX XV I)のいずれかの1つの態様において、 X^1 、 X^a 、及び X^b は：

【0257】

【00226】 X^1 又は X^b が、置換 C_{1-8} アルキル、置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、又は置換 4 ~ 7 員複素環のいずれかである、式 (II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXX XV I$) のそれぞれの態様において、 X^1 又は X^b の芳香族又は脂肪族部分は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 4 ~ 7 員複素環からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を有してよい。

【0260】

【00227】 X^1 又は X^b が、置換 C_{1-8} アルキル、置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、又は置換 4 ~ 7 員複素環のいずれかである、式 (II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXX XV I$) のそれぞれの態様において、 X^1 又は X^b の芳香族又は脂肪族部分は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 4 ~ 7 員複素環からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を有してよい。

10

【0261】

【00228】 1つの態様では、式 (II、IV、V、VII、IX、及び $XX \sim CXX XV I$) のそれぞれにおいて、 X^1 と X^b は、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される。1つの好ましい態様において、 X^a 又は X^2 は、水素である。別の態様において、 X^a 又は X^2 は水素以外であり、そしてさらなる態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ、又は C_{1-8} ハロアルキルである。

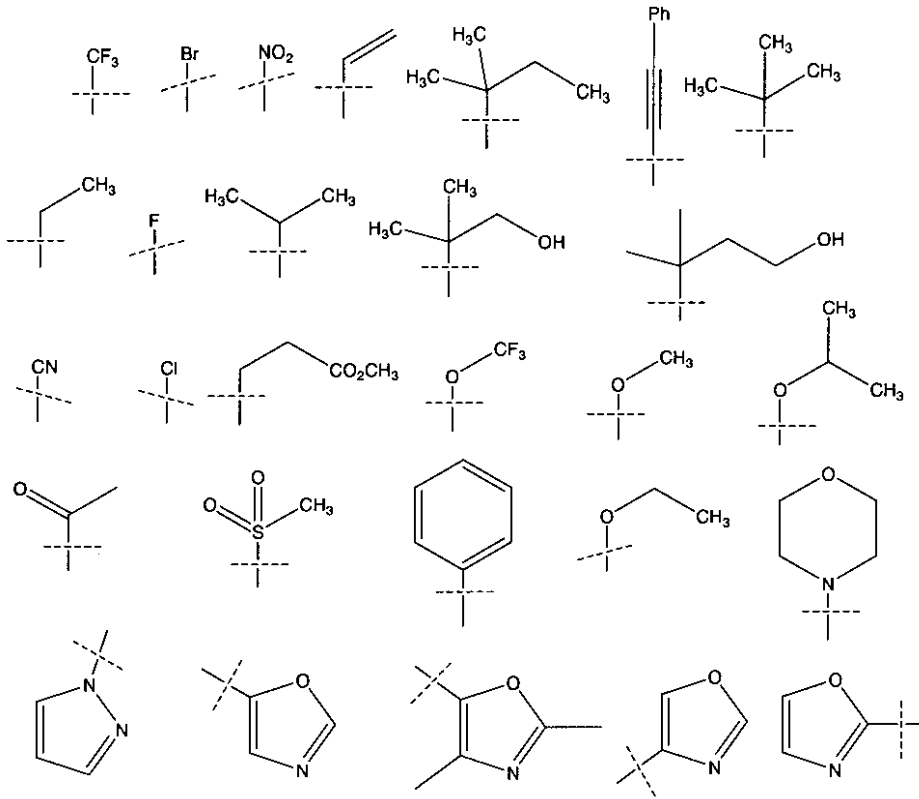
20

【0262】

【00229】 1つの態様では、式 (II、IV、V、VII、IX、X、XII、及び $XX \sim CXX XV I$) のそれぞれにおいて、 X^1 と X^b は：

【0263】

【化 4 4 - 1】

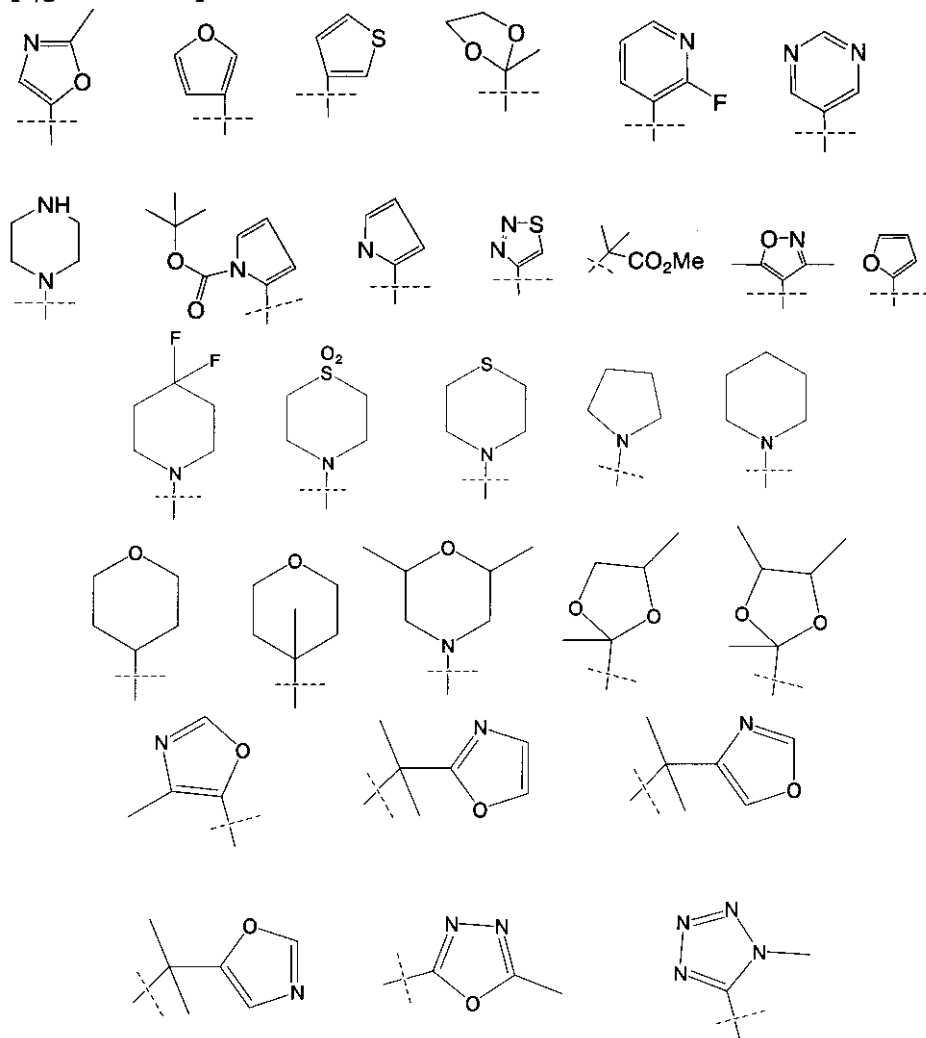


10

20

【 0 2 6 4 】

【化 4 4 - 2】



10

20

【0265】

からなる群より独立して選択され； X^2 と X^a は、水素又はフッ素のいずれかより選択され；そして、 X^3 、 X^4 及び X^5 は、水素である。 30

【00230】 式 (II、IV、V、VII、IX、及び XX~CXV) のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、そして X^1 又は X^b は、水素以外である。

【0266】

【00231】 1つの態様では、式 (II、IV、V、VII、IX、及び XX~CXV) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は水素であり、他方は C_{1-8} アルキルであって、ハロゲン、-CN、=O、-OC(O)R³、-OR³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR⁴C(O)R³、-CO₂R³、-NR³R⁴、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-NR³S(O)₂R⁴、置換又は未置換フェニル、及び置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換4~7員複素環からなる群より独立して選択される1~3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^2 の1つは、ハロゲン、シアノ、又は C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。 40

【0267】

【00232】 1つの態様では、式 (II、IV、V、VII、IX、及び XX~CXV) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は水素であり、他方は C_{1-8} アルキルであって、ハロゲン、-CN、=O、-OC(O)R³、-OR³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-CO₂R³、-NR³R⁴、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、置換又は未置 50

換フェニル、及び置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 4 ~ 7 員複素環からなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^2 の 1 つは、ハロゲン、シアノ、又は C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

【0268】

【00233】 1 つの態様では、式 (I I、I V、V、V I I、I X、及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{6-10} アリール又はヘテロアリールであって、ハロゲン、-CN、-OH、-OR³、=O、-OC(O)R³、-CO₂R³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(O)R³、-NR³R⁴、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、-NR⁵S(O)₂R³、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^1 の 1 つは、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

10

【0269】

【00234】 1 つの態様では、式 (I I、I V、V、V I I、I X、及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{6-10} アリール又はヘテロアリールであって、ハロゲン、-CN、-OH、-OR³、=O、-OC(O)R³、-CO₂R³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^1 の 1 つは、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

20

【0270】

【00235】 1 つの態様では、式 (I I、I V、V、V I I、I X、及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、-OR³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、及び -S(O)₂R³ からなる群より独立して選択される 1 ~ 2 の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^1 の 1 つは、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

30

【0271】

【00236】 1 つの態様では、式 (I I、I V、V、V I I、I X、及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は置換フェニル又は置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであって、ハロゲン、-OR³、-NO₂、=O-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(O)R³、-NR³R⁴、-SR³、-NR⁵S(O)₂R³、-S(O)₂R³、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^2 の 1 つは、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

40

【0272】

【00237】 1 つの態様では、式 (I I、I V、V、V I I、I X、及び X X ~ C X X X V I) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は置換フェニル又は置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリールであって、ハロゲン、-OR³、-NO₂、=O-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-SR³、-S(O)₂R³、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^2 の 1 つは、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

【0273】

【00238】 1 つの態様では、式 (I I、I V、V、V I I、I X、及び X X ~ C

50

X X X V I) のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は4～7員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、及び $-NR^5S(O)_2R^3$ からなる群より独立して選択される1～3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^1 の1つは、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

【0274】

[00239] 1つの態様では、式(I I、I V、V、V I I、I X、及びX X～C X X X V I)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は4～7員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、及び $-SR^3$ からなる群より独立して選択される1～3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 及び X^1 の1つは、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

10

【0275】

[00240] 式(I I、I V、V、V I I、I X、及びX X～C X X X V I)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は、水素以外である。

【0276】

[00241] 1つの態様では、式(I I、I V、V、V I I、I X、及びX X～C X X X V I)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{1-8} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、及び置換又は未置換4～7員複素環からなる群より独立して選択される1～3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

20

【0277】

[00242] 1つの態様では、式(I I、I V、V、V I I、I X、及びX X～C X X X V I)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{1-8} アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、及び置換又は未置換4～7員複素環からなる群より独立して選択される1～3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

30

【0278】

[00243] 式(I I、I V、V、V I I、I X、及びX X～C X X X V I)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{1-8} アルキルであって、ハロゲン、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^4C(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-NR^3S(O)_2R^4$ 、置換又は未置換フェニル、及び置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、及び置換又は未置換4～7員複素環からなる群より独立して選択される1～3の置換基を有する。ある他の好ましい態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は水素であり、 X^1 と X^b は、未置換 C_{1-8} アルキルである。

40

【0279】

[00244] 式(I I、I V、V、V I I、I X、及びX X～C X X X V I)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であ

50

り、 X^1 又は X^b は C_{1-8} アルキルであって、ハロゲン、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、置換又は未置換フェニル、及び置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換4~7員複素環からなる群より独立して選択される1~3の置換基を有する。ある他の好ましい態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 は水素であり、 X^1 と X^b は、未置換 C_{1-8} アルキルである。

【0280】

[00245] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換4~7員複素環からなる群より選択される。 10

【0281】

[00246] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換4~7員複素環からなる群より選択される。他の態様において、 X^a と X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。 20

【0282】

[00247] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は、未置換 C_{1-8} アルキルである。

【0283】

[00248] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は、 t -ブチル基である。

【0284】

[00249] 別の態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、未置換又は置換 C_{1-6} アルキル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換4~7員ヘテロシクリルからなる群より選択される。別の態様において、 X^a 及び X^2 の1つは、水素以外である。 30

【0285】

[00250] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{6-10} アリール又はヘテロアリールであって、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される0~3の置換基を有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。 40

【0286】

[00251] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{6-10} アリール又はヘテロアリールであって、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ 、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される。 50

る群より独立して選択される0～3の置換基を有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。

【0287】

[00252] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX～CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は置換フェニル又は置換5若しくは6員ヘテロアリールであって、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-NO_2$ 、 $=O-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される0～3の置換基を有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。

10

【0288】

[00253] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX～CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は置換フェニル又は置換5若しくは6員ヘテロアリールであって、ハロゲン、 $-OR^3$ 、 $-NO_2$ 、 $=O-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される0～3の置換基を有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。

【0289】

[00254] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX～CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は4～7員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-SR^3$ 、及び $-NR^5S(O)_2R^3$ からなる群より独立して選択される0～3の置換基を有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。

20

【0290】

[00255] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX～CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は4～7員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-OR^3$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、及び $-SR^3$ からなる群より独立して選択される0～3の置換基を有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。

30

【0291】

[00256] 式(II、IV、V、VII、IX、及びXX～CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は5若しくは6員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^3R^4$ 、及び $-S(O)_2R^3$ からなる群より独立して選択される0～2の置換基を有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ である。

40

【0292】

[00257] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX～CXXXXVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{6-10} アリール又はヘテロアリールであって、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^3$ 、 $=O$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^5C(O)R^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-NR^5S(O)_2R^3$ 、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される1～3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選

50

択される。

【0293】

[00258] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXX XVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は C_{6-10} アリール又はヘテロアリールであって、ハロゲン、-CN、-OH、-OR³、=O、-NO₂、-C(O)R³、-CO₂R³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-SR³、-S(O)R³、-S(O)₂R³、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

10

【0294】

[00259] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXX XVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b はフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールであって、ハロゲン、-OR³、=O、-NO₂、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR⁵C(O)R³、-NR³R⁴、-SR³、-NR⁵S(O)₂R³、-S(O)₂R³、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

20

【0295】

[00260] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXX XVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b はフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールであって、ハロゲン、-OR³、=O、-NO₂、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-SR³、-S(O)₂R³、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

【0296】

[00261] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXX XVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は4~7員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、-OR³、-OH、-NR⁵C(O)R³、-C(O)R³、-CO₂R³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、-S(O)₂R³、-SR³、及び-NR⁵S(O)₂R³からなる群より独立して選択される1~3の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

30

【0297】

[00262] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、及びXX~CXX XVI)のそれぞれにおいて、 X^a 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、及び X^5 のそれぞれは水素であり、 X^1 又は X^b は5若しくは6員ヘテロシクリルであって、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、-OR³、-C(O)R³、-C(O)NR³R⁴、-NR³R⁴、及び-S(O)₂R³からなる群より独立して選択される1~2の置換基を随意に有する。他の態様において、 X^a 又は X^2 は、ハロゲン、シアノ及び C_{1-8} ハロアルキルからなる群より選択される。

40

【0298】

[00263] 1つの態様では、式(II、IV、V、VII、IX、X、XII、及びXX~CXX XVI)のそれぞれにおいて、 Y^a 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^3 のそれぞれは水素であり、 Y^1 又は Y^a は、水素以外である。

【0299】

[00264] 式(II、IV、V、VII、IX、X、XII、及びXX~CXX

50

XVI) のいずれかの1つの態様において、 Y^3 は水素であり、 Y^1 は水素以外であり、そして Y^2 及び Y^4 の一方は水素であり、他方は水素以外である。好ましい態様において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^a 、及び Y^b は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 C_{1-8} アルキル、 $C(O)R^1$ 、 $-SO_2R^1$ 、 $-C(O)NR^1R^2$ からなる群より選択される。

【0300】

[00265] 式(I I、I V、V、V I I、I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^a 、及び Y^b の少なくとも1つは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、又は置換又は未置換 C_{1-4} アルキルである。

10

【0301】

[00266] 式(I I、I V、V、V I I、I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^a 、及び Y^b の少なくとも1つは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、又は置換又は未置換 C_{1-4} アルキルである。

【0302】

[00267] 式(I I、I V、V、V I I、I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 又は Y^b は水素であり、 Y^a 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は、水素以外である。

【0303】

[00268] 式(I I、I V、V、V I I、I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^6$ 、及び $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-6} アルキルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を表す。

20

【0304】

[00269] 式(I I、I V、V、V I I、I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^6$ 、及び $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-6} アルキルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を表す。

30

【0305】

[00270] 式(I ~ I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-S(O)_2Me$ からなる群より独立して選択される1~3の置換基を表す。

【0306】

[00271] 式(I ~ I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b の1つはハロゲンであり、他のものの1つは、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-4} アルキルからなる群より選択される。

40

【0307】

[00272] 式(I ~ I X、X、X I I、及びX X ~ C X X X V I) のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b の1つはハロゲンであり、他のものの1つは、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-4} アルキルからなる群より選択される。

【0308】

[00273] 1つの態様では、式(V、及びX X ~ C X X X V I) のそれぞれにお

50

いて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b の1つは置換アルキルであって、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^m$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-C(O)NHR^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NR^mR^n$ 、 $-NR^mC(O)R^n$ 、 $-NHC(O)R^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NHR^m$ 、 $-NH_2$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、及び $-NHS(O)_2R^m$ （ここで R^m と R^n は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6} アルキルである）からなる群より独立して選択される1~3の置換基を有する。

【0309】

[00274] 式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-4} アルキルからなる群より選択される（但し、 Y^1 と Y^a 、又は Y^b と Y^a は、ともに同時に水素ではあり得ない）。

10

【0310】

[00275] 式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-4} アルキルからなる群より選択される（但し、 Y^1 と Y^a 、又は Y^b と Y^a は、ともに同時に水素ではあり得ない）。

【0311】

[00276] 式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 又は Y^b 、及び Y^a は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである（但し、一方又は両方は、ハロゲンである）。

20

【0312】

[00277] 式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 又は Y^b は水素であり、 Y^a は、クロロ、フルオロ、又はプロモである；別の態様において、 Y^a は水素であり、 Y^1 又は Y^b は、クロロ、フルオロ又はプロモである；別の態様において、 Y^1 又は Y^b と Y^a は、ともにクロロ、フルオロ又はプロモ（特に、フルオロ）である。

【0313】

[00278] 1つの態様では、式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれにおいて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-6} アルキルからなる群より選択される。

30

【0314】

[00279] 1つの態様では、式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれにおいて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-6} アルキルからなる群より選択される。

【0315】

[00280] 1つの態様では、式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれにおいて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、及び $-SO_2Me$ からなる群より選択される。

40

【0316】

[00281] 1つの態様では、式(V、及び $XX \sim CXXXXVI$)のそれぞれにおいて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b の1つはハロゲンであり、他のものは、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^6$ 、及び置換又は未置換 C_{1-4} アルキルからなる群より選択される。

【0317】

50

【00282】 1つの態様では、式(V、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれにおいて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b の1つはハロゲンであり、他のものは、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-SR⁶、-S(O)R⁶、-S(O)₂R⁶、及び置換又は未置換C₁₋₄アルキルからなる群より選択される。

【0318】

【00283】 1つの態様では、式(V、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれにおいて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b の1つは置換アルキルであって、ハロゲン、-OH、-OR^m、-CN、-NO₂、=O、-OC(O)R^m、-CO₂R^m、-C(O)R^m、-C(O)NHRⁿ、-C(O)NH₂、-C(O)NR^mRⁿ、-NR^mC(O)Rⁿ、-NHC(O)Rⁿ、-NR^mRⁿ、-NHR^m、-NH₂、-SR^m、-S(O)R^m、-S(O)₂R^m、-NR^mS(O)₂Rⁿ、及び-NHS(O)₂R^m(ここでR^mとRⁿは、それぞれ独立して、未置換C₁₋₆アルキルである)からなる群より独立して選択される1~3の置換基を有する。

10

【0319】

【00284】 式(V、及びXX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OH、-OR⁶、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-SR⁶、-S(O)R⁶、-S(O)₂R⁶、及び置換又は未置換C₁₋₄アルキルからなる群より選択される(但し、 Y^1 と Y^a 、又は Y^b と Y^a は、ともに同時に水素ではあり得ない)。

【0320】

【00285】 式(V、及びXX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R⁶、-CO₂R⁶、-SR⁶、-S(O)R⁶、-S(O)₂R⁶、及び置換又は未置換C₁₋₄アルキルからなる群より選択される(但し、 Y^1 と Y^a 、又は Y^b と Y^a は、ともに同時に水素ではあり得ない)。

20

【0321】

【00286】 1つの態様では、式(V、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれにおいて、 Y^1 、 Y^a 、及び Y^b は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである(但し、 Y^1 及び Y^a 、又は Y^a 及び Y^b の一方又は両方はハロゲンである)。

【0322】

【00287】 式(V、及びXX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 又は Y^b は水素であり、 Y^a は、クロロ、フルオロ又はプロモであり； Y^a は水素であり、 Y^1 又は Y^b は、クロロ、フルオロ又はプロモである；又は、 Y^1 、 Y^a 、 Y^b は、それぞれ独立して、クロロ、フルオロ又はプロモ(特にフルオロ)である。

30

【0323】

【00288】 1つの態様では、式(V、及びXX~CXXXXVI)のそれぞれにおいて、 Y^1 又は Y^b は水素であり、 Y^a は、クロロ、フルオロ、又はプロモである；又は、 Y^a は水素であり、 Y^1 又は Y^b は、クロロ、フルオロ、又はプロモである；又は、 Y^1 、 Y^b 、及び Y^a は、それぞれ独立して、クロロ、フルオロ、及びプロモからなる群より選択される(そして、1つの特別な態様では、 Y^1 と Y^a がともにフルオロであるか、又は Y^b と Y^a がともにフルオロである)。

40

【0324】

【00289】 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 ~ Y^4 の少なくとも1つは水素以外である。好ましくは、 Y^1 ~ Y^4 の1又は2つが水素以外である。より好ましくは、 Y^3 は水素である。

【0325】

【00290】 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)のいずれかの1つの態様において、 Y^1 ~ Y^4 の少なくとも1つは、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR⁶、-C(O)R⁶、-SR⁶、-CF₃、-S(O)R⁶、-S(O)₂R¹⁻³、又は置換又は未置換C₁₋₄アルキルである。

50

【0326】

[00291] 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)のいずれかの1つの態様において、 $Y^1 \sim Y^4$ の少なくとも1つは、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-CF_3$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、又は置換又は未置換 C_{1-4} アルキルである。

【0327】

[00292] 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)の1つの態様において、 Y^3 は水素であり、 Y^1 は塩素又はフッ素であり、そして Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 はともに水素であるか、又は Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方も、フッ素又はハロゲンである。

10

【0328】

[00293] 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)の1つの態様において、 Y^3 は水素であり、 Y^1 は、塩素又はフッ素である(但し、以下の条件がある： Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 は、ともに水素であり；そして Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方はフッ素であり、他方は水素である)。

【0329】

[00294] 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)の1つの態様において、 Y^2 は塩素であり、 Y^1 、 Y^3 、及び Y^4 は、水素である。

[00295] 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)の1つの態様において、 Y^2 はハロゲンであり、 Y^3 は水素であり、 Y^1 及び Y^4 は、それぞれ独立して、ハロゲン及び水素からなる群より選択される。

20

【0330】

[00296] 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)の1つの態様において、

Y^3 は水素であり；

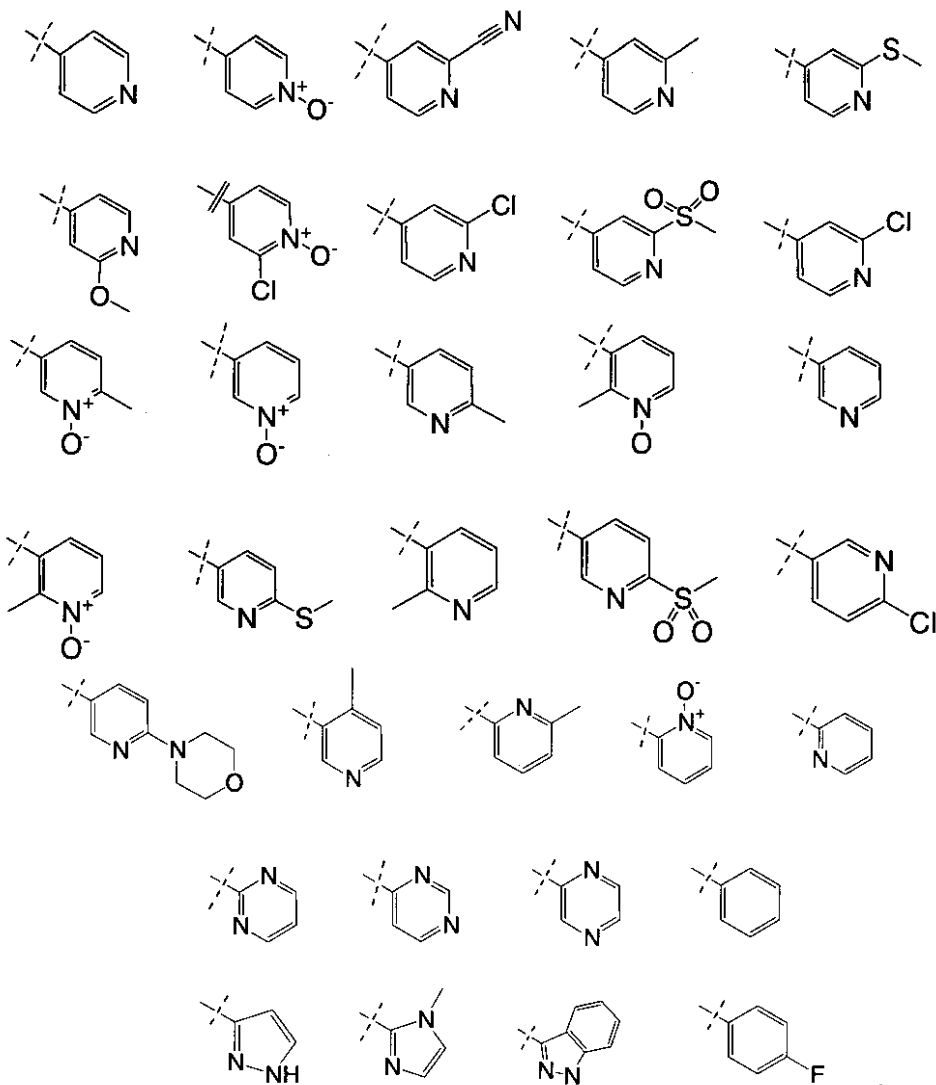
Y^1 は、塩素又はフッ素であり(但し、 Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 はともに水素であるか、又は Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方も、フッ素であり；そして、

Ar^2 は：

【0331】

30

【化 4 5】



10

20

30

【0332】

からなる群より選択される。

[00297] 式(I~IV、VI~IX、X、及びXII)の1つの態様において

Y^3 は水素であり；

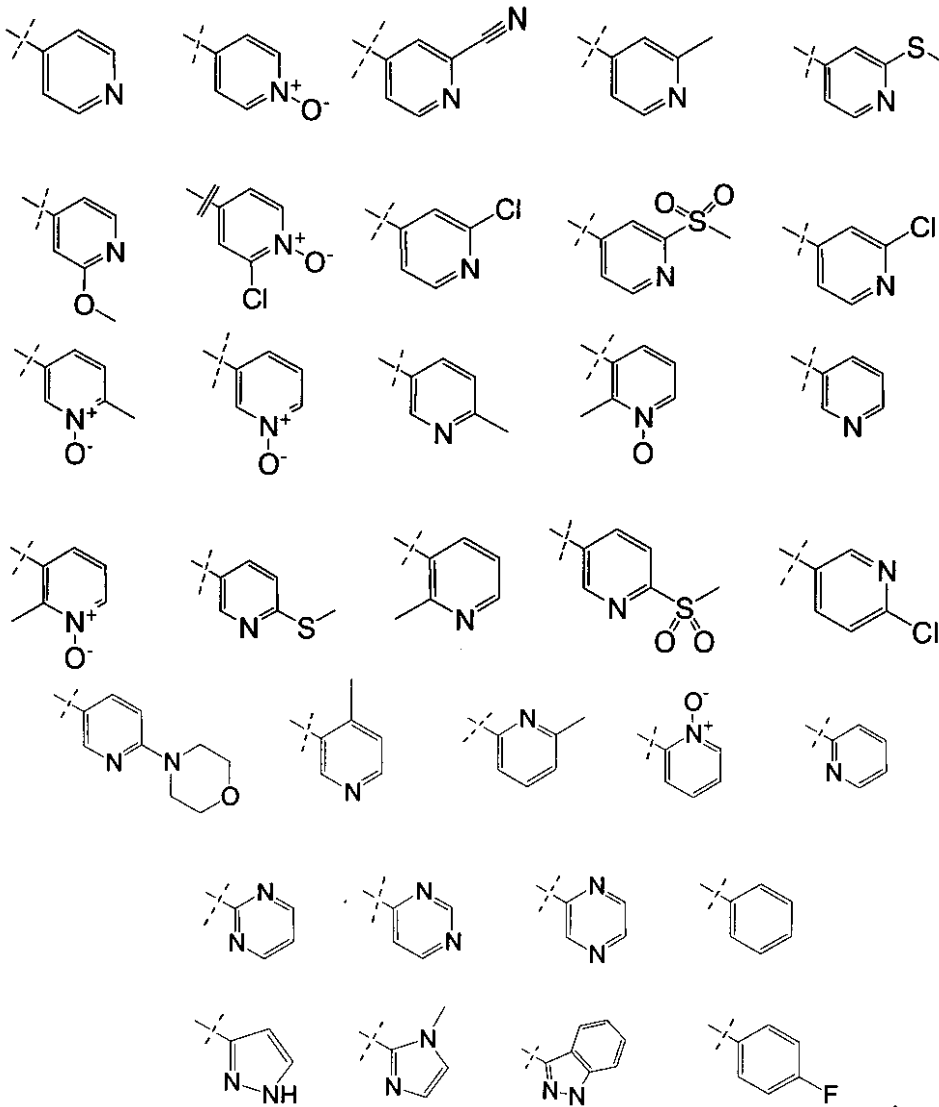
Y^2 はハロゲン；

Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；そして

Ar^2 は：

【0333】

【化 4 7】



10

20

30

【0336】

からなる群より選択される。

[00299] 式(I~IV及びXII)の1つの態様において、

Y^3 は水素であり；

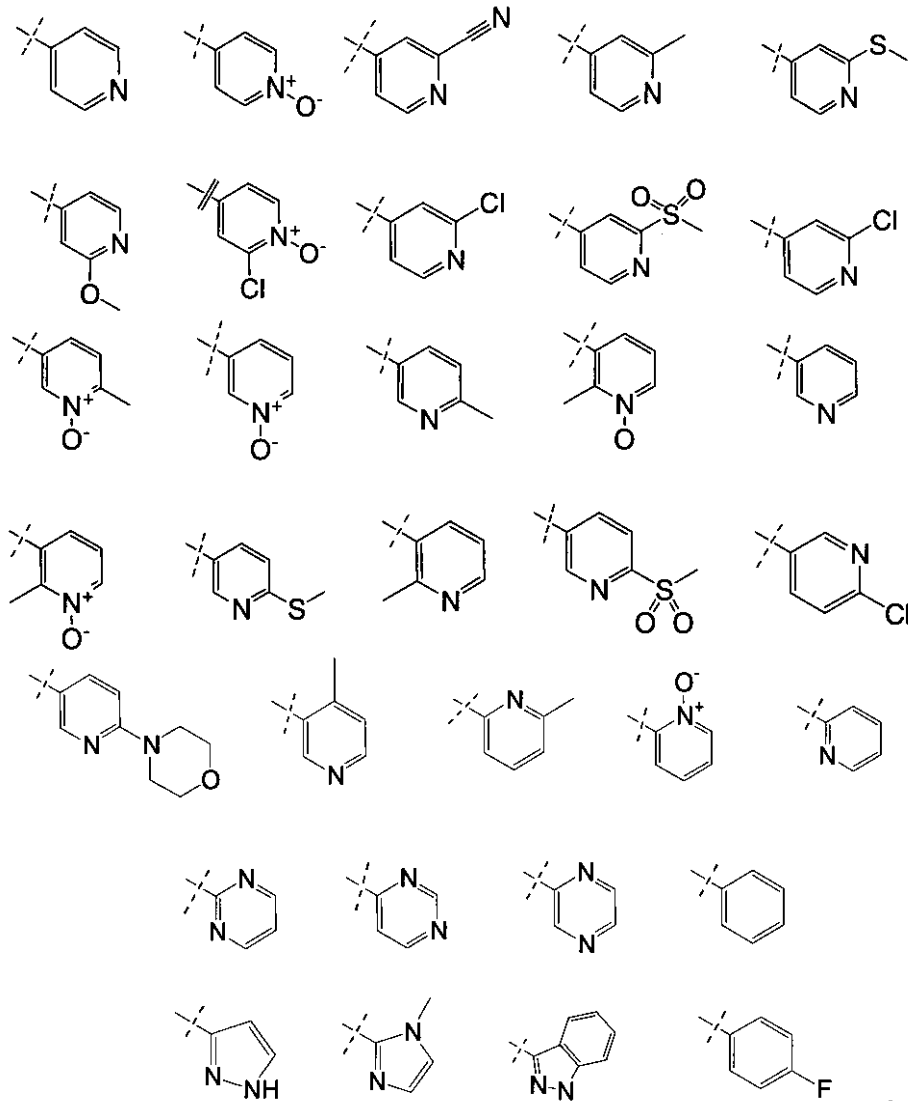
Y^2 はハロゲンであり；

Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；そして

Ar^2 は：

【0337】

【化48】



10

20

30

【0338】

からなる群より選択される。

[00300] 式(II)の1つの態様において：

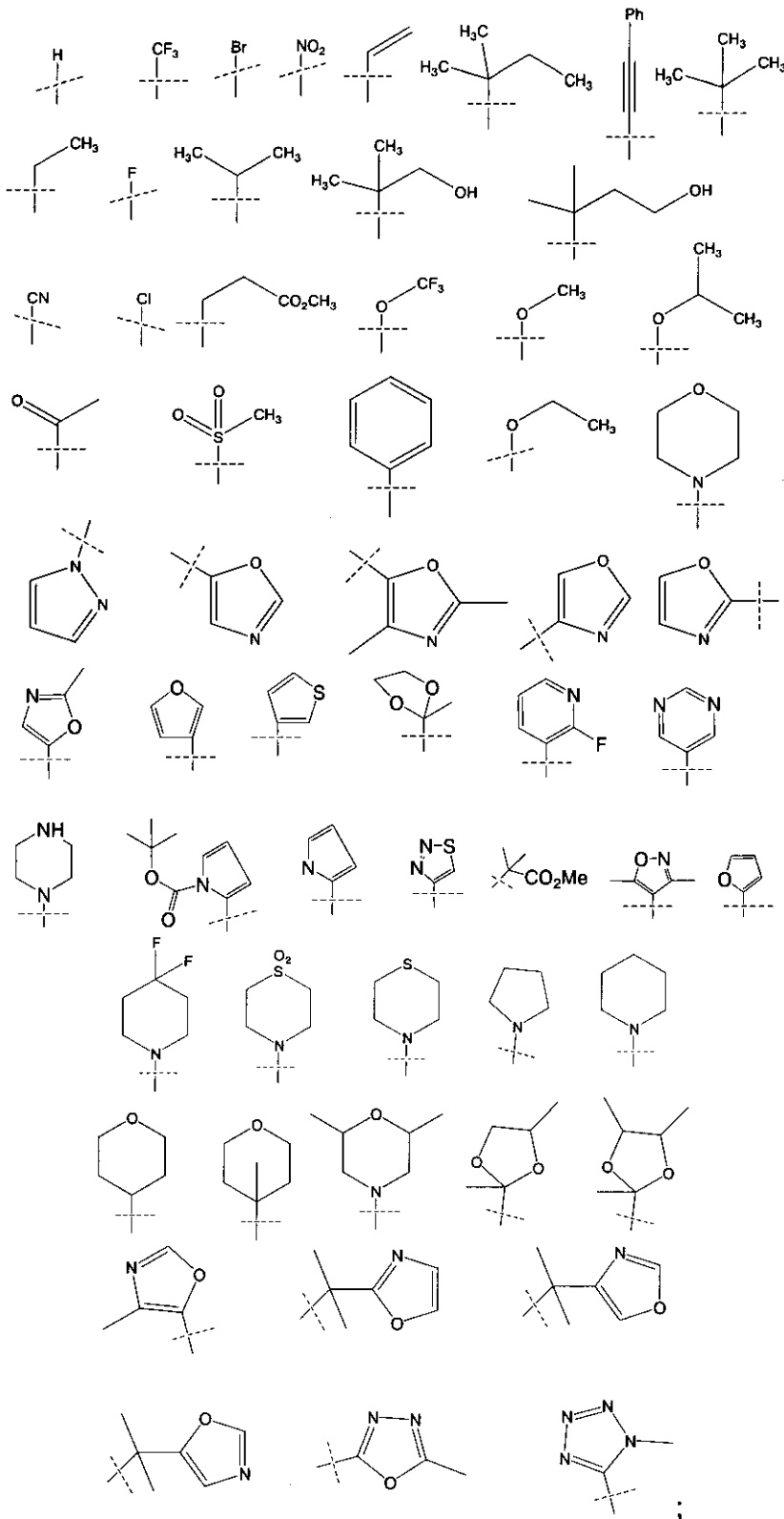
Y^3 は水素であり；

Y^1 は、塩素又はフッ素であり（但し、 Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 はともに水素であるか、あるいは、 Y^1 がフッ素であれば、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方もフッ素である）；

X^1 は：

【0339】

【化49】



10

20

30

40

【0340】

からなる群より選択され；

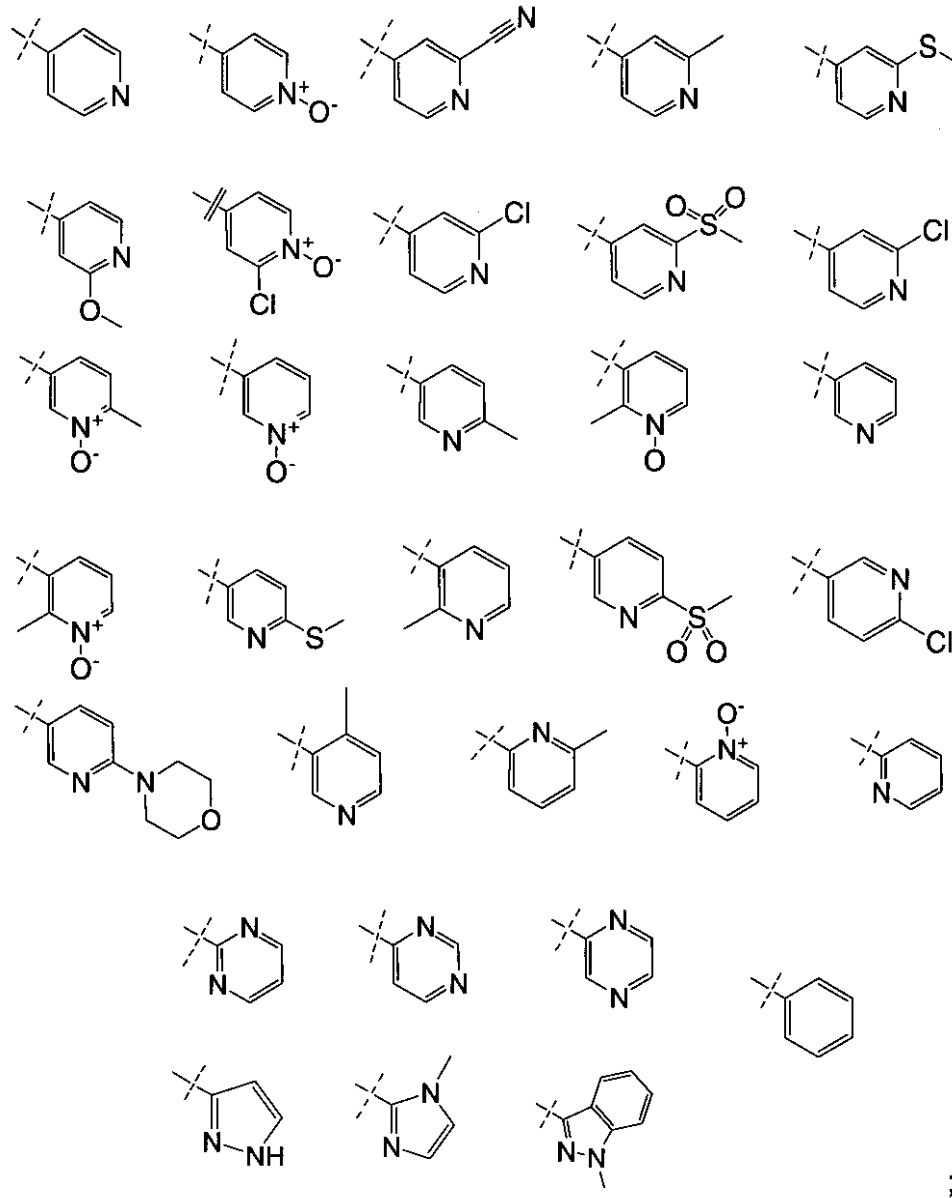
X²、X³、及びX⁵は、水素であり；

X⁴は、ハロゲン、-CN、CF₃、又は水素であり；

Ar²は：

【0341】

【化50】



10

20

30

【0342】

からなる群より選択され；

そして、 R^a と R^b は、水素、ハロゲン、又は OR^1 、好ましくは、ともにハロゲンである。

【0343】

[00301] 式(II)の1つの態様において；

Y^2 はハロゲンであり；

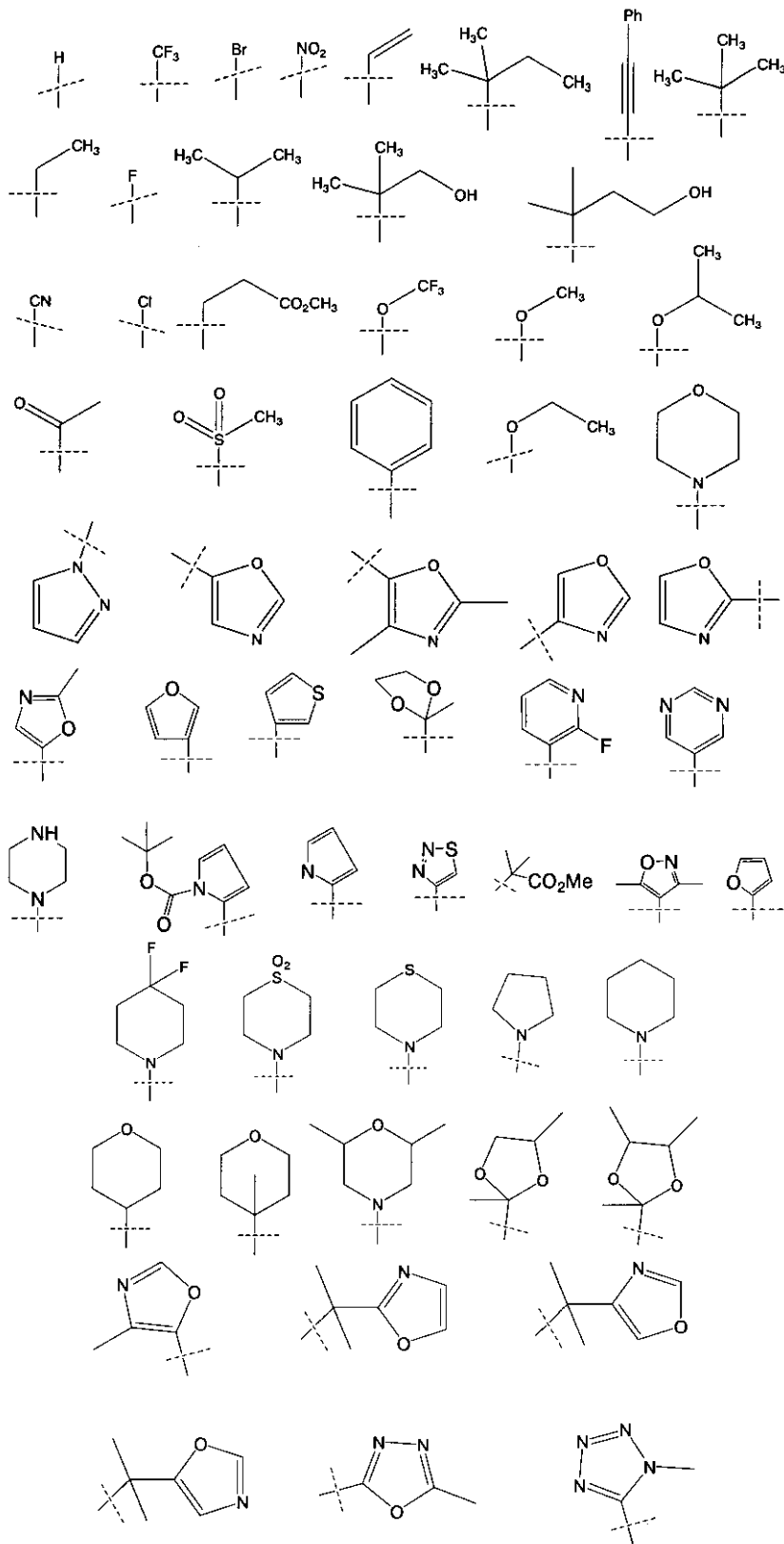
Y^1 、 Y^3 、及び Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；

X^1 は；

【0344】

40

【化 5 1】



10

20

30

40

【0345】

からなる群より選択され：

X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

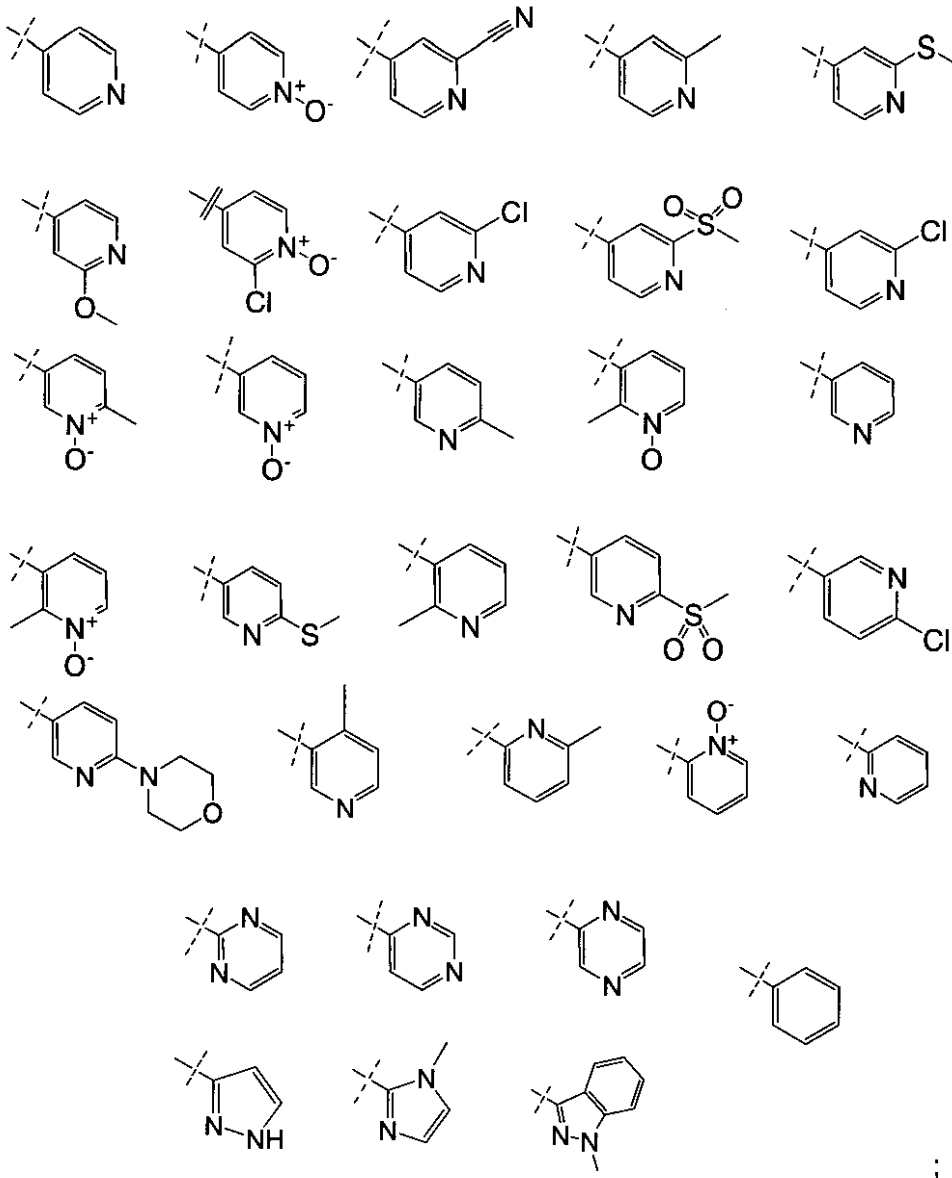
X^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 CF_3 、又は水素であり；

Ar^2 は：

【0346】

50

【化52】



10

20

30

【0347】

からなる群より選択され；

そして、 R^a と R^b は、水素、ハロゲン、又は OR^1 、好ましくは、ともにハロゲンである。

【0348】

[00302] 式(II)の1つの態様において：

Y^3 は水素であり；

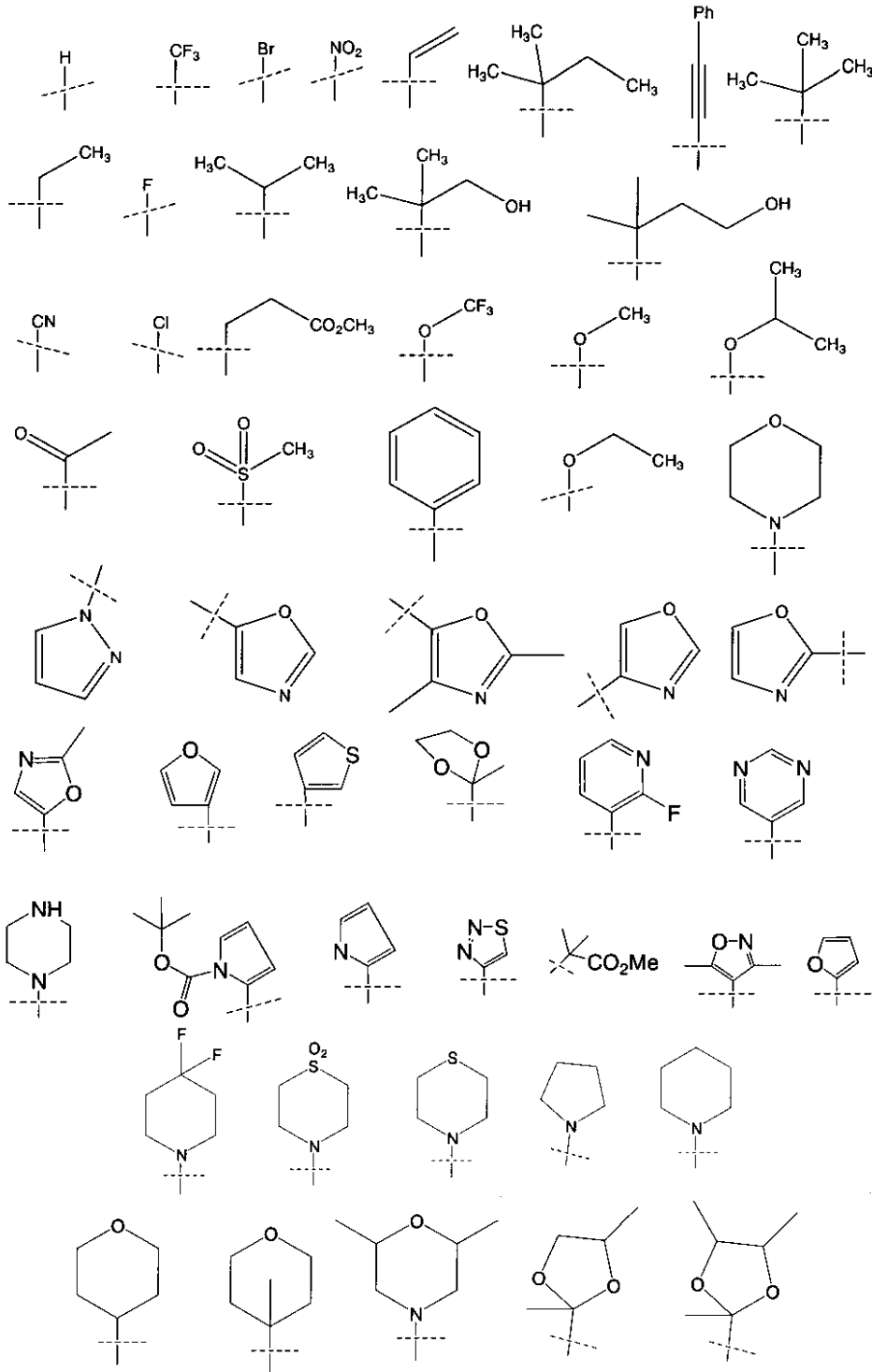
Y^1 は、塩素又はフッ素であり（但し、 Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 はともに水素であるか、あるいは、 Y^1 がフッ素であれば、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方もフッ素である）；

X^1 は：

【0349】

40

【化 5 3】



10

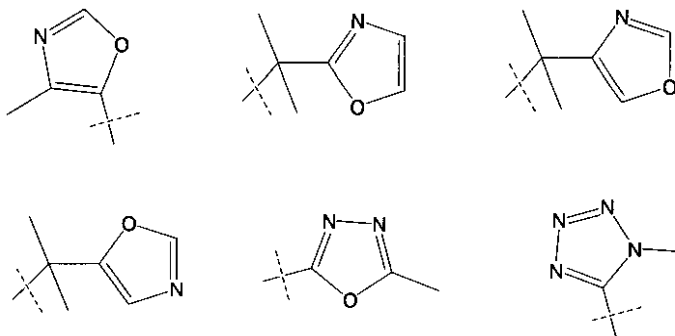
20

30

40

【 0 3 5 0 】

【化54】



10

【0351】

からなる群より選択され；

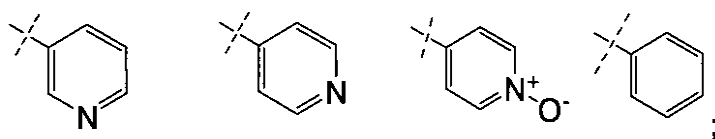
X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

X^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 CF_3 、又は水素であり；

Ar^2 は；

【0352】

【化55】



20

【0353】

からなる群より選択され；

そして、 R^a と R^b は、ともにフッ素である。

[00303] 式(II)の1つの態様において；

Y^2 はハロゲンであり；

Y^3 は水素であり；

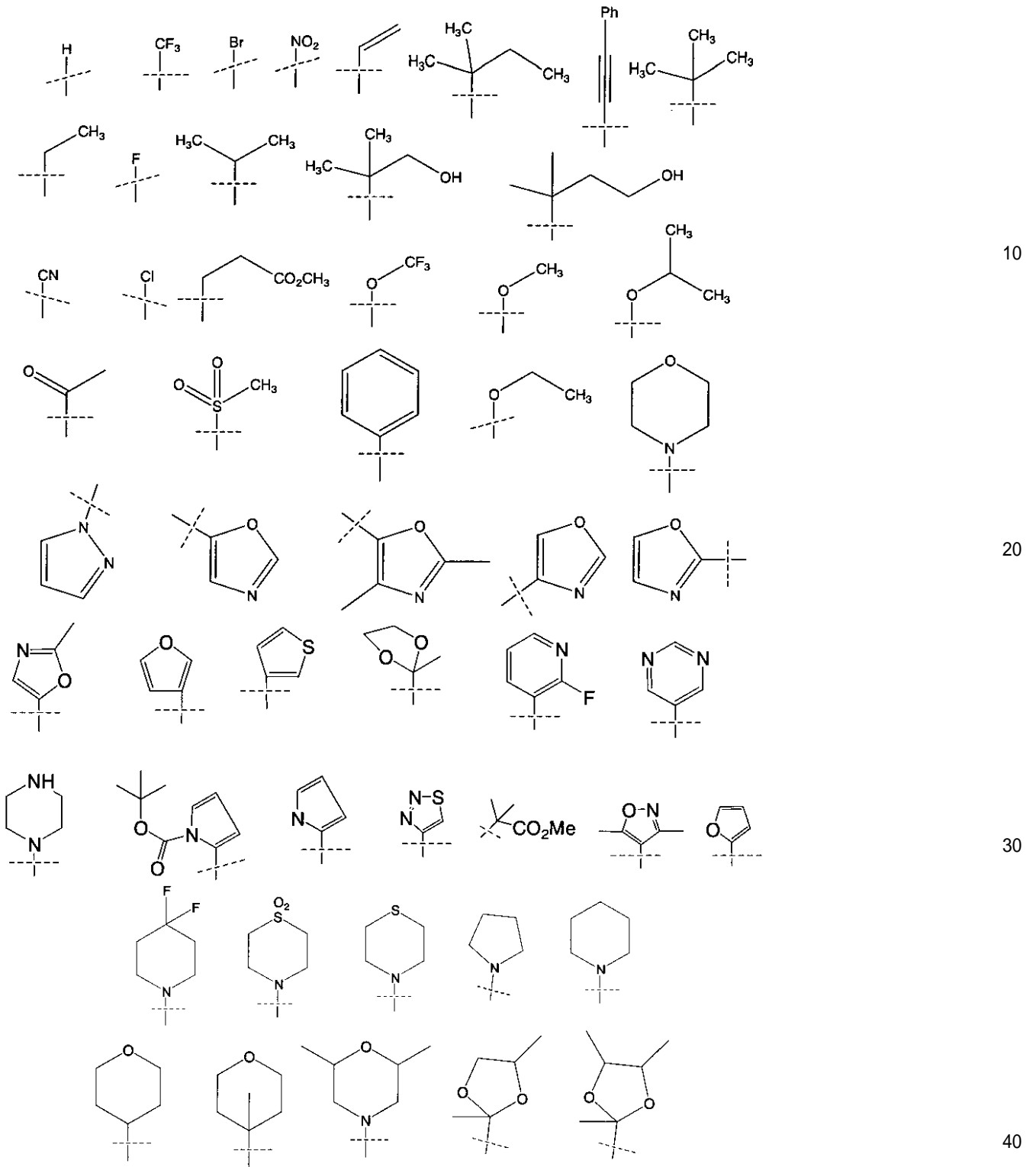
Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；

X^1 は；

【0354】

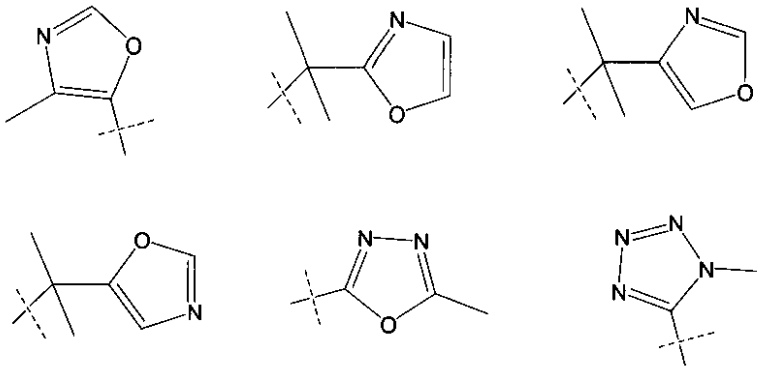
30

【化 5 6】



【 0 3 5 5 】

【化57】



10

【0356】

からなる群より選択され；

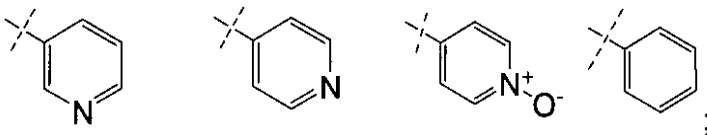
X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

X^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 CF_3 、又は水素であり；

Ar^2 は：

【0357】

【化58】



20

【0358】

からなる群より選択され；

そして、 R^a と R^b は、ともにフッ素である。

[00304] 式(IV)の1つの態様において、

Y^3 は水素であり；

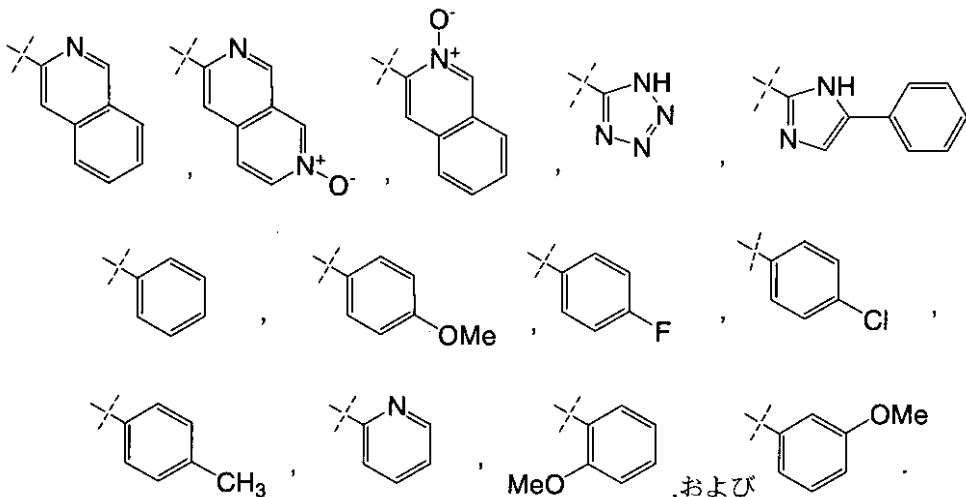
Y^1 は、塩素又はフッ素であり(但し、以下の条件がある： Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 は、ともに水素であり；そして Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方はフッ素であり、他方は水素である)；そして

30

Ar^2 は：

【0359】

【化59】



40

【0360】

からなる群より選択される。

[00305] 式(IV)の1つの態様において、

50

Y^2 はハロゲンであり；

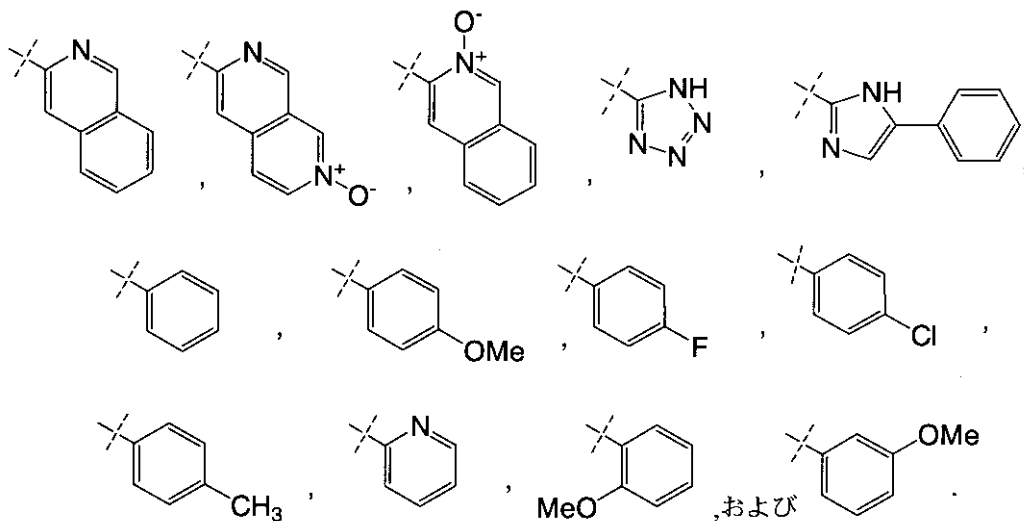
Y^3 は水素であり；

Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；そして

Ar^2 は：

【0361】

【化60】



10

20

【0362】

からなる群より選択される。

[00306] 式(IV)の1つの態様において、

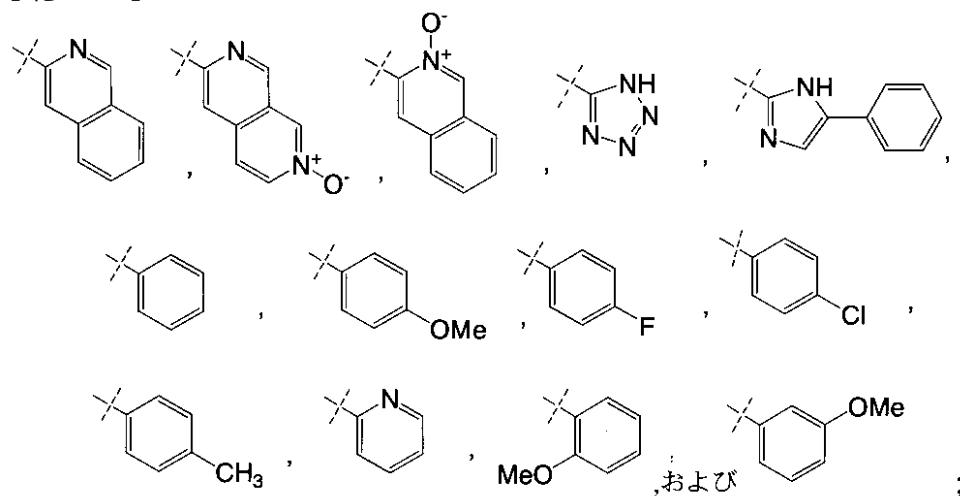
Y^3 は水素であり；

Y^1 は、塩素又はフッ素であり（但し、以下の条件がある： Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 は、ともに水素であり；そして Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方はフッ素であり、他方は水素である）；

Ar^2 は：

【0363】

【化61】



30

40

【0364】

からなる群より選択され；

そして、 X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素である。

[00307] 式(IV)の1つの態様において、

Y^2 はハロゲンであり；

Y^3 は水素であり；

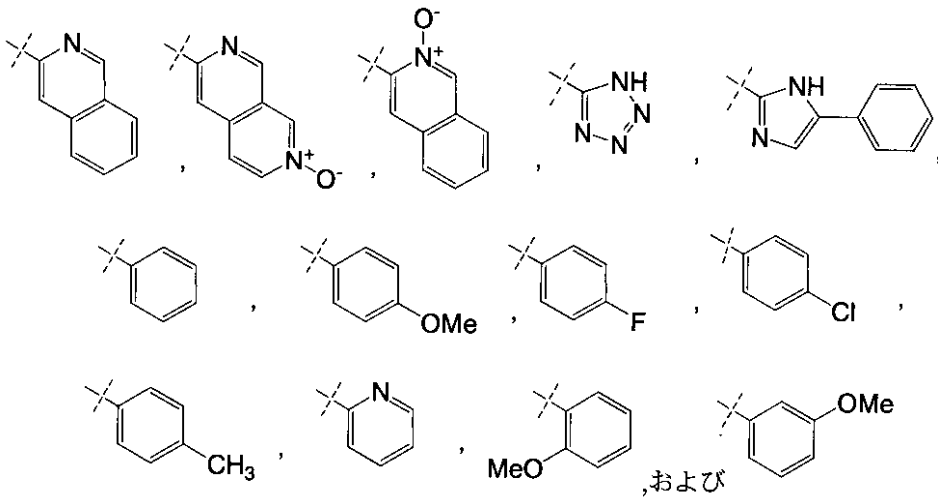
50

Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；

Ar^2 は：

【0365】

【化62】



10

【0366】

からなる群より選択され；

そして、 X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素である。

【00308】 式(IV)の1つの態様において、

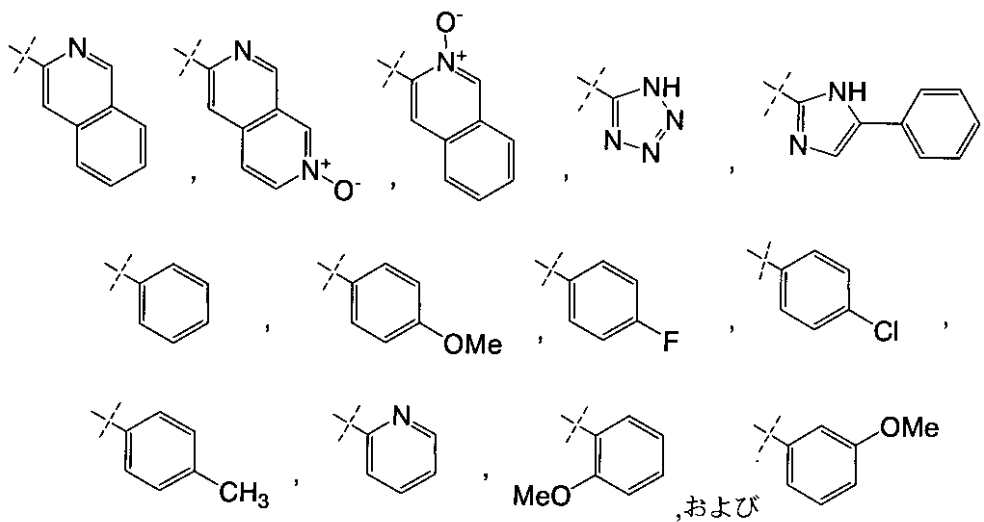
Y^3 は水素であり；

Y^1 は、塩素又はフッ素であり（但し、以下の条件がある： Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 は、ともに水素であり；そして Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方はフッ素であり、他方は水素である）；

Ar^2 は：

【0367】

【化63】



30

40

【0368】

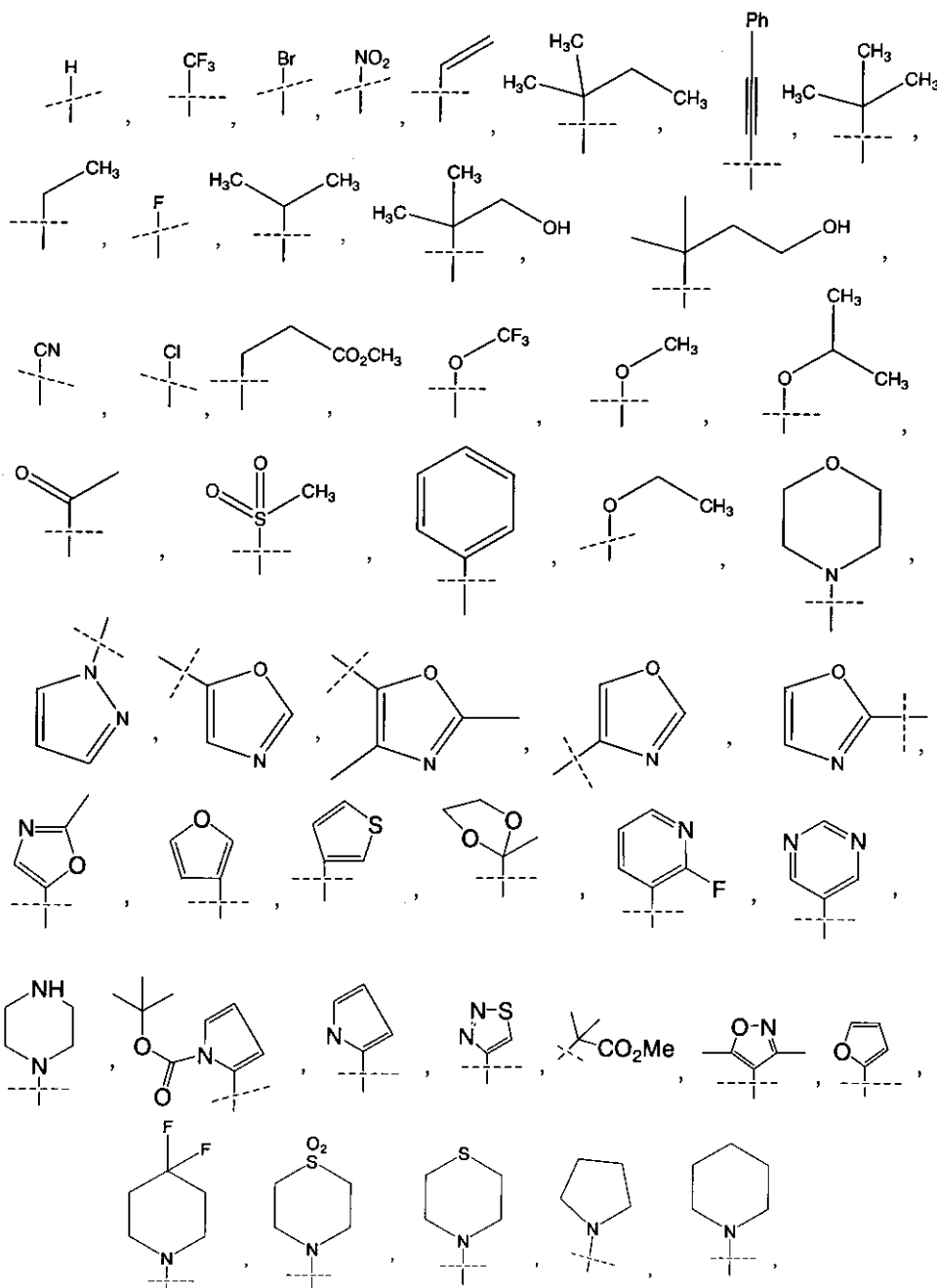
からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；そして

X^1 は：

【0369】

【化64】



10

20

30

40

【0370】

からなる群より選択される。

[00309] 式(IV)の1つの態様において、

Y^2 はハロゲンであり；

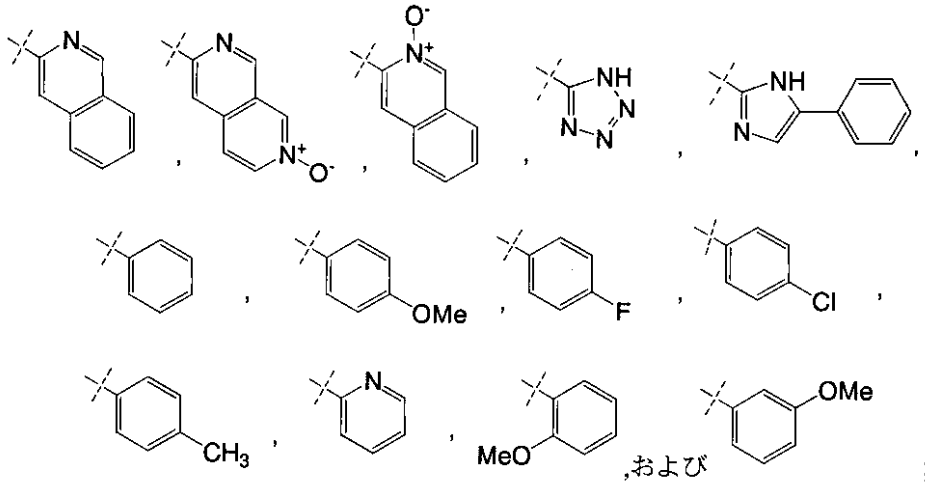
Y^3 は水素であり；

Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；

Ar^2 は：

【0371】

【化65】



10

【0372】

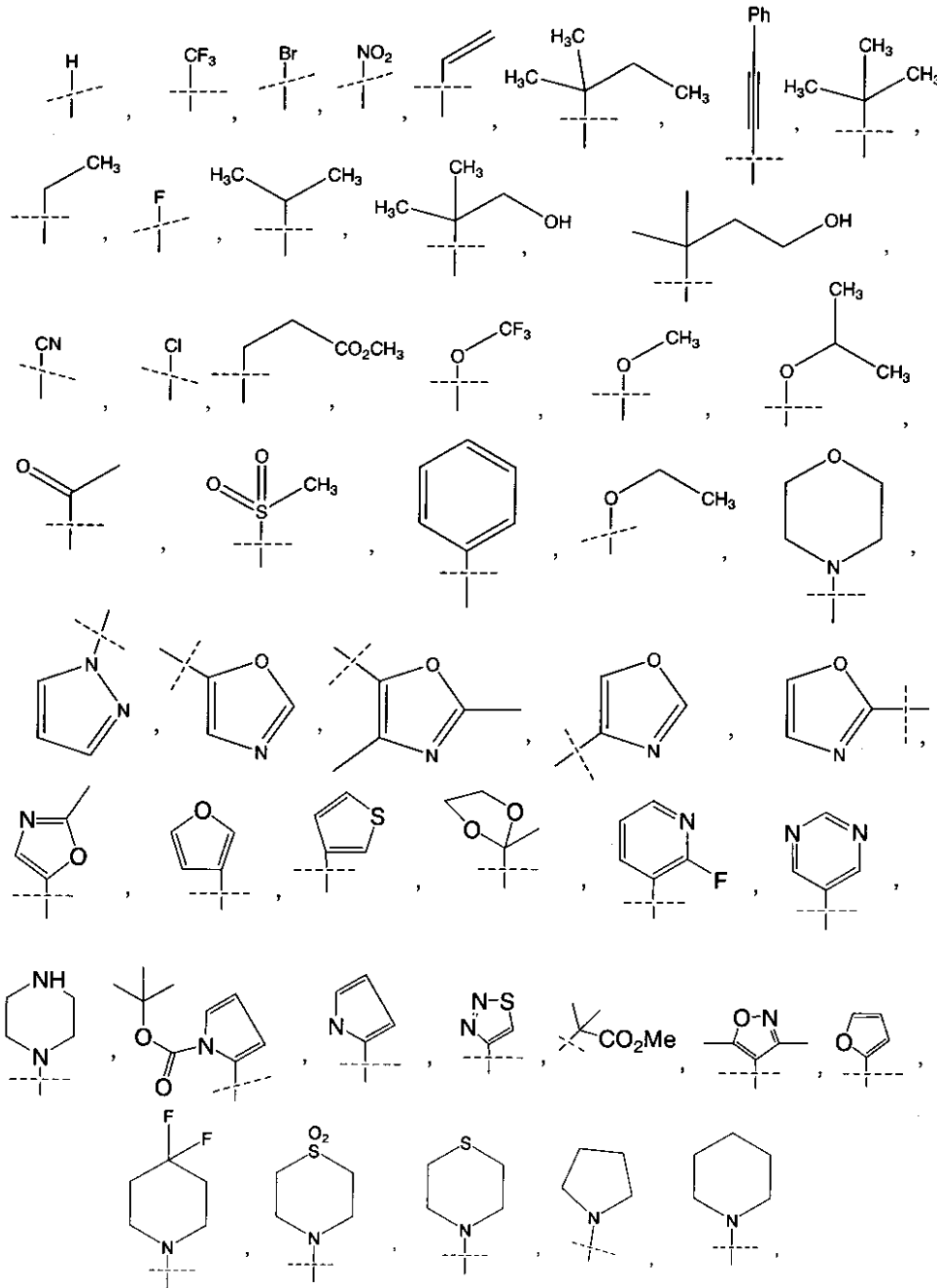
からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；そして

X^1 は：

【0373】

【化66】



10

20

30

【0374】

からなる群より選択される。

[00310] 式(IV)の1つの態様において、

Y^3 は水素であり；

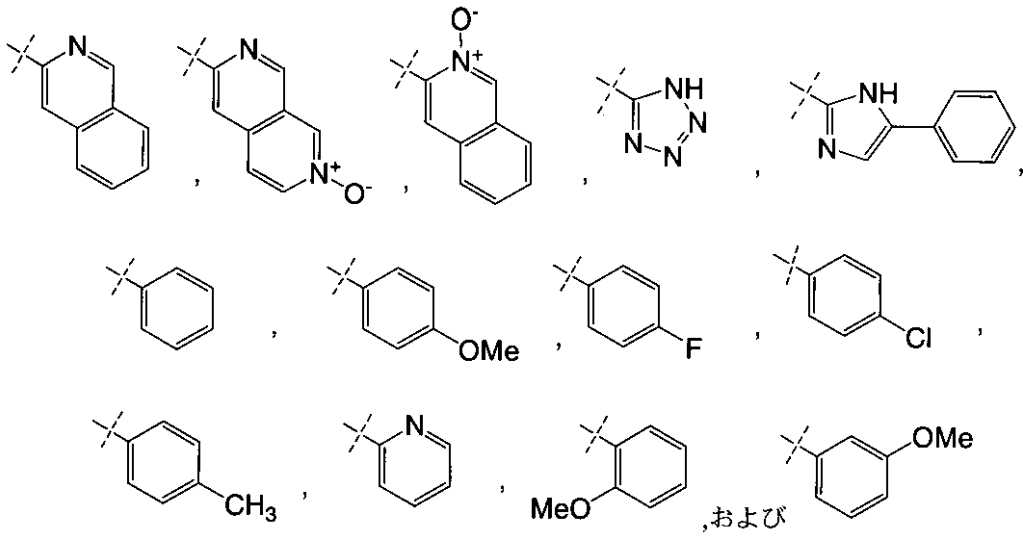
Y^1 は、塩素又はフッ素であり（但し、以下の条件がある： Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 は、ともに水素であり；そして Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方はフッ素であり、他方は水素である）；

Ar^2 は：

【0375】

40

【化67】



10

【0376】

からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

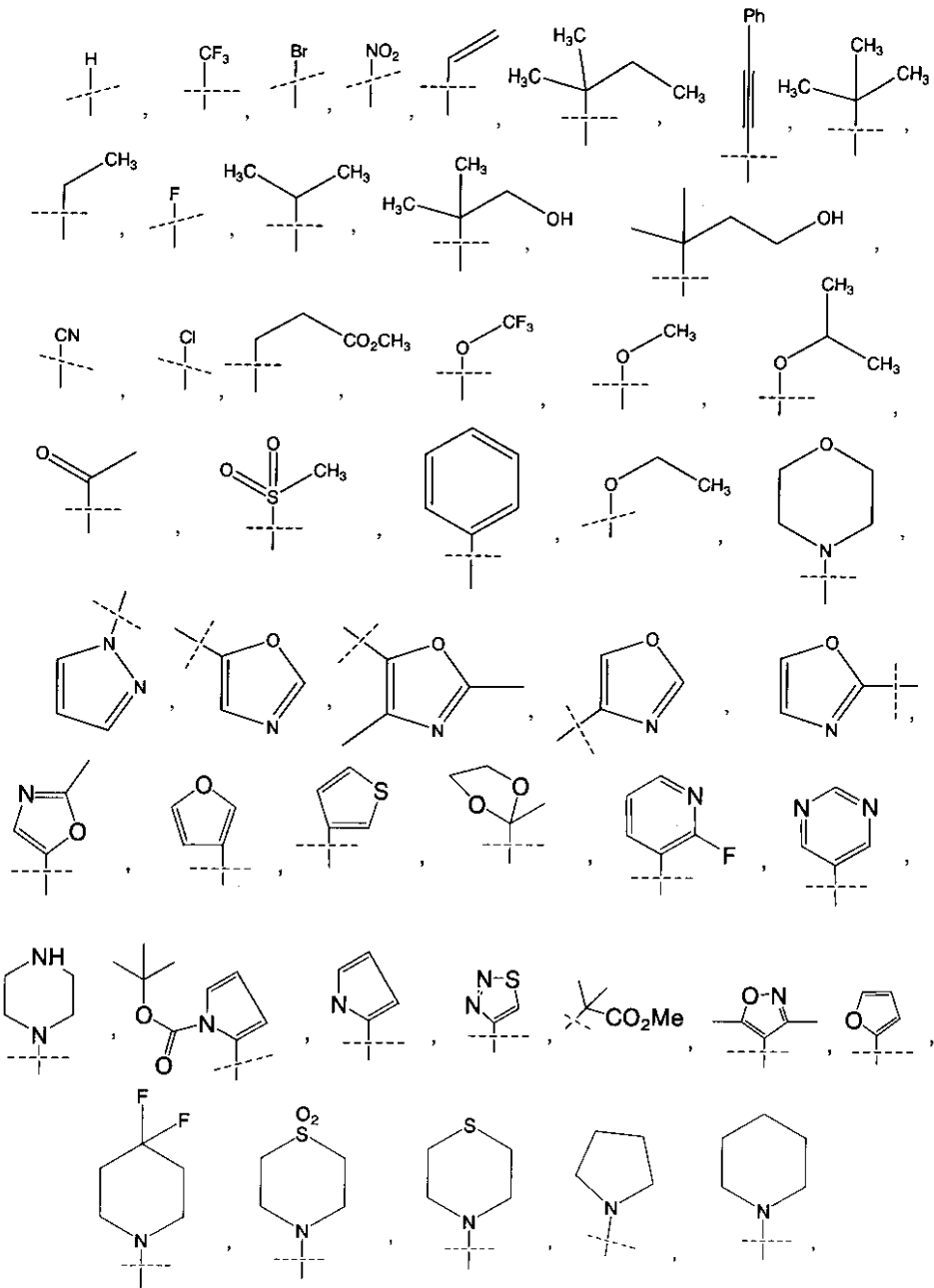
X^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ であり；そして

X^1 は：

【0377】

20

【化68-1】



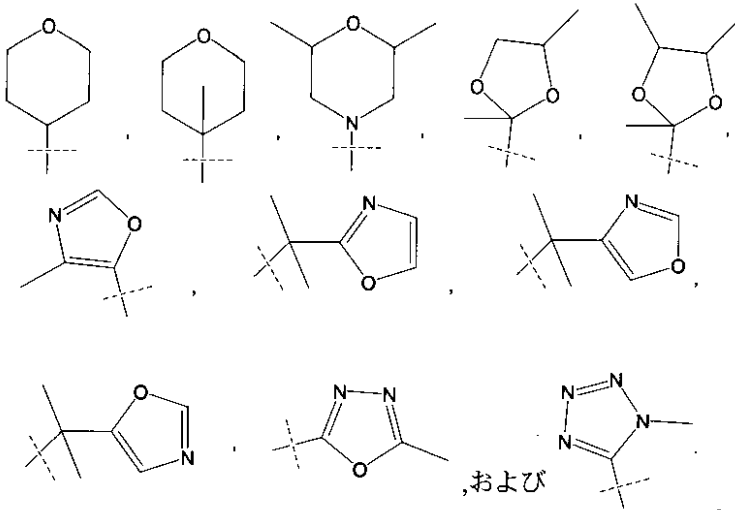
10

20

30

【0378】

【化68-2】



10

【0379】

からなる群より選択される。

[00311] 式(IV)の1つの態様において、

Y^2 はハロゲンであり；

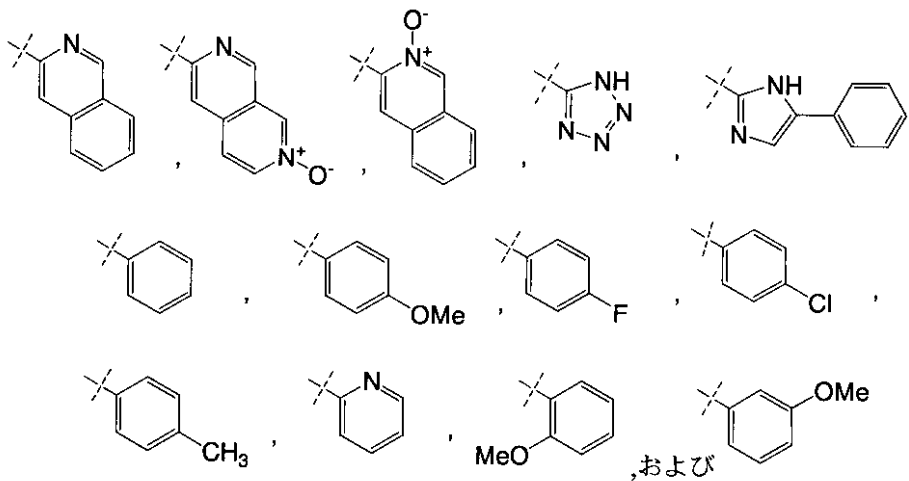
Y^3 は水素であり；

Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；

Ar^2 は：

【0380】

【化69】



30

【0381】

からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

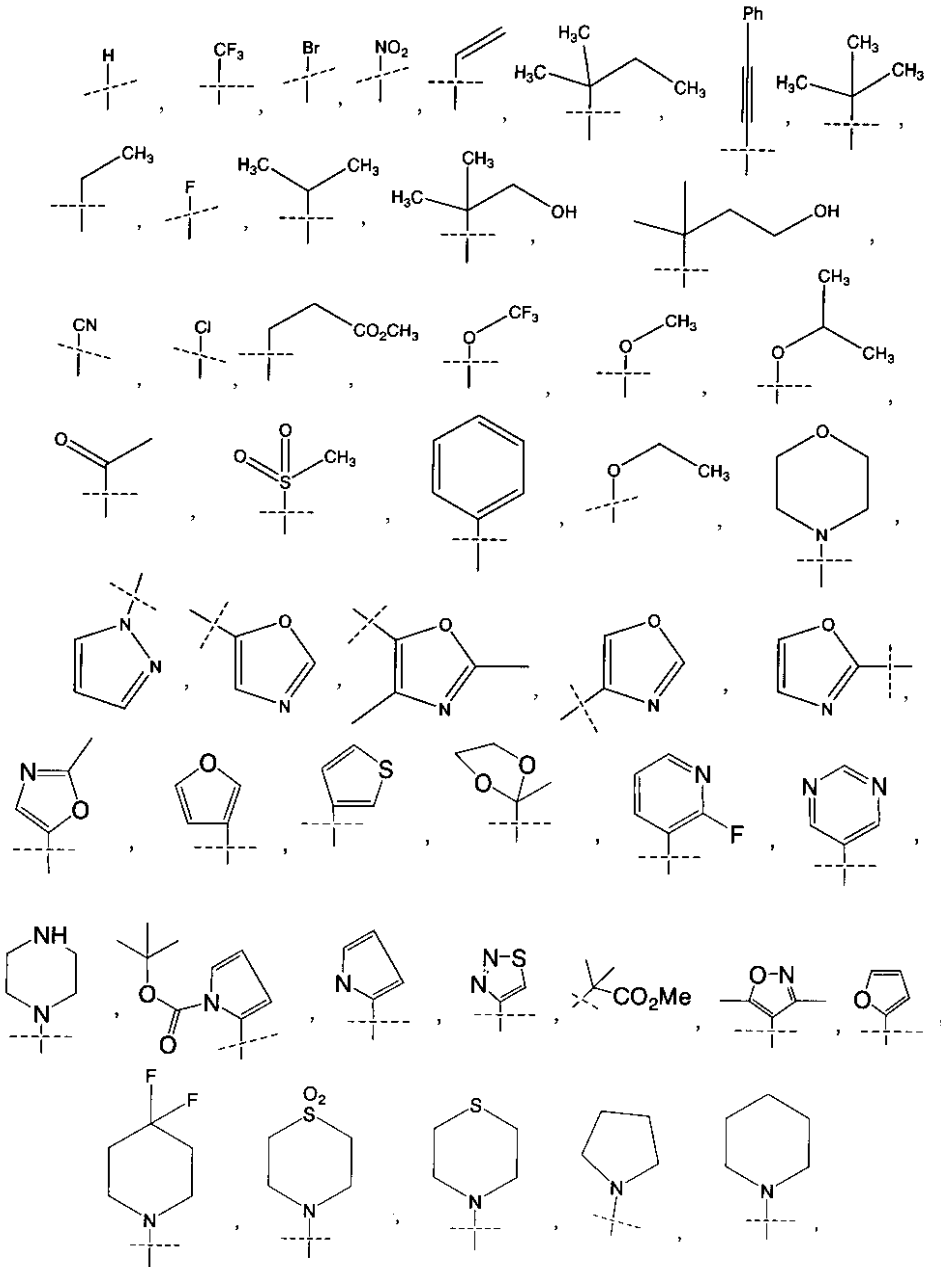
X^4 は、ハロゲン、-CN、又は -CF₃ であり；そして

X^1 は：

【0382】

40

【化 7 0 - 1】



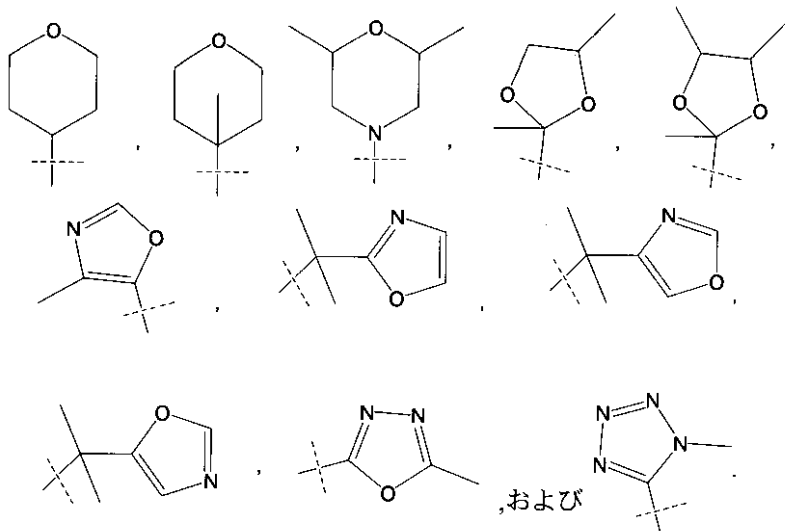
10

20

30

【 0 3 8 3 】

【化70-2】



10

【0384】

からなる群より選択される。

[00312] 式(IV)の1つの態様において、

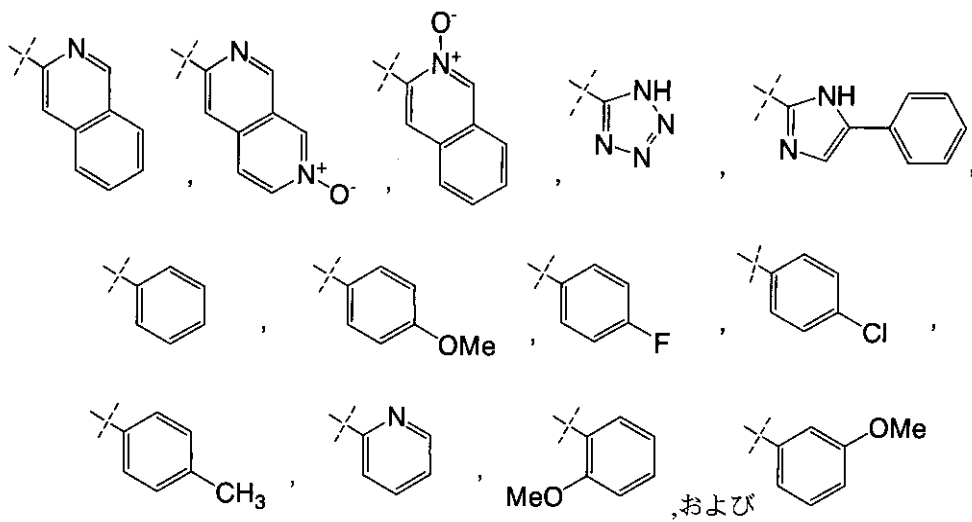
Y³ は水素であり；

Y¹ は、塩素又はフッ素であり（但し、以下の条件がある：Y¹ が塩素であるとき、Y² とY⁴ は、ともに水素であり；そしてY¹ がフッ素であるとき、Y² 又はY⁴ のいずれか一方はフッ素であり、他方は水素である）；

Ar² は：

【0385】

【化71】



30

40

【0386】

からなる群より選択され；

X²、X³、及びX⁵ は、水素であり；

X⁴ は水素であり；そして

X¹ は：

【0387】

【0389】

からなる群より選択される。

[00313] 式(IV)の1つの態様において、

Y^2 はハロゲンであり；

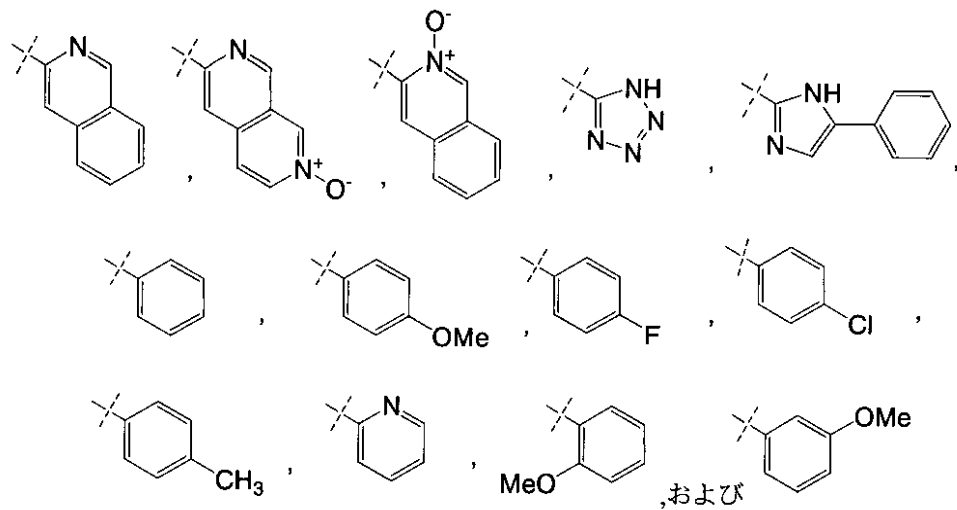
Y^3 は水素であり；

Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンであり；

Ar^2 は：

【0390】

【化73】



10

20

【0391】

からなる群より選択され；

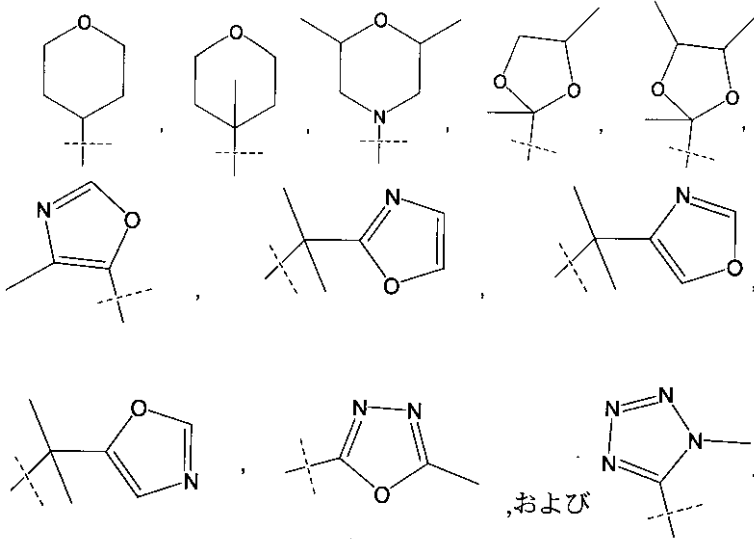
X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

X^4 は水素であり；そして

X^1 は：

【0392】

【化74-2】



10

【0394】

からなる群より選択される。

[00314] 式(VII、IX)の1つの態様において、

Y^3 は水素であり；

Y^1 は、塩素又はフッ素であり（但し、 Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 は、ともに水素であるか、又は Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方もフッ素である）；

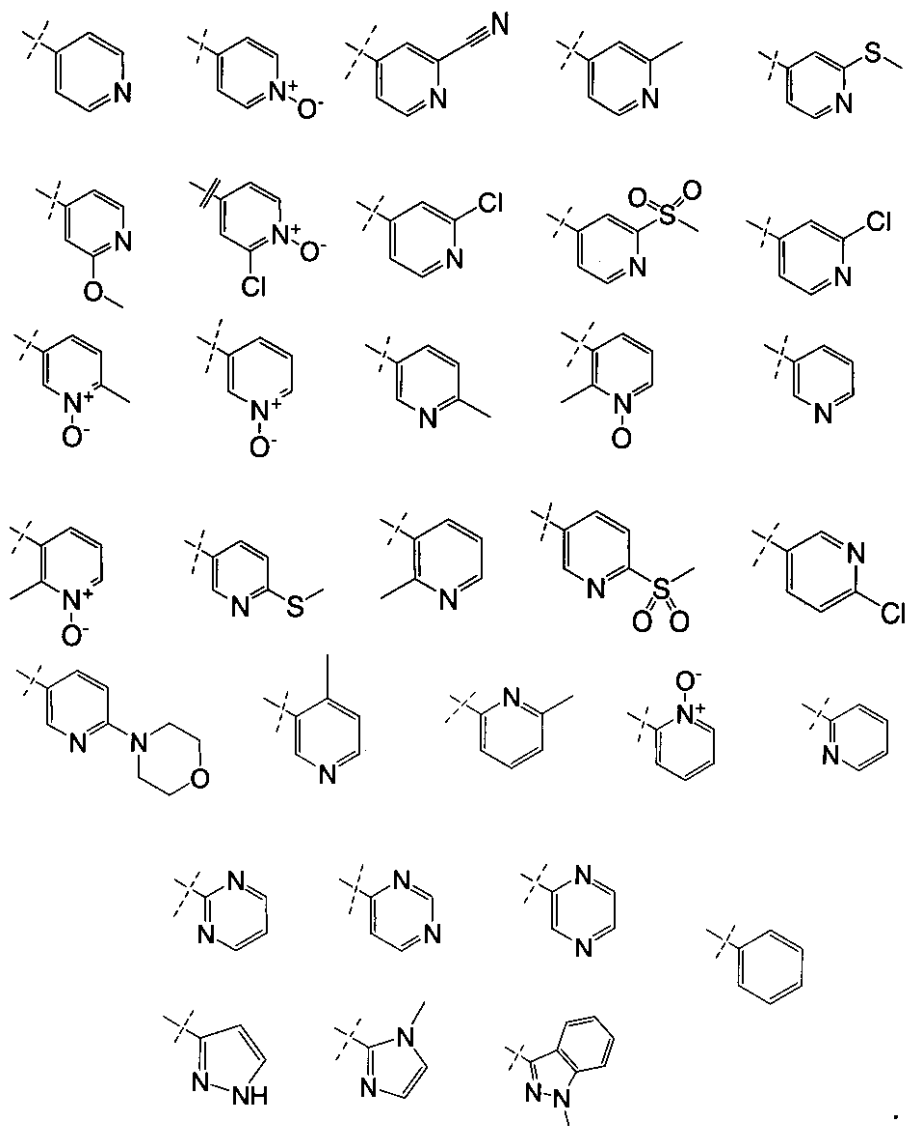
X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；そして

Ar^2 は：

【0395】

20

【化75】



10

20

30

【0396】

からなる群より選択され；

R^c は、存在するとき、式(VI)について定義される通りであり、好ましくは、 R^c は、水素又は $-C(O)R$ 、より好ましくは $COMe$ であり；

T は、存在するとき、式(VIII)について定義される通りであり、好ましくは、T は、 $=CHC(O)R^{4'}$ 、 $=CHC(O)_2R^{4'}$ 、 $=CH_2$ 、又は $=NOMe$ 、より好ましくは、 $=CHC(O)Me$ 、 $=CHC(O)_2Me$ である。

【0397】

他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

40

[00315] 式(VII)の1つの態様において、

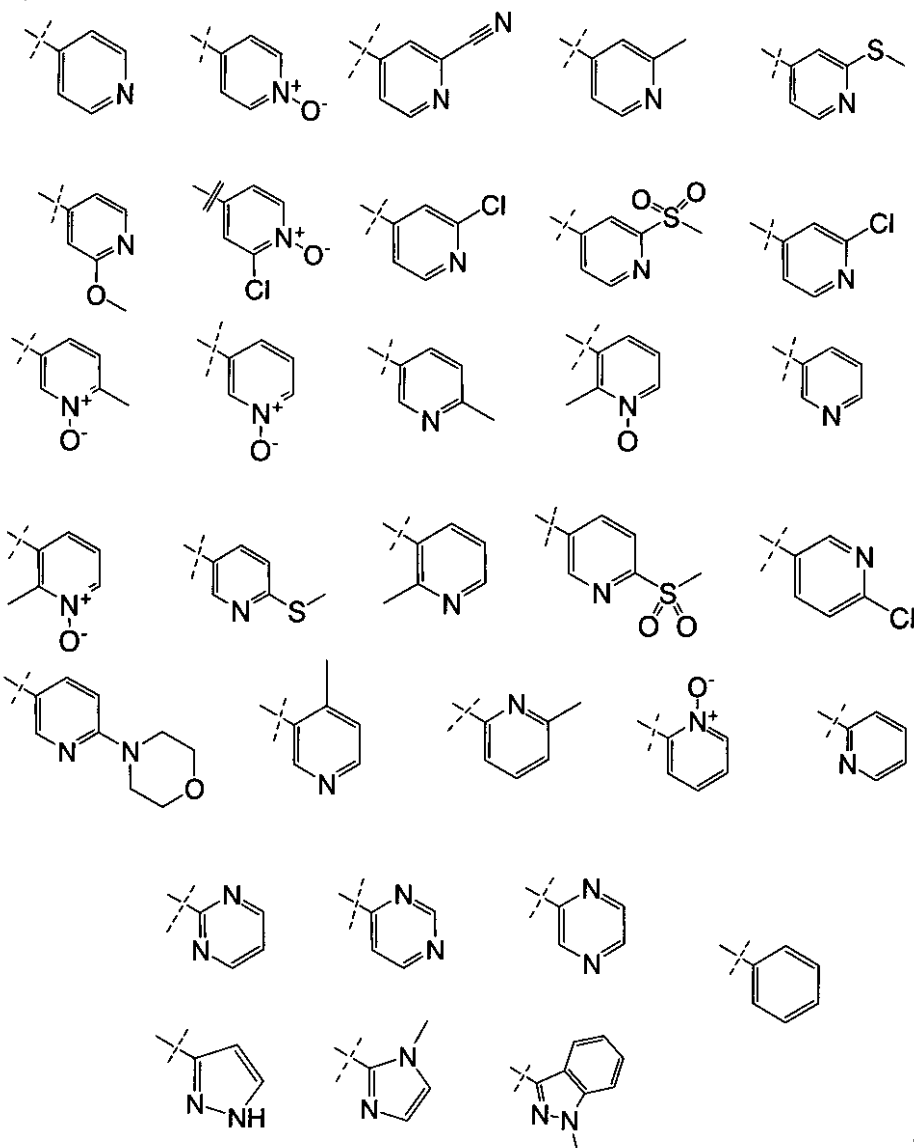
Y^3 は水素であり；

Y^1 は、塩素又はフッ素であり(但し、 Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 は、ともに水素であるか、又は Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方もフッ素である)；

そして X^1 は：

【0398】

【化 7 7】



10

20

30

【0401】

からなる群より選択され；

R^c は、存在するとき、式 (VI) について定義される通りであり、好ましくは、R^c は、水素又は -C(O)R、より好ましくは COMe であり；

T は、存在するとき、式 (VII) について定義される通りであり、好ましくは、T は、=CHC(O)R^{4 1}、=CHC(O)₂R^{4 1}、=CH₂、又は =NOMe、より好ましくは、=CHC(O)Me、=CHC(O)₂Me である。

【0402】

他の態様において、Y² はハロゲンであり；Y³ は水素であり；そして Y¹ と Y⁴ は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

40

[00316] 式 (VII 及び IX) の 1 つの態様において、

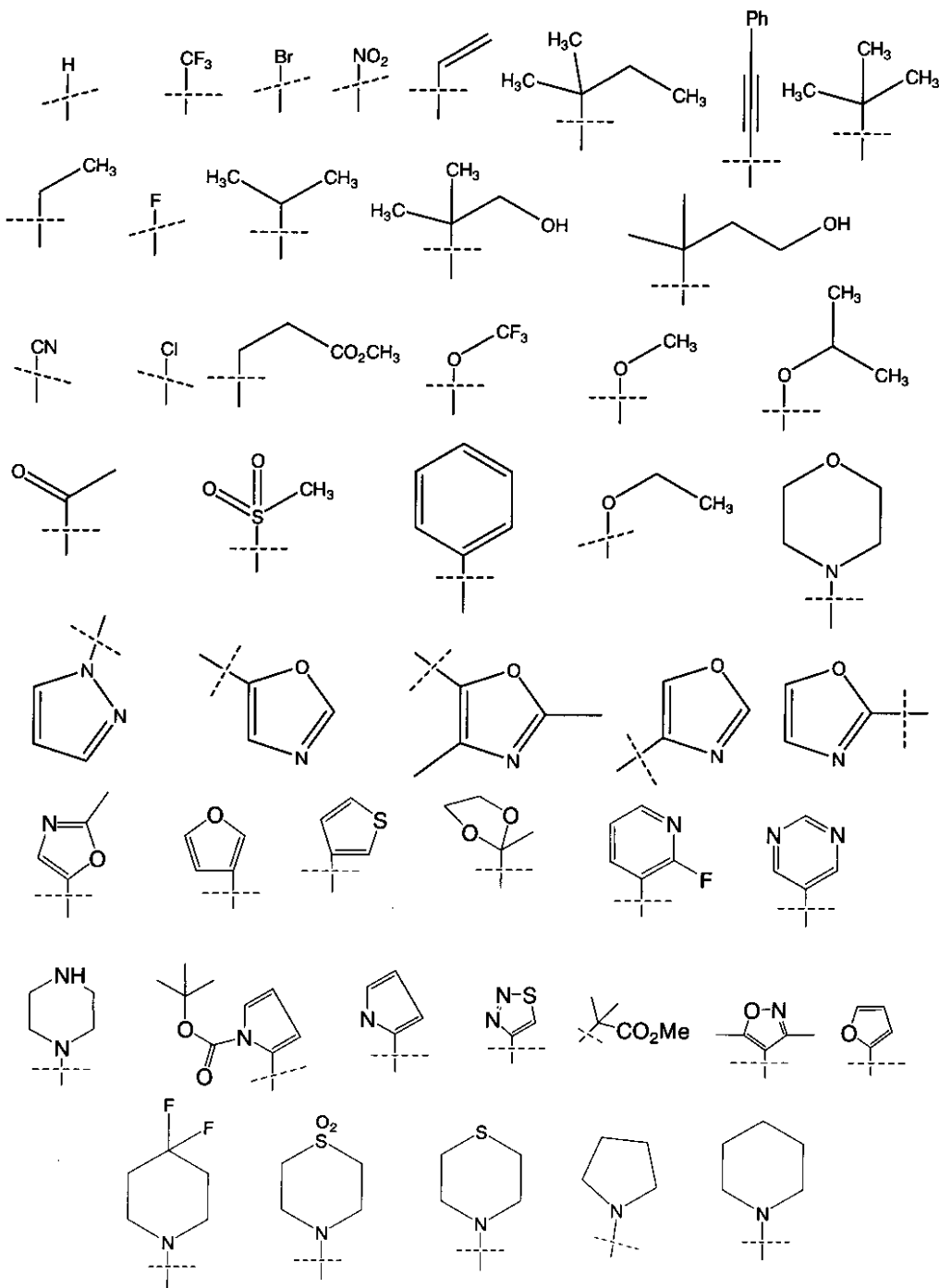
Y³ は水素であり；

Y¹ は、塩素又はフッ素であり (但し、Y¹ が塩素であるとき、Y² と Y⁴ は、ともに水素であるか、又は Y¹ がフッ素であるとき、Y² 又は Y⁴ のいずれか一方もフッ素である)；

X¹ は：

【0403】

【化78】



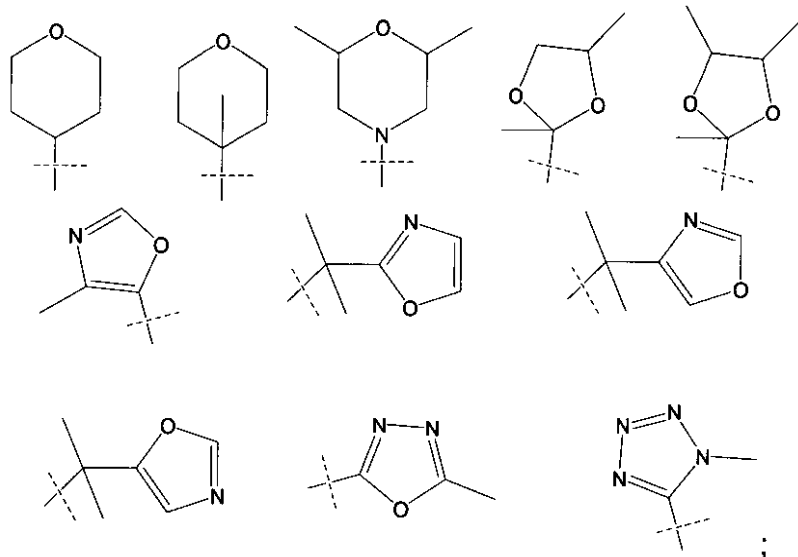
10

20

30

【0404】

【化79】



10

【0405】

からなる群より選択され；

X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

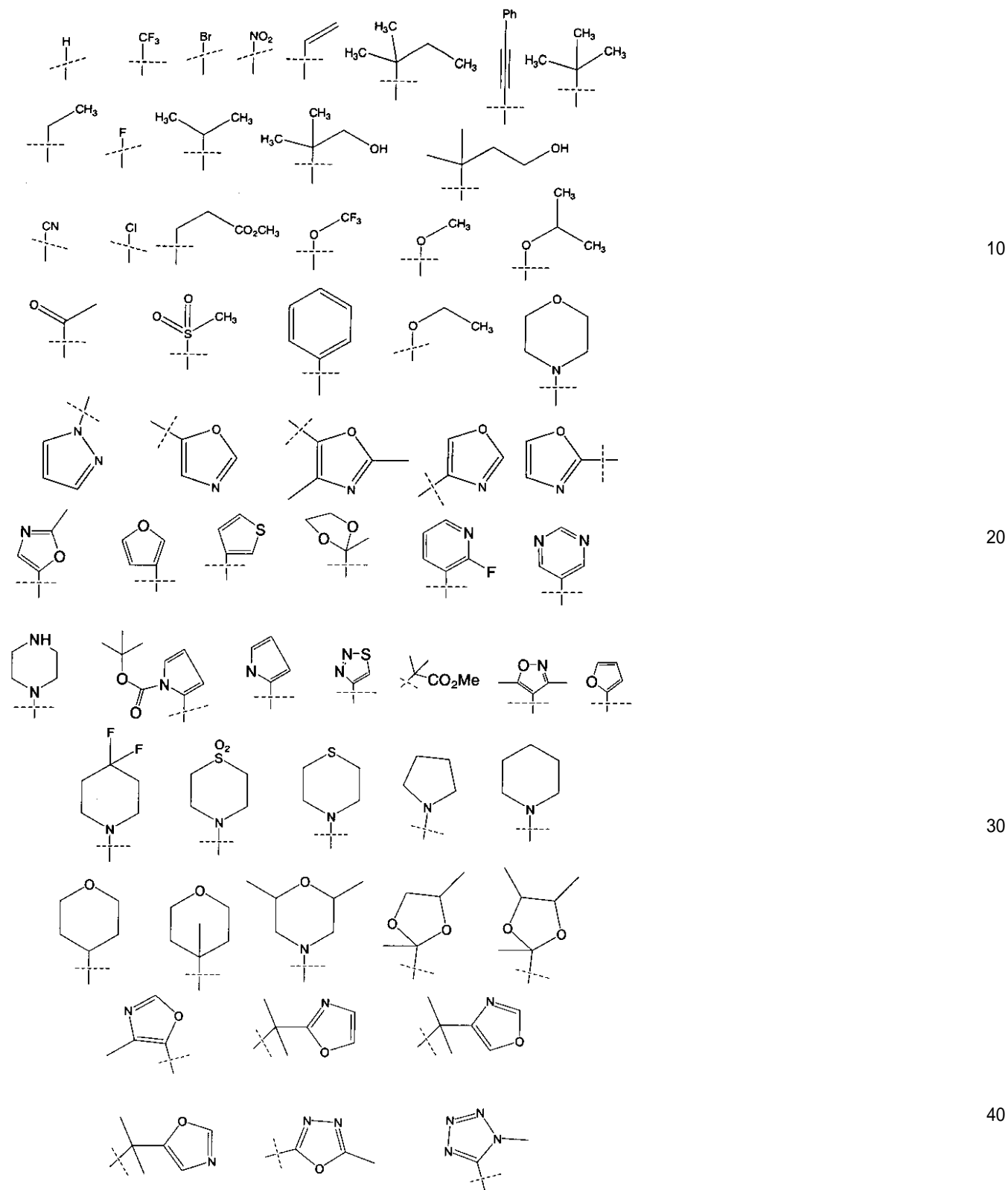
X^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-CF_3$ であり；

Ar^2 は；

【0406】

20

【化 8 1】



10

20

30

40

【0410】

からなる群より選択され；

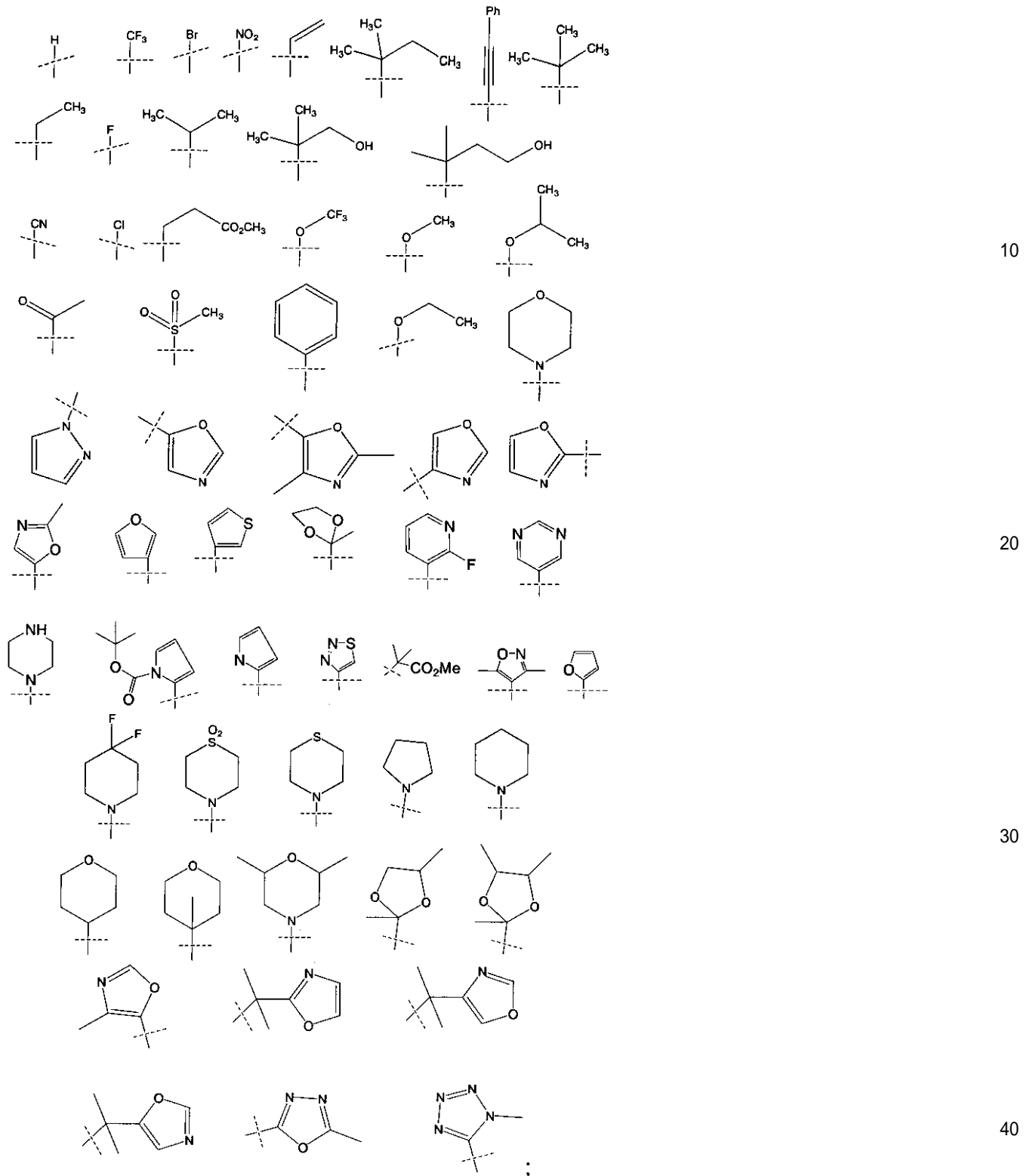
X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

X^4 は水素であり；

そして、 Ar^2 は：

【0411】

【化 8 3】



【0415】

からなる群より選択され；

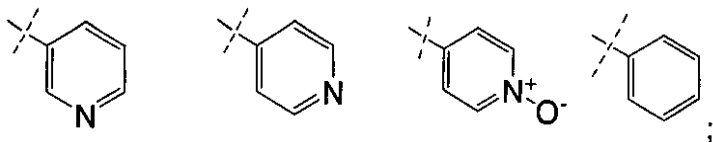
X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり；

X^4 は水素であり；

そして Ar^2 は：

【0416】

【化 8 4】



【0 4 1 7】

からなる群より選択され；

R^c は、存在するとき、式 (VI) について定義される通りであり、好ましくは、 R^c は、水素又は $-C(O)R$ 、より好ましくは $COMe$ であり；

T は、存在するとき、式 (VII) について定義される通りであり、好ましくは、T は、 $=CHC(O)R^{4'}$ 、 $=CHC(O)_2R^{4'}$ 、 $=CH_2$ 、又は $=NOMe$ 、より好ましくは、 $=CHC(O)Me$ 、 $=CHC(O)_2Me$ である。

【0 4 1 8】

他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

[0 0 3 1 9] 式 (XX~CX XX VI) のいずれかの 1 つの態様では、 Z^1 、 Z^a 、及び Z^b がすべて同時に水素である。

【0 4 1 9】

[0 0 3 2 0] 1 つの態様では、式 (XX~CX XX VI) のそれぞれにおいて、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、又は Z^c は、水素、ハロゲン、 $-OR^{1'0}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^{1'0}$ 、 $-CO_2R^{1'0}$ 、 $-C(O)R^{1'0}$ 、 $-CONR^{1'1}R^{1'2}$ 、 $-NR^{1'0}C(O)R^{1'2}$ 、 $-NR^{1'1}R^{1'2}$ 、 $-SR^{1'0}$ 、 $-S(O)R^{1'0}$ 、 $-S(O)_2R^{1'0}$ 、 $-NR^{1'0}S(O)_2R^{1'1}$ 、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、置換又は未置換 4~7 員ヘテロシクリル、置換又は未置換 5 若しくは 6 環ヘテロアリール、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換 C_{1-8} アルケニル、及び置換又は未置換 C_{1-8} アルキニルからなる群より独立して選択され；

好適な置換 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニルは、ハロゲン、 $-OR^{1'0}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^{1'0}$ 、 $-CO_2R^{1'0}$ 、 $-C(O)R^{1'0}$ 、 $-C(O)NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-OC(O)NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}C(O)R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}C(O)NR^{1'1}R^{1'2}$ 、 $-NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}CO_2R^{1'1}$ 、 $-SR^{1'0}$ 、 $-S(O)R^{1'0}$ 、 $-S(O)_2R^{1'0}$ 、 $-S(O)_2NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}S(O)_2R^{1'1}$ 、未置換又は置換フェニル、未置換又は置換 C_{5-6} ヘテロアリール、及び未置換又は置換 C_{3-6} ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1~3 の置換基を有してよく；

好適な置換アリール、ヘテロアリール、及び複素環置換基は、ハロゲン、 $-OR^{1'0}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^{1'0}$ 、 $-OC(O)R^{1'0}$ 、 $-CO_2R^{1'0}$ 、 $-C(O)R^{1'0}$ 、 $-C(O)NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-OC(O)NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}C(O)R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}C(O)NR^{1'1}R^{1'2}$ 、 $-NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}CO_2R^{1'1}$ 、 $-SR^{1'0}$ 、 $-S(O)R^{1'0}$ 、 $-S(O)_2R^{1'0}$ 、 $-S(O)_2NR^{1'0}R^{1'1}$ 、 $-NR^{1'0}S(O)_2R^{1'1}$ 、未置換 4~7 員環ヘテロシクリル、未置換 C_{1-8} アルキル、及び未置換 C_{1-8} ハロアルキルからなる群より独立して選択される 1~3 の置換基を有してよく（但し、置換基： Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c が複素環である場合、この複素環上の好適な置換基には、好ましくは、別の複素環が含まれない）；

$R^{1'0}$ 、 $R^{1'1}$ 、及び $R^{1'2}$ は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-8} アルケニル、 C_{2-8} アルキニル、アリール、又はヘテロアリールであるか；又は $R^{1'0}$ と $R^{1'1}$ 、又は $R^{1'1}$ と $R^{1'2}$ 、又は $R^{1'0}$ と $R^{1'2}$ は、それらが付く原子と一緒に、置換又は未置換の 5、6 又は 7 員環を形成し；そして

$R^{1'0}$ 、 $R^{1'1}$ 及び $R^{1'2}$ の脂肪族及び芳香族の部分は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^m$ 、 $-OC(O)NHR^m$ 、 $-OC(O)NR^mR^n$ 、 $-SH$ 、 $-SR^m$ 、 $-S(O)R^m$

10

20

30

40

50

、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHR^m$ 、 $-S(O)_2NR^m$
 R^n 、 $-NHS(O)_2R^m$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)$
 NHR^m 、 $-C(O)N(R^m)_2$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NR^mC$
 $(O)R^n$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NH_2$ 、 $-NR^mC(O)NHR$
 R^n 、 $-NHC(O)NHR^m$ 、 $-NR^mC(O)NR^mR^n$ 、 $-NHC(O)N(R^m)$
 $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^m$ 、 $-NHCO_2R^m$ 、 $-NR^mCO_2R^n$ 、 $-CN$ 、 $-N$
 O_2 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^n$ 、 $-NR^mR^n$ 、 $-NR^mS(O)NH_2$ 、及び $-NR^mS$
 $(O)_2NHR^n$ (ここで、 R^m 、 R^n 、及び R^o は、それぞれ独立して、未置換 C_{1-6}
アルキルである)からなる群より選択される1~3のメンバーで随意にさらに置換される。

10

【0420】

[00321] 1つの態様において、式($XX \sim CXXXXVI$)のいずれでも、 Z^1
 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c は、未置換 C_{1-6} アルキル($-Me$ ではない)、 $=O$ 、 C_{1-6}
ハロアルキル($-CF_3$ ではない)、 $-COOH$ 、 $-NO_2$ 、又は $-OR^{10}$ ($-OMe$
ではない)からなる群より独立して選択される。この態様において、 Ar^2 は、ピリジル、
ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれのN-オキシドの化学的
に許容されるどの位置異性体であってもよい。

【0421】

[00322] 1つの態様において、式($XX \sim CXXXXVI$)のいずれでも、 Z^1
 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c は、 $-CH_3$ 、 $=O$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ からなる群より独立
して選択される。この態様において、 Ar^2 は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル
、ピラジニル、等とそのそれぞれのN-オキシドの化学的に許容されるどの位置異性体で
あってもよい。

20

【0422】

[00323] 1つの態様において、式($XX \sim CXXIX$)のいずれでも、 Z^1 、
 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c は、ハロゲン、置換 C_{1-6} アルキル(C_{1-6} ハロアルキルでは
ない)、未置換又は置換 C_{1-6} アルケニル、未置換又は置換 C_{1-6} アルキニル、 $=O$
、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、
 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2$
 $NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ (
 $-CO_2H$ ではない)、 $-OC(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{11}R^{12}$
 $_2$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、未置換又は置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び未置
換又は置換4~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される。好ましい置換基
には、塩素、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ が含まれる。この態様において
、 Ar^2 は、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、等とそのそれぞれの
N-オキシドの化学的に許容されるどの位置異性体であってもよい。

30

【0423】

[00324] Lが結合又は NR^c である式($XX \sim CXXIX$)のいずれかの1つ
の態様において、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、又は Z^c が、置換 C_{1-8} アルキル、置換 C_{2-8}
アルケニル、置換 C_{2-8} アルキニル、又は置換 C_{1-8} アルコキシ基であるとき、それ
は、好ましくは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R$
 10 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-S$
 R^{10} 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、置換又
は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリール、及び置換又は未置換
4~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を有する。よ
り好ましくは、それは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C$
 O_2R^{10} 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$
、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、
 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、及び4~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択
される1~3の置換基を有する。

40

50

【0424】

[00325] 1つの態様では、式(XX~CXXXXVI)のそれぞれにおいて、Z¹、Z^a、Z^b、Z^c、及びZ^dの1つが、置換C₁₋₈アルキル、置換C₂₋₈アルケニル、置換C₂₋₈アルキニルであるとき、それは、好ましくは、ハロゲン、-OR¹⁰、=O、-CO₂R¹⁰、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、及び置換又は未置換4~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を有する。より好ましくは、それは、ハロゲン、-OR¹⁰、=O、-C(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-CONR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹¹R¹²、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、及び4~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される1~3の置換基を有する。

10

【0425】

[00326] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、又はZ^cが置換ヘテロシクリルであるとき、それは、好ましくは、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、-OR¹⁰、-OH、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、及び-S(O)₂R¹⁰からなる群より独立して選択される1~2の置換基を有する。

20

【0426】

[00327] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、Z^c、及びZ^dが置換ヘテロシクリルであるとき、それは、好ましくは、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、-OR¹⁰、-OH、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹¹R¹²、及び-S(O)₂R¹⁰からなる群より独立して選択される1~2の置換基を有する。

【0427】

[00328] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、及びZ^cの少なくとも1つは、ピロリジン、ペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、プチロラクタム、パレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ペリジン、1,4-ジオキサラン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフエンが含まれる群より選択される未置換又は置換ヘテロシクリルである。

30

【0428】

[00329] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、及びZ^cは、水素、ハロゲン、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換C₂₋₈アルケニル、置換又は未置換C₂₋₈アルキニル、置換又は未置換C₁₋₈アルコキシ、=O、-CN、-NO₂、-OR¹⁰、-OC(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)R¹¹、-NR¹¹R¹²、-SR¹⁰、-S(O)R¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹¹R¹²、-NR¹⁰S(O)₂R¹¹、-OC(O)NR¹¹R¹²、-NR¹⁰C(O)NR¹¹R¹²、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリアル、及び置換又は未置換4~7員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される。存在するならば、1つの置換基は、好ましくは、ヘテロアリアルAr²環中のヘテロ原子の1つに対してオルトに位置する。あるいは、1つの置換基、=Oは、ヘテロアリアルAr²環中の環ヘテロ原子へ直接連結してよい。

40

【0429】

[00330] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、又はZ^cが、置換C₁₋₈アルキル、置換C₂₋₈アルケニル、置換C₂₋₈

50

8 アルキニル、又は置換 C_{1-8} アルコキシ基であるとき、それは、好ましくは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリール、及び置換又は未置換 4~7 員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1~3 の置換基を有する。より好ましくは、それは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $=O$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}S(O)_2R^{11}$ 、及び 4~7 員ヘテロシクリルからなる群より独立して選択される 1~3 の置換基を有する。 10

【0430】

[00331] 式 $(XX \sim CXXXXVI)$ のそれぞれの 1 つの態様において、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c の少なくとも 1 つは置換 C_{1-8} アルキルであり、少なくとも 1 つの置換基は、[0029]、[0030]、及び [0031] に定義されるような式 (AA) により表される置換又は未置換 4~7 員ヘテロシクリルである。好ましくは、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} は、独立して、水素又は C_{1-4} アルキルである。別の好ましい態様において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} の少なくとも 3 つは水素であり、 j は 1 又は 2 であり、 k は 1 又は 2 である (但し、 $j+k$ は、3 又は 4 である)。別の好ましい態様において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、及び R^{26} の少なくとも 5 つは水素であり、 j は 1 又は 2 であり、 k は 1 又は 2 である (但し、 $j+k$ は、3 又は 4 である)。 20

【0431】

[00332] 式 $(XX \sim CXXXXVI)$ のそれぞれの 1 つの態様において、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c の少なくとも 1 つが置換 C_{1-8} アルキルであるとき、少なくとも 1 つの置換基は、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ブチロラクタム、バレロラクタム、イミダゾリジノン、ヒダントイン、ジオキサラン、フタルイミド、ピペリジン、1,4-ジオキサン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキシド、チオモルホリン-S, S-ジオキシド、ピペラジン、ピラン、ピリドン、3-ピロリン、チオピラン、ピロン、テトラヒドロフラン、及びテトラヒドロチオフエンが含まれる群より選択される。 30

【0432】

[00333] 式 $(XX \sim CXXXXVI)$ のそれぞれの 1 つの態様において、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c の少なくとも 1 つが置換 C_{1-8} アルキルであるとき、少なくとも 1 つの置換基は、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルからなる群より選択される、置換又は未置換 5 若しくは 6 員ヘテロアリールである。

【0433】

[00334] 式 $(XX \sim CXXXXVI)$ のいずれかの 1 つの態様において、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、又は Z^c が置換ヘテロシクリルであるとき、それは、好ましくは、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $-OR^{10}$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、及び $-S(O)_2R^{10}$ からなる群より独立して選択される 1~2 の置換基を有する。

【0434】

[00335] 式 $(XX \sim CXXXXVI)$ のいずれかの 1 つの態様において、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、及び Z^c は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-S(O)$ 40

40

50

)₂R^{1 0}、-NR^{1 0}S(O)₂R^{1 1}、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換4~7員ヘテロシクリル、置換又は未置換5若しくは6環ヘテロアリール、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換C₁₋₈アルケニル、及び置換又は未置換C₁₋₈アルキニルからなる群より独立して選択される。

【0435】

[00336] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、及びZ^cの少なくとも1つは、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チエニル、フリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル、及びチアゾリルからなる群より選択される、置換又は未置換5若しくは6員ヘテロアリールである。

10

【0436】

[00337] LがNR^cである式(XCIII及びXCIII)のいずれかの1つの態様において、Z^aとZ^bは、ハロゲン、-OH、-OR^{1 0}、-CN、-NO₂、=O、-OC(O)R^{1 0}、-CO₂R^{1 0}、-C(O)R^{1 0}、-C(O)NR^{1 1}R^{1 2}、-NR^{1 0}C(O)R^{1 2}、-NR^{1 1}R^{1 2}、-SR^{1 0}、-S(O)R^{1 0}、-S(O)₂R^{1 0}、-NR^{1 0}S(O)₂R^{1 1}、置換又は未置換C₁₋₈アルキル、置換又は未置換4~7員ヘテロシクリル、置換又は未置換5若しくは6環ヘテロアリール、置換又は未置換フェニル、置換又は未置換C₁₋₈アルケニル、及び置換又は未置換C₁₋₈アルキニルからなる群より独立して選択される。

20

【0437】

[00338] 式(XX~CXXXXVI)の1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、又はZ^cは、それぞれ水素である。

[00339] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、少なくとも1つの置換基：Z¹、Z^a、Z^b及びZ^cは、シアノである。

【0438】

[00340] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、少なくとも1つの置換基：Z¹、Z^a、Z^b及びZ^cは、-S(O)₂R⁷である。1つの特別な態様において、R⁷は、メチルである。

【0439】

[00341] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、少なくとも1つの置換基：Z¹、Z^a、Z^b及びZ^cは、ハロゲン(特に、塩素)である。

[00342] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、少なくとも1つの置換基：Z¹、Z^a、Z^b及びZ^cは、-OR⁷である。1つの特別な態様において、R⁷は、メチルである。

30

【0440】

[00343] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、少なくとも1つの置換基：Z¹、Z^a、Z^b及びZ^cは、-SR⁷である。1つの特別な態様において、R⁷は、メチルである。

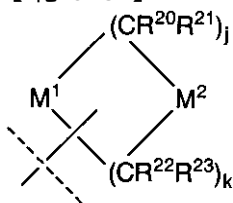
【0441】

[00344] 式(XX~CXXXXVI)のいずれかの1つの態様において、Z¹、Z^a、Z^b、及びZ^cのどの1つも、以下の式(AA)により表される複素環式基であってよく、ここで式(AA)は、M¹又はM²の一方にある自由原子価により付き、そしてここで、式(AA)とその中の置換基は、[0029]に定義される。

40

【0442】

【化 8 5】



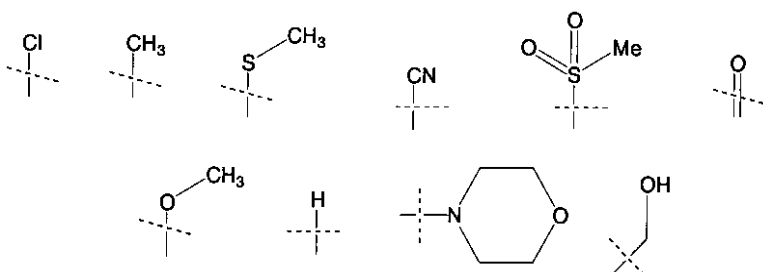
(AA)

【0 4 4 3】

【0 0 3 4 5】 式 (X X ~ C X X X V I) の 1 つ の 態 様 に お い て 、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、又は Z^c は、以下の残基：

【0 4 4 4】

【化 8 6】



10

20

【0 4 4 5】

の 1 つ より 選 択 さ れ る (但 し 、 Z^1 、 Z^a 、 Z^b 、又は Z^c の 少 なく とも 1 つ は、水素以外である)。

【0 0 3 4 6】 L が $C = T$ である式 (V I I I、I X、X X ~ C X X I X、C X X X I I I、及び C X X X I V) の 各 の 1 つ の 態 様 に お い て、T は、 $= C R^d R^e$ 又は $= N O R^d$ である。

【0 4 4 6】

【0 0 3 4 7】 L が $C = T$ である式 (V I I I、I X、X X ~ C X X I X、C X X X I I I、及び C X X X I V) の 各 の 他 の 態 様 に お い て、T は、 $= C R^d R^e$ 又は $= N O R^d$ であり、 R^d と R^e は、それぞれ独立して、水素、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、 $- C (O) R^{4-1}$ 、及び $C (O)_2 R^{4-1}$ からなる群より選択される。

30

【0 4 4 7】

【0 0 3 4 8】 L が $C = T$ である式 (V I I I、I X、X X ~ C X X I X、C X X X I I I、及び C X X X I V) の 各 の 他 の 好 ま し い 態 様 に お い て、T は $= N O R^d$ であり、 R^d は、置換又は未置換 C_{1-8} アルキル、より好ましくはメチルである。

【0 4 4 8】

【0 0 3 4 9】 L が $C = T$ である式 (V I I I、I X、X X ~ C X X I X、C X X X I I I、及び C X X X I V) の 各 の 他 の 好 ま し い 態 様 に お い て、T は $= C R^d R^e$ であり、 R^d と R^e は、それぞれ独立して、水素、 $- C (O) R^{4-1}$ 、及び $- C (O)_2 R^{4-1}$ からなる群より選択される。より好ましくは、 R^d と R^e は、それぞれ独立して、水素、 $- C (O) M e$ 、及び $- C (O)_2 M e$ からなる群より選択される。

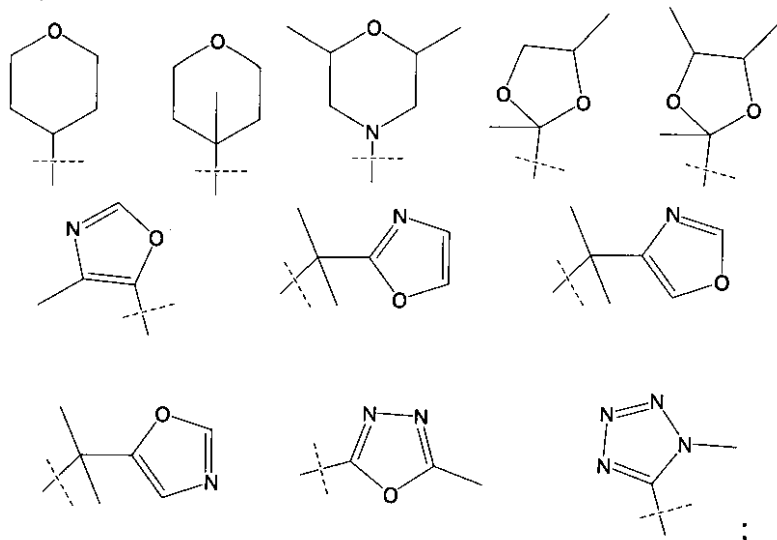
40

【0 4 4 9】

【0 0 3 5 0】 式 (I X) の 1 つ の 態 様 に お い て、T は、 $= C H C (O) M e$ 、 $= C H C O_2 M e$ 、 $= C H_2$ 、又は $= N O M e$ であり； X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり； X^4 は、水素、フッ素、塩素、 $- C N$ 、及びトリフルオロメトキシからなる群より選択され；そして、 X^1 は、以下に示す残基：

【0 4 5 0】

【化 8 8】



10

【0452】

の1つより選択され（但し、水素以外の少なくとも1つの置換基が存在する）；

Y^3 は水素であり、そして Y^1 は塩素又はフッ素であり；ここで Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 はともに水素であるか、又はあるいは、 Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は

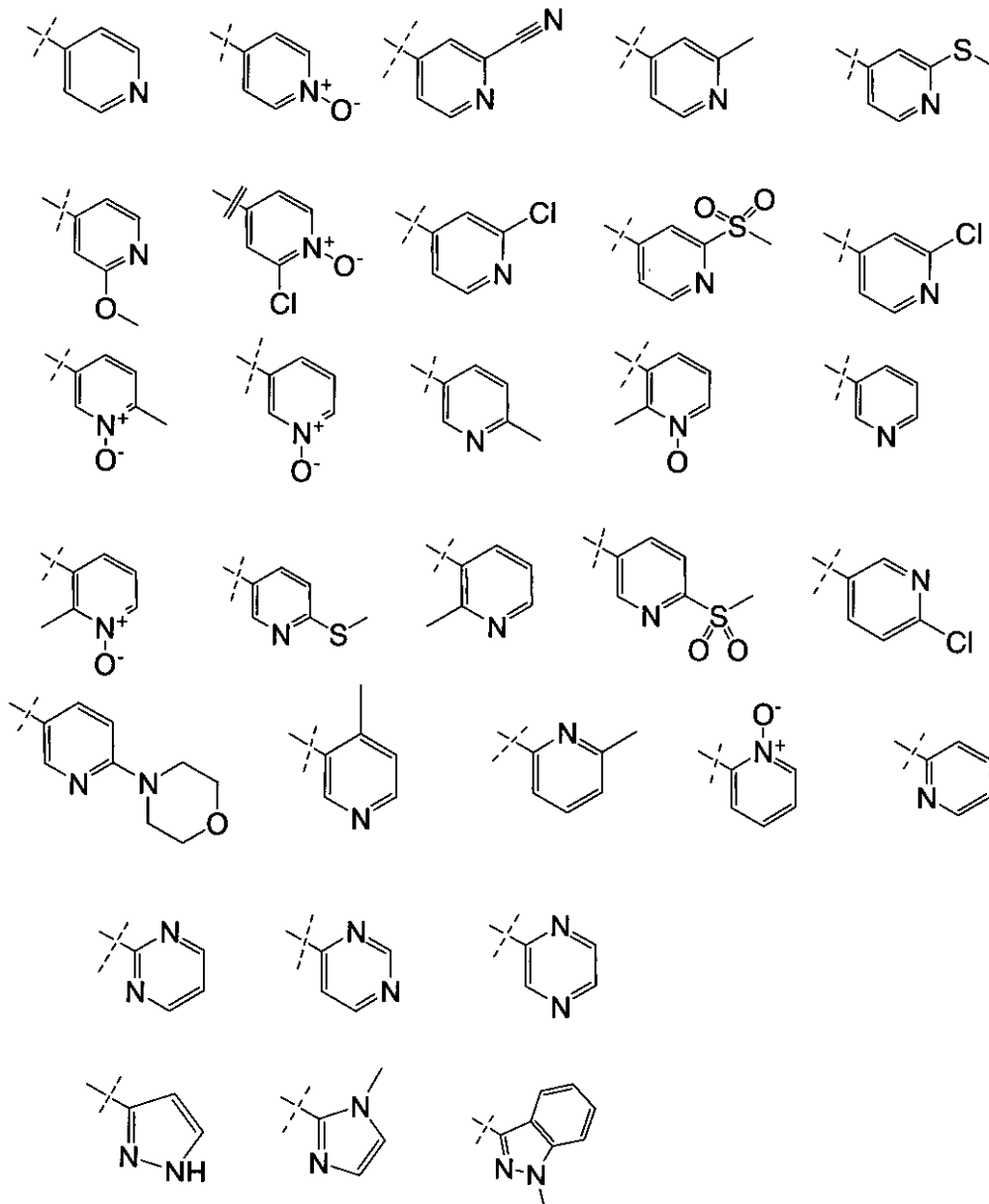
20

Y^4 のいずれか一方もフッ素であり、他の残基はこのとき水素であり；そして

Ar^2 は、以下の：

【0453】

【化 89】



10

20

30

【0454】

からなる群より選択される。

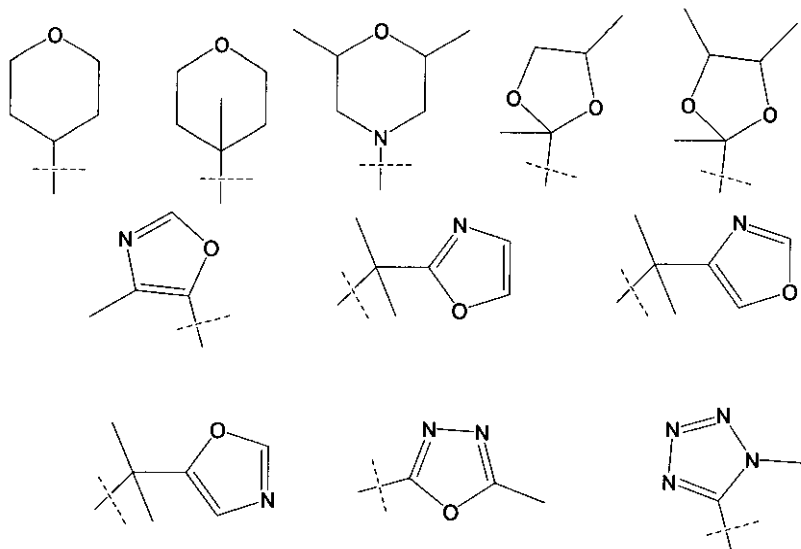
他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

【0455】

[00351] LがC=Tである式(XX~CXXIX、CXXXIII、及びCX 40
XXIV)のいずれかの1つの態様において、Tは、 $=CHC(O)Me$ 、 $=CHCO_2$
Me、 $=CH_2$ or $=NOMe$ であり； X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり； X^4 は、
水素、フッ素、塩素、 $-CN$ 、及びトリフルオロメトキシからなる群より選択され； X^1
は、以下に示す残基：

【0456】

【化91】



10

【0458】

の1つより選択され(但し、水素以外の少なくとも1つの置換基が存在する)；

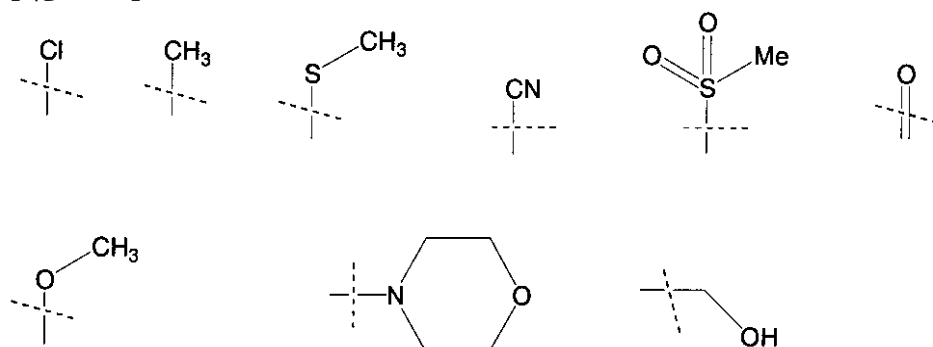
Y^3 は水素であり、そして Y^1 は塩素又はフッ素であり；ここで Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 はともに水素であるか、又はあるいは、 Y^1 がフッ素であれば、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方もフッ素であり、他の残基はこのとき水素であり；

20

Z^a は水素であり、そして Z^1 又は Z^b は：

【0459】

【化92】



30

【0460】

からなる群より選択される。

他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

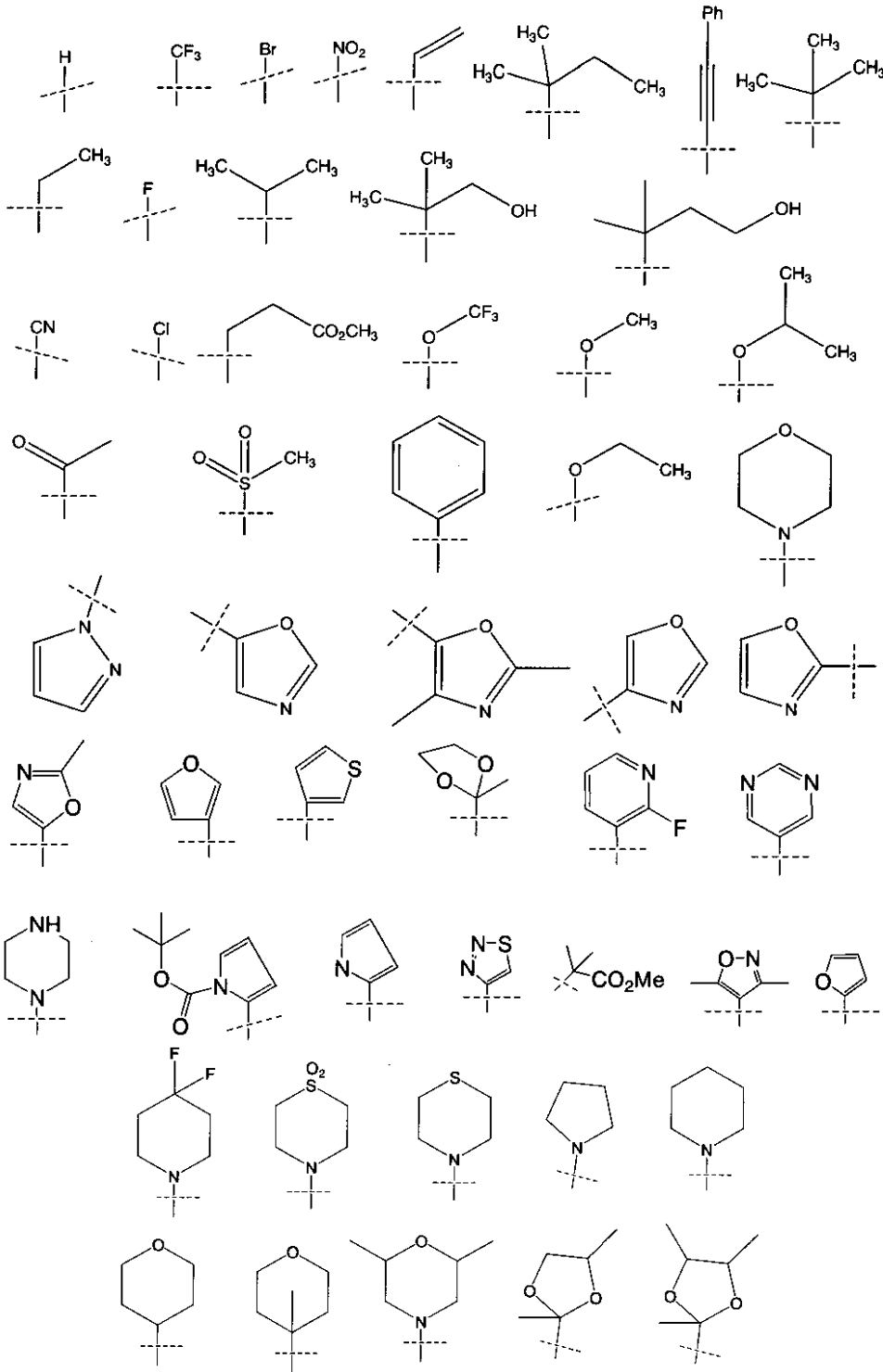
【0461】

[00352] 式(I I、I V、V I I、及びI X)の1つのきわめて好ましい態様において、 X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり、 X^4 は、水素、フッ素、塩素、-CN、及びトリフルオロメトキシからなる群より選択され、そして X^1 は、以下に示す残基：

40

【0462】

【化 9 3】



10

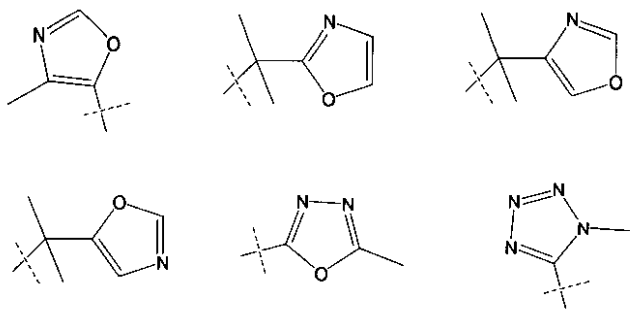
20

30

40

【 0 4 6 3 】

【化94】



10

【0464】

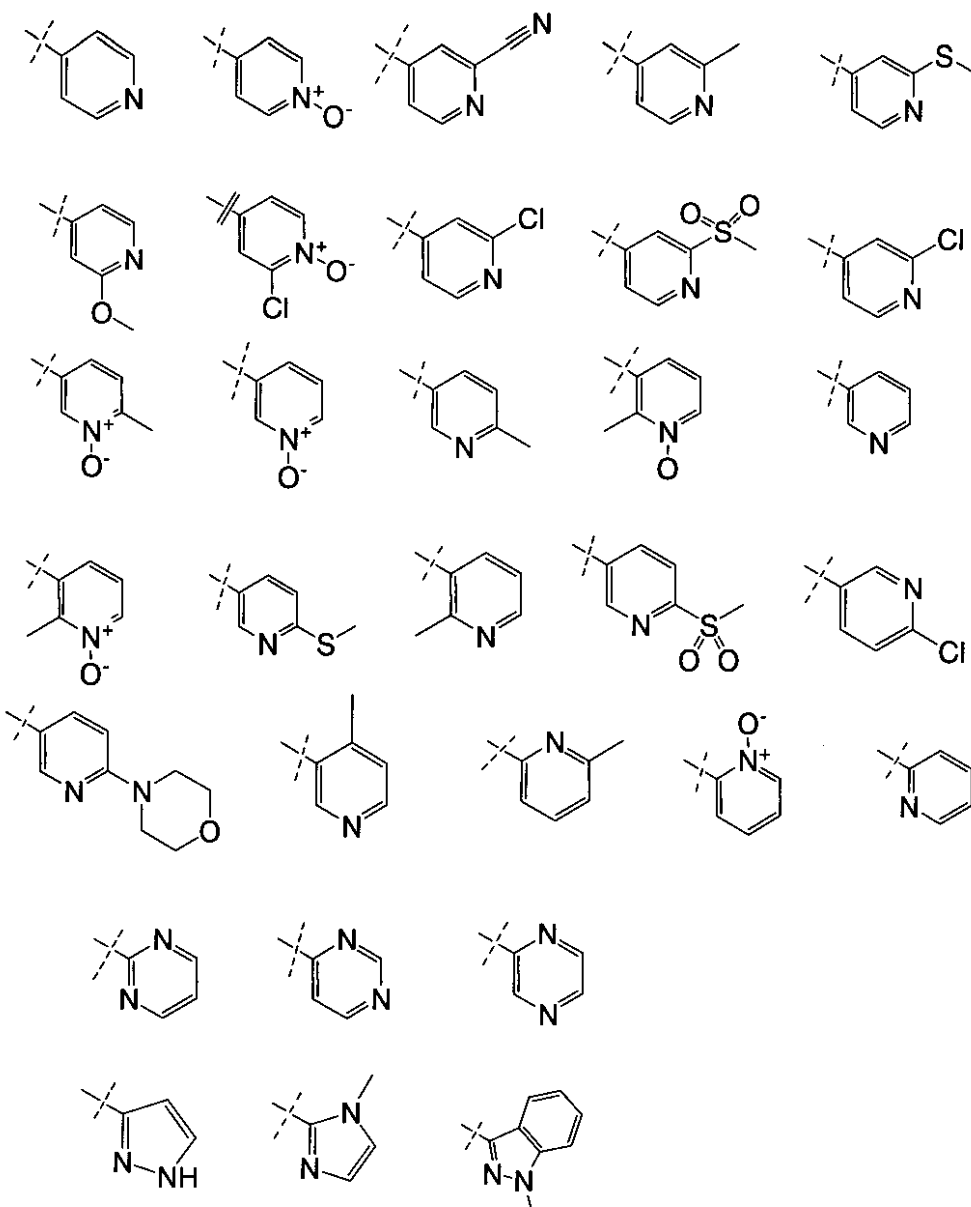
の1つより選択され(但し、該置換基の少なくとも1つは、水素以外である)；

Y³が水素であるとき、Y¹は、塩素又はフッ素であり；Y¹が塩素であるとき、Y²とY⁴もともに水素である；又は、Y¹がフッ素であるとき、Y²又はY⁴のいずれか一方もフッ素であり、他の残基は水素であり；

Ar²は：

【0465】

【化95】



20

30

40

50

【0466】

からなる群より選択される。

他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

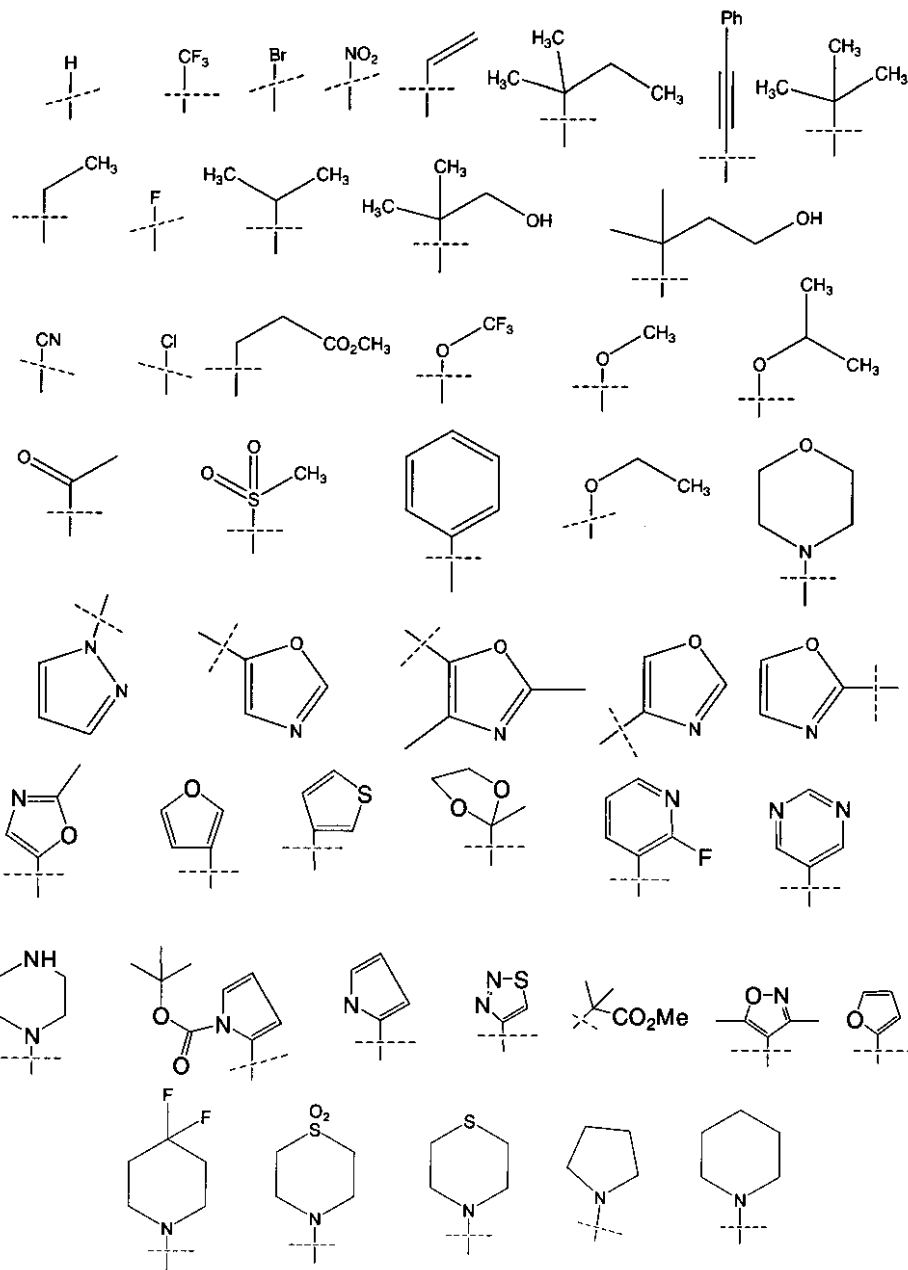
【0467】

[00353] 他のきわめて好ましい態様では、Lが CR^aR^b 又は NR^c である式($XX \sim CXXIX$ 、 $CXXXI$ 、 $CXXXII$ 、 $CXXXV$ 、及び $CXXXVI$)のそれぞれにおいて、 X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり； X^4 は、水素、フッ素、塩素、 $-CN$ 、及びトリフルオロメトキシからなる群より選択され；そして X^1 は：

【0468】

【化96】

10



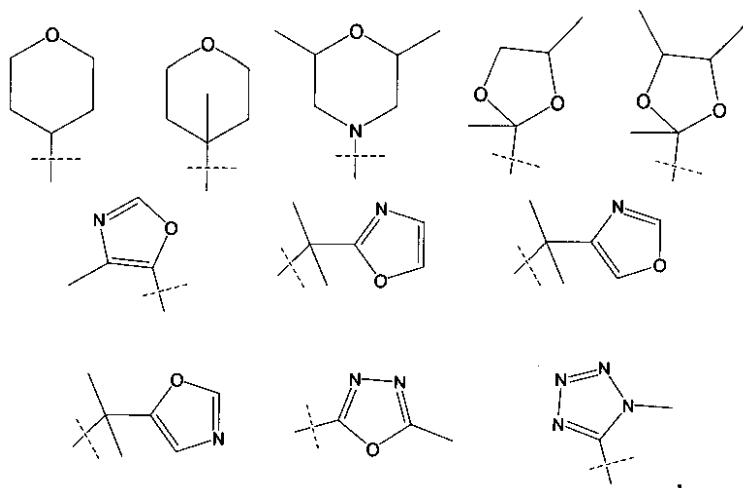
20

30

40

【0469】

【化97】



10

【0470】

からなる群より選択され(但し、水素以外の少なくとも1つの置換基が存在する)；

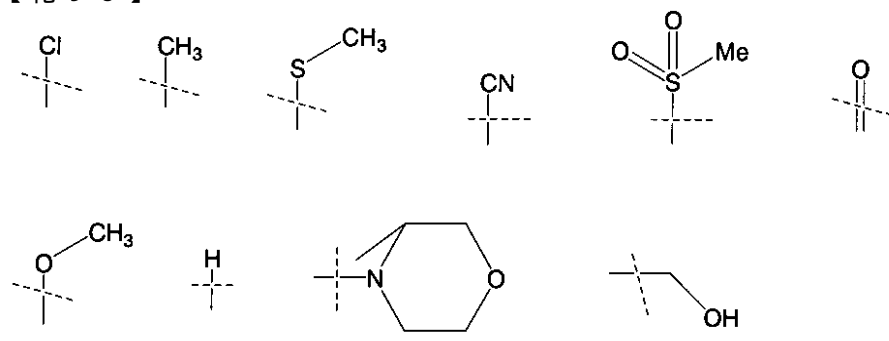
Y^1 又は Y^b が塩素であるとき、 Y^a は水素である；又はあるいは、 Y^1 又は Y^b がフッ素であるとき、 Y^a は、水素又はフッ素であり；

Z^a は水素であり、そして Z^1 又は Z^b は：

【0471】

20

【化98】



30

【0472】

からなる群より選択される；

又は、 Z^1 、 Z^a 、及び Z^b は、いずれも同時に水素である。

他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

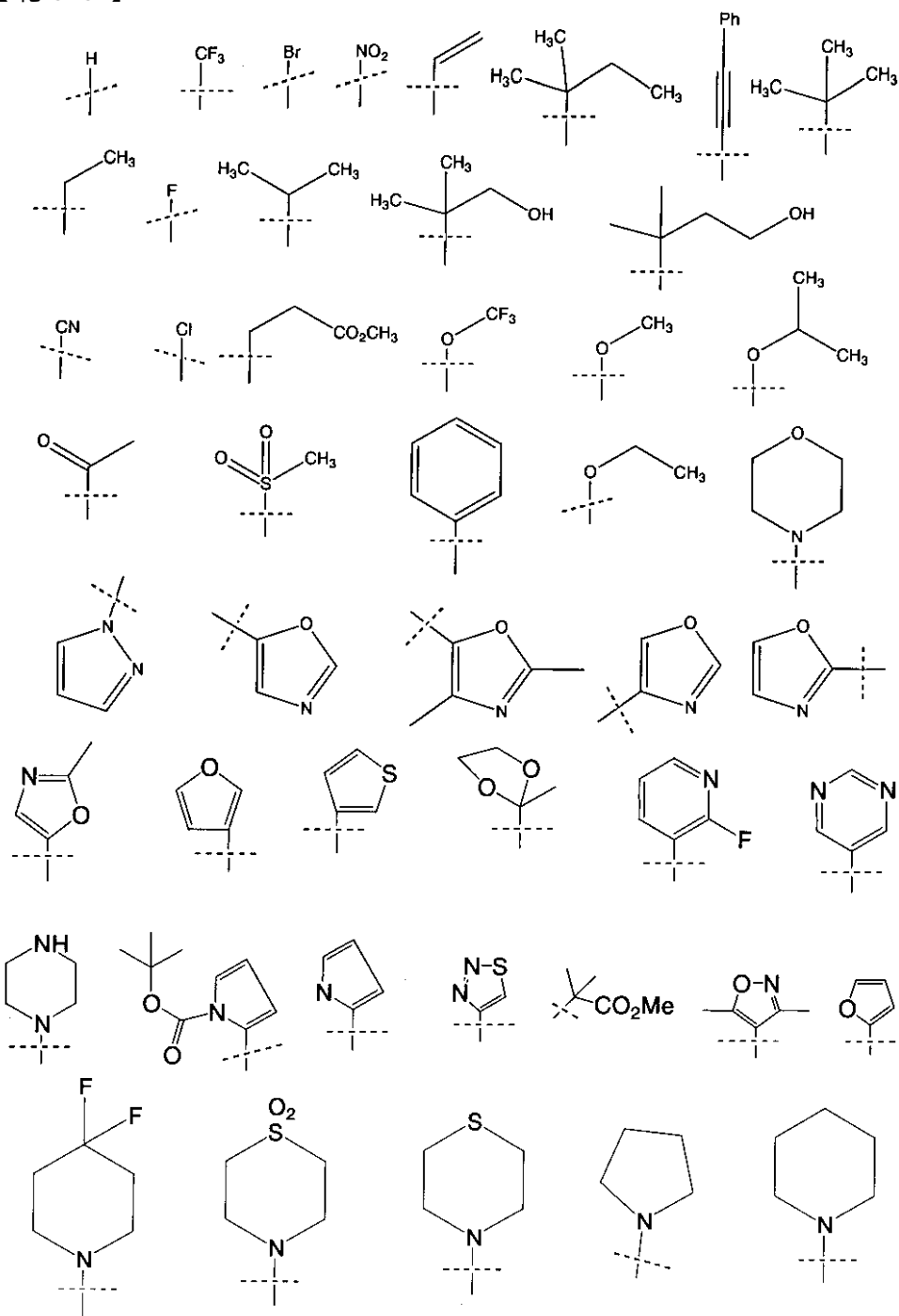
【0473】

[00354] 式(IV)の1つのきわめて好ましい態様において、 X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり； X^4 は、水素、フッ素、塩素、 $-CN$ 、及びトリフルオロメトキシからなる群より選択され；そして X^1 は：

40

【0474】

【化 9 9】



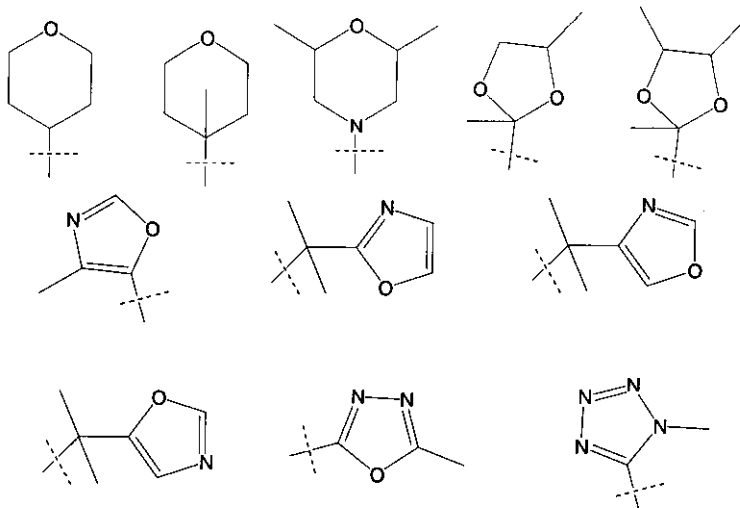
10

20

30

【 0 4 7 5 】

【化100】



10

【0476】

からなる群より選択され(但し、該置換基の少なくとも1つは、水素以外である)；

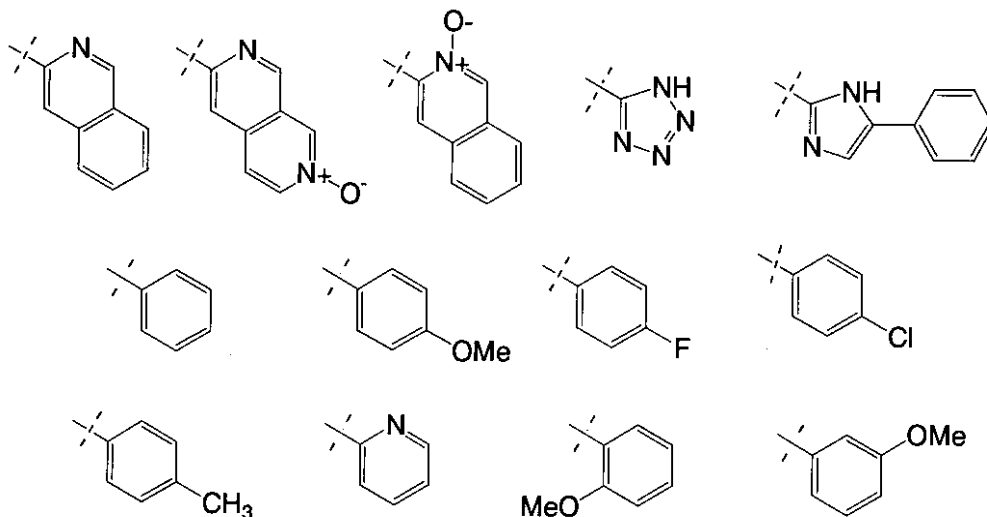
Y^3 は水素であり、そして Y^1 は、塩素又はフッ素であるが、 Y^1 が塩素であるとき、 Y^2 と Y^4 もともに水素である；あるいは、 Y^1 がフッ素であるとき、 Y^2 又は Y^4 のいずれか一方もフッ素であり、他の残基はこのとき水素であり；そして

20

Ar^2 は：

【0477】

【化101】



30

【0478】

からなる群より選択される。

40

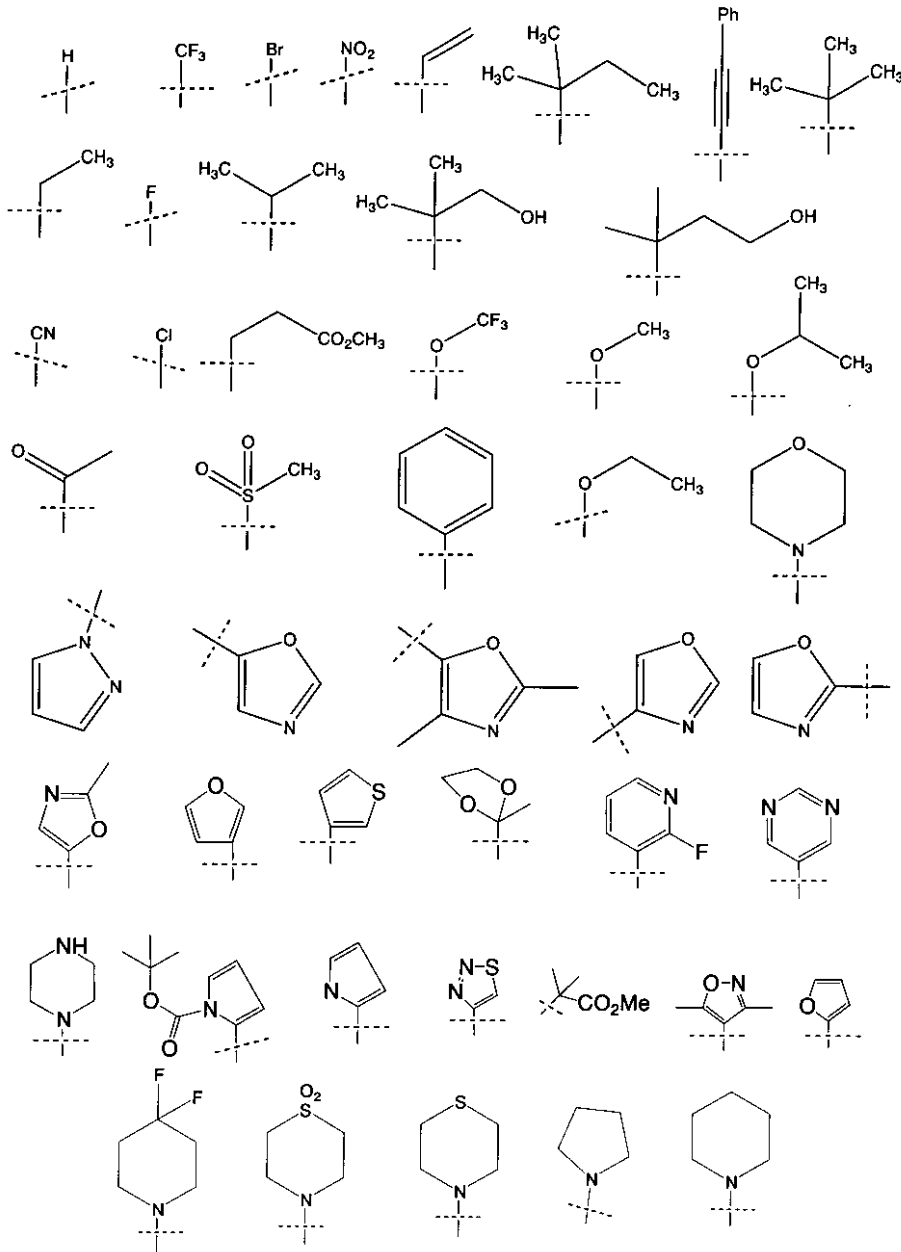
他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

【0479】

[00355] 他のきわめて好ましい態様では、Lが結合である式(IV、V、XX~CXXIX及びCXXX)のそれぞれにおいて、 X^2 、 X^3 、及び X^5 は、水素であり、 X^4 は、水素、フッ素、塩素、-CN、及びトリフルオロメトキシからなる群より選択され、そして X^1 は：

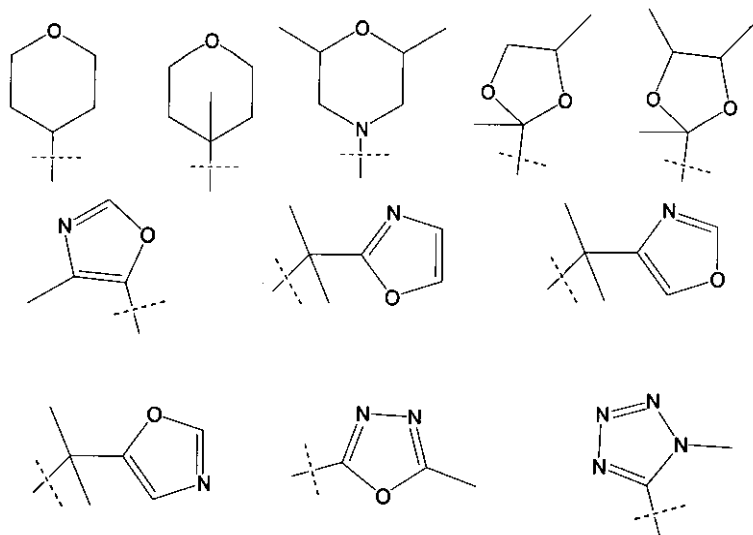
【0480】

【化 1 0 2】



【 0 4 8 1 】

【化103】



10

【0482】

からなる群より選択され(但し、 X^1 及び X^4 の少なくとも1つは、水素以外である)；

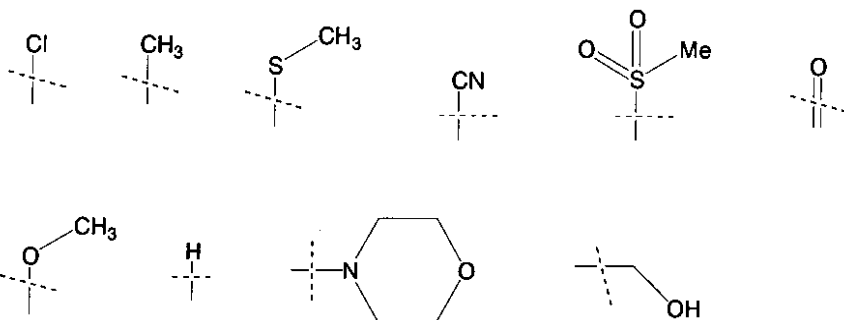
Y^1 又は Y^b が塩素であるとき、 Y^a は水素であり；あるいは、 Y^1 又は Y^b がフッ素であるとき、 Y^a は、水素又はフッ素であり；

20

Z^1 、 Z^a 、及び Z^b 又はそのあらゆる組合せが存在するとき、 Z^a は水素であり、そして、 Z^1 又は Z^b は、以下の：

【0483】

【化104】



30

【0484】

からなる群より選択される；

又は、 Z^1 、 Z^a 、及び Z^b は、いずれも同時に水素である；

又は、 Z^1 、 Z^a 、及び Z^b は、いずれも、水素、 $=O$ 、 $-OCH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、及び $-CH_3$ からなる群より選択される。

【0485】

他の態様において、 Y^2 はハロゲンであり； Y^3 は水素であり；そして、 Y^1 と Y^4 は、それぞれ独立して、水素又はハロゲンである。

40

CCR9 活性を変調させる組成物

【00356】 別の側面において、本発明は、CCR9 活性を変調させる組成物を提供する。一般に、ケモカイン受容体活性をヒト及び動物において変調させるための組成物は、医薬的に許容される賦形剤又は希釈剤と式(I、III、VI、及びVII)のいずれかとして上記に提供される式を有する化合物を含む。

【0486】

【00357】 本明細書に使用する用語「組成物」には、特定量の特定成分を含んでなる産物、並びに、特定量の特定成分の組合せより直接的又は間接的に生じるあらゆる産物が含まれると企図される。「医薬的に許容される」とは、担体、希釈剤、又は賦形剤が

50

製剤の他の成分と適合可能でなければならず、そのレシピエントへ有害であってはならないことを意味する。

【0487】

[00358] 本発明の化合物の投与用の医薬組成物は、簡便には、単位剤形で提示してよく、製剤の技術分野でよく知られた方法のいずれによっても調製してよい。すべての方法には、1以上の付属成分を構成する担体と有効成分を一緒にする工程が含まれる。一般に、医薬組成物は、液体担体又は微細化した固体担体、又はその両方と有効成分を均一かつ緊密に一緒にすることによって、そしてその後、必要ならば、その生成物を所望される製剤へ成型することによって調製する。医薬組成物において、活性のある目標化合物は、疾患のプロセス又は状態に対して所望される効果をもたらすのに十分な量で含まれる。

10

【0488】

[00359] 有効成分を含有する医薬組成物は、例えば、錠剤、トローチ剤、甘味入り錠剤、水性又は油性の懸濁液剤、分散性散剤又は顆粒剤、乳剤、及び米国特許第6,451,339号に記載のような自己乳化剤、硬又は軟カプセル剤、又はシロップ剤又はエリキシル剤として経口使用に適した形態であってよい。経口使用に企図される組成物は、医薬組成物の製造について当該技術分野で知られたあらゆる方法に従って調製することができる。そのような組成物は、医薬的に洗練されて口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、芳香剤、着色剤、及び保存剤より選択される1以上の薬剤を含有してよい。錠剤は、錠剤の製造に適している他の無毒な医薬的に許容される賦形剤と混合して有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、セルロース、二酸化ケイ素、酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムのような不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、又はアルギン酸；結合剤、例えば、PVP、セルロース、PEG、デンプン、ゼラチン又はアカシア、及び滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、又はタルクであってよい。錠剤は、非コートであっても、胃腸管における崩壊および吸収を遅らせて、それによって、より長い時間にわたる持続作用をもたらすための既知の技術によって腸溶コーティングや他のやり方でコートしてもよい。例えば、グリセリルモノステアレート又はグリセリルジステアレートのような時間遅延材料を利用してよい。それらは、制御放出用の浸透治療錠剤を成型するために、米国特許第4,256,108号；4,166,452号；及び4,265,874号に記載の技術によってコートしてもよい。

20

30

【0489】

[00360] 経口使用のための製剤は、不活性な固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリンと有効成分を混合する硬ゼラチンカプセル剤として提示しても、水又はオイル媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン、又はオリーブ油と有効成分を混合する軟ゼラチンカプセル剤として提示してもよい。追加的に、オイルのような非水混和性成分とともにエマルジョンを調製して、モノジグリセリド、PEGエステル、等のような界面活性剤で安定化させることができる。

【0490】

[00361] 水性懸濁液剤は、水性懸濁液剤の製造に適した賦形剤と混合して活性材料を含有する。そのような賦形剤は、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、及びアカシアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、又は脂肪酸と酸化アルキレンの濃縮生成物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、又は長鎖脂肪酸アルコールと酸化エチレンの濃縮生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、又は脂肪酸及びヘキシトールより誘導される部分エステルと酸化エチレンの濃縮生成物（ポリオキシエチレンソルビトールモノオレートのような）、又は脂肪酸及びヘキシトール無水物より誘導される部分エステルと酸化エチレンの濃縮生成物（例えば、ポリエチレン

40

50

ソルビタンモノオレエート)であってよい。水性懸濁液剤は、1以上の保存剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチル又はn-プロピル)、1以上の着色剤、1以上の芳香剤、及び、ショ糖又はサッカリンのような1以上の甘味剤も含有してよい。

【0491】

[00362] 油性懸濁液剤は、有効成分を植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、又はヤシ油に、又は流動パラフィンのような鉱油に懸濁させることによって製剤化してよい。油性懸濁液剤は、濃化剤(例えば、ミツロウ、固型パラフィン、又はセチルアルコール)を含有してよい。口当たりのよい経口調製物を提供するために、上記に示すような甘味剤と芳香剤を加えてよい。これらの組成物は、アスコルビン酸のような酸化剤の添加により保存してよい。

10

【0492】

[00363] 水の添加による水性懸濁液剤の調製に適した分散可能な散剤及び顆粒剤は、分散又は湿潤剤、懸濁剤、及び1以上の保存剤と混合して有効成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤は、すでに上記に述べたものにより例示される。追加の賦形剤、例えば、甘味剤、芳香剤、及び着色剤も存在してよい。

【0493】

[00364] 本発明の医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、植物油、例えばオリーブ油又は落花生油、又は鉱油、例えば流動パラフィン、又はこれらの混合物であってよい。好適な乳化剤は、天然に存在するゴム(例えば、アカシアゴム又はトラガカントゴム)、天然に存在するホスファチド(例えば、大豆レシチン)、及び、脂肪酸及び無水ヘキシトールより誘導されるエステル又は部分エステル(例えば、ソルビタンモノオレエート)、及び、酸化エチレンと前記部分エステルの濃縮生成物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)であってよい。エマルジョンは、甘味剤及び芳香剤も含有してよい。

20

【0494】

[00365] シロップ剤とエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はショ糖とともに製剤化してよい。そのような製剤は、粘滑剤、保存剤、及び芳香剤及び着色剤も含有してよい。経口溶液剤は、例えば、シクロデキストリン、PEG、及び界面活性剤と組み合わせて調製することができる。

【0495】

[00366] 医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液剤の形態であってよい。この懸濁液剤は、上記に述べた好適な分散剤又は湿潤剤と懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化してよい。無菌の注射可能な調製物は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液剤のように、無毒の非経口的に受容可能な希釈液又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液剤又は懸濁液剤であってもよい。利用してよい受容可能な担体及び溶媒には、水、リンゲル溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌のaxedオイルを慣用的に溶媒又は懸濁媒体として利用する。この目的には、合成モノ若しくはジグリセリドが含まれる、低刺激性の固定油を利用してよい。さらに、オレイン酸のような脂肪酸は、注射用製剤の調製に有用である。

30

【0496】

[00367] 本発明の化合物は、薬物の直腸投与のために坐剤の形態で投与してもよい。これらの組成物は、常温では固体であるが直腸温度では液体であるので、直腸中で融けて薬物を放出する好適な非刺激性の賦形剤と薬物を混合することによって調製することができる。そのような材料は、ココア脂とポリエチレングリコールである。追加的に、本化合物は、溶液剤又は軟膏剤の手段による眼からの送達により投与することができる。なおさらに、本化合物の経皮送達は、イオン導入パッチ剤、等の手段により達成することができる。

40

【0497】

[00368] 局所使用では、本発明の化合物を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゼリー、溶液剤、又は懸濁液剤を利用する。本明細書に使用するように、局所適用には、マウ

50

スウォッシュと含嗽剤の使用が含まれる。

【0498】

[00369] 本発明の医薬組成物及び方法は、上記に言及した病理学的状態の治療に適用されるような、本明細書に述べる他の治療活性化化合物をさらに含んでよい。

CCR9 仲介性の状態又は疾患を治療する方法

[00370] なお別の側面において、本発明は、CCR9 仲介性の状態又は疾患を有する被検者へ上記の式(I、III、VI、及びVII)のあらゆる化合物の治療有効量を投与することによって、そのような状態又は疾患を治療するか又は予防する方法を提供する。本方法に使用の化合物には、式(I、III、VI、及びVII)による化合物、上記に態様として提供されるもの、以下の実施例に具体的に例示されるもの、並びに、本明細書に特定の構造で提供されるものが含まれる。「被検者」は、本明細書において、限定されないが、霊長動物(例、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、等が含まれる哺乳動物のような動物が含まれると定義される。好ましい態様において、被検者は、ヒトである。

10

【0499】

[00371] 本明細書に使用するように、句「CCR9 仲介性の状態又は疾患」と関連の句及び用語は、不適正な、即ち、正常より低いか又は高いCCR9 機能活性を特徴とする状態又は疾患を意味する。不適正なCCR9 機能活性は、通常はCCR9 を発現しない細胞におけるCCR9 発現、増加したCCR9 発現(例えば、炎症性及び免疫調節性の障害及び疾患をもたらす)、又は減少したCCR9 発現の結果として生じる場合がある。不適正なCCR9 機能活性は、通常はTECK を分泌しない細胞によるTECK 分泌、増加したTECK 発現(例えば、炎症性及び免疫調節性の障害及び疾患をもたらす)、又は減少したTECK 発現の結果として生じる場合もある。CCR9 仲介性の状態又は疾患は、不適正なCCR9 機能活性により完全に又は部分的に仲介されてよい。しかしながら、CCR9 仲介性の状態又は疾患は、その根底にある状態又は疾患に対してCCR9 の変調が何らかの効果をもたらすものである(例えば、CCR9 アンタゴニストは、少なくとも一部の患者に良好である何らかの改善を患者にもたらす)。

20

【0500】

[00372] 用語「治療有効量」は、研究者、獣医学者、メディカルドクター、又は他の治療提供者により求められる、細胞、組織、器官系、ヒトのような動物の生物学的又は医学的な応答を誘発する本化合物の量を意味する。

30

【0501】

[00373] 炎症、免疫障害、感染、及び癌と関連した疾患及び状態は、本発明の化合物、組成物、及び方法で治療又は予防することができる。1群の態様において、ヒトや他の種の疾患又は状態(慢性疾患が含まれる)は、CCR9 機能の阻害剤で治療することができる。これらの疾患又は状態には:(1)全身性アナフィラキシー又は高感受性応答、薬物アレルギー、昆虫棘アレルギー、及び食物アレルギーのようなアレルギー疾患(2)クローン病、潰瘍性大腸炎、回腸炎及び腸炎のような炎症性腸疾患、(3)膣炎、(4)乾癬と、皮膚炎、湿疹、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、蕁麻疹、及び掻痒症のような炎症性皮膚炎(5)脈管炎、(6)脊椎関節症、(7)強皮症、(8)アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、高感受性肺疾患、等の喘息及び呼吸アレルギー疾患、(9)線維筋痛症、強皮症、強直性脊椎炎、若年性RA、スチル病、多関節性若年性RA(特に若年性RA)、リウマチ性多発性筋痛、慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎、骨関節炎、多関節性関節炎、多発性硬化症、全身性紅斑性狼瘡、I型糖尿病、II型糖尿病、糸球体腎炎、等のような自己免疫疾患(10)移植片拒絶(異種移植片拒絶が含まれる)、(11)移植片対宿主病(急性及び慢性の両方が含まれる)、(12)望まれない炎症応答を阻害すべき、アテローム性硬化症、筋炎、神経変性疾患(例、アルツハイマー病)、脳炎、髄膜炎、肝炎、腎炎、敗血症、サルコイドーシス、アレルギー性結膜炎、耳炎、慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔炎、ベーチェット症候群、及び痛風のような、他の疾患(13)セリアック病のような免疫仲介性の食物アレルギー(14)肺線維症と他の線維性疾患

40

50

、並びに(15)過敏性腸管症候群が含まれる。

【0502】

[00374] 別の態様の群では、疾患又は状態をCCR9機能の変調剤及びアゴニストで治療することができる。CCR9機能を変調させることによって治療することができる疾患の例には、癌、心臓血管系疾患、血管新生又は新血管形成がある役割を担う疾患(新生物疾患、網膜症、及び黄斑変性)、感染症(ウイルス感染症、例えば、HIV感染症、及び細菌感染症)、及び臓器移植状態及び皮膚移植状態のような、免疫抑制疾患が含まれる。用語「臓器移植状態」には、骨髄移植状態と固形臓器(例、腎臓、肝臓、肺、心臓、膵臓、又はこれらの組合せ)移植状態が含まれることを意味する。

【0503】

[00375] 好ましくは、本方法は、クローン病及び潰瘍性大腸炎が含まれる炎症性腸疾患、アレルギー疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎及び喘息、慢性関節リウマチのような自己免疫疾患、及びセリアック病のような免疫仲介性の食物アレルギーより選択される疾患又は状態の治療へ向けられる。

【0504】

[00376] 治療すべき疾患と被検者の状態に依存して、本発明の化合物及び組成物は、経口、非経口(例、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、槽内注射又は注入、皮下注射、又はインプラント)、吸入、経鼻、腔、直腸、舌下、又は局所の投与経路により投与してよく、それぞれの投与経路に適した、慣用の無毒の医薬的に許容される担体、アジュバント、及び運搬体を含有する好適な投与量単位製剤において、単独で、又は一緒に製剤化してよい。本発明はまた、本発明の化合物及び組成物のデポ製剤における投与を考慮する。

【0505】

[00377] ケモカイン受容体変調を必要とする状態の治療又は予防において、適正な投与量レベルは、一般に、1日につき患者体重1kgにつき約0.001~100mgであり、これは、単回用量又は頻回用量で投与してよい。好ましくは、投与量レベルは、1日につき約0.01~約25mg/kg;より好ましくは、1日につき約0.05~約10mg/kgであろう。好適な投与量レベルは、1日につき約0.01~25mg/kg、1日につき約0.05~10mg/kg、又は1日につき約0.1~5mg/kgであり得る。この範囲内で、投与量は、1日につき0.005~0.05、0.05~0.5、0.5~5.0、又は5.0~50mg/kgであり得る。経口投与では、組成物は、好ましくは、1.0~1000ミリグラムの有効成分、特に、治療する患者に対する投与量の症候に基づく調整のために、1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、及び1000.0ミリグラムの有効成分を含有する錠剤の形態で提供する。本化合物は、1日につき1~4回、好ましくは1日につき1回又は2回の方式で投与してよい。

【0506】

[00378] しかしながら、ある特別な患者に特有な用量レベルと投与の頻度は変動してよく、利用する特定化合物の活性、その化合物の代謝安定性及び作用時間、年齢、体重、遺伝特性、健康全般、性別、食事、投与の形式及び時間、排出速度、薬物組合せ、特別な状態の重症度、及び、宿主が受けている療法が含まれる、多様な要因に依存するものである。

【0507】

[00379] なお他の態様において、本方法は、アレルギー疾患の治療へ向けられ、ここでは本発明の化合物又は組成物を、単独で、又は第二の治療薬剤と組み合わせて投与して、ここで前記第二の治療薬剤は、抗ヒスタミン剤である。組み合わせて使用するとき、実施者は、本発明の化合物又は組成物と第二の治療薬剤の組合せを投与してよい。また、該化合物又は組成物と第二の治療薬剤は、連続的に、どの順序で投与してもよい。

【0508】

10

20

30

40

50

【00380】 なお他の態様において、本方法は、乾癬の治療へ向けられ、ここで本発明の化合物又は組成物は、単独で、又はコルチコステロイド、滑沢剤、角質溶解剤、ビタミンD₃誘導体、PUVA、及びアントラリンのような第二の治療薬剤と組み合わせて使用する。

【0509】

【00381】 他の態様において、本方法は、本発明の化合物又は組成物を、単独で、又は滑沢剤及びコルチコステロイドのような第二の治療薬剤と組み合わせて使用する、アトピー性皮膚炎の治療へ向けられる。

【0510】

【00382】 さらに態様において、本方法は、本発明の化合物又は組成物を、単独で、又は2-アゴニスト及びコルチコステロイドのような第二の治療薬剤と組み合わせて使用する、喘息の治療へ向けられる。 10

【0511】

【00383】 本発明の化合物及び組成物は、炎症性腸疾患、アレルギー疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎及び喘息が含まれる炎症性の状態又は疾患のような注目の状態又は疾患、並びに上記に注目した病態を予防及び治療するために、関連した有用性がある他の化合物及び組成物と組み合わせてよい。組合せ療法における使用に適した薬剤の選択は、当業者が行ってよい。治療薬剤の組合せは、相乗的に作用して、様々な障害の治療又は予防をもたらす場合がある。このアプローチを使用すれば、各剤のより低い投与量で治療効果を達成して、それにより有害な副作用のポテンシャルを抑えることができるかもしれない 20

【0512】

【00384】 本発明の化合物の第二の有効成分に対する重量比は変動してよく、各成分の有効用量に依存する。一般に、各剤の有効用量を使用する。従って、例えば、本発明の化合物をNSAIDと組み合わせるとき、本発明の化合物のNSAIDに対する重量比は、一般に、約1000:1~約1:1000、好ましくは、約200:1~約1:200に及ぶ。一般に、本発明の化合物と他の有効成分の組合せも、上記の範囲内にあるが、いずれの場合でも、それぞれの有効成分の有効用量を使用すべきである。

【実施例】

【0513】

実施例

【00385】 以下に使用する試薬及び溶媒は、アルドリッチ・ケミカル社（ウィスコンシン州ミルウォーキー、アメリカ）のような市販供給源より入手することができる。

¹H-NMRは、Varian Mercury 400MHz NMR分光計で記録した。有意なピークを多重度（s, 一重項；d, 二重項；t, 三重項；q, 四重項；m, 多重項）とプロトンの数の順に作表する。質量分析法の結果は、荷電全体での質量の比に対する各イオン（括弧）の相対存在比として報告する。表には、単一のm/e値を、最も一般的な原子同位体を含むM+H（又は、注記するように、M-H）イオンについて報告する。同位体のパターンは、すべての事例において予測式に対応する。エレクトロスプレーイオン化（ESI）質量分析法分析は、HP1100 HPLCを試料送達に使用する、ヒューレット・パカード MSDエレクトロスプレー質量分析計で行った。通常は、分析物を0.1mg/mLでメタノールに溶かし、1マイクロリットルを送達溶媒とともに質量分析計へ注入し、これを100~1500ダルトンで走査した。すべての化合物は、アセトニトリル/水（+1%ギ酸）を送達溶媒として使用するポジティブESIモードで分析することができた。以下に提供する化合物は、アセトニトリル/水中2mM NH₄OAcを送達系として使用すれば、ネガティブESIモードでも分析することができた。

【0514】

【00386】 本発明の範囲内の化合物は、以下に記載するように、当業者に知られた多様な反応を使用して、合成することができる。本特許請求項内の式（I、III、V 50

I、及びVIIII)のベンゾフェノン及びヘテロアリール誘導サブユニットと完全に修飾されたスルホンアミド分子の両方に有用な経路のサンプルを以下に提供する。以下に続く合成の記載において、いくつかの前駆体は、市販供給源より入手した。これらの市販供給源には、アルドリッチ・ケミカル社、アクロス・オーガニクス、ライアン・サイエンティフィック社、オークランド・プロダクツ社、ランカスター・ケミカルズ、シグマ・ケミカルズ社、ランカスター・ケミカル社、TCI - America、Alfa Aesar、ダボス・ケミカルズ、及びGFSケミカルズが含まれる。

【0515】

[00387] 本発明の化合物は、慣用の合成の方法論を使用して製造することができる。これらの化合物を合成するために採用し得るアプローチの例を以下に示す。それでも、当業者は、本発明の標的化合物を合成するのに代替りの方法を利用してよいこと、そして本文書の主要部内で記載されるアプローチが網羅的なものではなく、注目の化合物に対して広く適用可能で実践的な経路を提供するものであることを理解されよう。

10

【0516】

[00388] 本特許において特許請求するある種の分子は、異なるエナンチオマー及びジアステレオマーの形態で存在する場合があります、これら化合物のすべてのそのような変異体が本発明の範囲内に含まれる。

【0517】

[00389] 本テキスト中の主要化合物を合成するために使用する実験手順の詳しい説明は、分子を同定する物理データと、それらに関連した構造描写により記載される分子をもたらす。

20

【0518】

[00390] 当業者は、有機化学における標準の後処理手順の間に、酸と塩基を頻繁に使用することも認められよう。親化合物の塩が必要な固有の酸性又は塩基性を保有するならば、本特許内に記載する実験手順の間にそれらを生成する場合もある。

【0519】

CCR9変調剤の製造

[00391] 以下の実施例を提供するのは、特許請求する発明を例示するためであって、限定するためではない。

【0520】

[00392] 追加的に、当業者は、本特許において特許請求する分子が多様な標準の有機化学変換を使用して合成することができることを認めよう。

30

[00393] 本発明の標的化合物を合成するために広く利用する特定の一般反応型を実施例に要約する。具体的には、フリーデル・クラフツ型アプローチによるスルホンアミド生成、ピリジンN-オキシド生成及び2-アミノフェニル-アリールメタノン合成の一般手順を示すが、数多くの他の標準化学がこの中で記載されて、それらを定型的に利用した。

【0521】

[00394] 網羅的であることを企図せずに、本発明の化合物を製造するために使用することができる代表的な合成有機変換が以下に含まれる。

40

[00395] これらの代表的な変換には：標準の官能基操作；ニトロからアミノへのような還元；アルコール及びピリジンが含まれる官能基の酸化；ニトリル、メチル、及びハロゲンが含まれる多様な基の導入のための、IPSOや他の機序によるアリール置換；保護基の導入及び除去；求電子試薬とのグリニャール生成及び反応；Stille、Ullmann、Harwig、Buckwald、Suzuki、及びSonigashira反応とその変種が限定されずに含まれる、金属仲介性の交差カップリング；ハロゲン化と他の求電子芳香族置換反応；ジアゾニウム塩生成とこれらの種の反応；エーテル化反応；ヘテロアリール基をもたらす、環式縮合、脱水、酸化、及び還元；アリール金属化及び金属交換反応と、生じるアリール金属種の、酸クロリド又はワインレブ(Weinreb)アミドのような求電子試薬との反応；アミド化；エステル化；求核置換反応；アル

50

キル化；アシル化；スルホンアミド生成；クロロスルホニル化；エステル関連化合物の加水分解；ウィティッヒ、ピーターソン、ジュリア、グループオレフィン化と標準オレフィン化；等が含まれる。

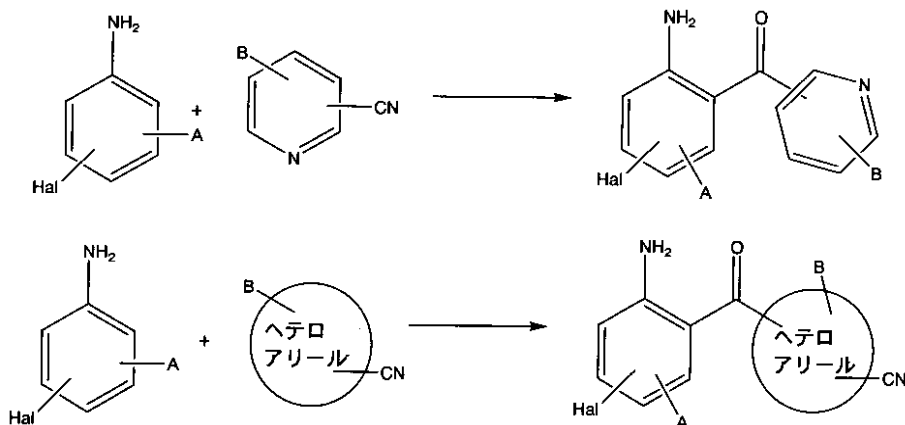
【0522】

実施例：

スキーム I：(2-アミノフェニル)-ピリジニル-メタノン及び(2-アミノフェニル)-ヘテロアリール-メタノンの合成の一般手順

【0523】

【化105】



10

20

【0524】

[00396] 0 で攪拌した塩化メチレン中12.5 mLの1 M BCl_3 (12 ミリモル、1.2 当量)へ所望されるハロアニン(10 ミリモル、1.0 当量)の15 mLのTCE溶液を20分にわたり滴下した。10分後、所望されるシアノピリジン(11 ミリモル、1.1 当量)に続いて $AlCl_3$ (15 ミリモル、1.5 当量)を加えた。この反応物を室温にして、1時間攪拌してから、DCMのすべてが蒸留されるまで、80~90 で加熱した。次いで、この反応混合物を160 で4時間還流し、室温へ冷やして、一晚攪拌した。10 mL 3 M HClを慎重に加えて、この混合物を120 で2~3時間還流し、この間、反応の進行をLC/MSによってモニタリングした。粗製の反応物を室温へ冷やして、100 mLの水を加えた。この粗製の混合物をDCM(2 x 50 mL)で抽出し、水層をとっておき、有機層を50 mL 1 M HCl(水溶液)で逆抽出した。すべての水層を合わせ、3 M NaOH(水溶液)でpH12として、DCM(4 x 50 mL)で抽出した。DCM層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過して、ロータリーエバポレーションにより濃縮した。粗生成物を Et_2O で十分洗浄して、真空で乾燥させて、必要なときに、カラムクロマトグラフィーのような慣用技術によりさらに精製した。

30

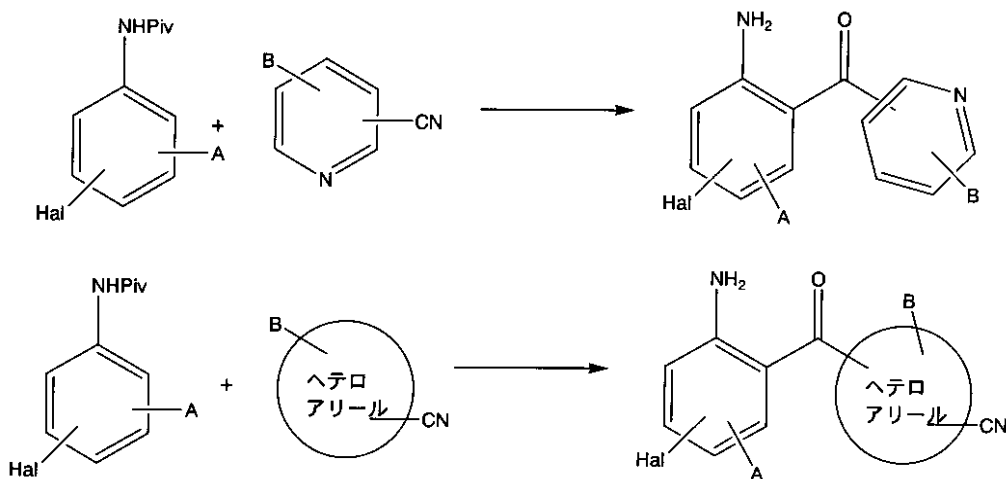
【0525】

スキーム II：(2-アミノフェニル)-ピリジニル-メタノン及び(2-アミノフェニル)-ヘテロアリール-メタノンの合成の代替的な一般手順(2)

【0526】

40

【化106】



10

【0527】

[00397] 所望されるアニリン(40ミリモル)の25mLピリジン溶液へ5.3mL(43.1ミリモル)の塩化ピバロイルを加えて、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を、激しく攪拌した6M HClへ注ぎ、固形物を真空濾過により採取し、H₂Oでよく洗浄して、真空で乾燥させた。

【0528】

[00398] 乾燥THF(40mL)中の2,2-ジメチルプロパンアミド保護化アニリン(0.0095モル)を-5℃へ冷やした。n-ブチルリチウム(24mL, 1.2M, 0.0284モル)を滴下して、この反応物を同じ温度で2時間攪拌した。この反応混合物を-70℃へ冷やして、これへ、乾燥THF(10mL)に溶かした所望のアリール又はヘテロアリールカルボン酸(0.0142モル)を滴下した。この混合物を室温で18時間攪拌し、水で失活させて、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水溶液で洗浄して、濃縮した。石油エーテル中5~10%酢酸エチルを溶出液として使用するカラムにより生成物を精製した。

20

【0529】

[00399] 2mLのメタノール中のアミノケトン(0.4g, 0.0013モル)からのピバロイル保護基の除去を1.2mLの水中の水酸化カリウム(0.48g, 0.00857モル)の添加により実施した。この反応混合物を70℃で6時間加熱し、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、塩水で洗浄して、濃縮した。この粗製材料をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

30

【0530】

[00400] あるいは、6N HCl(10mL)と中間体のピバロイル保護化アミノケトン(1.2g, 3.755ミリモル)を90℃で一晩加熱し、室温へ冷やし、飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えることによってこの反応混合物を塩基性にして、エーテルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

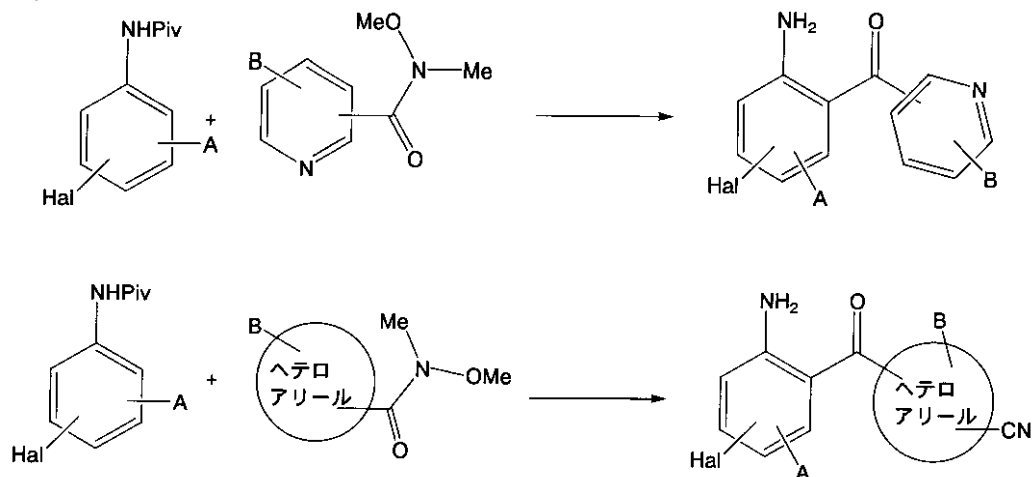
40

【0531】

スキームIII: (2-アミノ-フェニル)-ピリジニル-メタノン及び(2-アミノ-フェニル)-ヘテロアリール-メタノンの合成の代替的な一般手順(3)

【0532】

【化107】



10

【0533】

[00401] 所望されるアニリンの乾燥ピリジン溶液へ塩化トリメチルアセチルを滴下して、この反応物を窒素下一晩攪拌した。ピリジンの約半分をロータリーエバポレーションによって除去してから、この混合物を6M塩酸で処理して、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和NaHCO₃水溶液と水で洗浄してから、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して、ロータリーエバポレーションにより濃縮した。

20

【0534】

[00402] EDCと所望されるヘテロアリアルカルボン酸をアセトニトリル-THFにおいてN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩とトリエチルアミンとともに攪拌した。周囲温度で一晩攪拌後、生じる反応混合物を氷水へ加えて、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。抽出物を乾燥させ、濾過して、濃縮した。

【0535】

[00403] ピバロイル保護化中間体の乾燥THF中の攪拌溶液へヘキサン中2.5M n-ブチルリチウムを-40で加えて、この混合物を0で2時間攪拌した。ワインレブアミドの乾燥THF溶液を滴下して、この反応物を周囲温度で一晩攪拌した。この混合物を水で希釈して酢酸エチルで抽出して、有機層を乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して、HPLC又はカラムクロマトグラフィーによる精製の後で、ピバロイル保護化アミノケトン中間体を得た。

30

【0536】

[00404] 70%硫酸での脱保護化を75で行って、進行をLC/MSによりモニタリングした。この反応物をそのまま周囲温度へ冷やして、エーテル-ヘキサンで洗浄した。酸性の水層を氷浴中に冷やして、NaOH水溶液を滴下して、この混合物を塩基性にした。生成物を酢酸エチルで抽出して、抽出物を飽和NaHCO₃水溶液(2×100mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮して、所望される(2-アミノフェニル)-ヘテロアリアル-メタノンを得た。

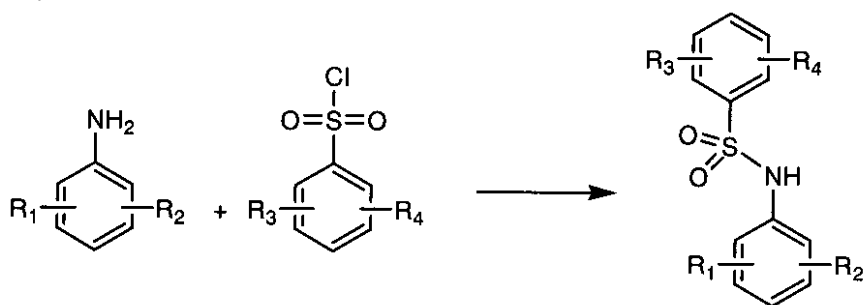
【0537】

スキームIV: N-アリアル-ベンゼンスルホンアミドの製造の一般手順

40

【0538】

【化108】



10

【0539】

[00405] ピリジンに溶かして氷水浴に冷やした所望のアニリン(0.5ミリモル)へ、冷ピリジンに溶かしたアリールスルホニルクロリド(0.5ミリモル)の溶液を加えた。次いで、この反応混合物を、穏やかに16時間振り混ぜながら、60℃まで加熱した。標準の後処理での溶媒の蒸発に続くフラッシュクロマトグラフィー又は逆相HPLCにより、対応するN-アリール-ベンゼンスルホンアミドを得た。

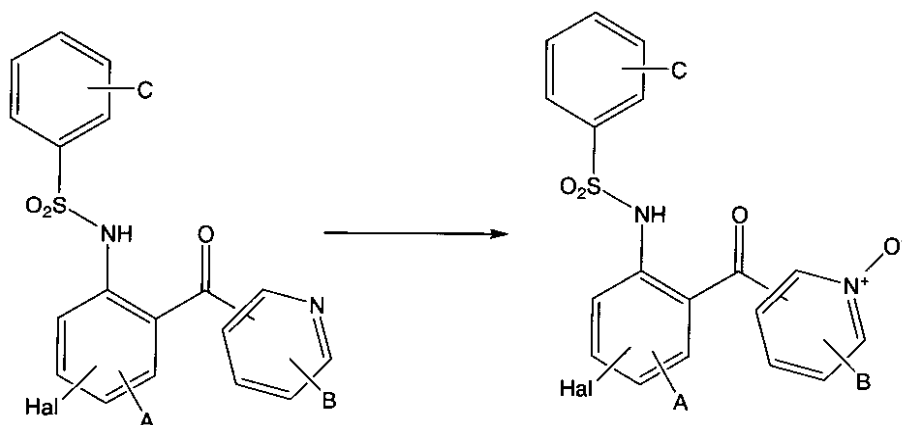
【0540】

スキームV: スルホンアミドピリジン-N-オキシドの合成の一般手順

【0541】

【化109】

20



30

【0542】

[00406] 所望されるN-アリール-ベンゼンスルホンアミド(250μモル)を2mL DCMに溶かしてから、m-CPBA(1.0~1.5当量)を加えた。この反応物を室温で振り混ぜて、LC-MSによりモニタリングした。反応が完了するまで、必要に応じて追加のm-CPBAをアリコートで加えた。ほとんどの場合、この反応は15~24時間の反応時間を必要とした。標準的な後処理により、必要とされる生成物とした。

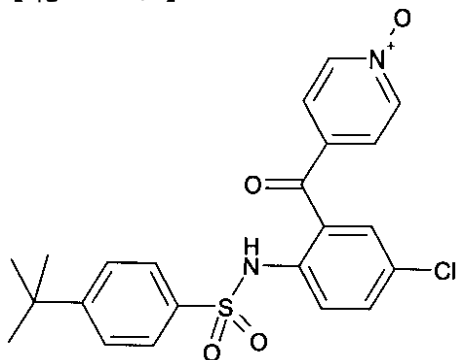
【0543】

40

4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0544】

【化110】



10

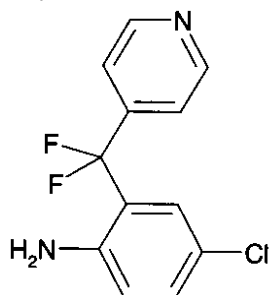
【0545】

[00407] 表題化合物は、特許出願番号10/716、170(2003年11月17日出願、出願中)に記載の手順に続く、上記の一般手順に従って製造した。

4-クロロ-2-(ジフルオロ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニルアミンの合成

【0546】

【化111】



20

【0547】

[00408] DCMに懸濁した4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド(444mg, 1ミリモル)を0℃へ冷やして、DAST(1mL)で処理した。この混合物を0℃で30分間、次いで室温で一晩攪拌した。揮発物質を蒸発させた後で、残渣を酢酸エチル(50mL)に溶かして、氷冷した飽和重炭酸ナトリウム溶液(50mL)で洗浄した。水相を酢酸エチル(2×20mL)で洗浄して、合わせた有機抽出物を乾燥させて、濃縮した。分取用HPLCによる精製によって、表題化合物をオフホワイトの固形物として得た。MS:(M+H)/z=255。

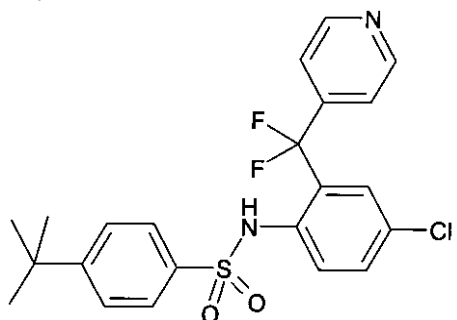
30

【0548】

4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(ジフルオロ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0549】

【化112】



40

【0550】

50

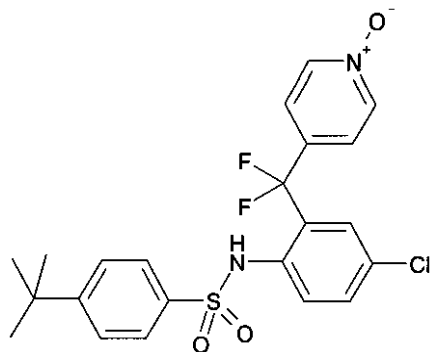
【00409】 表題化合物は、4-クロロ-2-(ジフルオロ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニルアミンと4-tert-ブチル-ベンゼンスルホニルクロリドを使用して、N-アリアル-ベンゼンスルホンアミドの製造の一般手順に従って製造した。MS : (M+H) = 451。

【0551】

4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[ジフルオロ-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-メチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0552】

【化113】



10

【0553】

【00410】 表題化合物は、4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[ジフルオロ-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-メチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドのmCPBAでの処理に続く、ピリジンN-オキシドの合成について記載の手順によって製造した。MS : (M+H) = 467。

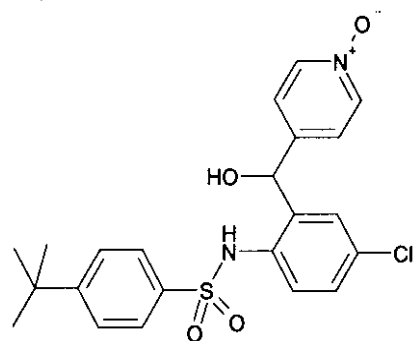
20

【0554】

4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[ヒドロキシ-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-メチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0555】

【化114】



30

【0556】

【00411】 4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド(111mg, 0.25ミリモル)をエタノール(4mL)に懸濁させて、NaBH₄(38mg, 1ミリモル)を慎重に加えて、溶液になった反応混合物を1時間攪拌した。この反応混合物を10% HCl(10mL)で希釈して、生成物を酢酸エチル(2x10mL)で抽出した。有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、92mgの表題化合物を得た。MS : (M+H) = 447。

40

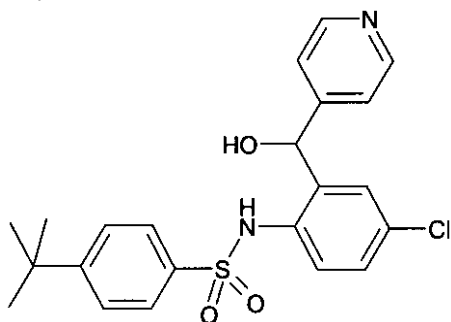
【0557】

4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(ヒドロキシ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0558】

50

【化 1 1 5】



10

【0559】

【00412】 表題化合物は、先の実施例に記載の手順に従って、4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドのNaBH₄での還元により製造した。MS:(M+H)=431。

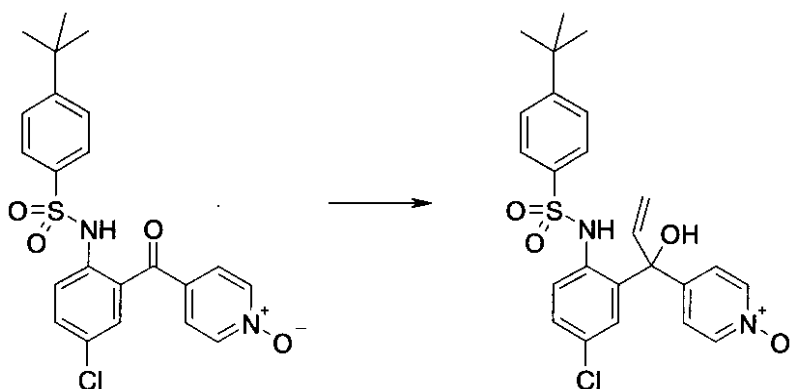
【0560】

スキームVI: 4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[1-ヒドロキシ-1-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-アリル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0561】

【化 1 1 6】

20



30

【0562】

【00413】 -78℃へ冷やした乾燥THF(30mL)中の4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド(444mg, 1.0ミリモル)の磁気攪拌懸濁液へTHF中1.0M塩化ビニルマグネシウムの溶液(2.5mL)を滴下して、この反応物をゆっくりそのまま0℃へ温めた。反応をLCMSによりモニタリングして、16時間後濃縮して粗生成物を得て、これをHPLCによる精製によって分離して、白い結晶性の固形物を得た。MS:(M+H)=473。

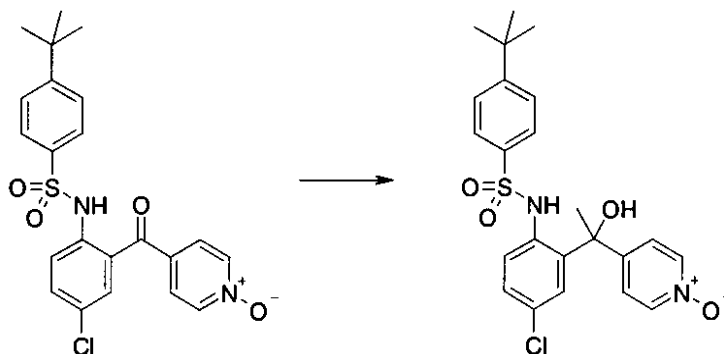
【0563】

40

スキームVII: 4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[1-ヒドロキシ-1-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-エチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0564】

【化 1 1 7】



10

【0 5 6 5】

[00414] - 78 へ冷やした乾燥 THF (30 mL) 中の 4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド (444 mg, 1.0 ミリモル) の磁気攪拌懸濁液へトルエン / THF 中 1.4 M 塩化メチルマグネシウムの溶液 (1.4 mL) を滴下して、この反応物をゆっくり 0 へ温めた。反応を LCMS によりモニタリングして、8 時間後に水で失活させ、濃縮して粗生成物を得て、これを分取用 HPLC により精製して、白い結晶性の固形物を得た。MS : (M+H) = 461。

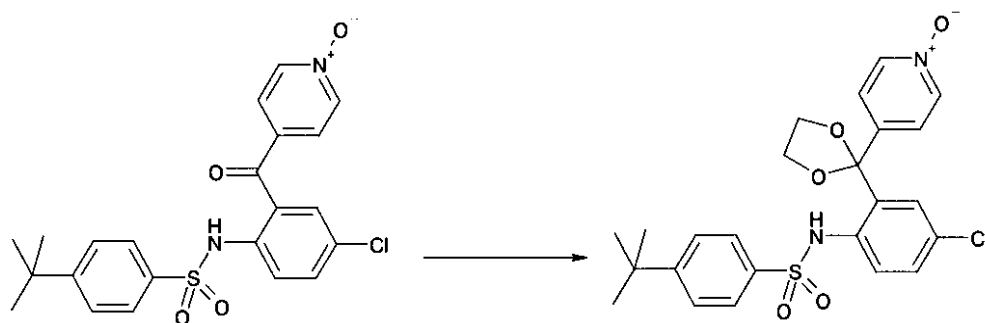
【0 5 6 6】

スキーム VII I : 4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[2-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-[1,3]ジオキサラン-2-イル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドの合成

20

【0 5 6 7】

【化 1 1 8】



30

【0 5 6 8】

[00415] 4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド (444 mg, 1.0 ミリモル) を SOCl₂ (10 mL) に溶かして、80 で 1 時間加熱した。過剰の SOCl₂ をロータリーエバポレーションによって除去した。残渣を乾燥 THF (5 mL) に溶かして、5 mL THF 中のエチレングリコール (5 ミリモル) 及び TEA (5 ミリモル) の氷冷溶液へゆっくり加えた。2 時間攪拌後、溶媒を蒸発させて、ヘキサン中の酢酸エチル 10 ~ 30 mL を移動相として使用するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を精製した。MS : (M+H) = 489。

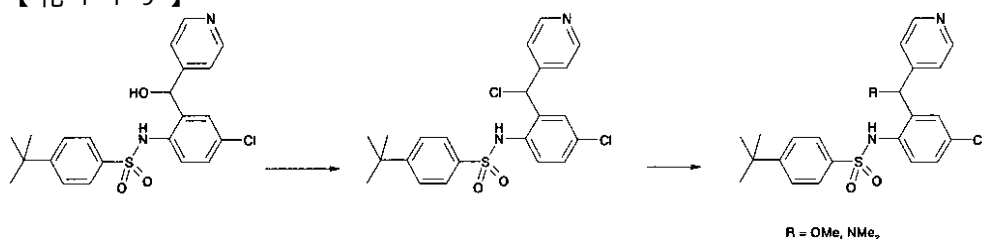
40

【0 5 6 9】

スキーム IX : アルキル誘導体への一般的なアプローチ

【0 5 7 0】

【化119】

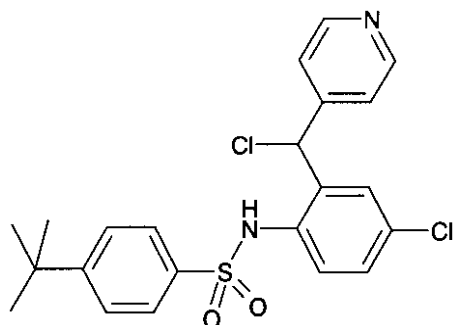


【0571】

4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(クロロ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドの合成 10

【0572】

【化120】



20

【0573】

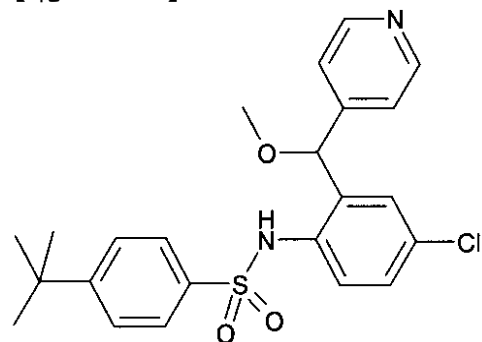
[00416] 4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(ヒドロキシ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド (1.1 g, 2.5ミリモル) を SOCl_2 に溶かして、80 で一晩加熱した。過剰の SOCl_2 をロータリーエバポレーションによって除去した。50 mL DCM に懸濁させた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) で洗浄して、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒の蒸発によって、白い結晶性の固形物を得た。MS: (M+H) = 450。

【0574】

4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(メトキシ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドの合成 30

【0575】

【化121】



40

【0576】

[00417] 4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(クロロ-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド (113 mg, 0.25ミリモル) 及び炭酸カリウム (69 mg, 0.5ミリモル) の無水メタノール懸濁液を60で一晩加熱してから、固体の残渣を濾過により除去して、生成物を分取用 HPLC により精製した。MS: (M+H) = 445。

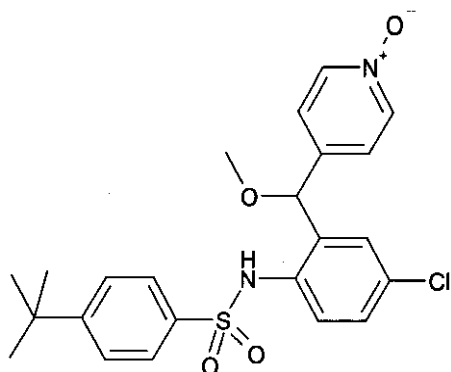
【0577】

50

4 - tert - ブチル - N - { 4 - クロロ - 2 - [メトキシ - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル) - メチル] - フェニル } - ベンゼンスルホンアミドの合成

【0578】

【化122】



10

【0579】

[00418] 表題化合物は、ピリジン N - オキシドの製造について記載の手順に従って、4 - tert - ブチル - N - [4 - クロロ - 2 - (メトキシ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミドの m C P B A との反応によって製造して、H P L C により精製した。MS : (M + H) = 4 6 1 。

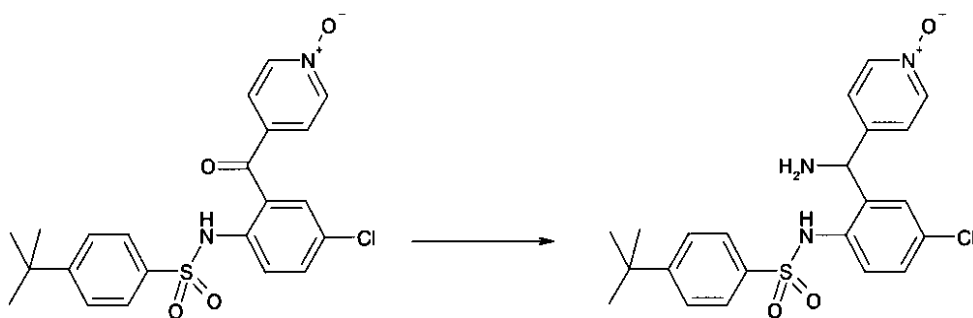
【0580】

20

スキーム X : N - { 2 - [アミノ - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - イル) - メチル] - 4 - クロロ - フェニル } - 4 - tert - ブチル - ベンゼンスルホンアミドの合成

【0581】

【化123】



30

【0582】

[00419] 4 - tert - ブチル - N - [4 - クロロ - 2 - (1 - オキシ - ピリジン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (4 4 4 m g , 1 ミリモル) をジオキサン中 4 M アンモニアの溶液 (5 m L) 、酢酸 (0 . 2 5 m L) 、そして最後に Na C N B H ₃ (3 1 5 m g) で処理した。4 8 時間攪拌後、この反応混合物を 3 N H C l (1 0 m L) で希釈して、生成物を酢酸エチル (3 x 1 0 m L) で抽出した。酢酸エチルをロータリーエバポレーションによって除去し、生成物を分取用 H P L C により精製して、白い結晶性の固形物を得た。MS : (M + H) = 4 4 6 。

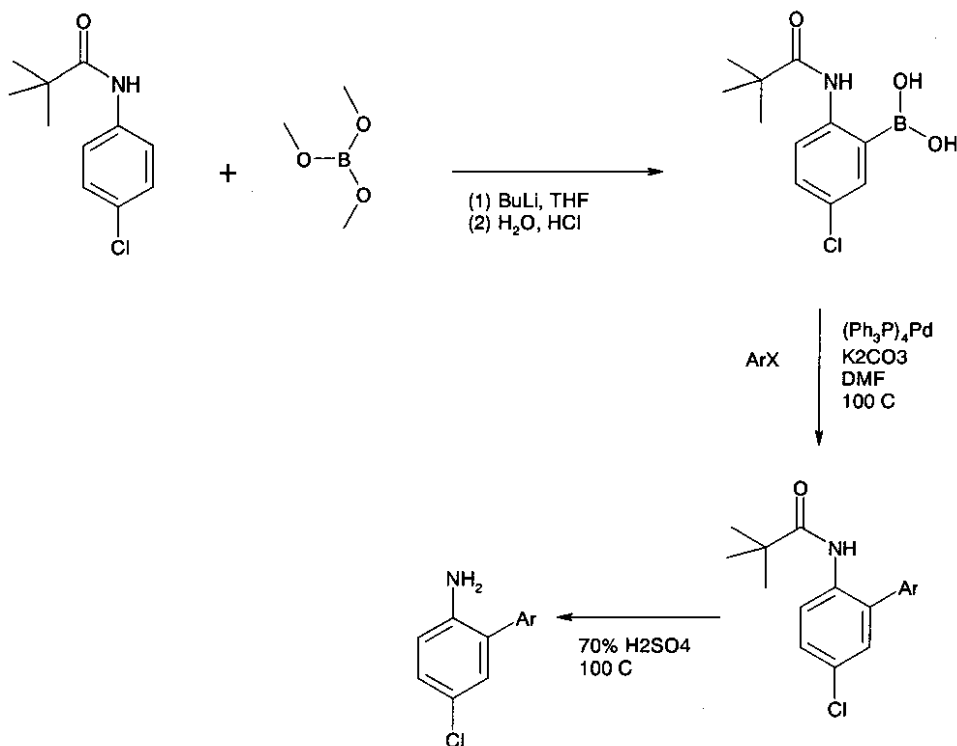
40

【0583】

スキーム X I : ピアリアルアミンの合成の一般手順

【0584】

【化 1 2 4】



10

20

【0585】

[00420] N-(4-クロロ-フェニル)-2,2-ジメチル-プロピオンアミド(2.11g, 10ミリモル)を無水THF(25mL)に溶かして0℃へ冷やしてから、n-ブチルリチウム(22ミリモル、8.8mLのヘキサン中2.5M溶液)を30分にわたり滴下した。この反応混合物をこの温度でさらに2時間攪拌してから、-78℃へ冷やした。ホウ酸トリメチル(3.11g, 30ミリモル)の無水THF溶液を加えて、この混合物をそのまま室温へ温めて、一晩攪拌した。ロータリーエバポレーションによる濃縮後、粗生成物を3N HClで酸性化した。結晶性の固形物を濾過により採取し、水で洗浄し、乾燥させて、1.2gのボロン酸を得た。MS: MS(M+H⁺): 256

このボロン酸(0.5ミリモル)、適正なハロゲン化アリール(0.5ミリモル)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.025ミリモル)、及びK₂CO₃(1ミリモル)をDMF(5mL)に懸濁させて、100℃で一晩加熱した。室温へ冷却後、この反応混合物をエーテル(20mL)で希釈して、10mL分量の水で2回洗浄した。有機抽出物を濃縮して、5~20%酢酸エチル/ヘキサン溶媒混合物を使用するシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を精製した。このピバロイル保護化ピアリアルを70%硫酸に懸濁して、一晩還流させた。室温へ冷却後、この反応物を冷えた濃NaOH水溶液へ慎重に加えて中性のpHを達成して、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させて、生成物を得た。

30

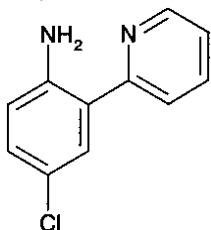
40

【0586】

4-クロロ-2-ピリジン-2-イル-フェニルアミン

【0587】

【化 1 2 5】



【0 5 8 8】

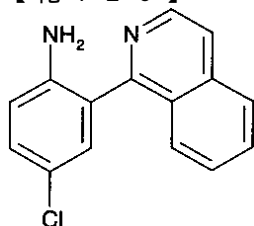
[0 0 4 2 1] 表題化合物は、スキーム X I に記載の一般手順に従って、2 - クロロピリジン¹⁰をハロゲン化アリール成分として使用して製造した。MS : (M + H) / z = 205。

【0 5 8 9】

4 - クロロ - 2 - イソキノリン - 1 - イル - フェニルアミン

【0 5 9 0】

【化 1 2 6】



20

【0 5 9 1】

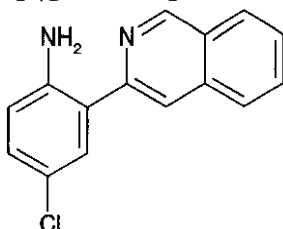
[0 0 4 2 2] 表題化合物は、スキーム X I に記載の一般手順に従って、1 - クロロイソキノリン²⁰をハロゲン化アリール成分として使用して製造した。MS : (M + H) / z = 255。

【0 5 9 2】

4 - クロロ - 2 - イソキノリン - 3 - イル - フェニルアミン

【0 5 9 3】

【化 1 2 7】



30

【0 5 9 4】

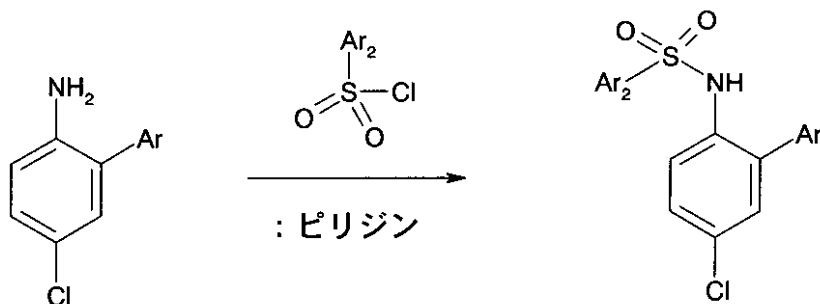
[0 0 4 2 3] 表題化合物は、スキーム X I に記載の一般手順に従って、3 - ブロモイソキノリン⁴⁰をハロゲン化アリール成分として使用して製造した。MS : (M + H) / z = 255。

【0 5 9 5】

スキーム X I I : スルホンアミドの合成の一般手順

【0 5 9 6】

【化128】



10

【0597】

【00424】ピリジンに溶かして氷水浴に冷やした所望のアニリン(0.5ミリモル)へ、冷ピリジンに溶かしたアリールスルホニルクロリド(0.5ミリモル)の溶液を加えた。次いで、この反応混合物を穏やかに振り混ぜながら60℃まで16時間加熱した。標準的な後処理での溶媒の蒸発に続く、フラッシュクロマトグラフィー又は逆相HPLCのいずれかによって、対応するN-アリール-ベンゼンスルホンアミドを得た。

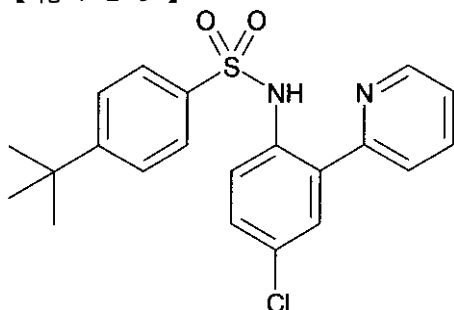
【0598】

4-tert-ブチル-N-(4-クロロ-2-ピリジン-2-イル-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド

【0599】

20

【化129】



30

【0600】

【00425】表題化合物は、一般手順に従って、4-tert-ブチル-ベンゼンスルホニルクロリドと4-クロロ-2-ピリジン-2-イル-フェニルアミンを使用して製造して、分取用HPLCにより精製した。MS:(M+H)/z=401。

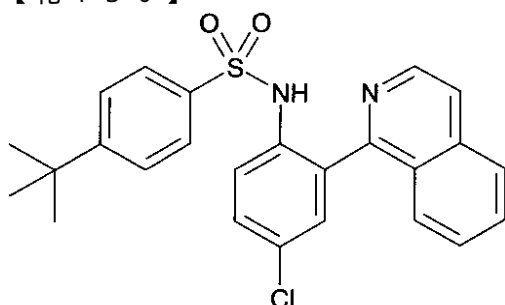
【0601】

4-tert-ブチル-N-(4-クロロ-2-イソキノリン-1-イル-フェニル)-ベンゼンスルホンアミド

【0602】

【化130】

40



【0603】

【00426】表題化合物は、一般手順に従って、4-tert-ブチル-ベンゼンスルホニルクロリドと4-クロロ-2-イソキノリン-1-イル-フェニルアミンを使用

50

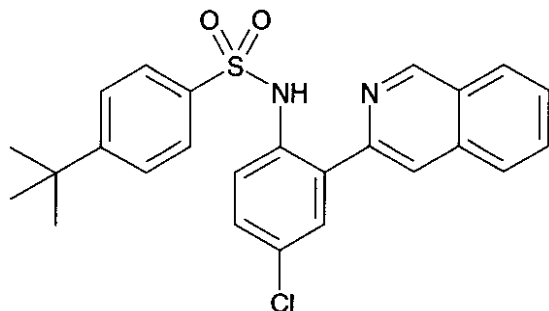
して製造して、分取用 H P L C により精製した。MS : (M + H) / z = 4 5 1 。

【 0 6 0 4 】

4 - tert - ブチル - N - (4 - クロロ - 2 - イソキノリン - 3 - イル - フェニル)
- ベンゼンスルホンアミド

【 0 6 0 5 】

【 化 1 3 1 】



10

【 0 6 0 6 】

[0 0 4 2 7] 表題化合物は、一般手順に従って、4 - tert - ブチル - ベンゼンスルホニルクロリドと 2 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - フェニルアミンを使用して製造して、分取用 H P L C により精製した。MS : (M + H) / z = 4 3 2 。

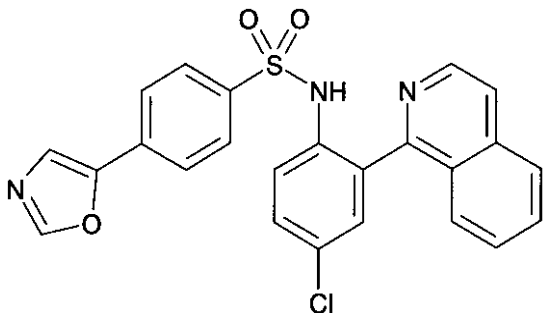
20

【 0 6 0 7 】

N - (4 - クロロ - 2 - イソキノリン - 1 - イル - フェニル) - 4 - オキサゾール - 5
- イル - ベンゼンスルホンアミド

【 0 6 0 8 】

【 化 1 3 2 】



30

【 0 6 0 9 】

[0 0 4 2 8] 表題化合物は、一般手順に従って、4 - オキサゾール - 5 - イル - ベンゼンスルホニルクロリドと 4 - クロロ - 2 - イソキノリン - 1 - イル - フェニルアミンを使用して製造して、分取用 H P L C により精製した。MS : (M + H) / z = 4 6 2 。

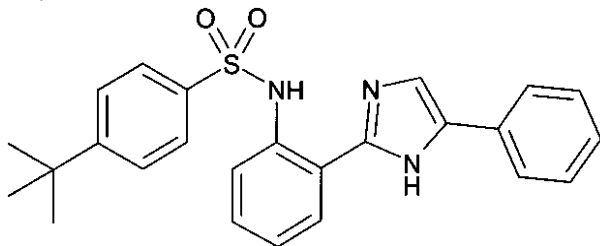
【 0 6 1 0 】

4 - tert - ブチル - N - [2 - (5 - フェニル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)
- フェニル] - ベンゼンスルホンアミド

40

【 0 6 1 1 】

【 化 1 3 3 】



50

【0612】

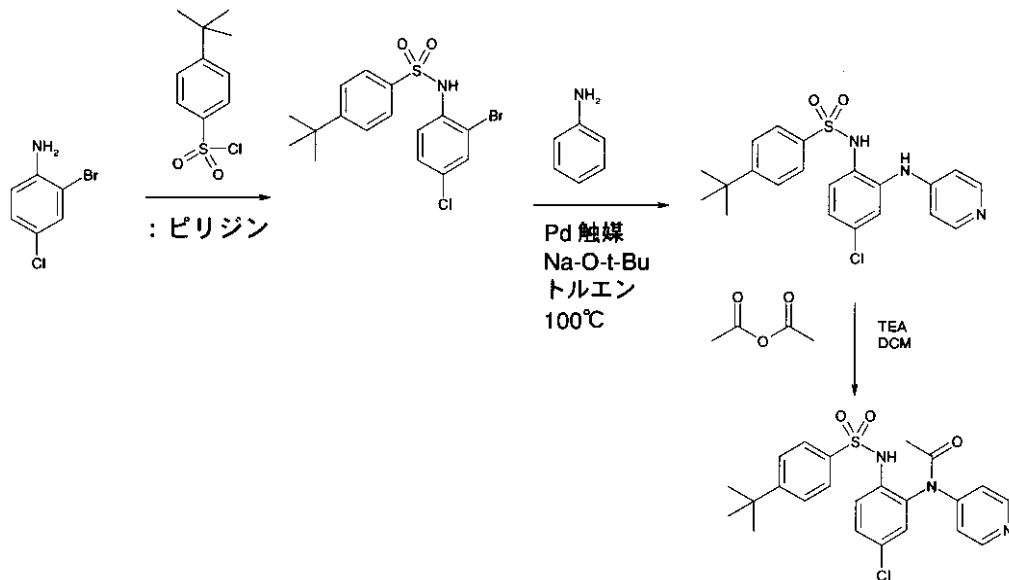
[00429] 表題化合物は、一般手順に従って、4-tert-ブチル-ベンゼンスルホニルクロリドと4-クロロ-2-イソキノリン-3-イル-フェニルアミンを使用して製造して、分取用HPLCにより精製した。MS：(M+H)/z = 451。

【0613】

スキームXIII：ピアリールアミンへの一般的な合成アプローチ

【0614】

【化134】

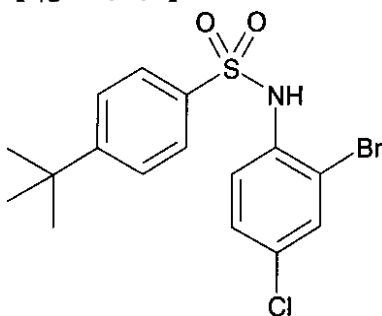


【0615】

N-(2-ブromo-4-メチル-フェニル)-4-tert-ブチル-ベンゼンスルホニアミド

【0616】

【化135】



【0617】

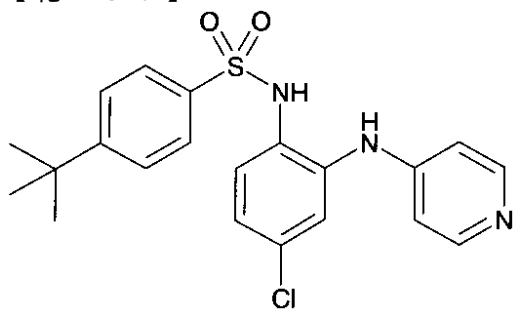
[00430] 2-ブromo-4-クロロ-フェニルアミン(2.06g, 10ミリモル)と4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド(2.55g, 11ミリモル)を無水ピリジン(10mL)に懸濁させて、60で4時間加熱した。室温へ冷却後、この反応混合物を6M HCl(100mL)へ加えて、生成物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を蒸発させて、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を白い固形物として得た。MS：(M+H)/z = 403。

40

4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)-フェニル]-ベンゼンスルホニアミド

【0618】

【化136】



【0619】

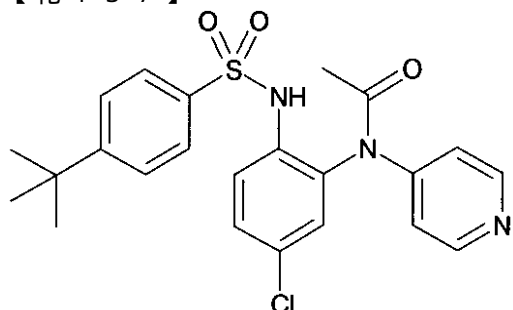
[00431] N-(2-ブロモ-4-メチル-フェニル)-4-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド(416mg, 1ミリモル)、Pd(dba)₃(5モル%)、rac-2-2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(3ミリモル)、4-アミノピリジン(3ミリモル)、及びNa-O-t-Bu(3ミリモル)をトルエン(5mL)に懸濁させて、100℃で一晩加熱した。室温へ冷却後、この反応混合物をシリカのショートプラグに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄して、ヘキサン中10~30%酢酸エチルを移動相として使用するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を精製した。生成物を含有する分画を合わせ、濃縮して、生成物を固形物として得た。N-[2-(4-tert-ブチル-ベンゼンスルホニルアミノ)-5-クロロ-フェニル]-N-ピリジン-4-イル-アセトアミド

10

20

【0620】

【化137】



30

【0621】

[00432] DCM(5mL)に溶かした4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(ピリジン-4-イルアミノ)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド(103mg, 0.25ミリモル)を無水酢酸(26mg, 0.25ミリモル)とトリエチルアミン(51mg, 0.5ミリモル)で処理して、この反応混合物をそのまま一晩撹拌した。揮発物質を蒸発させ、生成物をHPLCにより精製して、表題化合物を得た。MS:(M+H)/z=458。

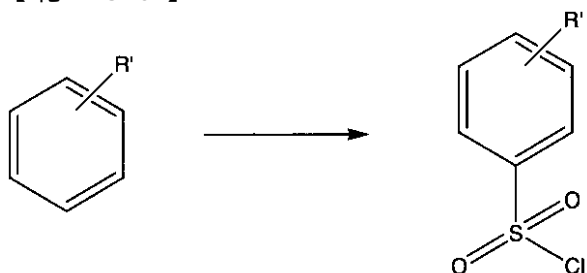
【0622】

スキームXIV: 置換フェニルスルホニルクロリドのクロロスルホン化を介した合成の一般手順

40

【0623】

【化138】



【0624】

[00433] 所望されるベンゼン誘導体(1.4ミリモル)を CHCl_3 (15 mL)に0 で溶かして、これへクロロスルホン酸(4.2ミリモル)を加えた。30分後、この反応混合物を室温へ温めて、追加のクロロスルホン酸(4.2ミリモル)を加えた。さらに1時間後、この反応混合物を0 へ冷やして、この反応物へ砕氷を加えた。この反応混合物を1M(pH7)リン酸緩衝液とエーテルの間に分画して、エーテル層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物を得た。

10

【0625】

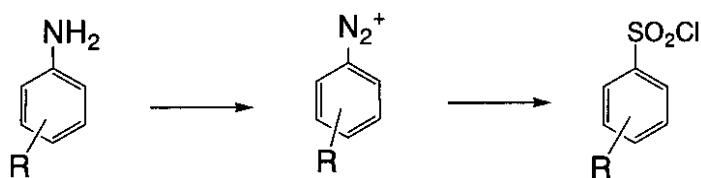
[00434]

スキームXV：置換フェニルスルホニルクロリドのジアゾニウム塩中間体を介した合成の一般手順

20

【0626】

【化139】



【0627】

[00435] 所望されるアニリン(0.0848モル)を濃 HCl (109.2 mL)へゆっくり加え、この反応物を室温で15分間攪拌してから、0 へ冷やし、亜硝酸ナトリウム(6.2g, 26 mLの水で0.1103モル)を滴下して、この反応物を15分間攪拌した。

30

【0628】

[00436] 別に、蒸留水(0.198 mL)を0 へ冷やして、塩化チオニル(42.9g, 0.3605モル)を滴下し、この混合物を室温へ温めて、室温で17時間攪拌してから、0 へ再冷却して、さらに30分間攪拌しながら、塩化銅(I)(0.120g)を少量ずつ加えて、黄色がかった緑色の溶液(溶液A)を得た。

【0629】

[00437] この Cu(I) 溶液(A)をアニリン/ HCl 溶液へ-5 で滴下して、攪拌を0 で75分間続けた。この反応混合物をクロロホルムで希釈した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、真空で濃縮した。

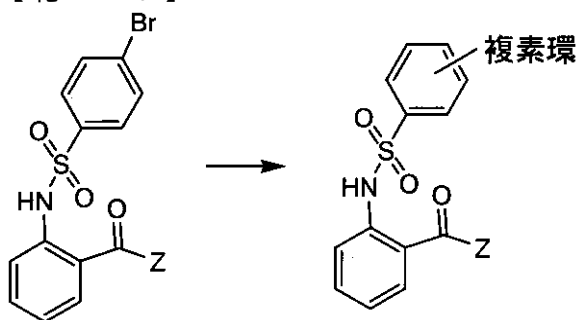
40

【0630】

スキームXVI：ヘテロシクリル置換フェニルスルホニル誘導体の合成の一般手順

【0631】

【化140】



10

【0632】

[00438] 所望されるプロモベンゼンスルホンアミド誘導体(0.22ミリモル)を6mL無水ジオキサンに溶かして、この溶液へ三塩基性リン酸カリウム一水和物(1.32ミリモル)、rac-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル(0.032ミリモル)に続き、所望される複素環(1.1ミリモル)を加えた。この混合物を窒素下にパージして、Pd(dba)₃(0.01ミリモル)を加えた。この反応混合物を90℃で一晩加熱し、冷やし、水(5mL)を加えて、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して、濃縮した。HPLCを使用して、この粗製の反応混合物を精製した。

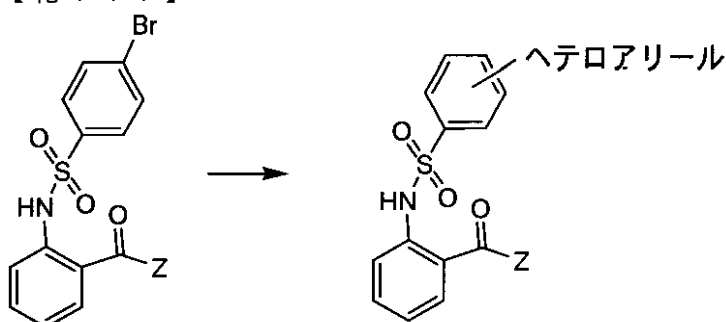
【0633】

20

スキームXVII: ヘテロアリール置換フェニルスルホンアミド誘導体の合成の一般手順

【0634】

【化141】



30

【0635】

[00439] 所望されるプロモベンゼンスルホンアミド誘導体(0.25g, 0.55ミリモル)を2.5mLの無水ジメチルホルムアミド溶かした。この溶液へ0.14g(1.3ミリモル)の炭酸ナトリウム、好適なヘテロアリール-3-ボロン酸(0.68ミリモル)、及びPd(PPh₃)₄ 19mg(0.014ミリモル)を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下に80℃で一晩加熱した。この混合物を水で失活させて、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

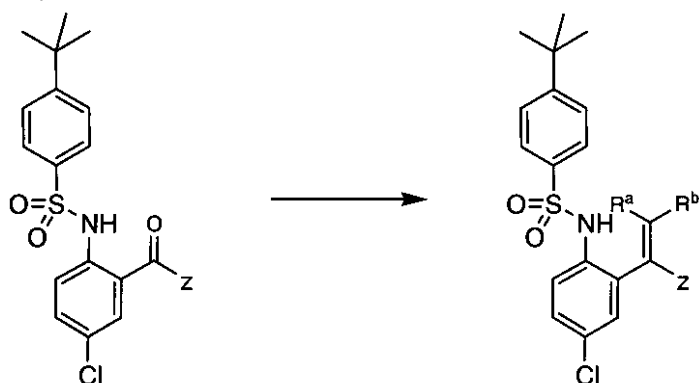
40

【0636】

スキームXVIIII: N-{4-クロロ-2-[1-(ヘテロアリール)-エチル]-フェニル}-アリールスルホンアミドと関連誘導体の合成の一般手順

【0637】

【化 1 4 2】



10

【0 6 3 8】

[0 0 4 4 0] - 78 ℃へ冷やした乾燥THF (30 mL)中のアリアルケトン (1.0ミリモル)の磁気攪拌懸濁液へトルエン/THF中1.0Mグリニャール試薬の溶液 (1.4 mL)を滴下して、この反応物をゆっくり0 ℃へ温めた。反応をLCMSによりモニタリングして、8時間後水で失活させ、濃縮して粗製のアルコール中間体を得て、これを分取用HPLC又はカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0 6 3 9】

[0 0 4 4 1] 乾燥トルエン (10 mL)中のこのアルコール (0.080ミリモル)へ5.0 mgのパラトルエンスルホン酸一水和物を加えて、この反応物を窒素下に還流で加熱した。この反応をLCMSによりモニタリングし、72時間後に濃縮して粗製のオレフィン生成物を得て、これを分取用HPLC又はカラムクロマトグラフィーにより精製した。

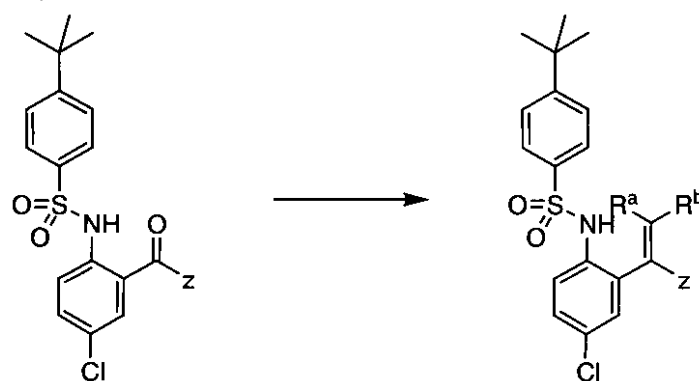
20

【0 6 4 0】

スキームXIX: N - { 4 - クロロ - 2 - [1 - (ヘテロアリアル) - エテニル] - フェニル } - アリアルスルホンアミドと関連誘導体の合成の代替手順

【0 6 4 1】

【化 1 4 3】



30

【0 6 4 2】

[0 0 4 4 2] 一般的なオレフィン化手順を利用して、アリアルケトンのアルケン誘導体への変換をもたらすことができる。利用することができる非網羅的な標準の有機化学変換には、(a) ウィティッヒオレフィン化、(b) ピーターソンオレフィン化、(c) ロンバード反応、(d) 金属仲介性のカルベン挿入反応、(e) 無機酸又は有機酸、又は他の標準的な脱水試薬によって触媒されるか又は可能になる、中間体アルコールの脱水反応、(f) メシレート又はトシラートのような活性中間体の脱離が含まれる。

40

【0 6 4 3】

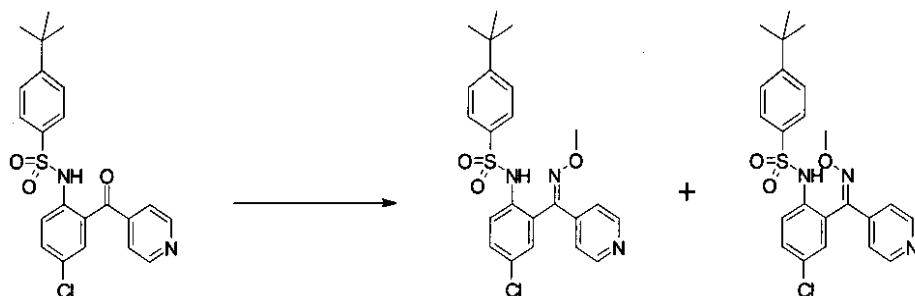
スキームXX: N - (4 - クロロ - 2 - [(E) - アルコキシミノ] - ヘテロアリアル - メチル } - フェニル) - ベンゼンスルホンアミド及びベンゼンスルホンアミドと、N - (4 - クロロ - 2 - [(Z) - アルコキシミノ] - ヘテロアリアル - メチル } - フェ

50

ニル) - ベンゼンスルホンアミド及びベンゼンスルホンアミドの合成の一般手順

【 0 6 4 4 】

【 化 1 4 4 】



10

【 0 6 4 5 】

[0 0 4 4 3] アリールケトン (1 ミリモル)、O - アルキルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8 3 5 m g , 1 0 ミリモル)、無水ピリジン (1 . 6 m L)、及び無水エタノール (5 m L) をバイアルに入れた。このバイアルに蓋をし、7 0 の砂浴に入れて、2 0 時間振り混ぜた。室温へ冷却後、この粗製の反応混合物を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈して、2 0 m L 分量の水で 2 回洗浄した。有機層を濃縮して、異性体の生成物を分取用 H P L C により単離した。

【 0 6 4 6 】

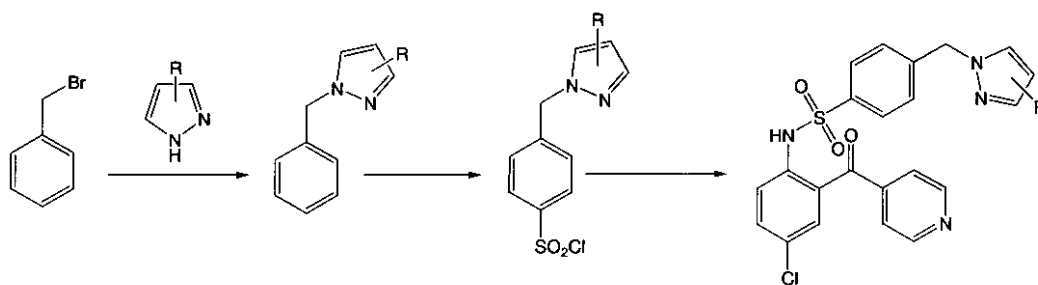
20

スキーム X X I : 官能化アルキルフェニルスルホニルクロリドとアルキルスルホニルフェニルスルホニルクロリドの合成に対する代替アプローチの例

【 0 6 4 7 】

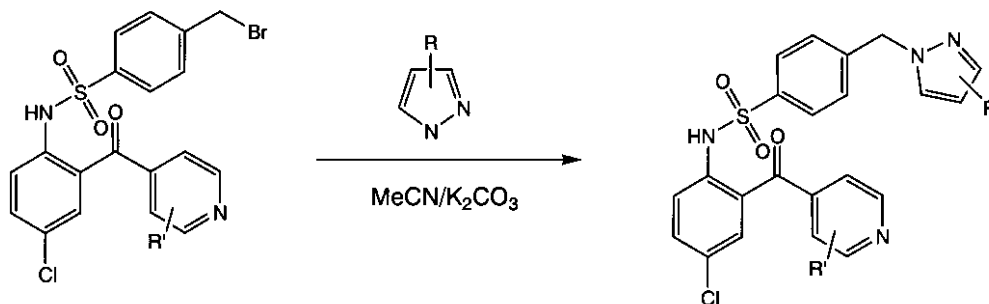
【化145】

i)



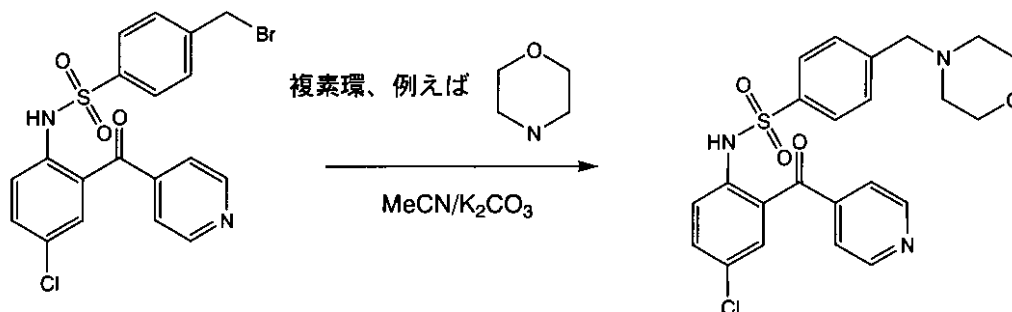
10

ii)



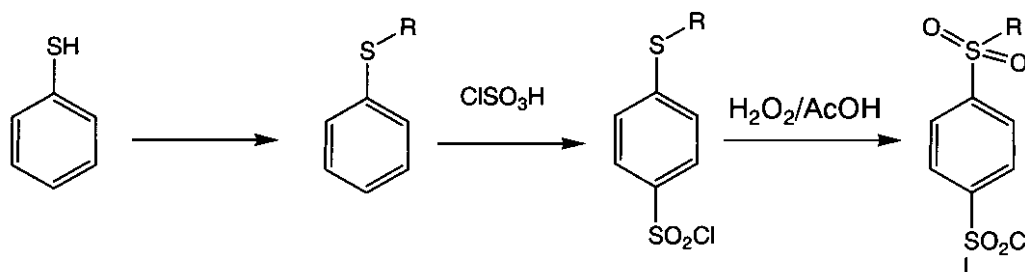
20

iii)



30

iv)



40

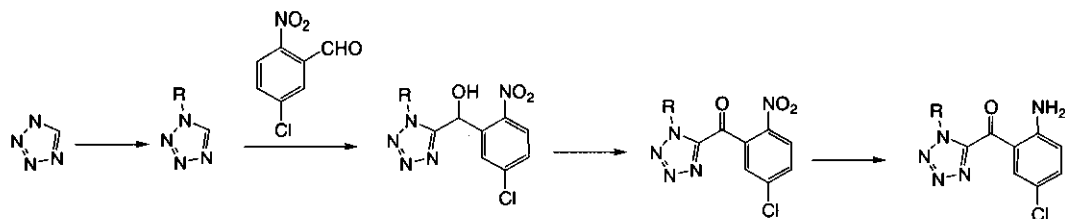
【0648】

スキームXXII：(2-アミノフェニル)-ヘテロアリアル-メタノンの合成に対する代替アプローチの例

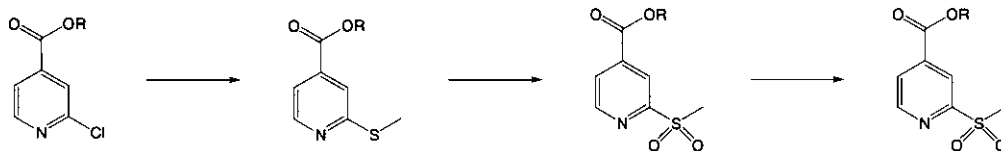
【0649】

【化 1 4 6】

i)

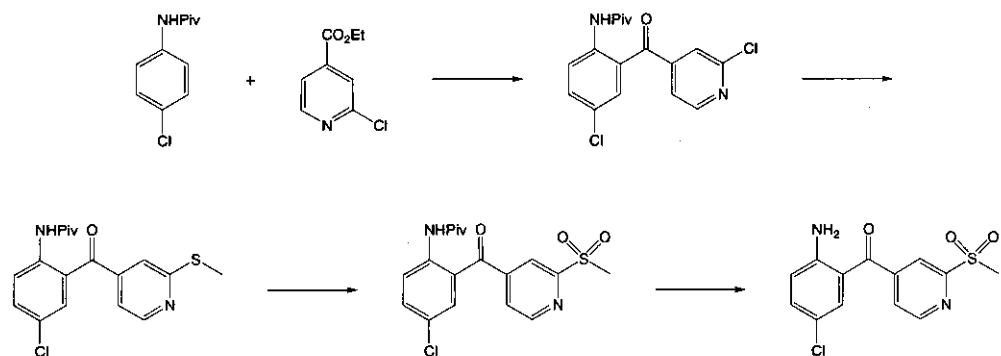


ii)



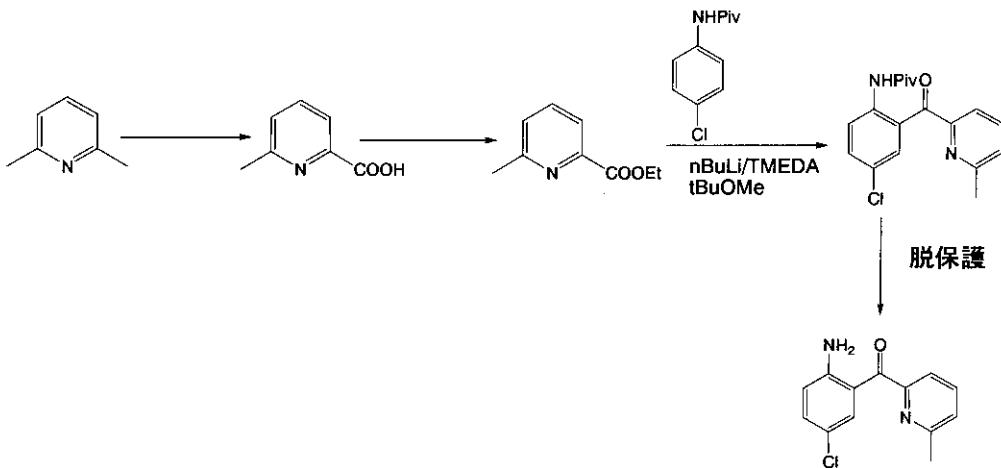
10

iii)



20

iv)



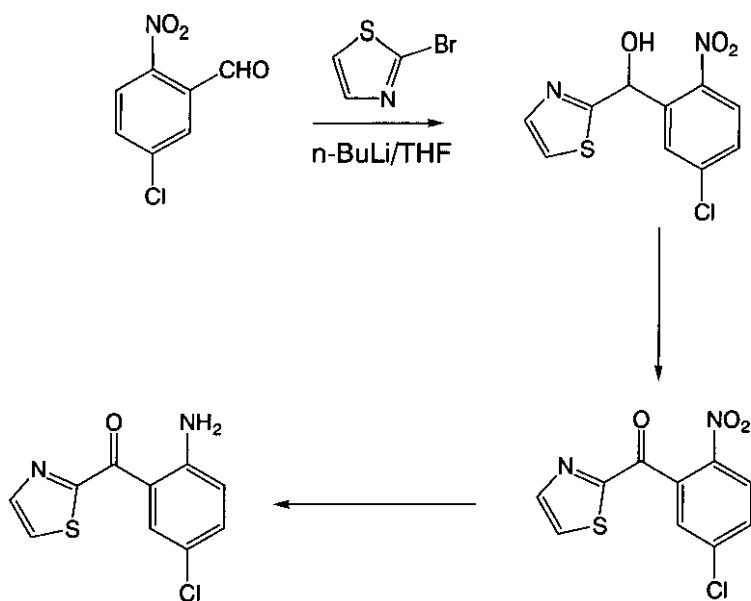
30

【 0 6 5 0 】

40

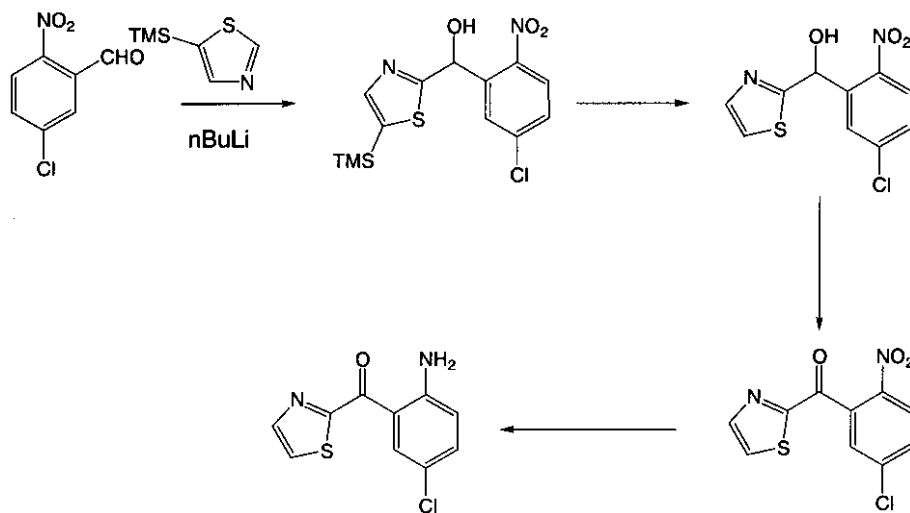
【化 1 4 7】

v)



10

vi)



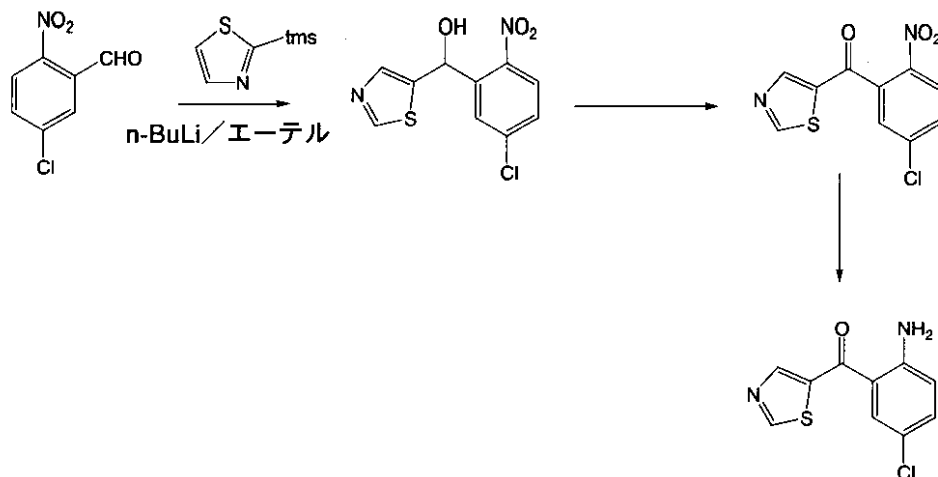
20

30

【 0 6 5 1 】

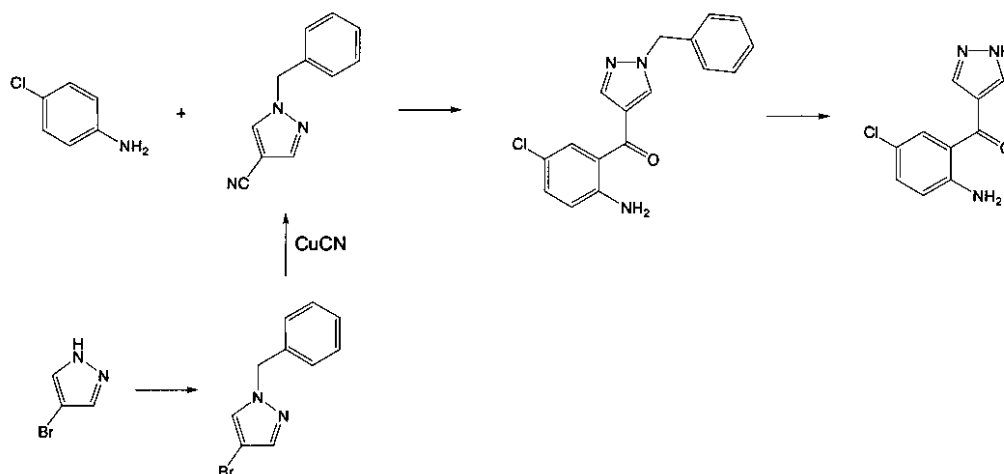
【化148】

vii)



10

viii)



20

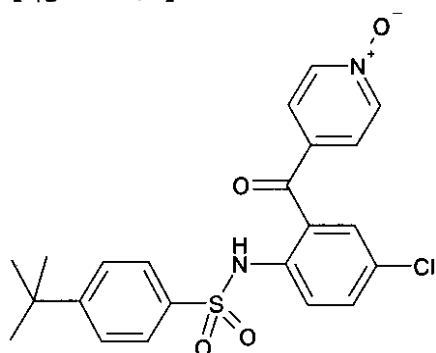
【0652】

4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミドの合成

30

【0653】

【化149】



40

【0654】

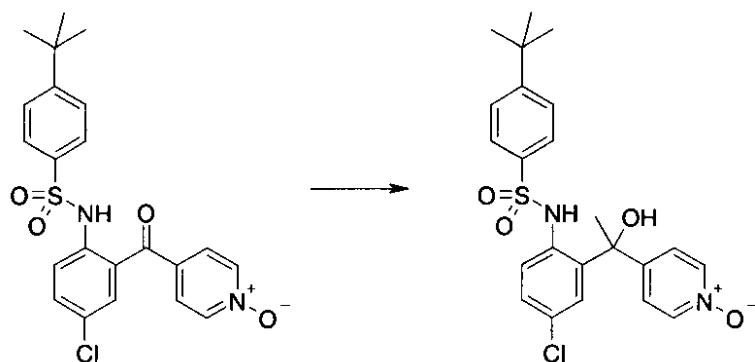
[00444] 表題化合物は、上記の一般手順に続き、特許出願番号10/716, 170(2003年11月17日出願;出願中)に記載の手順に従って製造した。

スキームXXIII: 4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[1-ヒドロキシ-1-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-エチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドの合成

50

【0655】

【化150】



10

【0656】

[00445] - 78 へ冷やした乾燥 THF (30 mL) 中の 4-tert-ブチル-N-[4-クロロ-2-(1-オキシ-ピリジン-4-カルボニル)-フェニル]-ベンゼンスルホンアミド (444 mg, 1.0 ミリモル) の磁気攪拌懸濁液へトルエン / THF 中 1.4 M 塩化メチルマグネシウムの溶液 (1.4 mL) を滴下して、この反応物をゆっくり 0 へ温めた。反応を LCMS によりモニタリングして、8 時間後水で失活させ、濃縮して粗生成物を得て、これを分取用 HPLC により精製して、白い結晶性の固形物を得た。MS : (M+H) = 461。

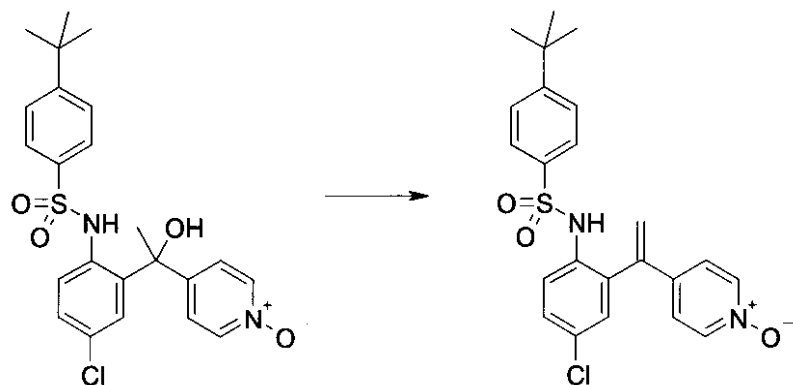
20

【0657】

スキーム XXIV : 4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[1-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-エチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0658】

【化151】



30

【0659】

[00446] 乾燥トルエン (10 mL) 中の 4-tert-ブチル-N-{4-クロロ-2-[1-ヒドロキシ-1-(1-オキシ-ピリジン-4-イル)-エチル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド (37 mg, 0.080 ミリモル) の磁気攪拌溶液へ 5.0 mg のパラトルエンスルホン酸一水和物を加えて、この反応物を窒素下に還流で加熱した。この反応を LCMS によりモニタリングして、72 時間後に濃縮して、半固形物を得た。この生成物を分取用 HPLC により分離して、白い結晶性の固形物を得た。MS : (M+H) / z = 443。

40

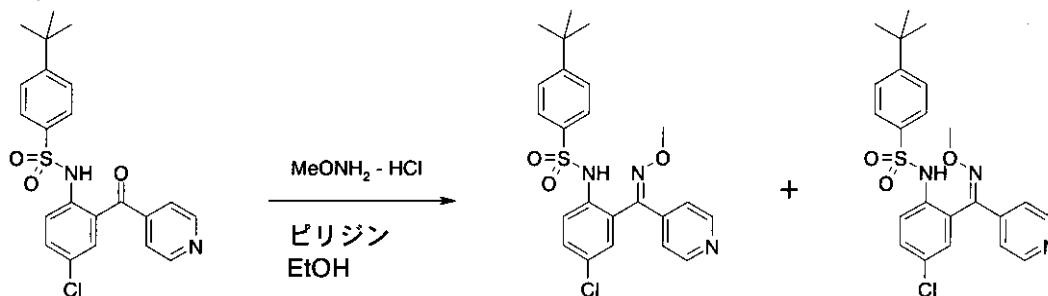
【0660】

スキーム XXV : 4-tert-ブチル-N-(4-クロロ-2-[(E)-メトキシイミノ]-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル}-ベンゼンスルホンアミドと 4-tert-ブチル-N-(4-クロロ-2-[(Z)-メトキシイミノ]-ピリジン-4-イル-メチル)-フェニル)-ベンゼンスルホンアミドの合成

【0661】

50

【化 1 5 2】



【0 6 6 2】

[0 0 4 4 7] 4 - tert - ブチル - N - [4 - クロロ - 2 - (ピリジン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ベンゼンスルホンアミド (4 2 8 m g , 1 ミリモル)、O - メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (8 3 5 m g , 1 0 ミリモル)、無水ピリジン (1 . 6 m L)、及び無水エタノール (5 m L) をバイアルに入れた。このバイアルに蓋をし、7 0 の砂浴に入れて、2 0 時間振り混ぜた。室温へ冷却後、この粗製の反応混合物を酢酸エチル (2 0 m L) で希釈して、2 0 m L 分量の水で 2 回洗浄した。有機層を濃縮して、異性体の生成物を分取用 H P L C により単離した。MS : (M + H) / z = 4 5 8。

10

【0 6 6 3】

CCR9 変調剤の効力を測定すること
in vitro アッセイ

[0 0 4 4 8] シグナル伝達アッセイ、遊走アッセイ、及び他の細胞応答のアッセイが含まれる、多様なアッセイを使用して、本明細書に提供する化合物を評価することができる。CCR9 受容体シグナル伝達アッセイを使用して、潜在的なCCR9 アнтаゴニストのような化合物の、CCR9 リガンド (例、TECK) 誘発性シグナル伝達を遮断する能力を測定することができる。遊走アッセイを使用して、あり得るCCR9 アнтаゴニストのような注目の化合物の、CCR9 仲介性の細胞遊走を in vitro で遮断する能力を測定することができる。後者は、ケモカイン誘発性の in vivo 細胞遊走に似ていると考えられている。

20

【0 6 6 4】

[0 0 4 4 9] 好適なアッセイでは、哺乳動物のCCR9 タンパク質に特徴的な少なくとも 1 つの特性、活性、又は機能を有するCCR9 タンパク質 (単離又は組換えのいずれでも) を使用する。この特性は、(例えば、リガンド又は阻害剤への) 結合特性、シグナル伝達活性 (例、哺乳動物の G タンパク質の活性化、細胞質遊離カルシウムの濃度 [C a ⁺⁺] の迅速かつ一過性の増加の誘導、細胞応答機能 (例、白血球による、化学走化性の刺激又は炎症メディエーター放出)、等であり得る。

30

【0 6 6 5】

[0 0 4 5 0] このアッセイは、CCR9 受容体をコードする核酸配列を有するベクター又は発現カセットで安定的又は一過的にトランスフェクトした細胞を利用する、細胞ベースのアッセイであり得る。この細胞を該受容体の発現に適した条件下に維持して、結合が起こるのに適した条件下に推定薬剤と接触させる。結合は、標準技術を使用して、検出することができる。例えば、結合の程度は、好適な対照に対して (例えば、推定薬剤の非存在下でのバックグラウンドに対して、又は既知のリガンドに対して) 決定することができる。随意に、該受容体を含有する、膜分画のような細胞分画を全細胞の代わりに使用してよい。

40

【0 6 6 6】

[0 0 4 5 1] 結合又は複合体形成の検出は、直接的又は間接的に検出してよい。例えば、推定薬剤を好適なラベル (例、蛍光ラベル、化学発光ラベル、同位体ラベル、酵素ラベル、等) で標識することができて、そのラベルの検出によって結合を定量することができる。特異的及び / 又は競合的な結合は、非標識剤又はリガンド (例、TECK) を競合剤として使用する、競合又は置換試験によって評価することができる。

50

【0667】

[00452] 結合阻害アッセイを使用して、本化合物を評価することができる。これらのアッセイでは、例えば、TECKを使用して、本化合物をリガンド結合の阻害剤として評価する。この態様では、CCR9受容体をTECKのようなリガンドと接触させて、リガンド結合の測定を行う。次いで、この受容体をリガンド(例、TECK)の存在下に試験薬剤と接触させて、結合の第二回の測定を行う。リガンド結合の程度の低下は、試験薬剤による結合の阻害を示唆する。結合阻害アッセイは、CCR9を発現する全細胞、又はCCR9を発現する細胞由来の膜分画を使用して行うことができる。

【0668】

[00453] Gタンパク質共役型受容体の、例えばアゴニストによる結合は、その受容体によるシグナル伝達イベントをもたらす場合がある。従って、本発明の化合物を評価するためにシグナル伝達アッセイも使用してよく、ある薬剤によるシグナル伝達機能の誘導は、どの好適な方法を使用してモニタリングしてもよい。例えば、GTPのGDPへの加水分解のようなGタンパク質活性、又は受容体結合が引き金になるその後のシグナル伝達イベントは、既知の方法によってアッセイすることができる(例えば、PCT/US97/15915; Neote, et al., Cell, 72: 415-425 (1993); Van Riper, et al., J. Exp. Med., 177: 851-856 (1993)、及び Dahinden, et al., J. Exp. Med., 179: 751-756 (1994)を参照のこと)。

【0669】

[00454] 受容体機能を評価して、本明細書に提供する化合物を評価ために、化学走化性アッセイも使用してよい。これらのアッセイは、薬剤により誘発される、細胞の *in vitro* 又は *in vivo* での機能的な遊走に基づき、これを使用して、リガンド、阻害剤、又はアゴニストの結合、及び/又は化学走化性に対する効果を評価することができる。当該技術分野では多様な化学走化性アッセイが知られていて、どの好適なアッセイを使用して本発明の化合物を評価してもよい。好適なアッセイの例には、PCT/US97/15915; Springer, et al., WO94/20142; Berman et al., Immunol. Invest., 17: 625-677 (1988); 及び Kavanaugh et al., J. Immunol., 146: 4149-4156 (1991)に記載されるものが含まれる。

【0670】

[00455] カルシウムシグナル伝達アッセイは、カルシウム濃度を経時的に、好ましくは、受容体結合の前と後で測定する。これらのアッセイを使用して、受容体結合に続く、受容体シグナル伝達メディエーター、 Ca^{++} の産生(又はその非存在)を定量することができる。これらのアッセイは、注目の受容体への結合によって受容体シグナル伝達メディエーター産生する、本発明の化合物のような化合物の能力を決定するのに有用である。また、これらのアッセイは、注目の受容体とリガンドの間の結合に干渉することによって受容体シグナル伝達メディエーターの産生を阻害する、本発明の化合物のような化合物の能力を決定するのに有用である。

【0671】

[00456] CCR9と既知のCCR9リガンドの間の結合に干渉する化合物の能力を決定するために使用するカルシウムシグナル伝達アッセイでは、CCR9発現細胞(T細胞系のMOLT-4細胞のような)を、潜在的なCCR9アンタゴニストのような注目の化合物と、増加濃度ではじめにインキュベートする。この細胞数は、96ウェルマイクロタイプレート中のウェルにつき $10^5 \sim 5 \times 10^5$ 細胞であってよい。試験する化合物の濃度は、 $0 \sim 100 \mu M$ に及んでよい。インキュベーションの時間(これは、5~60分に及ぶ場合がある)の後で、製造業者の説明書に従って、処置した細胞をFluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR (登録商標))(Molecular Devices社、カリフォルニア州サニーヴェールより入手可能)に入れる。このFLIPR(登録商標)システムは、アッセイを実施する標準法として当業者によく知られている。次いで、この細胞を適正量のCCR9リガンド、TECK(例、 $5 \sim 100 nM$ の最終濃度)で刺激して、細胞内カルシウム増加(カルシウ

10

20

30

40

50

ム流入とも呼ばれる)のシグナルを記録する。CCR9とリガンドの間の結合の阻害剤としての化合物の効力は、 IC_{50} (シグナル伝達の50%阻害を引き起こすのに必要とされる濃度)又は IC_{90} (90%阻害での濃度)として算出することができる。

【0672】

[00457] *in vitro* 細胞遊走アッセイは、96ウェルマイクロチャンバ (ChemotaxTM と呼ばれる) を使用して、実施することができる (しかし、このフォーマットに限定されない)。ChemotaxTM システムは、化学走化性/細胞遊走機器の1種として当業者によく知られている。このアッセイでは、CCR9発現細胞 (MOLT-4細胞のような) を、あり得るCCR9アンタゴニストのような注目の化合物と、増加濃度ではじめにインキュベートする。典型的には、ウェルにつき5万個の細胞を使用するが、その量は、ウェルにつき $10^3 \sim 10^6$ 細胞に及んでよい。典型的には50nM (しかし、5~100nMに及んでよい)のCCR9リガンドのTECKを下チャンバに入れて、遊走装置を組み立てる。次いで、20マイクロリットルの試験化合物処理細胞をこの膜上に置く。37°Cで一定時間、典型的には2.5時間の間、遊走を起こさせる。次いで、インキュベーションの終了時に、膜を通過して下のチャンバへ遊走した細胞の数を定量する。CCR9仲介性の細胞遊走の阻害剤としての化合物の効力を IC_{50} (細胞遊走を50%抑制するのに必要とされる濃度)又は IC_{90} (90%阻害の濃度)として算出する。

10

【0673】

ヒトIBDの *in vivo* 効力モデル

[00458] 小腸及び結腸中へのT細胞浸潤は、セリアック病、クローン病、及び潰瘍性大腸炎が含まれるヒト炎症性腸疾患の病理発生と関連付けられてきた。関連するT細胞集団の腸への転送を遮断することは、ヒトIBDを治療するのに有効なアプローチであると考えられている。CCR9は、末梢血液中の腸ホーミングT細胞で発現されて、クローン病及びセリアック病のような小腸炎症のある患者で上昇している。CCR9リガンドのTECKは、小腸で発現される。従って、このリガンド-受容体対は、T細胞の腸への遊走に仲介することによってIBD発症にある役割を担うと考えられている。いくつかの動物モデルが存在し、潜在的なCCR9アンタゴニストのような注目の化合物について、このようなT細胞遊走及び/又は状態又は疾患に影響を及ぼす能力を評価するために使用することができて、これにより、アンタゴニストのヒトにおける効力の予測が可能になるかもしれない。

20

30

【0674】

ヒトの潰瘍性大腸炎に類似した病理のある動物モデル

[00459] Panwala と共同研究者により記載されるマウスモデル (Panwala, et al., J Immunol., 161(10): 5733-44(1998)) は、マウス多剤耐性遺伝子 (MDR) の遺伝子欠損を伴う。MDRノックアウトマウス (MDR^{-/-}) は、特別な病原体のない施設条件で維持されるときに、重篤な自発性の腸炎症を発症しやすい。このMDR^{-/-}マウスで見られる腸炎症は、ヒトの炎症性腸疾患 (IBD) に類似した病理を有し、大腸固有層へのTh1型T細胞浸潤により定義される。

【0675】

[00460] 別のマウスモデルがDavidson et al., J Exp Med., 184(1): 241-51(1986) により記載された。このモデルでは、マウスIL-10遺伝子が欠失して、マウスは、インターロイキン10の産生が不足している (IL-10^{-/-})。これらのマウスは、結腸において支配的であり、ヒトIBDと組織病理学的な特徴を共有する、慢性の炎症性腸疾患 (IBD) を発症する。

40

【0676】

[00461] IBDの別のマウスモデルがPowrie et al., Int Immunol., 5(11): 1461-71(1993) により記載され、ここでは、マウス由来の免疫担当CD4+T細胞のサブセット (CD45RB (高値) と呼ばれる) が精製されて、免疫不全マウス (C.B-17scidマウスのような) へ養子移入された。CD45RB (高値) CD4+T細胞集

50

団で回復した動物は、重篤な単核細胞浸潤が結腸にあり、ヒトIBDと病理学的に類似した、致死的な消耗性疾患を発症した。

【0677】

ヒトのクローン病に類似した病理のあるマウスモデル

[00462] TNF ARE (-/-)モデル ヒトのクローン病におけるTNFの役割は、より最近になって、抗TNF抗体を使用する、Targan et al., N Engl J Med, 337(15): 1029-35(1997)による治療の成功によって実証された。TNF遺伝子における遺伝子改変(ARE -/-)によりTNF- α を異常に産生するマウスは、クローン様の炎症性腸疾患を発症する(Kontoyiannis et al., Immunity, 10(3): 387-98(1999)を参照のこと)。

10

【0678】

[00463] SAMP/yitモデル これは、Kosiewicz et al., J Clin Invest, 107(6): 695-702(2001)により記載されたモデルである。このマウスの系統、SAMP/Yitは、回腸末端に局在化した慢性炎症を自発的に発症する。生じる回腸炎は、活性化Tリンパ球のlamina propria中への大量浸潤を特徴として、ヒトクローン病にきわめて類似している。

【0679】

材料と方法 (in vitro アッセイ)

試薬と細胞

[00464] MOLT-4細胞をアメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション(バージニア州マナッサス)より入手して、10%胎仔ウシ血清(FCS)を補充したRPMI組織培養培地において、加湿5%CO₂インキュベーター中に37°Cで培養した。組換えヒトケモカインタンパク質、TECKは、R&Dシステムズ(ミネソタ州ミネアポリス)より入手した。ChemoTX(登録商標)化学走化性マイクロチャンバは、Neuro Probe(メリーランド州ゲイサースブルグ)より購入した。CyQUANT(登録商標)細胞増殖キットは、Molecular Probes(オレゴン州ユーージーン)より購入した。カルシウムインジケータ色素のFluo-4AMは、Molecular Devices(カリフォルニア州マウンテンビュー)より購入した。

20

【0680】

慣用の遊走アッセイ

[00465] 慣用の遊走アッセイを使用して、CCR9により仲介される遊走を遮断することにおける、潜在的な受容体アンタゴニストの効果を判定した。このアッセイは、5 μ m孔径のポリカーボネート膜のあるChemoTX(登録商標)マイクロチャンバシステムを使用して、型通りに実施した。そのようなアッセイを始めるにあたって、GS-6Rベックマン遠心分離機に1000PRMでの細胞懸濁液の遠心分離によってMOLT-4細胞を採取した。この細胞ペレットを化学走化性緩衝液(HBSS+0.1%BSA)に5 \times 10⁶細胞/mLで再懸濁させた。所望される濃度の試験化合物を10mMストック溶液より化学走化性緩衝液での系列希釈によって調製した。等量の細胞と化合物を混合して、室温で15分間インキュベートした。その後、この混合物の20 μ Lを遊走マイクロチャンバの有孔膜上へ移し、29 μ Lの50nMケモカインTECKタンパク質を下部チャンバへ入れた。37°Cで150分のインキュベーション(この間に、細胞は、ケモカイン勾配に抗して移動する)に続いて、細胞滴をフィルターの上部より取り出すことによって、アッセイを止めた。膜を越えて遊走した細胞を定量するために、5 μ Lの7X CyQUANT(登録商標)溶液を下部チャンバの各ウェルへ加えて、Spectrafluor Plus 蛍光プレートリーダー(TECAN, ノースカロライナ州ダーハム)で蛍光シグナルを測定した。阻害の度合いは、化合物処理細胞と非処理細胞の間の遊走シグナルを比較することによって決定した。Graphpad Prism(Graphpad Software, カリフォルニア州サンディエゴ)を使用する非線形2乗回帰分析によって、IC₅₀計算をさらに実施した。

30

40

【0681】

50

RAMアッセイ

[00466] CCR9アンタゴニストを同定するための一次スクリーンは、阻害性のTECK濃度下で細胞遊走を活性化する能力によって潜在的なヒットを検出する、RAMアッセイ(WO02101350)を使用して行った。そのようなアッセイを始めるにあたって、GS-6Rベックマン遠心分離機に1000PRMでの細胞懸濁液の遠心分離によってMOLT-4細胞を採取した。この細胞ペレットを化学走化性緩衝液(HBSS/0.1%BSA)に 5×10^6 細胞/mLで再懸濁させた。25マイクロリットルの細胞を、同じ緩衝液で20 μ Mへ希釈した等量の試験化合物と混合した。この混合物の20マイクロリットルを上部の化学走化性チャンバのフィルター上へ移し、29 μ Lの50nMケモカインタンパク質のTECKを下部チャンバへ入れた。37で150分のインキュベーションに続いて、細胞滴をフィルターの上部より取り出すことによって、アッセイを止めた。膜を越えて遊走した細胞を定量するために、5 μ Lの7X CyQUANT(登録商標)溶液を下部チャンバの各ウェルへ加えて、Spectrafluor Plus 蛍光プレートリーダー(TECAN, ノースカロライナ州ダーハム)で蛍光シグナルを測定した。

10

【0682】

[00467] 潜在的なヒットの選択のために、遊走活性化のレベルを、RAM指標(特別なウェルのシグナルとプレート全体のメディアンシグナルの間の比率)として計算した。1.8より高いRAM指標の化合物をRAM陽性とみなして、慣用の機能アッセイにおけるIC₅₀決定用に選別した。

20

【0683】

カルシウム流入アッセイ

[00468] カルシウム流入アッセイは、リガンド誘発受容体活性化に続く細胞内カルシウムの増加を測定する。CCR9アンタゴニストのスクリーンにおいて、これは、FLIPR(登録商標)マシン(Molecular Devices, カリフォルニア州マウンテンビュー)で行う二次アッセイとして使用した。アッセイを始めるにあたって、細胞懸濁液の遠心分離によってMOLT-4細胞を採取して、 1.5×10^6 細胞/mL HBSS(+1%胎仔ウシ血清)へ再懸濁させた。次いで、細胞を、37で45分間、穏やかに振り混ぜながら、カルシウム指示薬色素のFluo-4AMで標識した。インキュベーションに続き、細胞をペレットにして、HBSSで1回洗浄して、同じ緩衝液において 1.6×10^6 細胞/mLの密度で再懸濁させた。アッセイプレート上で、100マイクロリットルの標識化細胞を10 μ Lの試験化合物と適正な濃度で混合した。ケモカインタンパク質のTECKを25nMの最終濃度で加えて、受容体を活性化した。阻害の度合いは、化合物処理細胞と非処理細胞の間のカルシウムシグナルを比較することによって決定した。Graphpad Prism(Graphpad Software, カリフォルニア州サンディエゴ)を使用する非線形2乗回帰分析によって、IC₅₀計算をさらに実施した。

30

【0684】

CCR9アンタゴニストの発見

[00469] CCR9アンタゴニストの発見は、2つの工程で行った：第一に、RAMアッセイを使用して、化合物ライブラリーをハイスループットのやり方でスクリーニングした。このアッセイは、RAM条件下で陽性の遊走シグナルを引き起こすその能力によって、化合物を検出した。第二に、RAM陽性化合物について試験して、慣用の遊走アッセイ及びカルシウム流入アッセイを使用して、そのIC₅₀を決定した。

40

【0685】

[00470] 例えば、ほぼ100,000の化合物のスクリーニングでは、全化合物のほぼ2%を表す2000の個別ウェルが1.8より高いRAM指標を示した。これらの化合物を摘出して、RAMアッセイにより同一2検体ウェルにおいて再試験した。全部で270の化合物、又はライブラリーの0.27%をRAM陽性と確定した。

【0686】

50

【00471】 RAM陽性シグナルは、受容体アンタゴニストの存在を示すだけであり、それがどのくらい強く受容体機能を遮断するかは示さないので、このRAM陽性化合物について、MOLT-4細胞を使用するカルシウム流入アッセイにおいて効力をさらに試験した。このサブセットでのIC₅₀決定により、IC₅₀が1 μM未満であるいくつかの化合物が発見され、それは、試験した他のケモカイン受容体を有意なレベルでは阻害しなかった。

【0687】

【00472】 このアッセイにおいて発見された化合物へ、*in vitro* と *in vivo* の両方の主要な薬物動態、薬力学、及び毒性力学の変数に関して様々な構造要素を変化させて最適化することによって、追加のCCR9アンタゴニスを発見した。

10

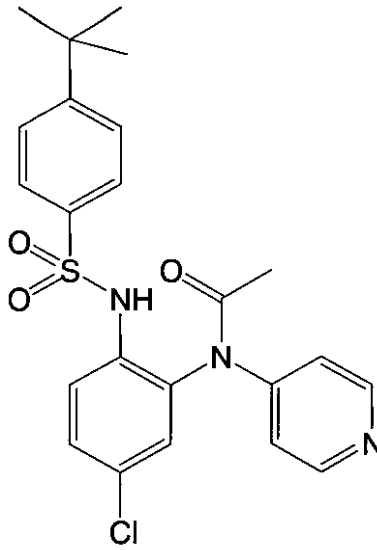
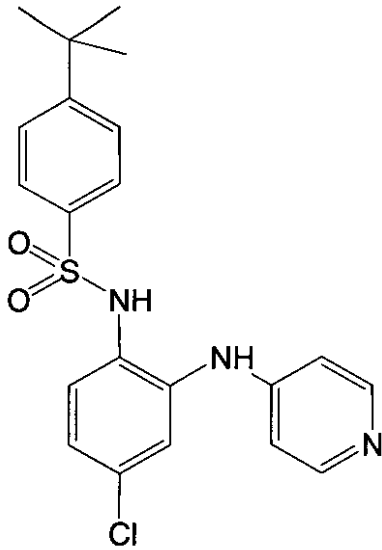
【0688】

【00473】 以下の表において、本明細書に記載する代表的な化合物の構造及び活性を提供し、本明細書に提供する化合物がCCR9からのシグナル伝達を有意かつ特異的に阻害し得ることを示す。活性は、以下のように、上記に記載した化学走化性アッセイ及び/又はカルシウム動員アッセイの一方又は両方について提供する。

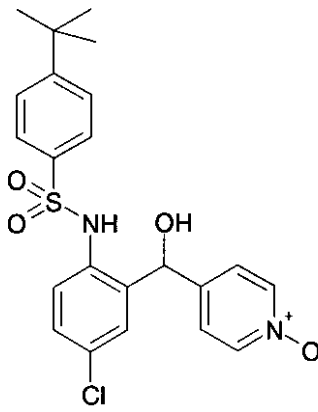
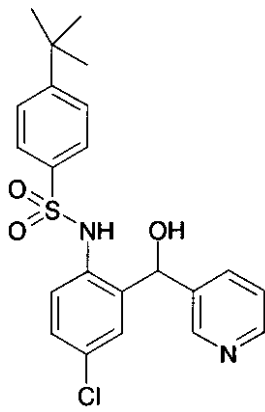
表1：化学走化性アッセイとカルシウム動員アッセイの片方又は両方において、IC₅₀ < 500 nMの活性がある化合物

【0689】

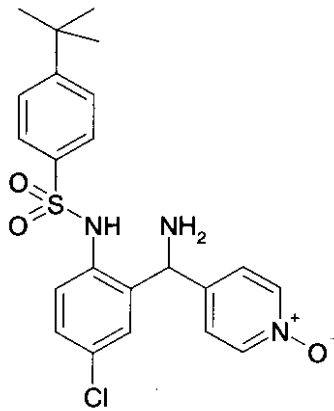
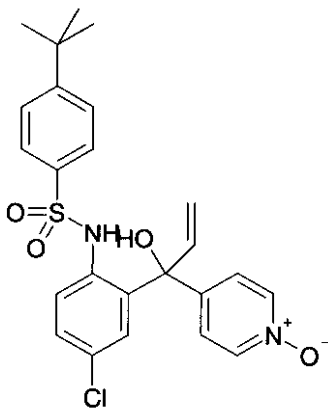
【化 1 5 3】



10



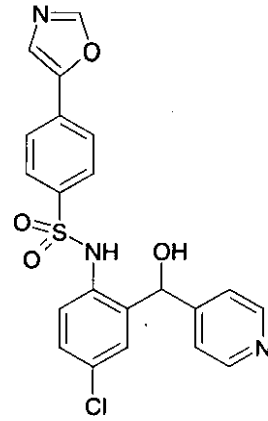
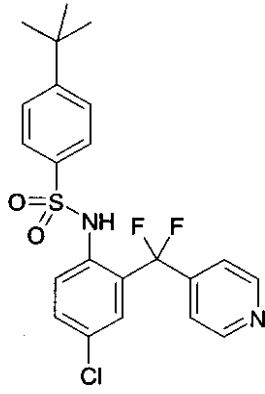
20



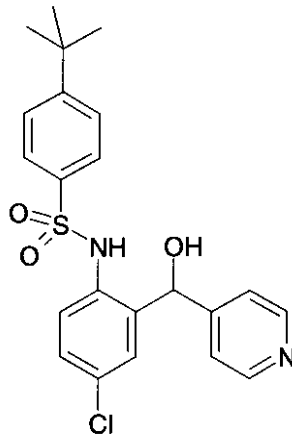
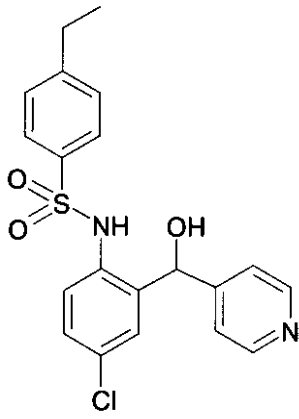
30

【 0 6 9 0 】

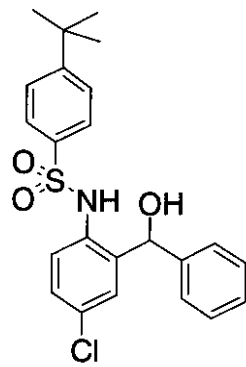
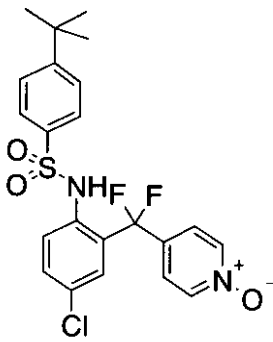
【化 1 5 4】



10



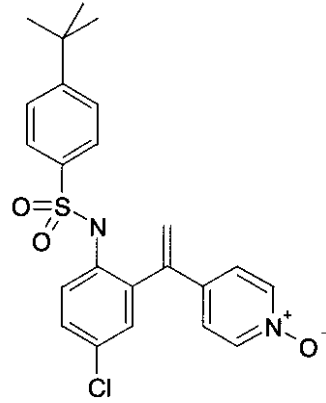
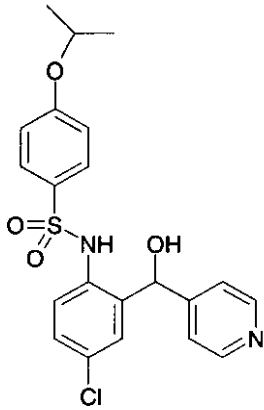
20



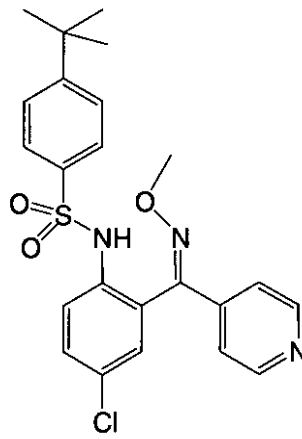
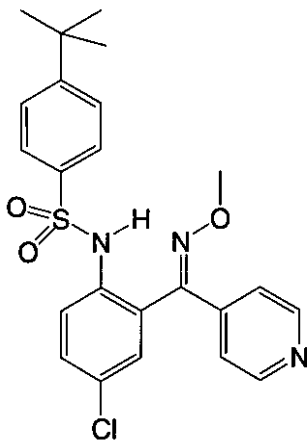
30

【 0 6 9 1 】

【化 1 5 5】



10



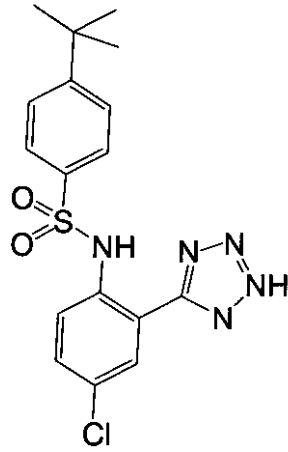
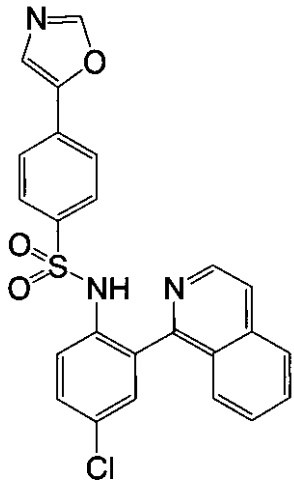
20

【0 6 9 2】

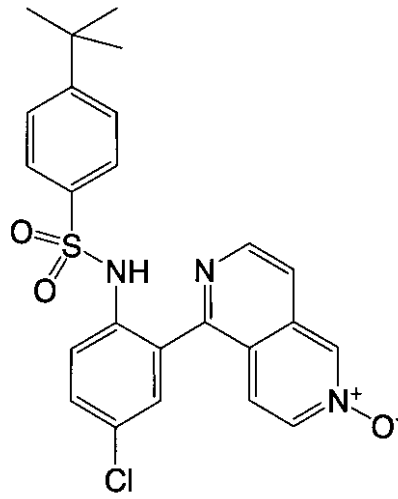
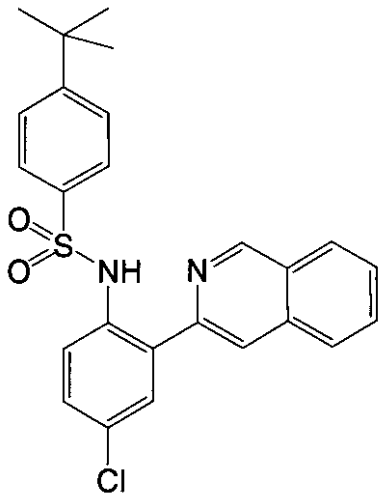
表 2 : 化学走化性アッセイとカルシウム動員アッセイの片方又は両方において、 $IC_{50} < 2000 \text{ nM}$ の活性がある化合物

【0 6 9 3】

【化 1 5 6】



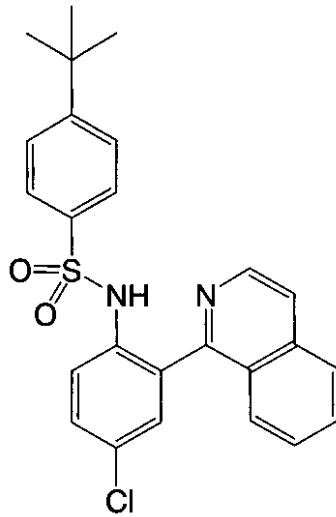
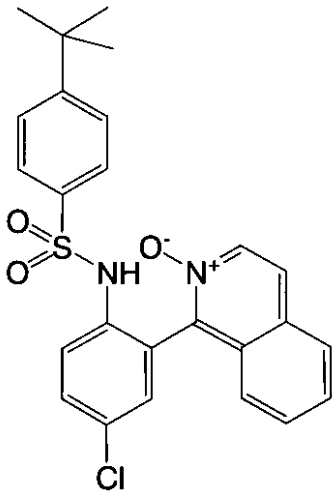
10



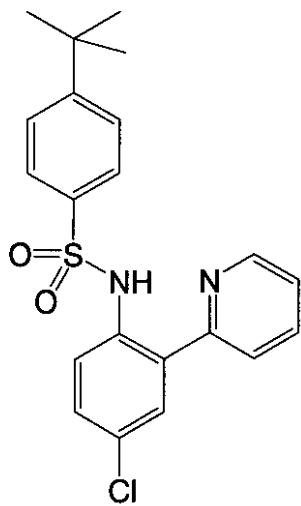
20

【 0 6 9 4 】

【化 1 5 7】



10



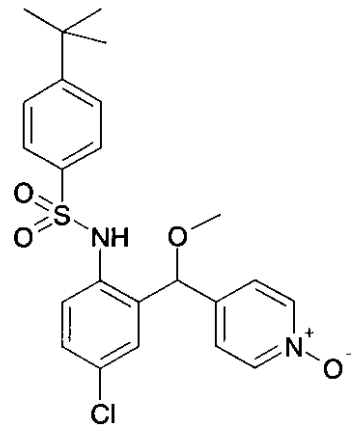
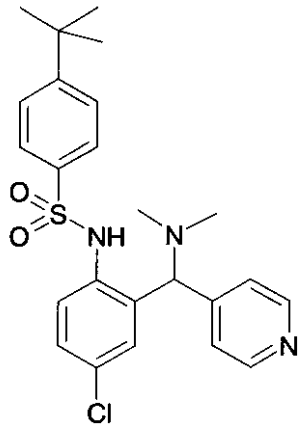
20

【0 6 9 5】

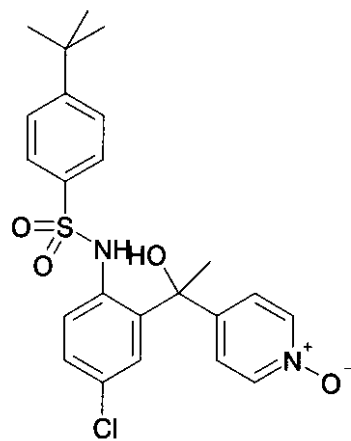
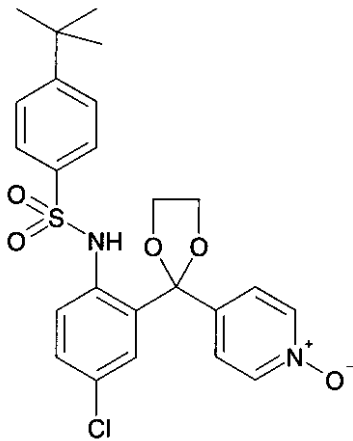
表 3 : 化学走化性アッセイとカルシウム動員アッセイの片方又は両方において、500 30
nM < IC₅₀ < 5000 nMの活性がある化合物

【0 6 9 6】

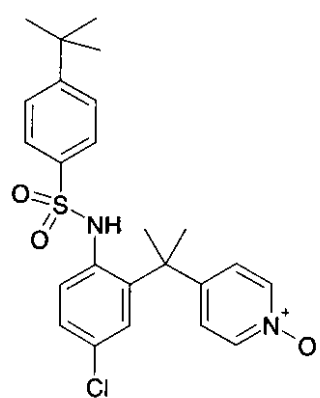
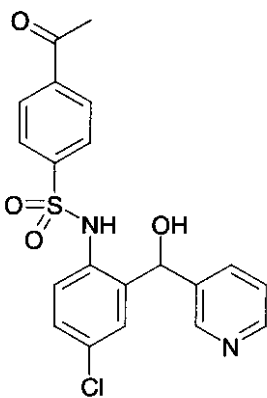
【化158】



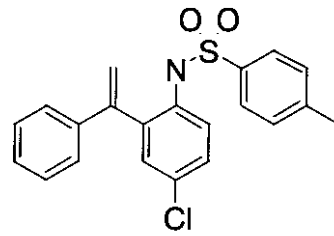
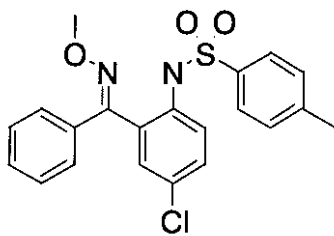
10



20



30



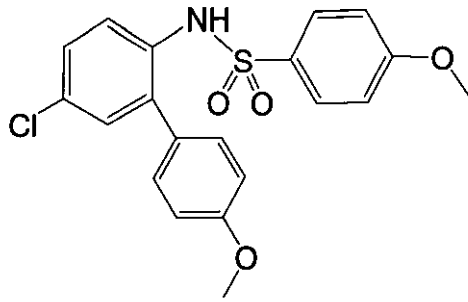
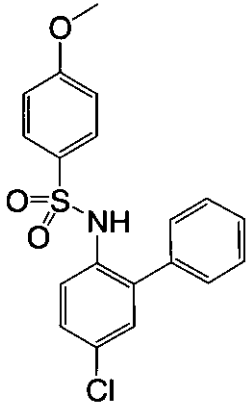
40

【0697】

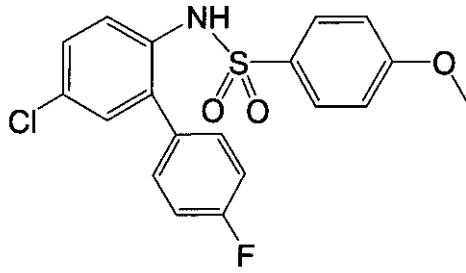
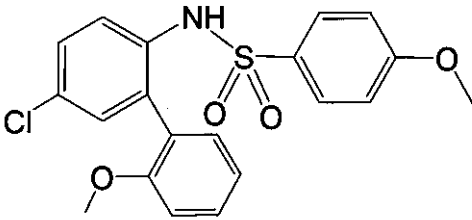
表4：化学走化性アッセイとカルシウム動員アッセイの片方又は両方において、 $2000 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 10000 \text{ nM}$ (++)の活性がある化合物

【0698】

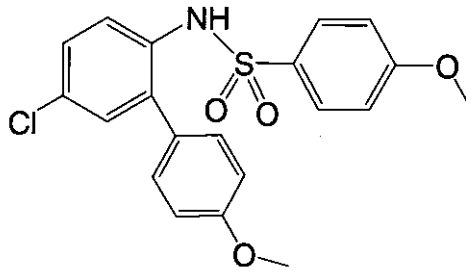
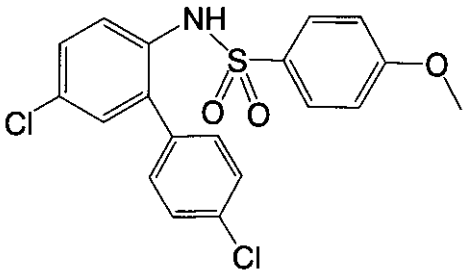
【化 1 5 9】



10



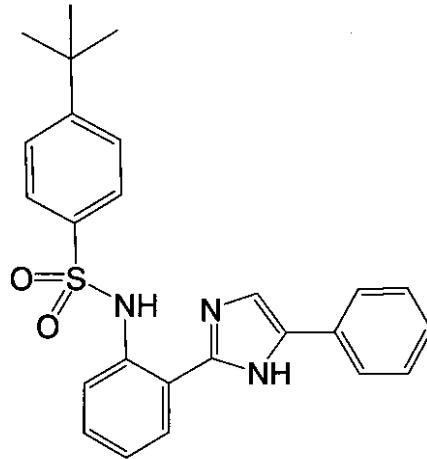
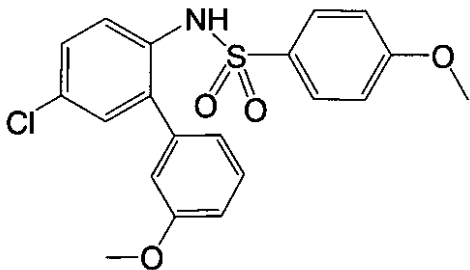
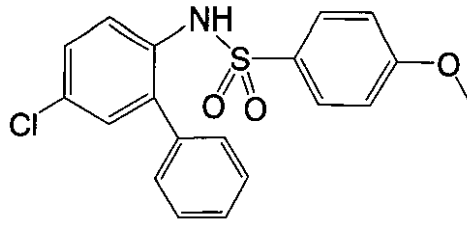
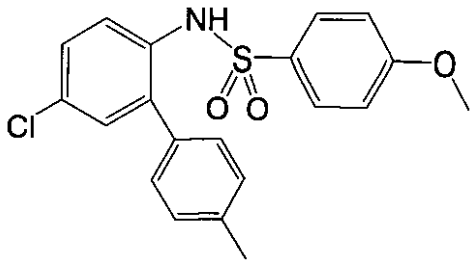
20



【 0 6 9 9】

30

【化160】



10

20

【0700】

in vivo 効力試験

[00474] P-糖タンパク質遺伝子を欠くMDR1a-ノックアウトマウスは、特別な病原体のない条件下で大腸炎を自発的に発症する。重篤な自発性の腸炎症を発症しやすい。これらの動物の病理は、ヒトの潰瘍性大腸炎に類似したTh1型T細胞仲介性の炎症として特徴付けられてきた。病気は、通常、出生後約8~10週で発症しはじめる。しかしながら、病気が出現する年齢と最終の表現率（penetrance）レベルは、しばしば、異なる動物施設間でかなり変動する。本発明の化合物は、このモデルを使用して、又は上記に記載のTNF ARE(-/-)モデルにおいて試験する。

30

【0701】

[00475] 本明細書に記載の実施例及び態様は、例示の目的だけのためであり、当業者には、それに照らして様々な修飾及び変更が示唆されるが、それらは、本出願の精神及び本文と付帯の特許請求項の範囲内に含まれると理解されたい。本明細書に引用するすべての公表文献、特許、及び特許出願は、すべての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No. PCT/US2005/016544
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	C07D233/54 C07D217/14 A61K31/18	C07D405/04 C07D471/06 A61K31/435
	C07D257/04 C07C311/29 A61K31/41	C07D213/89 C07C311/21 A61P29/00
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 C07C C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/099773 A (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC; FLEMING, PAUL; HARRIMAN, GERALDINE, C) 4 December 2003 (2003-12-04) cited in the application paragraph [0215] - paragraph [0217]; compounds 70,73,74	1,5-7
P,X	WO 2005/004810 A (MERCK & CO., INC; ANTHONY, NEVILLE, J; LIM, JOHN, JIN; SU, DAI-SHI; WO) 20 January 2005 (2005-01-20) cited in the application the whole document	1
P,X	WO 2004/085384 A (CHEMOCENTRYX) 7 October 2004 (2004-10-07) cited in the application the whole document	1
	----- -/-- -----	
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
	Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents:		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 22 August 2005		Date of mailing of the international search report 16. 11. 2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bertrand, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/016544

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2004/073634 A (ENCYSIVE PHARMACEUTICALS INC; WU, CHENGDE; ANDERSON, ERIC, C; BUI, HUO) 2 September 2004 (2004-09-02) the whole document -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/016544

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:

- 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:

see additional sheet

- 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.:

see annex

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2005/016544

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,5,6,7
compound of formula (I) and its use in CCR9 modulation

2. claims: 2,5,6,7
compound of formula (III) and its use in CCR9 modulation

3. claims: 3,5,6,7
compound of formula (VI) and its use in CCR9 modulation

4. claims: 4,5,6,7
compound of formula (VIII) and its use in CCR9 modulation

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US2005/016544

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03099773	A	04-12-2003	
		AU 2003248549 A1	12-12-2003
		CA 2485681 A1	04-12-2003
		EP 1507756 A1	23-02-2005
		JP 2005526857 T	08-09-2005
WO 2005004810	A	20-01-2005	NONE
WO 2004085384	A	07-10-2004	
		AU 2003298661 A1	15-06-2004
		AU 2003303942 A1	18-10-2004
		CA 2500492 A1	03-06-2004
		CA 2505590 A1	07-10-2004
		EP 1562940 A2	17-08-2005
		EP 1567486 A2	31-08-2005
		WO 2004046092 A2	03-06-2004
WO 2004073634	A	02-09-2004	
		AU 2004212985 A1	02-09-2004

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 233/64	(2006.01)	C 0 7 D 233/64	1 0 1	4 C 0 8 6
C 0 7 D 213/75	(2006.01)	C 0 7 D 213/75		4 C 2 0 6
C 0 7 D 213/50	(2006.01)	C 0 7 D 213/50		
C 0 7 D 213/53	(2006.01)	C 0 7 D 213/53		
C 0 7 D 213/71	(2006.01)	C 0 7 D 213/71		
C 0 7 D 277/24	(2006.01)	C 0 7 D 277/24		
C 0 7 D 231/12	(2006.01)	C 0 7 D 231/12	B	
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74		
C 0 7 D 257/04	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	E	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3	
A 6 1 K 31/4425	(2006.01)	A 6 1 K 31/4425		
A 6 1 K 31/4402	(2006.01)	A 6 1 K 31/4402		
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472		
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725		
A 6 1 K 31/4164	(2006.01)	A 6 1 K 31/4164		
A 6 1 K 31/4409	(2006.01)	A 6 1 K 31/4409		
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377		
A 6 1 K 31/4406	(2006.01)	A 6 1 K 31/4406		
A 6 1 K 31/4427	(2006.01)	A 6 1 K 31/4427		
A 6 1 K 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 31/18		
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41		
A 6 1 K 31/4375	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375		
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00		
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02		
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04		
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00		
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 15/02	(2006.01)	A 6 1 P 15/02		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00		
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06		
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 27/16		
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00		
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 17/02		
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 13/12		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		

A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/16
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	19/06
			A 6 1 P	31/12
			A 6 1 P	31/18

(31)優先権主張番号 60/571,868

(32)優先日 平成16年5月17日(2004.5.17)

(33)優先権主張国 米国(US)

(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, NG, 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 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100128750

弁理士 福所 しのぶ

(72)発明者 アンガシェ, ソロモン

アメリカ合衆国カリフォルニア州94536, フレモント, レイノルズ・ドライブ 36641

(72)発明者 ライト, ジョン・ジェッセン

アメリカ合衆国カリフォルニア州94063, レッドウッド・シティ, プレア・アイランド・ロード 720, ナンバー 107

(72)発明者 ベンネル, アンドリュウ

アメリカ合衆国カリフォルニア州94114, サンフランシスコ, ハンコック・ストリート 148

Fターム(参考) 4C033 AD03 AD17 AD20

4C034 AG03

4C055 AA01 AA17 BA01 BA02 BA03 BA06 BA08 BA13 BA27 BA47

BB15 BB16 CA01 CA02 CA06 CA13 CA16 CA27 CB16 DA01

DA06 DA13 DA16 DA18 DA27 DA30 DA52 DA53 DB02 DB04

DB07 DB10 DB15 DB16 FA11 FA13 FA15 FA32 FA37

4C063 AA01 BB01 BB07 CC52 CC81 DD12 DD15 EE01

4C065 AA05 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09 JJ01 KK05 LL01 PP03

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC30 BC38 BC62 BC69 BC73 CB09

GA02 GA07 GA08 GA09 MA02 MA05 NA14 ZA02 ZA16 ZA33

ZA34 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94

ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31 ZB33

ZB35 ZC31 ZC35 ZC42

4C206 AA01 AA02 AA03 JA13 MA02 MA05 MA14 NA14 ZA02 ZA16

ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZA89

ZA94 ZA96 ZB07 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB31

ZB33 ZB35 ZC31 ZC35 ZC42