

(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2010-502706

(P2010-502706A)

(43) 公表日 平成22年1月28日 (2010.1.28)

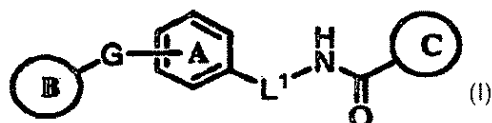
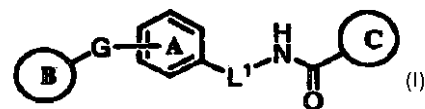
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 213/81 (2006.01)	C07D 213/81 C S P	4 C 0 5 5
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4 C 0 6 3
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 5
A61K 31/44 (2006.01)	A61K 31/44	4 C 0 8 6
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 115 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-527385 (P2009-527385)	(71) 出願人	500287639
(86) (22) 出願日	平成19年9月5日 (2007.9.5)		ミレニアム・ファーマシューティカルズ・
(85) 翻訳文提出日	平成21年4月23日 (2009.4.23)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/019325		MILLENNIUM PHARMACE
(87) 国際公開番号	W02008/030448		UTICALS, INC.
(87) 国際公開日	平成20年3月13日 (2008.3.13)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
(31) 優先権主張番号	60/842, 931		139, ケンブリッジ, ランズタウン
(32) 優先日	平成18年9月7日 (2006.9.7)		ストリート 40
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害活性を有するフェネチルアミド誘導体

(57) 【要約】

本発明は、プロテインキナーゼのインヒビターとして有用な新規フェネチルアミド化合物を提供する。本発明はまた、本発明の化合物を含有する薬学的組成物、および種々の疾患の処置においてこれらの組成物を使用する方法を提供する。また本発明は、R a f キナーゼの有効な阻害剤である化合物を提供する。これらの化合物は、インビトロおよびインビボでキナーゼ活性を阻害するのに有用であり、種々の細胞増殖疾患の処置に特に有用である。

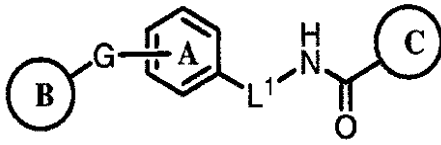


【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物：

【化58】



(I)

またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(I)において：

10

Gは、 $-C(R^d)(R^e)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^f)-$ であり、ここでGは、 L^1 に対してメタ位またはパラ位で環Aに結合しており；

L^1 は、 $-[C(R^g)(R^h)]_m-C(R^j)(R^k)-$ であり；

環Aは、0～2個の R^a で置換されており；

環Bは、3-ピリジル、4-ピリジル、4-ピリダジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、5-ピラゾリル、2-ピロリル、および3-ピロリルからなる群より選択される5員または6員のヘテロアリール環であり；

20

環Bは、その置換可能な環炭素原子上で、0～2個の R^b および0～2個の R^8 で置換されており；

各 R^b は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された脂肪族、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであり；

30

各 R^8 は独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}脂肪族)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim4}アルキル)$ 、および $-N(C_{1\sim4}アルキル)_2$ からなる群より選択され；

環Bにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、必要に応じて置換された $C_{6\sim10}$ アリール、またはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ($C_{1\sim4}$)アルキルで置換されており；

40

環Bにおける1つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

環Cは、5員または6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、0～3個の環窒素原子、ならびに必要に応じて、酸素および硫黄から選択される1つのさらなる環ヘテロ原子を有し；

環Cは、その置換可能な環炭素原子上で、0～2個の R^c および0～2個の R^8 で置換されており；

各 R^c は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2$

50

R^6 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか；あるいは2つの隣接する R^{cc} が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環Eを形成し；

各 R^{8c} は独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-O(C_{1\sim4}$ フルオロアルキル)、およびハロからなる群より選択され；

環Cにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{6\sim10}$ アリール、または $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1\sim4}$ アルキル)、もしくは必要に応じて置換された $C_{6\sim10}$ アリール環で必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族で置換されており；

環Cにおける1つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されており；

環Eは、5員または6員の芳香族環または非芳香族環であり、該環は、O、N、およびSからなる群より独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し；

環Eにおける各置換可能な飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、または $-R^{ee}$ で置換されており；

環Eにおける各置換可能な不飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは $-R^{ee}$ で置換されており；

各 R^{ee} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された $C_{1\sim6}$ 脂肪族であり；

環Eにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、必要に応じて置換された $C_{6\sim10}$ アリール、またはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ($C_{1\sim4}$)アルキルで置換されており；

環Eにおける1つの環窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて酸化されており；

R^{aa} は、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、または必要に応じて $-OR^5$ もしくは $-N(R^4)_2$ で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族もしくは $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族であり、ただし、1個以下の R^{aa} は $-OH$ であり；

R^d は、水素、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-N(C_{1\sim4}$ アルキル) $_2$ 、 OH 、または $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)であり；

R^e は、水素、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、もしくは $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族であるか；または R^d および R^e は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環もしくはヘテロシクリル環を形成し；

10

20

30

40

50

R^f は、 $-H$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R^g は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、そして R^h は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(O)(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ であるか；または R^g および R^h は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成し；

R^j は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、そして R^k は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-C(O)(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、もしくは $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ であるか；または R^j および R^k は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成するか；あるいは

R^g および R^j は、各々、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、そして R^k およびビシナル R^h は、介在する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成し；

各 R^4 は独立して、水素または必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか；あるいは同じ窒素原子上の2個の R^4 は、該窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された4員～8員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、およびSから独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有し；

各 R^5 は独立して、水素または必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり；そして

各 R^6 は、独立して、必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、またはヘテロアリール基であり；そして

m は1または2であり；

ただし、環Cが置換または非置換のフェニルであり、そして G^1 がパラ位の $-CH_2-$ である場合、環Bは、置換または非置換のイミダゾリル以外のものである、化合物。

【請求項2】

以下の特徴：

(a) 各 R^{aa} が独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、または $-C(O)NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ であること；

(b) R^h および R^k が各々独立して、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ フルオロアルキルであること；

(c) L^1 が $-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-CH_2-CH_2-$ であること；ならびに

(d) G が $-O-$ または $-NH-$ であること、

のうちの1つ以上により特徴付けられる、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

各 R^{bb} は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_1 \sim 6$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{2b}$ 、 $-T^1-R^{1b}$ 、 $-T^1-R^{2b}$ 、 $-V^1-T^1-R^{1b}$ 、 $-V^1-T^1-R^{2b}$ 、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、および必要に応じて置換されたヘテロアリールからなる群より選択され；

T^1 は、 R^{3a} または R^{3b} で必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン鎖であり、該アルキレン鎖には、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-$ 、

10

20

30

40

50

—N(R⁴)—C(=NR⁴)—、—N(R⁴)CO₂—、—N(R⁴)SO₂—、—N(R⁴)SO₂N(R⁴)—、—OC(O)—、—OC(O)N(R⁴)—、—C(O)—、—CO₂—、—C(O)N(R⁴)—、—C(=NR⁴)—N(R⁴)—、—C(NR⁴)=N(R⁴)—、—C(=NR⁴)—O—、または—C(R⁶)=N—O—が必要に応じて介在しており、そしてT¹またはその一部は、3員～7員環の一部分を必要に応じて形成し；

V¹は、—C(R⁵)=C(R⁵)—、—C≡C—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—SO₂N(R⁴)—、—N(R⁴)—、—N(R⁴)C(O)—、—NR⁴C(O)N(R⁴)—、—N(R⁴)C(=NR⁴)—N(R⁴)—、—N(R⁴)C(=NR⁴)—、—N(R⁴)CO₂—、—N(R⁴)SO₂—、—N(R⁴)SO₂N(R⁴)—、—OC(O)—、—OC(O)N(R⁴)—、—C(O)—、—CO₂—、—C(O)N(R⁴)—、—C(O)N(R⁴)—O—、—C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)—N(R⁴)—、—N(R⁴)C(=NR⁴)—N(R⁴)—C(O)—、—C(=NR⁴)—N(R⁴)—、—C(NR⁴)=N(R⁴)—、—C(=NR⁴)—O—、または—C(R⁶)=N—O—であり；

各R^{1b}は独立して、必要に応じて置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または脂環式環であり；

各R^{2b}は独立して、—NO₂—、—CN—、—C(R⁵)=C(R⁵)₂—、—C≡C—R⁵—、—OR⁵—、—SR⁶—、—S(O)R⁶—、—SO₂R⁶—、—SO₂N(R⁴)₂—、—N(R⁴)₂—、—NR⁴C(O)R⁵—、—NR⁴C(O)N(R⁴)₂—、—N(R⁴)C(=NR⁴)—N(R⁴)₂—、—N(R⁴)C(=NR⁴)—R⁶—、—NR⁴CO₂R⁶—、—N(R⁴)SO₂R⁶—、—N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂—、—O—C(O)R⁵—、—OC(O)N(R⁴)₂—、—C(O)R⁵—、—CO₂R⁵—、—C(O)N(R⁴)₂—、—C(O)N(R⁴)—OR⁵—、—C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)—N(R⁴)₂—、—N(R⁴)C(=NR⁴)—N(R⁴)—C(O)R⁵—、—C(=NR⁴)—N(R⁴)₂—、—C(=NR⁴)—OR⁵—、—C(=NR⁴)—N(R⁴)—OR⁵—、または—C(R⁶)=N—OR⁵—であり；

各R^{3a}は独立して、—F—、—OH—、—O(C₁～₄アルキル)—、—CN—、—N(R⁴)₂—、—C(O)(C₁～₄アルキル)—、—CO₂H—、—CO₂(C₁～₄アルキル)—、—C(O)NH₂—、および—C(O)NH(C₁～₄アルキル)—からなる群より選択され；

各R^{3b}は独立して、R^{3a}またはR⁷で必要に応じて置換されたC₁～₃脂肪族であるか、あるいは同じ炭素原子上の2つの置換基R^{3b}は、これらが結合する炭素原子と一緒に、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成し；そして

各R⁷は独立して、必要に応じて置換されたアリール環またはヘテロアリール環である、
請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

環Bが、必要に応じて置換されたピリミジニル、ピリジル、またはN-オキシドピリジルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

前記環Bにおける置換可能な環炭素原子が、0～1個のR^bおよび0～1個のR⁸で置換されており；

R^bが、C₁～₄脂肪族、C₁～₄フルオロ脂肪族、ハロ、—R^{2b}—、—T¹—R^{1b}—、—T¹—R^{2b}—、—V¹—T¹—R^{1b}—、—V¹—T¹—R^{2b}—、必要に応じて置換されたヘテロアリール、および必要に応じて置換されたヘテロシクリルからなる群より選択され；

T¹は、1個または2個の置換基で必要に応じて置換されたC₁～₄アルキレン鎖であり、該置換基は、C₁～₃脂肪族、C₁～₃フルオロ脂肪族、—F—、—OH—、—O(C₁～₄アルキル)—、—CO₂H—、—CO₂(C₁～₄アルキル)—、—C(O)NH₂—、およ

10

20

30

40

50

び-C(O)NH(C₁~4アルキル)からなる群より選択され該アルキレン鎖には、-N(R⁴)-、-C(=NR⁴)-N(R⁴)-、-C(NR⁴)=N(R⁴)-、-N(R⁴)-C(=NR⁴)-、-N(R⁴)-C(O)-、または-C(O)N(R⁴)-が必要に応じて介在しており；

V¹は、-C(R⁵)=C(R⁵)-、-C≡C-、-O-、-N(R⁴)-、-N(R⁴)C(O)-、-C(O)N(R⁴)-、-C(=NR⁴)-N(R⁴)-、-C(NR⁴)=N(R⁴)-、または-N(R⁴)-C(=NR⁴)-であり；

各R^{1b}は、独立して、必要に応じて置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または脂環式環であり；

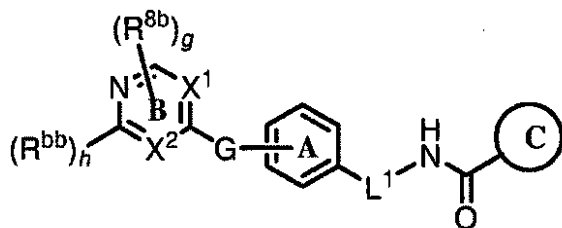
各R^{2b}は、独立して、-NO₂、-CN、-C(R⁵)=C(R⁵)₂、-C≡C-R⁵、-OR⁵、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁵、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶、-NR⁴CO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-O-C(O)R⁵、-OC(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)N(R⁴)-OR⁵、-C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵、-C(=NR⁴)-N(R⁴)₂、-C(=NR⁴)-OR⁵、-C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵、または-C(R⁶)=N-OR⁵であり；
そして

R^{8b}は、C₁~4脂肪族、C₁~4フルオロ脂肪族、ハロ、-OH、-O(C₁~4脂肪族)、-NH₂、-NH(C₁~4脂肪族)、および-N(C₁~4脂肪族)₂からなる群より選択される、
請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

式(II)：

【化59】



(II)

を有するか、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項2に記載の化合物であって式(II)において：

Gは、-O-または-NH-であり；

X¹およびX²は、各々独立して、CHまたはNであり、ただし、X¹とX²との両方がNではなく；

環Bにおける1つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

R^{b b}は、ハロ、-N(R⁴)₂、-CO₂R⁵、-C(O)-N(R⁴)₂、-C(O)-N(R⁴)-OR⁵、-N(R⁴)C(O)R⁵、-N(R⁴)C(O)-OR⁵、-N(R⁴)C(O)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R⁶、-C(=NR⁴)N(R⁴)₂、および-C(=NR⁴)N(R⁴)-OR⁵からなる群より選択され；

R^{8b}は、C₁~4脂肪族、C₁~4フルオロ脂肪族、ハロ、-OH、-O(C₁~4脂肪族)、-NH₂、-NH(C₁~4脂肪族)、および-N(C₁~4脂肪族)₂からなる群より選択され；

gは、0または1であり；そして

hは、0または1である、

化合物。

【請求項7】

$R^{b\ b}$ が、ハロ、 $-N(R^{4\ x})(R^{4\ z})$ 、 $-CO_2R^{5\ x}$ 、 $-C(O)-N(R^{4\ x})(R^{4\ z})$ 、 $-C(O)-N(R^{4\ x})-OR^{5\ x}$ 、 $-N(R^{4\ x})C(O)R^{5\ x}$ 、 $-N(R^{4\ x})C(O)-OR^{5\ x}$ 、 $-N(R^{4\ x})C(O)-N(R^{4\ x})(R^{4\ z})$ 、 $-N(R^{4\ x})SO_2R^{6\ x}$ 、 $-C(=NR^{4\ x})N(R^{4\ x})(R^{4\ z})$ 、および $-C(=NR^{4\ x})N(R^{4\ x})-OR^{5\ x}$ からなる群より選択され；

$R^{4\ x}$ は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、または $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキルであり、そのアリール部分は、必要に応じて置換され得；

$R^{4\ z}$ は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であるか；あるいは

$R^{4\ x}$ および $R^{4\ z}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 4 員～8 員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、および S から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有し；

各 $R^{5\ x}$ は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であり；そして

各 $R^{6\ x}$ は独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環である、

請求項 6 に記載の化合物。

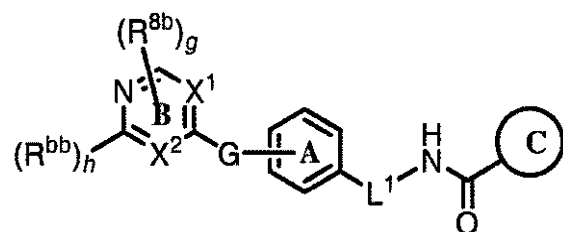
【請求項 8】

$R^{b\ b}$ が、 $-N(R^{4\ x})(R^{4\ z})$ 、 $-CONH(R^{4\ z})$ 、 $-NHC(O)(R^{5\ x})$ 、および $-C(=NH)N(R^{4\ x})(R^{4\ z})$ からなる群より選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I I)：

【化 60】



(II)

を有するか、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 2 に記載の化合物であって、式 (I I) において：

G は、 $-O-$ または $-NH-$ であり；

X^1 および X^2 は、各々独立して、CH または N であり、ただし、 X^1 と X^2 との両方が N ではなく；

環 B における 1 つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

$R^{b\ b}$ は、 $-V^1-T^1-R^{1\ b}$ または $-V^1-T^1-R^{2\ b}$ であり；

V^1 は、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(O)-$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)C(O)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(=NR^4)N(R^4)-$ 、または $-N(R^4)-C(=NR^4)-$ であり；

T^1 は、 $-F$ 、 $C_{1\sim3}$ アルキル、または $C_{1\sim3}$ フルオロアルキルで必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ アルキレン鎖であり；

$R^{1\ b}$ は、必要に応じて置換された $C_{3\sim6}$ 脂環式環あるいは必要に応じて置換された

フェニル環、ピロリル環、イミダゾリル環、オキサゾリル環、チアゾリル環、イソオキサゾリル環、イソチアゾリル環、ピラゾリル環、トリアゾリル環、テトラゾリル環、オキサジアゾリル環、チアジアゾリル環、ピロリニル環、イミダゾリニル環、ピラゾリニル環、ピロリジニル環、イミダゾリジニル環、ピラゾリジニル環、ピペリジニル環、モルホリニル環、ピペラジニル環、ピリジル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、またはテトラヒドロピリミジニル環であり；

R^{2b} は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-N(R^4)C(O)-OR^5$ 、 $-N(R^4)C(O)-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-OR^5$ であり；

R^{8b} は、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、および $-N(C_{1\sim4}$ 脂肪族) $_2$ からなる群より選択され；

g は、0 または 1 であり；そして

h は、0 または 1 である、

化合物。

【請求項 10】

V^1 は、 $-N(R^{4x})-$ 、 $-N(R^{4x})-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{4x})-$ 、 $-C(=NR^{4x})N(R^{4x})-$ 、または $-N(R^{4x})-C(=NR^{4x})-$ であり；

R^{1b} は、必要に応じて置換された $C_{3\sim6}$ 脂環式もしくは必要に応じて置換されたピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、またはピペラジニルであり；そして

R^{2b} は、 $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-NR^{4x}C(O)R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、または $-OR^{5x}$ であり；

R^{4x} は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、または $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキルであり、そのアリール部分は、必要に応じて置換され得；

R^{4z} は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であるか；あるいは

R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 4 員～8 員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、および S から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有し；そして

各 R^{5x} は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環である、

請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

X^1 および X^2 が各々 CH であり、そして V^1 が $-C(O)-NH-$ または $-NH-C(O)-$ である、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^{bb} が、

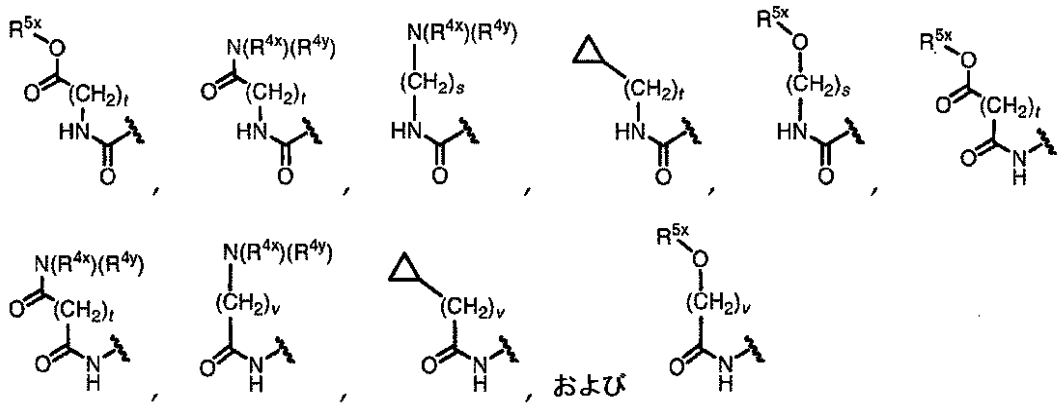
10

20

30

40

【化 6 1】



10

からなる群より選択され；

s が 2 または 3 であり；

t が 1、2、または 3 であり；そして

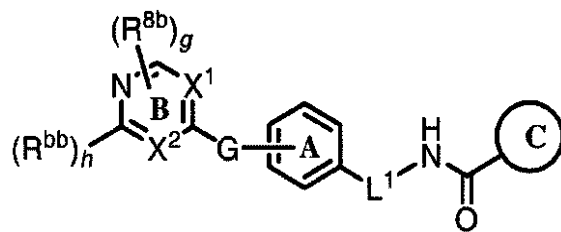
v が 0、1、2、または 3 である、

請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

式 (I I)：

【化 6 2】



(II)

20

を有する請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I I) において：

G は、 $-O-$ または $-NH-$ であり；

30

X^1 および X^2 は、各々独立して、CH または N であり、ただし、 X^1 と X^2 との両方が N ではなく；

環 B における 1 つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

R^{bb} は、 $-T^1-R^{1b}$ または $-T^1-R^{2b}$ であり；

T^1 は、 $-F$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルで必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン鎖であり、該アルキレン鎖には、 $-N(R^4)-$ 、 $-C(O)-N(R^4)-$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(O)-$ 、または $-N(R^4)-C(=NR^4)-$ が必要に応じて介在しており；

R^{1b} は、必要に応じて置換された $C_3 \sim 6$ 脂環式環または必要に応じて置換されたフェニル環、ピロリル環、イミダゾリル環、オキサゾリル環、チアゾリル環、イソオキサゾリル環、イソチアゾリル環、ピラゾリル環、トリアゾリル環、テトラゾリル環、オキサジアゾリル環、チアジアゾリル環、ピロリニル環、イミダゾリニル環、ピラゾリニル環、ピロリジニル環、イミダゾリジニル環、ピラゾリジニル環、ピペリジニル環、モルホリニル環、ピペラジニル環、ピリジル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、もしくはテトラヒドロピリミジニル環であり；

40

R^{2b} は、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-CO_2R^5$ 、 $-N(R^4)-C(=NR^4)-R^5$ または $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ であり；

R^{8b} が、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4$

50

脂肪族)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ 、および $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})_2$ からなる群より選択され;

g は、0または1であり;そして

h は、0または1である、

化合物。

【請求項14】

R^{bb} は、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{1x}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{2x}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{2y}-$
 $(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{4x})-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{1x}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{4x})-$
 $(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{2x}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{4x})-(\text{CH}_2)_s-\text{R}^{2y}-$
 $(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{4x})-\text{C}(=\text{NR}^{4x})-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{1x}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-$
 $\text{N}(\text{R}^{4x})-\text{C}(=\text{NR}^{4x})-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{2x}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^{4x})-$
 $\text{C}(=\text{NR}^{4x})-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^{2y}$ からなる群より選択され;

R^{1x} は、必要に応じて置換されたフェニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、モルホリニル環、またはピロリジニル環であり;

R^{2x} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4z})$ であり;

R^{2y} は、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4z})$ 、 $-\text{NR}^{4x}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})-\text{C}(=\text{NR}^{4x})-\text{R}^{5x}$ または $-\text{OR}^{5x}$ であり;

R^{4x} は、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、または $\text{C}_{6\sim 10}$ アラ($\text{C}_{1\sim 4}$)アルキルであり、そのアリール部分は、必要に応じて置換され得;

R^{4z} は、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $\text{C}_{6\sim 10}$ アラ($\text{C}_{1\sim 4}$)アルキル、または必要に応じて置換された5員もしくは6員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であるか;あるいは

R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合する窒素原子と一緒に、必要に応じて置換されたモルホリニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、またはピロリジニル環を形成し;

R^{5x} は、水素、 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、または $\text{C}_{6\sim 10}$ アラ($\text{C}_{1\sim 4}$)アルキルであり、そのアリール部分は、必要に応じて置換されており;

R^{8b} は、 $\text{C}_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $\text{C}_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})$ 、および $-\text{N}(\text{C}_{1\sim 4}\text{脂肪族})_2$ からなる群より選択され;

q は、各存在において独立して、1、2、または3であり;そして

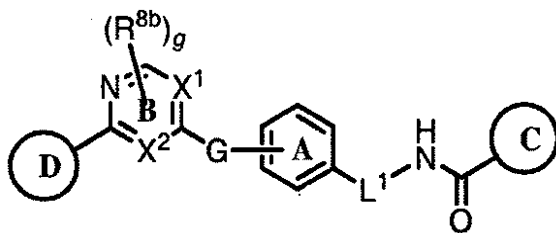
s は、2または3である、

請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

式(III) :

【化63】



(III)

を有する請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、式(III)において:

G は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ であり;

X^1 および X^2 は、各々独立して、 CH または N であり、ただし、 X^1 と X^2 との両方が N ではなく;

環Bにおける1つの環窒素は、必要に応じて酸化されており;

10

20

30

40

50

環 D は、アリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または脂環式環であり；

環 D における各置換可能な飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-R^5$ 、または $-R^{dd}$ で置換されており；

環 D における各置換可能な不飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは $-R^{dd}$ で置換されており；

環 D における各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2(NR^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{6\sim10}$ アリール、または必要に応じて R^3 もしくは R^7 で置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族で置換されており；

環 D における 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されており；

各 R^{dd} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであり；

R^{8b} は、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、および $-N(C_{1\sim4}$ 脂肪族) $_2$ からなる群より選択され；そして

g は、0 または 1 である、化合物。

【請求項 16】

環 D が、アゼチジニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびテトラヒドロピリミジニルからなる群より選択される、必要に応じて置換されたヘテロアリールまたはヘテロシクリルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

環 D が、0 ～ 1 個の R^{dd} および 0 ～ 1 個の R^{8d} で置換されており；

R^{dd} が、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^3-R^{1d}$ 、 $-T^3-R^{2d}$ 、 $-V^3-T^3-R^{1d}$ 、および $-V^3-T^3-R^{2d}$ からなる群より選択され；

T^3 が、1 個または 2 個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ アルキレン鎖であり、該置換基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、 $C_{1\sim3}$ フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_{1\sim4}$ アルキル) からなる群より選択され；

V^3 が、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-$ 、 $-C(NR^4)=N(R^4)-$ 、または $-N(R^4)C(=NR^4)-$ であり；

各 R^{1d} が独立して、必要に応じて置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または脂環式環であり；

各 R^{2d} が独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)$

10

20

30

40

50

) R^5 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、または $-C(R^6)=N-OR^5$ であり；そして

R^{8d} が、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、または $-N(C_{1\sim4}$ 脂肪族) $_2$ である、

請求項16に記載の化合物。

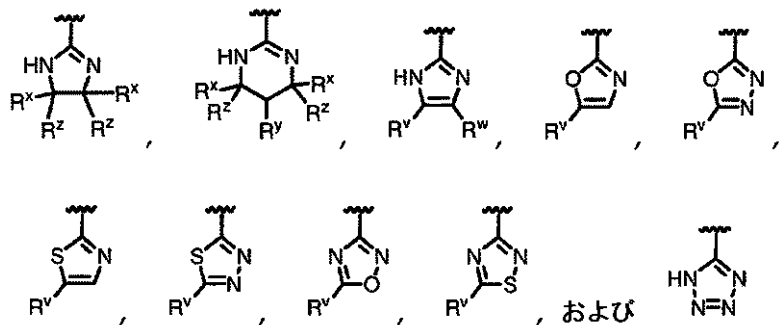
【請求項18】

各 R^{2d} が独立して、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、および $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ からなる群より選択される、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

環Dが、

【化64】



からなる群より選択され；

R^v は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-T^3-OR^5$ 、 $-T^3-N(R^4)_2$ 、 $-T^3-CO_2R^5$ 、 $-T^3-C(O)N(R^4)_2$ 、または必要に応じて置換された5員もしくは6員のアリールもしくはヘテロアリールであり；

R^w は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^4)_2$ であり；

各 R^x は独立して、水素、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-T^3-N(R^4)_2$ 、 $-T^3-OR^5$ 、 $-T^3-CO_2R^5$ 、または $-T^3-C(O)N(R^4)_2$ であり；

R^y は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-T^3-OR^5$ 、 $-T^3-N(R^4)_2$ 、 $-T^3-CO_2R^5$ 、または $-T^3-C(O)N(R^4)_2$ であり；

各 R^z は独立して、水素、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、または $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族であり；そして

T^3 は、1個または2個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ アルキレン鎖であり、該置換基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、 $C_{1\sim3}$ フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_{1\sim4}$ アルキル)からなる群より選択される、

請求項15に記載の化合物。

【請求項20】

10

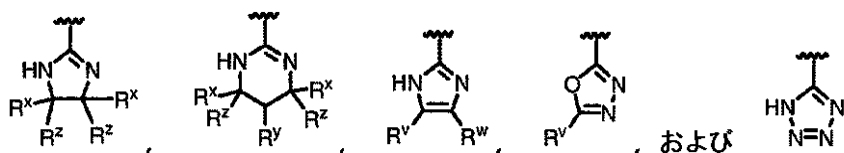
20

30

40

50

環 D が、
【化 6 5】



からなる群より選択され；

R^y は、水素、必要に応じて置換されたフェニル基、ピリジル基、もしくはピリミジニル基、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-(CH_2)_p-OR^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_p-CO_2R^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_q-R^{1x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_q-R^{2x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_s-R^{2y}-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{1x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{2x}$ 、または $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{2y}$ であり；

R^w は、水素、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^4)_2$ であり；

各 R^x は独立して、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-(CH_2)_p-CO_2R^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_r-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、または $-(CH_2)_r-OR^{5x}$ であり；

R^y は、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-(CH_2)_p-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_p-OR^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-CO_2R^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ であり；

各 R^z は独立して、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族であり；

各 R^{1x} は独立して、必要に応じて置換されたフェニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、モルホリニル環、またはピロリジニル環であり；

各 R^{2x} は独立して、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ であり；

各 R^{2y} は独立して、 $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-NR^{4x}C(O)R^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})-CO_2R^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})-C(=NR^{4x})-R^{5x}$ または $-OR^{5x}$ であり；

各 R^{4x} は独立して、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、または $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキルであり、そのアリール部分は、必要に応じて置換され得；

各 R^{4z} は独立して、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であるか；あるいは

R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 4 員～8 員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、および S から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を有し；

各 R^{5x} は独立して、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であり；

p は、0、1、または 2 であり；

q は、各存在において独立して、1、2、または 3 であり；

r は 1 または 2 であり；そして

10

20

30

40

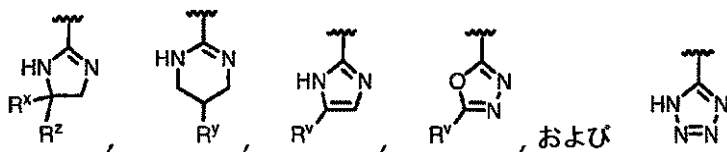
50

s は、2 または 3 である、
請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 21】

X^1 および X^2 の各々が CH であり；そして
環 D が、

【化 66】



10

からなる群より選択される、
請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

環 C が、必要に応じて置換されたフェニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、環 C における 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されている、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 23】

20

各 $R^{c,c}$ は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_1 \sim 6$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{1,c}$ 、 $-R^{2,c}$ 、 $-T^2-R^{2,c}$ 、および $-T^2-R^{1,c}$ からなる群より選択されるか；あるいは 2 つの隣接する $R^{c,c}$ が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環 E を形成し；

T^2 は、 $R^{3,a}$ または $R^{3,b}$ で必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン鎖であり、該アルキレン鎖には、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-OC(O)N(R^4)-$ が必要に応じて介在しており、そして T^2 またはその一部は、3 員～7 員環の一部分を必要に応じて形成し；

30

各 $R^{1,c}$ は独立して、必要に応じて置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または脂環式環であり；

各 $R^{2,c}$ は独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、または $-C(R^6)=N-OR^5$ であり；

40

各 $R^{3,a}$ は独立して、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ からなる群より選択され；

各 $R^{3,b}$ は独立して、必要に応じて $R^{3,a}$ もしくは R^7 で置換された $C_1 \sim 3$ 脂肪族であるか、または同じ炭素原子上の 2 つの置換基 $R^{3,b}$ は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、3 員～6 員のシクロ脂肪族環を形成し；そして

各 R^7 は独立して、必要に応じて置換されたアリール環またはヘテロアリール環である

50

、
請求項 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

環 C は、0 ～ 2 個の $R^{c,c}$ で置換された 5 員もしくは 6 員のヘテロアリールであり；そして

各 $R^{c,c}$ は独立して、ハロ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、 $-O$ ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)、および $-O$ ($C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル) からなる群より選択されるか、あるいは 2 つの隣接する $R^{c,c}$ が、介在する環原子と一緒にあって、必要に応じて置換された縮合環 E を形成する、

請求項 2 に記載の化合物。

10

【請求項 2 5】

環 C は、0 ～ 2 個の $R^{c,c}$ および 0 ～ 1 個の R^8 で置換されたフェニルであり；

各 $R^{c,c}$ は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{2,c}$ および $-T^2-R^{2,c}$ からなる群より選択されるか；あるいは 2 つの隣接する $R^{c,c}$ が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環 E を形成し；

T^2 は、必要に応じて $-F$ 、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、および $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族から独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキレン鎖であり；そして

各 $R^{2,c}$ は独立して、 $-CN$ 、 $-C(R^5) = C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^4)_2$ であり；そして

20

各 R^8 は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-O$ ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $-O$ ($C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル)、およびハロからなる群より選択される、
請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

各 $R^{c,c}$ は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(R^{5,x}) = C(R^{5,x})(R^{5,y})$ 、 $-C \equiv C-R^{5,y}$ 、 $-OR^{5,y}$ 、 $-SR^{6,x}$ 、 $-CO_2R^{5,x}$ 、 $-C(O)N(R^{4,x})(R^{4,y})$ 、または 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族もしくは $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族であり、該置換基は、 $-OR^{5,x}$ 、 $-N(R^{4,x})(R^{4,y})$ 、 $-SR^{6,x}$ 、 $-CO_2R^{5,x}$ 、または $-C(O)N(R^{4,x})(R^{4,y})$ からなる群より独立して選択されるか；あるいは 2 つの隣接する $R^{c,c}$ が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環 E を形成し；

30

$R^{4,x}$ は、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、もしくはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキルであるか、または同じ窒素原子上の 2 つの $R^{4,x}$ が、該窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 4 員～8 員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、および S から独立して選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有し；

$R^{4,y}$ は、水素、アリール部分が必要に応じて置換され得る $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であるか、または $-OR^{5,x}$ 、 $-N(R^{4,x})_2$ 、 $-CO_2R^{5,x}$ 、または $-C(O)N(R^{4,x})_2$ からなる群より独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルもしくは $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであるか；あるいは

40

$R^{4,x}$ および $R^{4,y}$ は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された 4 員～8 員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、および S から独立して選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を有し；

各 $R^{5,x}$ は独立して、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であり；

各 $R^{5,y}$ は独立して、水素、必要に応じて置換された $C_{6 \sim 10}$ アリール、アリール部

50

分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})_2$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})_2$ からなる群より独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルもしくは $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであり；そして

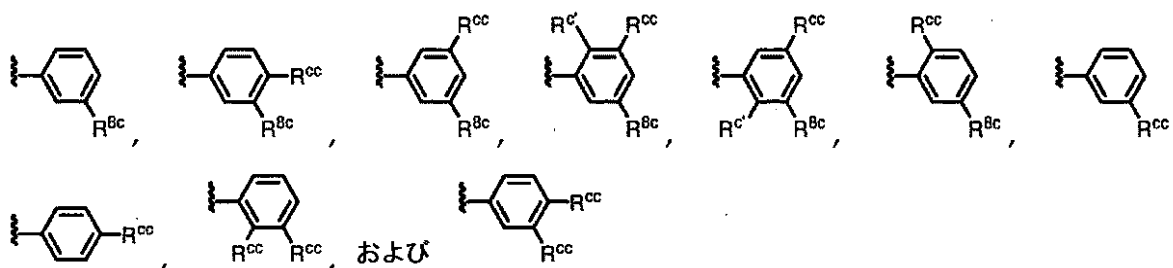
各 R^{6x} は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、アリアル部分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリアル環、ヘテロアリアル環、もしくはヘテロシクリル環である、

請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

環 C が、

【化 67】



からなる群より選択され；

各 R^{cc} は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(R^{5x})=C(R^{5x})(R^{5y})$ 、 $-C \equiv C-R^{5y}$ 、 $-OR^{5y}$ 、 $-SR^{6x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-SR^{6x}$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族もしくは $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族であるか；あるいは 2 つの隣接する R^{cc} が、介在する環原子と一緒に、縮合環 E を形成し；

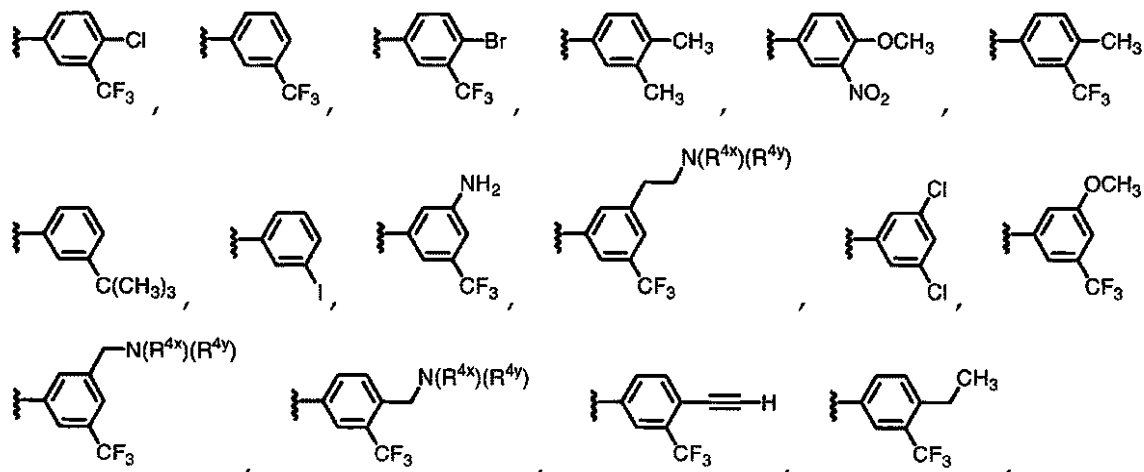
$R^{c'}$ は、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $-O(C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル)、 $-S(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、または $-N(C_{1 \sim 4}$ アルキル) $_2$ であり；そして

R^{8c} は、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、またはハロである、
請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

環 C が、

【化 68】



$R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-CO_2R^5$ 、 $-N(R^4)-C(=NR^4)-R^5$ または $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ であり；

R^{8b} は、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim4}$ 脂肪族)、および $-N(C_{1\sim4}$ 脂肪族) $_2$ からなる群より選択され；

各 R^{cc} は独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{2c}$ および $-T^2-R^{2c}$ からなる群より選択されるか；あるいは2つの隣接する R^{cc} は、介在する環原子と一緒にあって、縮合環 E を形成し；

T^2 は、必要に応じて $-F$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、および $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族から独立して選択される1個または2個の基で置換された $C_{1\sim4}$ アルキレン鎖であり；そして

各 R^{2c} は独立して、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^4)_2$ であり；

各 R^{8c} は独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-O(C_{1\sim4}$ フルオロアルキル)、およびハロからなる群より選択され；

各 R^7 は独立して、必要に応じて置換されたアリール環またはヘテロアリール環であり；

g は、0 または 1 であり；

h は、0 または 1 であり；

j は、0 または 1 であり；そして

k は、0、1、または 2 である、

化合物。

【請求項 30】

X^1 および X^2 の各々が CH であり；

環 A は、置換基 R^{aa} を有さず；

各 R^{cc} は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(R^{5x})=C(R^{5x})(R^{5y})$ 、 $-C\equiv C-R^{5y}$ 、 $-OR^{5y}$ 、 $-SR^{6x}$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-SR^{6x}$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より独立して選択される1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ 脂肪族もしくは $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族であり；

R^{4x} は、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、またはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキルであるか、または同じ窒素原子上の2つの R^{4x} が、該窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された4員～8員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、および S から独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有し；

R^{4y} は、水素、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキル、必要に応じて置換された5員もしくは6員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})_2$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})_2$ からなる群より独立して選択される1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1\sim4}$ アルキルもしくは $C_{1\sim4}$ フルオロアルキルであるか；あるいは

R^{4x} および R^{4y} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された4員～8員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、および S から独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有し；

各 R^{5x} は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ ($C_{1\sim4}$) アルキル、または必要に応じて置換された5員もしくは6員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であり；

10

20

30

40

50

各 R^{5y} は独立して、水素、必要に応じて置換された $C_{6 \sim 10}$ アリール、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})_2$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})_2$ からなる群より独立して選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 4}$ アルキルもしくは $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであり；そして

各 R^{6x} は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル、または必要に応じて置換された 5 員もしくは 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環である、

請求項 29 に記載の化合物。

10

【請求項 31】

表 1 に列挙される化合物から選択される化合物。

【請求項 32】

請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

【請求項 33】

ヒト患者に投与するために処方されている、請求項 32 に記載の薬学的組成物。

【請求項 34】

ヒト障害の処置または予防のための、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 35】

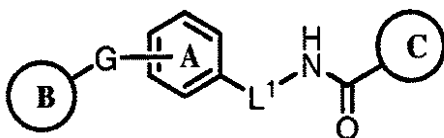
前記障害が、 Raf キナーゼ活性により引き起こされるか、媒介されるか、または増悪されることを特徴とする、請求項 34 に記載の使用。

20

【請求項 36】

癌の処置を必要とする患者において癌を処置するための方法であって、該方法は、該患者に、式 (I) の化合物：

【化 71】



(I)

30

またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含し、式 (I) において：

G は、 $-C(R^d)(R^e)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^f)-$ であり、ここで G は、 L^1 に対してメタ位またはパラ位で環 A に結合しており；

L^1 は、 $-[C(R^g)(R^h)]_m-C(R^j)(R^k)-$ であり；

環 A は、0 ～ 2 個の R^{aa} で置換されており；

環 B は、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、1 個～3 個の環窒素原子、ならびに必要に応じて、酸素および硫黄から選択される 1 個のさらなる環ヘテロ原子を有し；

環 B は、その置換可能な環炭素原子上で、0 ～ 2 個の R^{bb} および 0 ～ 2 個の R^{8b} で置換されており；

40

各 R^{bb} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R$

50

⁶) = N-OR⁵、または必要に応じて置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであり；

各R^{8b}は独立して、C₁～₄脂肪族、C₁～₄フルオロ脂肪族、ハロ、-OH、-O(C₁～₄脂肪族)、-NH₂、-NH(C₁～₄アルキル)、および-N(C₁～₄アルキル)₂からなる群より選択され；

環Bにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは-C(O)R⁵、-C(O)N(R⁴)₂、-CO₂R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁴)₂、C₁～₄脂肪族、必要に応じて置換されたC₆～₁₀アリール、またはアリール部分が必要に応じて置換されているC₆～₁₀アラ(C₁～₄)アルキルで置換されており；

環Bにおける1つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

10

環Cは、5員または6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、0～3個の環窒素原子、ならびに必要に応じて、酸素および硫黄から選択される1つのさらなる環ヘテロ原子を有し；

環Cは、その置換可能な環炭素原子上で、0～2個のR^c_cおよび0～2個のR^{8c}で置換されており；

各R^c_cは独立して、ハロ、-NO₂、-CN、-C(R⁵)=C(R⁵)₂、-C≡C-R⁵、-OR⁵、-SR⁶、-S(O)R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁵、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶、-NR⁴CO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-O-C(O)R⁵、-OC(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)N(R⁴)-OR⁵、-C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)-C(O)R⁵、-C(=NR⁴)-N(R⁴)₂、-C(=NR⁴)-OR⁵、-C(=NR⁴)-N(R⁴)-OR⁵、-C(R⁶)=N-OR⁵、または必要に応じて置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか；あるいは2つの隣接するR^c_cが、介在する環原子と一緒にあって、縮合環Eを形成し；

20

各R^{8c}は独立して、C₁～₄脂肪族、C₁～₄フルオロ脂肪族、-O(C₁～₄アルキル)、-O(C₁～₄フルオロアルキル)、およびハロからなる群より選択され；

環Cにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは-C(O)R⁵、-C(O)N(R⁴)₂、-CO₂R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁴)₂、必要に応じて置換されたC₆～₁₀アリール、または必要に応じて-F、-OH、-O(C₁～₄アルキル)、-CN、-N(R⁴)₂、-C(O)(C₁～₄アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁～₄アルキル)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁～₄アルキル)、もしくは必要に応じて置換されたC₆～₁₀アリール環で置換されたC₁～₄脂肪族で置換されており；

30

環Cにおける1つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されており；

環Eは、5員または6員の芳香族環または非芳香族環であり、該環は、O、N、およびSからなる群より独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し；

環Eにおける各置換可能な飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは=O、=S、=C(R⁵)₂、または-R^e_eで置換されており；

40

環Eにおける各置換可能な不飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは-R^e_eで置換されており；

各R^e_eは独立して、ハロ、-NO₂、-CN、-C(R⁵)=C(R⁵)₂、-C≡C-R⁵、-OR⁵、-SR⁶、-S(O)R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁴)₂、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁵、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-R⁶、-NR⁴CO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-O-C(O)R⁵、-OC(O)N(R⁴)₂、-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、-C(O)N(R⁴)₂、-C(O)N(R⁴)-OR⁵、-C(O)N(R⁴)C(=NR⁴)-N(R⁴)₂

50

、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

環Eにおける各置換可能な窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、必要に応じて置換された $C_6 \sim 10$ アリール、またはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_6 \sim 10$ アラ（ $C_1 \sim 4$ ）アルキルで置換されており；

環Eにおける1つの窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて酸化されており；

R^{aa} は、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、または $-OR^5$ もしくは $-N(R^4)_2$ で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族もしくは $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、ただし、1個以下の R^{aa} は $-OH$ であり；

R^d は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ 、 OH 、または $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ であり；

R^e は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であるか；または R^d および R^e は、これらが結合する炭素原子と一緒に、3員～6員のシクロ脂肪族環もしくはヘテロシクリル環を形成し；

R^f は、 $-H$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R^g は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、そして R^h は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(O)(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ であるか；あるいは R^g および R^h は、これらが結合する炭素原子と一緒に、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成し；

R^j は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、もしくは $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、そして R^k は、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-C(O)(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、もしくは $-C(O)N(R^4)_2$ であるか；または R^j および R^k は、これらが結合する炭素原子と一緒に、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成するか；あるいは

R^g および R^j は、各々、水素、フルオロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、または $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、そして R^h および R^k は、介在する炭素原子と一緒に、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成し；

各 R^4 は独立して、水素または必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか；あるいは同じ窒素原子上の2個の R^4 は、該窒素原子と一緒に、必要に応じて置換された4員～8員のヘテロシクリル環を形成し、該ヘテロシクリル環は、該窒素原子に加えて、N、O、およびSから独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有し；

各 R^5 は独立して、水素または必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり；そして

各 R^6 は、独立して、必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、またはヘテロアリール基であり；そして

mは、1または2である、
方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

(関連出願)

10

20

30

40

50

本願は、2006年9月7日に出願された、米国仮特許出願番号60/842,931からの優先権を主張する。この米国仮特許出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、プロテインキナーゼ阻害剤、特に、Raf-キナーゼの阻害剤に関する。本発明はさらに、本発明の化合物を含む薬学的組成物、および種々の疾患の処置にこの組成物を用いる方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

プロテインキナーゼは、ヌクレオシドトリホスフェートからタンパク質アクセプター上のSer、ThrまたはTyr残基にホスフェート基を移動させる、構造的に関連する酵素を含む大きなグループのファミリーである。多くの細胞内機能(DNA複製、細胞周期の進行、エネルギー代謝、および細胞の成長および分化を含む)は、プロテインキナーゼによって媒介される可逆的なプロテインホスホリル化事象によって制御される。さらに、プロテインキナーゼ活性は、多くの疾患状態(癌を含む)と関連がある。今日までに知られている100を超える優性癌遺伝子の中で、多くのエンコードレセプターおよび細胞質チロシンキナーゼがヒトの癌で変異し、および/または過剰発現することが知られている(非特許文献1)。したがって、近年ではプロテインキナーゼを標的としてかなりの量の薬物が開発されており、いくつかのプロテインキナーゼ阻害剤が規制当局の許可を受けている(非特許文献2;非特許文献3にまとめられている)。

【0004】

細胞内シグナル化経路は成長因子/サイトカイン刺激に応答して活性化され、増殖、分化、および細胞死等の機能を制御することが知られている(非特許文献4)。レセプターチロシンキナーゼ活性化によって制御されるRas-Raf-MEK-ERK経路についての例がある。細胞膜でのRasタンパク質の活性化により、ホスホリル化され、アクセサリー因子およびRafが補充され、これによりホスホリル化が活性化される。Rafの活性化によりMEKおよびERKの下流での活性化が起こる。ERKはいくつかの細胞質基質および核基質を有し(ELKおよびEtsファミリー転写因子を含む)、細胞成長、生存および移動に関与する遺伝子を調整する(非特許文献5;非特許文献6)。結果として、この経路は、腫瘍細胞増殖および血管新生の重要なメディエーターである。例えば、構造的に活性なB-Rafの過剰発現により形質転換されていない細胞で発癌事象が誘発されることがある(非特許文献7)。例えば、Ras変異および/またはRaf変異を活性化することによるこの経路の異常な活性化は、種々の腫瘍種の悪性表現型と関連があることが知られている(非特許文献8;非特許文献9;非特許文献10;非特許文献11;非特許文献12)。B-Rafの変異の活性化は黒色腫の60~70%で見られる。変異したB-Raf-V599Eを有する黒色腫細胞が形質転換され、細胞成長、ERKシグナル化および細胞の生存能力は変異B-Rafの機能に依存する(非特許文献13)。この変異は歴史的に文献中でV599Eと呼ばれており、変異したバリンは実際には600位にある(非特許文献7)。

【0005】

3種のRafイソ型A-Raf、B-RafおよびC-Raf(Raf-1)が存在し、これらはすべてRasの下流エフェクターとして作用する。これらは顕著な配列類似性を示すが、発達においてははっきりと異なる役割を示し、加えて生化学的および機能的にかなりの違いがある。特に、B-Rafの高い基礎的なキナーゼ活性は、このイソ型の変異形態のみがヒトの癌で見られるということを説明する。しかし、このイソ型は、MEK-ERKシグナル化カスケードのRasにより誘発される発癌性の活性化を容易にするという不必要な機能を示す(非特許文献14)。MEK-ERK経路を介するRafシグナル化に加え、C-Raf(B-RafおよびA-Rafでもあり得る)が抗-アポトーシス

タンパク質のBH₃ファミリーと相互作用することによって細胞生存に直接関与する代替経路を介してシグナル化することがあるといういくつかの証拠がある（非特許文献15）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Blume-Jensen and Hunter, Nature, (2001) 411: 355-365

【非特許文献2】Fischer, Curr. Med. Chem., (2004) 11: 1563

【非特許文献3】Dancey and Sausville, Nature Rev. Drug Disc., (2003) 2: 296

【非特許文献4】Chiloeches and Marais, In Targets for Cancer Therapy; Transcription Factors and Other Nuclear Proteins, (2002) 179-206 (La Thangue and Bandara, eds., Totowa, Humana Press)

【非特許文献5】Maraisら、J. Biol. Chem., (1997) 272: 4378-4383

【非特許文献6】Peyssonnaud and Eychene, Biol. Cell, (2001) 93-53-62

【非特許文献7】Wellbrockら、Cancer Res., (2004) 64: 2338-2342

【非特許文献8】Bos, Heinatoh Pathoh, (1988) 2: 55-63

【非特許文献9】Downward, Nature Rev. Cancer, (2003) 3: 11-22

【非特許文献10】Karasaridesら、, Oncogene, (2004) 23: 6292-6298

【非特許文献11】Tuveson, Cancer Cell, (2003) 4: 95-98

【非特許文献12】Bos, Cancer Res., (1989) 49: 4682-4689

【非特許文献13】Karasaridesら、, Oncogene, (2004) 23: 6292-6298

【非特許文献14】Wellbrock, Cancer Res., (2004) 64: 2338-2342

【非特許文献15】Wellbrockら、, Nature Rev.: Mol. Cell Biol, (2004) 5: 875

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

Rafキナーゼの阻害剤は、Ras-Rafシグナル化カスケードを遮断し、増殖性障害（例えば癌）を処置するための新しい方法を提供すると考えられる。そのため、Rafキナーゼ活性の新しい阻害剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

（発明の説明）

本発明は、Rafキナーゼの有効な阻害剤である化合物を提供する。これらの化合物は、インビトロおよびインビボでキナーゼ活性を阻害するのに有用であり、種々の細胞増

10

20

30

40

50

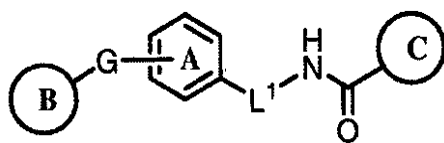
殖疾患の処置に特に有用である。

【0009】

本発明の方法のために有用な化合物は、式（I）：

【0010】

【化1】



(I)

10

またはその薬学的に受容可能な塩により表され、式（I）において、

Gは、 $-C(R^d)(R^e)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R^f)-$ であり、ここでGは、 L^1 に対してメタ位またはパラ位で環Aに結合しており；

L^1 は、 $-[C(R^g)(R^h)]_m-C(R^j)(R^k)-$ であり；

環Aは、0～2個の R^{aa} で置換されており；

環Bは、5員または6員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、1個～3個の環窒素原子、ならびに必要に応じて、酸素および硫黄から選択される1つのさらなる環ヘテロ原子を有し；

環Bは、その置換可能な環炭素原子上で、0～2個の R^{bb} および0～2個の R^{8b} で置換されており；

20

各 R^{bb} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された脂肪族、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであり；

30

各 R^{8b} は独立して、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}脂肪族)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim4}アルキル)$ 、および $-N(C_{1\sim4}アルキル)_2$ からなる群より選択され；

環Bにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、必要に応じて置換された $C_{6\sim10}$ アリール、またはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim10}$ アラ（ $C_{1\sim4}$ ）アルキルで置換されており；

環Bにおける1つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

環Cは、5員または6員のアリール環またはヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、0～3個の環窒素原子、ならびに必要に応じて、酸素および硫黄から選択される1つのさらなる環ヘテロ原子を有し；

40

環Cは、その置換可能な環炭素原子上で、0～2個の R^{cc} および0～2個の R^{8c} で置換されており；

各 R^{cc} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$

50

、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであるか；あるいは2つの隣接する $R^{c,c}$ が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環Eを形成し；

各 $R^{8,c}$ は独立して、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-O(C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル)、およびハロからなる群より選択され；

環Cにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、必要に応じて置換された $C_{6\sim 10}$ アリール、または $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1\sim 4}$ アルキル)、もしくは必要に応じて置換された $C_{6\sim 10}$ アリール環で必要に応じて置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族で置換されており；

環Cにおける1つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されており；

環Eは、5員または6員の芳香族環または非芳香族環であり、この環は、O、N、およびSからなる群より独立して選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し；

環Eにおける各置換可能な飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、または $-R^{e,e}$ で置換されており；

環Eにおける各置換可能な不飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは $-R^{e,e}$ で置換されており；

各 $R^{e,e}$ は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族であり；

環Eにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、必要に応じて置換された $C_{6\sim 10}$ アリール、またはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アラ($C_{1\sim 4}$)アルキルで置換されており；

環Eにおける1つの環窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて酸化されており；

$R^{a,a}$ は、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、または必要に応じて $-OR^5$ もしくは $-N(R^4)_2$ で置換された $C_{1\sim 4}$ 脂肪族もしくは $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族であり、ただし、1個以下の $R^{a,a}$ が $-OH$ であり；

R^d は、水素、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $-N(C_{1\sim 4}$ アルキル) $_2$ 、 OH 、または $-O(C_{1\sim 4}$ アルキル)であり；

R^e は、水素、フルオロ、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、または $C_{1\sim 4}$ フルオロ脂肪族であるか；あるいは R^d および R^e は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環もしくはヘテロシクリル環を形成し；

R^f は、 $-H$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または必要に応じて置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族であり；

R^g は、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族であり、そして R^h は、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(O)(C_{1 \sim 4}$ 脂肪族) であるか；あるいは R^g および R^h は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成し；

R^j は、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族であり、そして R^k は、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族、 $-C(O)(C_{1 \sim 4}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、または $-CO_2(C_{1 \sim 4}$ アルキル) であるか；あるいは R^j および R^k は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成するか；あるいは

R^g および R^j は、各々、水素、フルオロ、 $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族、または $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族であり、そして R^k およびビシナル R^h は、介在する炭素原子と一緒にあって、3員～6員のシクロ脂肪族環を形成し；

各 R^4 は独立して、水素または必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であるか；あるいは同じ窒素原子上の2個の R^4 は、この窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された4員～8員のヘテロシクリル環を形成し、このヘテロシクリル環は、この窒素原子に加えて、N、O、およびSから独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有し；

各 R^5 は独立して、水素または必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクリル基であり；そして

各 R^6 は、独立して、必要に応じて置換された脂肪族基、アリール基、またはヘテロアリール基であり；そして

mは、1または2である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の化合物としては、上に一般的に記載される化合物、さらに本明細書中に開示される分類、サブグループ、および種類に示される化合物が挙げられる。本明細書中で使用される用語は、他に言及されない限り、以下に定義される意味である。

【0012】

用語「 Raf 」および「 Raf キナーゼ」は互換可能に使用され、他に特定されない限り、キナーゼ酵素の Raf ファミリーのうち任意のものを指し、限定されないが、イソ型である $A-Raf$ 、 $B-Raf$ 、および $C-Raf$ が挙げられる。これらの酵素および対応する遺伝子はまた、これらの用語を変形したものとして文献中でも示される。例えば、 RAF 、 raf 、 $BRAF$ 、 $B-raf$ 、 $b-raf$ 。イソ型である $C-Raf$ はまた、 $Raf-1$ および $C-Raf-1$ とも称される。

【0013】

用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書中で使用される場合、置換または非置換の直鎖、分枝、または環状の $C_{1 \sim 12}$ 炭化水素を意味し、完全に飽和であるか、または1つ以上の不飽和単位を含有しているが、芳香族ではない炭化水素である。例えば、適切な脂肪族基としては、置換または非置換の直鎖、分枝または環状のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基およびこれらのハイブリッド、例えば、(シクロアルキル)アルキル、(シクロアルケニル)アルキルまたは(シクロアルキル)アルケニルが挙げられる。種々の実施形態では、脂肪族基は、1～12個、1～8個、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素を含有する。

【0014】

用語「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」は、単独またはさらに大きな部分の一部として使用され、1～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝の脂肪族基を指す。本発明の目的のために、用語「アルキル」は、分子の残りの部分に脂肪族基を結合する炭素原子が飽和炭素原子である場合に使用される。しかし、アルキル基は、他の炭素原子では不飽和であってもよい。したがって、アルキル基としては、限定されないが、

10

20

30

40

50

メチル、エチル、プロピル、アリル、プロパルギル、ブチル、ペンチル、およびヘキシルが挙げられる。

【0015】

本発明の目的のために、用語「アルケニル」は、分子の残りの部分に脂肪族基を結合する炭素原子が炭素-炭素二重結合の一部分である場合に使用される。アルケニル基としては、限定されないが、ビニル、1-プロペニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、および1-ヘキセニルが挙げられる。

【0016】

本発明の目的のために、用語「アルキニル」は、分子の残りの部分に脂肪族基を結合する炭素原子が炭素-炭素三重結合の一部分である場合に使用される。アルキニル基としては、限定されないが、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、1-ペンチニル、および1-ヘキシニルが挙げられる。

【0017】

用語「環状脂肪族」は、単独またはさらに大きな部分の一部として使用され、約3員～約14員の飽和または部分的に不飽和の環状脂肪族環系を指し、この脂肪族環系は、場合により置換されている。いくつかの実施形態では、この環状脂肪族は、3～8個または3～6個の炭素原子を有する単環式炭化水素である。非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、シクロオクチル、シクロオクテニル、およびシクロオクタジエニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、環状脂肪族は、6～12個、6～10個、または6～8個の環炭素原子を有する架橋二環式炭化水素または縮合二環式炭化水素であり、二環式環系のそれぞれの環は3～8員環である。

【0018】

いくつかの実施形態では、環状脂肪族環の2個の隣接する置換基は、その間に存在する環原子とともに、場合により置換された5～6員の縮合芳香族環または3～8員の縮合非芳香族環を形成し、O、N、およびSからなる群より選択される0～3個のヘテロ原子を環に有する。従って、用語「環状脂肪族」は、1つ以上のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環に縮合した脂肪族環を含む。非限定例としては、インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリニル、デカヒドロナフチル、またはテトラヒドロナフチルが挙げられ、ラジカルまたは結合点は脂肪族環上にある。

【0019】

用語「アリール」および「アラー」は、単独またはさらに大きな部分の一部として使用され（例えば、「アラルキル」、「アラルコキシ」または「アリールオキシアルキル」）、1～3個の環を含み、それらが場合により置換されているC₆～C₁₄の芳香族炭化水素を指す。好ましくは、アリール基はC₆～₁₀アリール基である。アリール基としては、限定されないが、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリール環上の2個の隣接する置換基が、その間に存在する環原子とともに、場合により置換された5～6員の縮合芳香族環または4～8員の縮合非芳香族環を形成し、O、N、およびSからなる群より選択される0～3個のヘテロ原子を環に有する。従って、用語「アリール」は、本明細書中で使用される場合、アリール環が、1つ以上のヘテロアリール環、環状脂肪族、またはヘテロシクリル環に縮合した基を含み、ラジカルまたは結合点は芳香族環上にある。このような縮合環系の非限定例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、フルオレニル、インダニル、フェナントリジニル、テトラヒドロナフチル、インドリニル、フェノキサジニル、ベンゾジオキサニル、およびベンゾジオキサソリルが挙げられる。アリール基は、単環式、二環式、三環式、または多環式であってもよく、好ましくは、単環式、二環式、または三環式であり、より好ましくは、単環式または二環式

である。用語「アリアル」は、用語「アリアル基」、「アリアル部分」、および「アリアル環」と互換可能に使用してもよい。

【0020】

「アラルキル」または「アリアルアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリアル基を含み、これらは独立して場合により置換される。好ましくは、アラルキル基は、 $C_6 \sim 10$ アリアル ($C_1 \sim 6$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル ($C_1 \sim 4$) アルキル、または $C_6 \sim 10$ アリアル ($C_1 \sim 3$) アルキルであり、限定されないが、ベンジル、フェネチル、およびナフチルメチルが挙げられる。

【0021】

用語「ヘテロアリアル」および「ヘテロアラール」は、単独またはさらに大きな部分の一部として（例えば、ヘテロアラルキルまたは「ヘテロアラルコキシ」として）使用され、5～14個の環原子、好ましくは5個、6個、9個または10個の環原子を有し、環配列にて共有の6 π 、10 π 、または14 π の電子を有し、炭素原子の他に、1～4個のヘテロ原子を有する基を指す。用語「ヘテロ原子」は、窒素、酸素、または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態を含み、塩基性窒素の四級化形態も含む。従って、ヘテロアリアルの環原子を参照して使用される場合、用語「窒素」は、酸化された窒素（例えばピリジンN-オキシド）を含む。5員環ヘテロアリアル基の特定の窒素原子はまた、以下にさらに定義されるように置換可能でもある。ヘテロアリアル基としては、限定されないが、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン、ピロロピリジン、イミダゾピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、トリアゾロピリジン、ピロロピリミジン、プリン、およびトリアゾロピリミジンから誘導される基が挙げられる。本明細書中で使用される場合、句「～から誘導される基」は、親化合物であるヘテロ芳香族環系から水素基を引き抜くことによって作られる一価のラジカルを意味する。他に言及されない限り、そのラジカル（すなわち、分子の残りの部分にヘテロアリアルを結合する点）は、親化合物であるヘテロアリアル環系の任意の環上の任意の置換可能な位置で作ることができる。

【0022】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル上の2個の隣接する置換基は、その間に存在する環原子とともに、場合により置換された5～6員の縮合芳香族環または4～8員の縮合非芳香族環を形成し、O、N、およびSからなる群より選択される0～3個のヘテロ原子を環に有する。従って、用語「ヘテロアリアル」および「ヘテロアラール」は、本明細書中で使用される場合、ヘテロ芳香族環が、1個以上のアリアル、環状脂肪族、またはヘテロシクリル環に縮合した基も含み、ラジカルまたは結合点はヘテロ芳香族環上にある。非限定例としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インドゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド[2, 3-b]-1, 4-オキサジニ-3(4H)-オンが挙げられる。ヘテロアリアル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式であってもよく、好ましくは、単環式、二環式、または三環式であり、より好ましくは、単環式または二環式である。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」または「ヘテロアリアル基」と互換可能に使用してもよく、これらの用語には、場合により置換されたものも含む。用語「ヘテロアラルキル」は、ヘテロアリアルで置換されたアルキル基を指し、アルキルおよびヘテロアリアル部分は独立して場合により置換される。

【0023】

本明細書中で使用される場合、用語「芳香族環」および「芳香族環系」は、0～6個、好ましくは0～4個の環ヘテロ原子を有し、環配列にて共有の6 π 、10 π 、または14

10

20

30

40

50

π の電子を有する、場合により置換された単環式、二環式、または三環式の基を指す。従って、用語「芳香族環」および「芳香族環系」は、アリール基およびヘテロアリール基の両方を包含する。

【0024】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環ラジカル」および「ヘテロ環式環」は互換可能に使用され、飽和または部分的に不飽和の、炭素原子の他に1個以上の、好ましくは1～4個の上に定義されるようなヘテロ原子を有する安定な3～7員の単環式環、または縮合7～10員または架橋6～10員の二環式ヘテロ環部分を指す。ヘテロ環の環原子を参照して使用される場合、用語「窒素」は、置換された窒素も含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される1～3個のヘテロ原子を有するヘテロシクリル環で、窒素は、N（例えば3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリル）、NH（例えばピロリジニル）、または⁺NR（例えばN-置換ピロリジニル）であってもよい。ヘテロ環式環は、安定な構造を生じるように任意のヘテロ原子または炭素原子でペンダント基に結合することができ、環原子は場合により置換されてもよい。このような飽和または部分的に不飽和のヘテロ環ラジカルの例としては、限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルが挙げられる。

【0025】

いくつかの実施形態では、ヘテロ環上の2個の隣接する置換基は、その間に存在する環原子とともに、場合により置換された5～6員の縮合芳香族環または3～8員の縮合非芳香族環を形成し、O、N、およびSからなる群より選択される0～3個のヘテロ原子を環に有する。従って、用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」「ヘテロ環基」、「ヘテロ環部分」および「ヘテロ環ラジカル」は本明細書中で互換可能に使用され、ヘテロシクリル環が1つ以上のアリール、ヘテロアリール、または環状脂肪族環に縮合した基を含み、例えば、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニル、またはテトラヒドロキノリニルが挙げられ、結合ラジカルまたは結合部分はヘテロシクリル環上にある。ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または多環式であってもよく、好ましくは、単環式、二環式、または三環式であり、より好ましくは、単環式または二環式である。用語「ヘテロシクリルアルキル」はヘテロシクリルで置換されたアルキル基を指し、アルキル部分およびヘテロシクリル部分は独立して場合により置換されている。

【0026】

本明細書中で使用される場合、用語「部分的に不飽和」は、環原子間に少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。用語「部分的に不飽和」は、複数の不飽和部分を有する環も包含することを意図するが、本明細書中で定義されるようなアリールまたはヘテロアリールを包含することは意図しない。

【0027】

用語「ハロ脂肪族」、「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」および「ハロアルコキシ」は、1個以上のハロゲン原子で置換された、脂肪族、アルキル、アルケニルまたはアルコキシ基を指す。本明細書中で使用される場合、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、BrまたはIを意味する。用語「フルオロ脂肪族」は、ハロゲンがフッ素であるハロ脂肪族を指し、ペルフルオロ化脂肪族基を含む。フルオロ脂肪族基の例としては、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1, 2-トリフルオロエチル、1, 2, 2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルが挙げられる。

【0028】

用語「リンカー基」または「リンカー」は、化合物の2つの部分を接続する有機部分を意味する。リンカーは、典型的に、原子（例えば酸素または硫黄）、単位（例えば-NH

一、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、または原子鎖（例えばアルキレン鎖）を含む。リンカー分子の分子量は、典型的に、約 6 個までの原子長で、約 14～200、好ましくは 14～96 である。いくつかの実施形態では、リンカーは $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン鎖である。

【0029】

用語「アルキレン」は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基（すなわち、 $-(\text{CH}_2)_n-$ ）であり、ここで n は正の整数であり、好ましくは 1～6 であり、1～4 であり、1～3 であり、1～2 であるか、または 2～3 である。置換されたアルキレン鎖は、1 つ以上のメチレン水素原子が置換基と交換されたポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換された脂肪族基について以下に記載されるものが挙げられる。アルキレン鎖はまた、脂肪族基または置換された脂肪族基の 1 つ以上の位置で置換されてもよい。

【0030】

アルキレン鎖はまた、官能基によって場合により中断されていてもよい。アルキレン鎖は、内部のメチレン単位が官能基と交換される場合、官能基で「中断されて」いる。適切な「中断する官能基」の例としては、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^*)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(=\text{NR}^+)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{CO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^+)=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^*)=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{O}-$ 、または $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-$ が挙げられる。各 R^+ は独立して、水素であるか、または場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であるか、または同じ窒素原子上の 2 個の R^+ がその窒素原子とともに 5～8 員の芳香族環または非芳香族環を形成し、その窒素原子の他に、N、O、および S から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を環に有する。各 R^* は独立して、水素であるか、または場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基である。

【0031】

$-\text{O}-$ で「中断された」 $\text{C}_3 \sim 6$ アルキレン鎖の例としては、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ 、および $-(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)-$ が挙げられる。官能基で「中断された」アルキレン鎖の他の例としては、 $-\text{CH}_2\text{ZCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2\text{Z}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{ZCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{Z}(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{Z}(\text{CH}_2)_2-$ 、および $-(\text{CH}_2)_4\text{Z}(\text{CH}_2)-$ が挙げられ、ここで、Z は上に列挙されるような「中断する官能基」の 1 つである。

【0032】

明確化のために、本明細書中で記載されるあらゆる二価の基（例えば、上述のアルキレン鎖リンカーおよび変数 G^1 、 L^1 、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 V^1 、および V^3 ）は左から右に読み、変数であらわされる式または構造もそれに対応して左から右に読む。

【0033】

中断を有するアルキレン鎖が官能基に結合している場合、特定の組み合わせが薬学的用途のために十分安定ではないことを当業者は理解するであろう。同様に、 V^1 、 T^1 および R^{2b} の特定の組み合わせ、および V^3 、 T^3 、および R^{2d} の特定の組み合わせは薬学的用途のために十分安定ではない。安定で化学的に実現可能な化合物のみが本発明の範囲内の化合物である。安定であるかまたは化学的に実現可能な化合物は、水分不在下で、

10

20

30

40

50

または他の化学的な反応条件下で、約 -80°C ～約 $+40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは -20°C ～約 $+40^{\circ}\text{C}$ の温度で少なくとも1週間維持されても化学構造が実質的に変化しない化合物であるか、または患者に治療目的または予防目的で投与するのに十分長い信頼性を維持している化合物である。

【0034】

用語「置換された」は、本明細書中で使用される場合、指定部分の水素ラジカルが特定の置換基のラジカルと交換されることを意味するが、ただし、置換によって安定または化学的に実行可能な化合物を生じる場合に限る。用語「置換可能な」は、指定原子を参照して使用される場合、水素ラジカルが結合しており、この水素ラジカルが適切な置換基のラジカルと交換可能であることを意味する。

10

【0035】

句「1つ以上の置換基」は、本明細書中で使用される場合、1個～可能な結合部位の数に依存して可能な置換基の最大数までの置換基を指す。ただし、安定または化学的に実行可能な上記条件に合う場合に限る。他に言及されない限り、場合により置換された基は、その基のそれぞれの置換可能な位置に置換基を有していてもよく、置換基は同じであっても異なってもよい。

【0036】

本明細書中で使用される場合、用語「独立して選択される」は、1個の化合物において変更可能な複数の場合に、同じかまたは異なる選択肢が選択されてもよいことを意味する。例えば、式(I)の化合物で、環Bが2個の置換基 $-R^{b\ b}$ で置換される場合、それぞれの置換基は $R^{b\ b}$ について定義された選択肢の群から選択され、選択される2個の選択肢は同じであっても異なってもよい。

20

【0037】

アリール基（アラルキル、アラルコキシ、アリールオキシアルキルなどのアリール部分を含む）またはヘテロアリール基（ヘテロアラルキルおよびヘテロアラルコキシなどのヘテロアリール部分を含む）は、1つ以上の置換基を含有してもよい。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基の例としては、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^*$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{CON}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ 、および $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ が挙げられ、ここで、 R° は場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール基であり、 R^+ および R^* は上に定義されたとおりであるか、または2個の隣接する置換基は、その間に存在する原子とともに、5～6員の不飽和または部分的に不飽和の環を形成し、N、O、およびSからなる群より選択される0～3個の原子を環に有する。

30

40

【0038】

脂肪族基または非芳香族ヘテロ環式環は、1つ以上の置換基で置換されていてもよい。脂肪族基または非芳香族ヘテロ環式環の飽和炭素原子上の適切な置換基の例としては、限定されないが、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の適切な置換基として上に列挙されたものおよび以下のものが挙げられる： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ 、 $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$ 、または $=\text{N}-\text{R}^*$ （ここで、各 R^* および R° は上に定義される

50

とおりである)。さらに、同じ炭素原子上の2個の置換基は、これらが結合している炭素原子とともに場合により置換された3～6員の環状脂肪族環を形成してもよい。

【0039】

ヘテロアリール環または非芳香族ヘテロ環式環の置換可能な窒素原子上の適切な置換基としては、 $-R^*$ 、 $-N(R^*)_2$ 、 $-C(O)R^*$ 、 $-CO_2R^*$ 、 $-C(O)-C(O)R^*$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^*$ 、 $-SO_2R^*$ 、 $-SO_2N(R^*)_2$ 、 $-C(=S)N(R^*)_2$ 、 $-C(=NH)-N(R^*)_2$ および $-NR^*SO_2R^*$ が挙げられ、各 R^* は上に定義されたとおりである。ヘテロアリール環または非芳香族ヘテロ環式環の環窒素原子は、酸化されて、対応するN-ヒドロキシまたはN-オキシド化合物を形成していてもよい。酸化された環窒素原子を有するヘテロアリールの非限定的な例は、N-オキシドピリジルである。

10

【0040】

用語「約」は、ほぼ、おおよそ、大体、または周辺を意味して本明細書中で使用される。「約」という用語が数値範囲と組み合わせて使用される場合、その境界となる数値の上及び下まで広げた範囲でも含む。概して、用語「約」が本明細書中で使用される場合、記載の値の $\pm 10\%$ の数値を含む。

【0041】

本明細書中で使用される場合、用語「～を含む」は、「～を含むが、これらに限定されない」を意味する。

【0042】

本発明の特定の化合物が互変異性体形態で存在してもよいことは当業者に明らかであり、化合物のあらゆるそのような互変異性体形態は本発明の範囲内にある。他に言及されない限り、本明細書中に記載の構造はまた、あらゆる幾何異性体（または構造異性体、すなわち(Z)および(E)二重結合異性体および(Z)および(E)構造異性体)、およびあらゆる立体化学形態（すなわち各不斉中心でのRおよびS配置）を含むことも意味する。そのため、本発明の化合物の1個の立体化学異性体およびエナンチオマーおよびジアステレオマー混合物は本発明の範囲内にある。混合物が別の立体異性体と比べて1個の立体異性体を豊富に含んでいる場合、この混合物は、少なくとも50%、75%、90%、99%、または99.5%の鏡像体過剰率(e. e.)を有していてもよい。

20

【0043】

他に言及されない限り、本明細書中に記載の構造は、1つ以上の同位体元素を豊富に含む原子が存在しているということだけが異なっている化合物を含むことも意味する。例えば、水素原子を重水素または三重水素に交換した以外は同じ構造を有する化合物、窒素原子を ^{15}N が豊富な窒素に交換した以外は同じ構造を有する化合物、または炭素原子を ^{13}C もしくは ^{14}C が豊富な炭素に交換した以外は同じ構造を有する化合物は本発明の範囲内にある。

30

【0044】

式(I)の化合物では、環Aは0、1、または2個の R^{aa} でさらに置換され、ここで、 R^{aa} は上に定義されたとおりである。好ましくは、各 R^{aa} は独立して、ハロ、 C_{1-4} 脂肪族、 C_{1-4} フルオロ脂肪族、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-O(C_{1-4}$ フルオロアルキル)、 $-S(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、および $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ からなる群より選択される。より好ましくは、各 R^{aa} は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-CF_3$ 、 $-O(C_{1-4}$ アルキル)、 $-OCF_3$ 、 $-S(C_{1-4}$ アルキル)、 $-SO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル) からなる群より選択される。特定の実施形態において、各 R^{aa} は独立して、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、

40

50

—C(O)NH₂、および—C(O)NHCH₃からなる群より選択される。特定の好ましい実施形態において、環Aは、置換基R^{a a}を有さない。

【0045】

リンカーL¹は、式—[C(R^g)(R^h)]_m—C(R^j)(R^k)—を有する2個または3個の炭素原子を有するアルキレン鎖であり、R^g、R^h、R^j、R^k、およびmはそれぞれ上に定義されるとおりである。いくつかの実施形態では、R^hおよびR^kはそれぞれ独立して、水素、フルオロ、C₁～₄アルキル、またはC₁～₄フルオロアルキルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、L¹上の炭素原子は、0、1、または2個、好ましくは0または1個の水素ではない置換基で置換される。特定の好ましい実施形態では、L¹は、—CH₂—CH₂—または—CH₂—CH₂—CH₂—である。上述のように、二価の基L¹は左から右に読み、炭素原子によって環AにR^gおよびR^hが結合され、炭素原子によってアミドカルボニルにR^jおよびR^kが結合される。

10

【0046】

リンカーGは、—C(R^d)(R^e)—、—C(O)—、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—または—N(R^f)—からなる群より選択される1原子長のリンカーであり、それぞれR^d、R^e、およびR^fは上に定義されるとおりである。リンカーGは、L¹に対してメタまたはパラである位置で環Aに結合している。L¹が—C(R^m)=C(Rⁿ)—である場合、G¹は好ましくはL¹に対してメタ位で環Aに結合している。

【0047】

Gが炭素リンカーである場合、R^dおよびR^eは好ましくはそれぞれ独立して、水素、フルオロ、C₁～₄脂肪族、またはC₁～₄フルオロ脂肪族である。代替として、R^dおよびR^eは、これらが結合している炭素原子とともに3～6員の環状脂肪族またはヘテロシクリル環を形成し、好ましくはシクロプロピル環を形成する。いくつかの実施形態では、R^dおよびR^eはそれぞれ水素である。Gが窒素リンカーである場合、R^fは、好ましくは、水素、—C(O)R⁵、または場合により置換されたC₁～₄脂肪族である。さらに好ましくは、R^fは水素である。最も好ましくは、Gは—O—または—NH—である。

20

【0048】

本発明のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下の1つ以上の特徴によって特徴付けられる。

【0049】

(a) 各R^{a a}は独立して、—F、—Cl、—CN、—NO₂、C₁～₄アルキル、—CF₃、—O(C₁～₄アルキル)、—OCF₃、—S(C₁～₄アルキル)、—SO₂(C₁～₄アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～₄アルキル)、—N(C₁～₄アルキル)₂、—CO₂H、—C(O)NH₂、または—C(O)NH(C₁～₄アルキル)であり；

30

(b) R^hおよびR^kはそれぞれ独立して水素、フルオロ、C₁～₄アルキル、またはC₁～₄フルオロアルキルであり；

(c) L¹は、—CH₂—CH₂—または—CH₂—CH₂—CH₂—であり；そして

(d) Gは、—O—または—NH—である。

【0050】

式(I)の化合物では、環Bは、場合により置換された5員または6員のヘテロアリール環であり、環に1～3個の窒素原子を有しており、場合により酸素および硫黄から独立して選択される1個または2個のさらなるヘテロ原子を環に有している。環Bの置換可能な環の窒素原子はそれぞれ、置換されていないか、または—C(O)R⁵、—C(O)N(R⁴)₂、—CO₂R⁶、—SO₂R⁶、—SO₂N(R⁴)₂、C₁～₄脂肪族、場合により置換されたC₆～₁₀アリール、またはC₆～₁₀アラ(C₁～₄)アルキルで好ましくは置換され、これらのアリール部分は場合により置換される。環Bの1個の環窒素原子は場合により酸化されている。いくつかの実施形態では、環Bの置換可能な環の窒素原子はすべて置換されておらず、1個の環窒素原子が場合により酸化されている。

40

【0051】

50

いくつかの実施形態において、環 B は、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、およびトリアジンからなる群より選択される芳香族環系から誘導される基である。任意のこのような環系は、必要に応じて、任意の置換可能な環炭素原子または環窒素原子において置換されており、そして 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されている。

【0052】

好ましくは、環 B は、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリダジン、またはピリミジンから誘導される基であり、ここで環 B は、必要に応じて、任意の置換可能な環炭素原子または環窒素原子において置換されており、そして 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されている。いくつかの実施形態において、環 B は、3-ピリジル、4-ピリジル、4-ピリダジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、2-ピロリル、および 3-ピロリルからなる群より選択され、ここで環 B は、必要に応じて、任意の置換可能な環炭素原子または環窒素原子において置換されており、そして 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されている。いくつかの実施形態において、環 C が置換または非置換のフェニルであり、そして G¹ がパラ位の -CH₂- である場合、環 B は、置換または非置換のイミダゾリル以外のものである。特定の好ましい実施形態において、環 B は、必要に応じて置換された 4-ピリミジニル、4-ピリジル、または N-オキシド-4-ピリジルである。

10

20

【0053】

環 B における置換可能な環炭素原子は、好ましくは、0~2 個の R^{b b} および 0~2 個の R^{8 b} で置換されている。各 R^{8 b} は独立して、C₁~₄ 脂肪族、C₁~₄ フルオロ脂肪族、ハロ、-OH、-O (C₁~₄ 脂肪族)、-NH₂、-NH (C₁~₄ 脂肪族)、および -N (C₁~₄ 脂肪族)₂ からなる群より選択される。各 R^{b b} は独立して、ハロ、-NO₂、-CN、-C (R⁵) = C (R⁵)₂、-C≡C-R⁵、-OR⁵、-SR⁶、-S (O) R⁶、-SO₂ R⁶、-SO₂ N (R⁴)₂、-N (R⁴)₂、-NR⁴ C (O) R⁵、-NR⁴ C (O) N (R⁴)₂、-N (R⁴) C (=NR⁴) -N (R⁴)₂、-N (R⁴) C (=NR⁴) -R⁶、-NR⁴ CO₂ R⁶、-N (R⁴) SO₂ R⁶、-N (R⁴) SO₂ N (R⁴)₂、-O-C (O) R⁵、-OC (O) N (R⁴)₂、-C (O) R⁵、-CO₂ R⁵、-C (O) N (R⁴)₂、-C (O) N (R⁴) -OR⁵、-C (O) N (R⁴) C (=NR⁴) -N (R⁴)₂、-N (R⁴) C (=NR⁴) -N (R⁴) -C (O) R⁵、-C (=NR⁴) -N (R⁴)₂、-C (=NR⁴) -OR⁵、-C (=NR⁴) -N (R⁴) -OR⁵、-C (R⁶) = N-OR⁵、または必要に応じて置換された脂肪族、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルである。

30

【0054】

いくつかの実施形態において、各 R^{b b} は独立して、C₁~₆ 脂肪族、C₁~₆ フルオロ脂肪族、ハロ、-R^{2 b}、-T¹-R^{1 b}、-T¹-R^{2 b}、-V¹-T¹-R^{1 b}、-V¹-T¹-R^{2 b}、必要に応じて置換されたヘテロアリール、および必要に応じて置換されたヘテロシクリルからなる群より選択される。可変物 T¹、V¹、R^{1 b}、および R^{2 b} は、以下に記載される値を有する。

40

【0055】

T¹ は、R^{3 a} または R^{3 b} で場合により置換された C₁~₆ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、場合により、-C (R⁵) = C (R⁵)-、-C≡C-、-O-、-S-、-S (O)-、-S (O)₂-、-SO₂ N (R⁴)-、-N (R⁴)-、N (R⁴) C (O)-、-N (R⁴) C (O) N (R⁴)-、-N (R⁴) C (=NR⁴) -N (R⁴)-、-N (R⁴) -C (=NR⁴)-、-N (R⁴) CO₂-、-N (R⁴) SO₂-、-N (R⁴) SO₂ N (R⁴)-、-OC (O)-、-OC (O) N (R⁴)-、-C (O)-、-CO₂-、-C (O) N (R⁴)-、-C (=NR⁴) -N (R

50

⁴) $-$ 、 $-C(NR^4) = N(R^4) -$ 、 $-C(=NR^4) - O -$ または $-C(R^6) = N - O -$ で中断され、 T^1 またはその一部分は、場合により3～7員環の一部を形成する。いくつかの実施形態では、 T^1 は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、 $C_1 \sim 3$ フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ からなる群より独立して選択される1個または2個の置換基で場合により置換される $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、場合により、 $-N(R^4) -$ 、 $-C(=NR^4) - N(R^4) -$ 、 $-C(NR^4) = N(R^4) -$ 、 $-N(R^4) - C(=NR^4) -$ 、 $-N(R^4) - C(O) -$ 、または $-C(O)N(R^4) -$ で中断される。いくつかの特定の実施形態では、 T^1 は、 $-F$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルで場合により置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン鎖または $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、場合により、 $-N(R^4) -$ 、 $-C(O) - N(R^4) -$ 、 $-C(=NR^4) - N(R^4) -$ 、 $-C(NR^4) = N(R^4) -$ 、 $-N(R^4) - C(O) -$ 、または $-N(R^4) - C(=NR^4) -$ で中断される。さらに特定の実施形態では、 T^1 は、 $-F$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ フルオロアルキルで場合により置換された $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖である。

10

【0056】

V^1 は、 $-C(R^5) = C(R^5) -$ 、 $-C \equiv C -$ 、 $-O -$ 、 $-S -$ 、 $-S(O) -$ 、 $-S(O)_2 -$ 、 $-SO_2N(R^4) -$ 、 $-N(R^4) -$ 、 $-N(R^4) - C(O) -$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4) -$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4) - N(R^4) -$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)$ 、 $-N(R^4)CO_2$ 、 $-N(R^4)SO_2 -$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4) -$ 、 $OC(O) -$ 、 $-OC(O)N(R^4) -$ 、 $-C(O) -$ 、 $-CO_2 -$ 、 $-C(O)N(R^4) -$ 、 $-C(O)N(R^4) - O -$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4) - N(R^4) -$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4) - N(R^4) - C(O) -$ 、 $-C(=NR^4) - N(R^4) -$ 、 $-C(NR^4) = N(R^4) -$ 、 $-C(=NR^4) - O -$ または $-C(R^6) = N - O -$ である。いくつかの実施形態では、 V^1 は、 $-C(R^5) = C(R^5) -$ 、 $-C \equiv C -$ 、 $-O -$ 、 $-N(R^4) -$ 、 $-N(R^4)C(O) -$ 、 $-C(O)N(R^4) -$ 、 $-C(=NR^4) - N(R^4) -$ 、 $-C(NR^4) = N(R^4) -$ または $-N(R^4) - C(=NR^4) -$ である。特定の好ましい実施形態では、 V^1 は、 $-N(R^4) -$ 、 $-N(R^4)C(O) -$ 、 $-C(O)N(R^4) -$ 、 $-C(=NR^4) - N(R^4) -$ 、または $-N(R^4) - C(=NR^4) -$ である。特定の好ましい実施形態では、 V^1 は、 $-N(R^{4x}) -$ 、 $-N(R^{4x})C(O) -$ 、 $-C(O)N(R^{4x}) -$ 、 $-C(=NR^{4x}) - N(R^{4x}) -$ 、または $-N(R^{4x}) - C(=NR^{4x}) -$ であり、各 R^{4x} は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、または $C_6 \sim 10$ アラ($C_1 \sim 4$)アルキルであり、これらのアリール部分は場合により置換されていてもよい。さらに特定の実施形態では、 V^1 は、 $-C(O) - NH -$ 、 $-NH - C(O) -$ 、または $-C(=NH)NH -$ である。

20

30

【0057】

各 R^{1b} は独立して、場合により置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環、または環状脂肪族環である。いくつかの実施形態では、 R^{1b} は、場合により置換された $C_3 \sim 6$ 環状脂肪族であるか、または場合により置換されたフェニル、アゼチジニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアザゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはテトラヒドロピリミジニルである。特定の好ましい実施形態では、 R^{1b} は、場合により置換された $C_3 \sim 6$ 環状脂肪族であるか、または場合により置換されたピロリジニル環、ピペリジニル環、モルホリニル環、またはピペラジニル環である。

40

【0058】

50

各 R^{2b} は独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5) = C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C - R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4) - N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4) - R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O - C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4) - OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4) - N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4) - N(R^4) - C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4) - N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4) - OR^5$ 、 $-C(=NR^4) - N(R^4) - OR^5$ 、または $-C(R^6) = N - OR^5$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{2b} は独立して、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4) - OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4) - CO_2R^5$ 、 $-N(R^4) - C(=NR^4) - R^5$ または $-C(=NR^4) - N(R^4)_2$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{2b} は独立して、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ または $-OR^5$ である。

10

【0059】

各 R^{3a} は独立して、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ からなる群より選択される。

20

【0060】

各 R^{3b} は独立して、 R^{3a} または R^7 で場合により置換された $C_1 \sim 3$ 脂肪族であるか、または同じ炭素原子上の 2 個の置換基 R^{3b} は、これらが結合している炭素原子とともに 3～6 員の環状脂肪族環を形成する。

【0061】

各 R^4 は独立して、水素であるか、または場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であるか；または同じ窒素原子上の 2 個の R^4 が、その窒素原子とともに、場合により置換された 4～8 員のヘテロシクリル環を形成し、さらに、その窒素原子の他に、N、O、および S から独立して選択される 0～2 個のヘテロ原子を環に有する。

30

【0062】

各 R^5 は独立して、水素であるか、または場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基である。

【0063】

各 R^6 は独立して、場合により置換された脂肪族、アリール、またはヘテロアリール基である。

【0064】

各 R^7 は独立して、場合により置換されたアリール環またはヘテロアリール環である。

【0065】

いくつかの実施形態では、環 B の置換可能な環炭素原子は、0～1 個の R^{bb} および 0～2 個の R^{8b} で置換される。さらに好ましくは、環 B の置換可能な環炭素原子は、0～1 個の R^{bb} および 0～1 個の R^{8b} で置換される。このような実施形態では、 R^{bb} は好ましくは、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{2b}$ 、 $-T^1 - R^1$ 、 $-T^1 - R^{2b}$ 、 $-V^1 - T^1 - R^1$ 、 $-V^1 - T^1 - R^{2b}$ 、必要に応じて置換されたヘテロアリール、および必要に応じて置換されたヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで

40

T^1 は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、 $C_1 \sim 3$ フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ からなる群より独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換される $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、場

50

合により、 $-N(R^4)-$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-$ 、 $-C(NR^4)=N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(=NR^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(O)-$ 、または $-C(O)N(R^4)-$ で中断され；

V^1 は、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-$ 、 $-C(NR^4)=N(R^4)-$ または $-N(R^4)-C(=NR^4)-$ であり；

各 R^{1b} は独立して、場合により置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環、または環状脂肪族環であり；

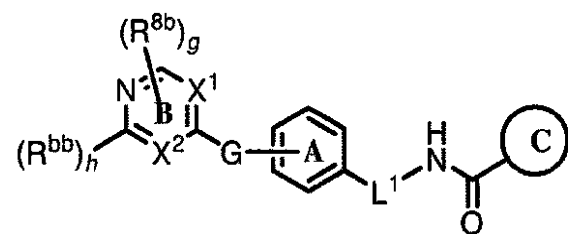
各 R^{2b} は独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、または $-C(R^6)=N-OR^5$ である。

【0066】

より具体的な実施形態において、本発明は、式(II)：

【0067】

【化2】



(II)

により特徴付けられる、式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の垂属に感し、式(II)において：

X^1 および X^2 は、各々独立して、CHまたはNであり、ただし、 X^1 と X^2 との両方がNではなく；

環Bにおける1つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

g は、0または1であり；

h は、0または1であり；そして

環AおよびC、ならびに可変物 L^1 、 G 、 R^{bb} 、および R^{8b} は、式(I)について上に記載された値および好ましい値を有する。

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明は式(II)の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関し、 R^{bb} は、ハロ、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)C(O)R^5$ 、 $-N(R^4)C(O)-OR^5$ 、 $-N(R^4)C(O)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ および $-C(=NR^4)N(R^4)-OR^5$ からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、 R^{bb} は、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ または $-C(=NR^4)N(R^4)-OR^5$ である。

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^{bb} は、ハロ、 $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-C(O)-N(R^{4x})-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})C(O)R^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})C(O)-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})C(O)$

) $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-N(R^{4x})SO_2R^{6x}$ 、 $-C(=NR^{4x})N(R^{4x})(R^{4z})$ 、および $-C(=NR^{4x})N(R^{4x})-OR^{5x}$ からなる群より選択される。特定のこのような実施形態では、 R^{bb} は、ハロ、 $-NH(R^{4z})$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)-NH(R^{4z})$ 、 $-C(O)-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-C(O)-NH-OR^{5x}$ 、 $-NHC(O)R^{5x}$ 、 $-NHC(O)-OR^{5x}$ 、 $-NHC(O)-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-NH SO_2R^{6x}$ 、 $-C(=NH)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-C(=NH)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、および $-C(=NH)NH-OR^{5x}$ からなる群より選択される。

【0070】

これらの実施形態では、各 R^{4x} は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、または $C_6 \sim 10$ アラ ($C_1 \sim 4$) アルキルであり、これらのアリール部分は場合により置換されていてもよく、各 R^{4z} は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、または $C_6 \sim 10$ アラ ($C_1 \sim 4$) アルキル (アリール部分の場合により置換されていてもよい)、または場合により置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環であるか；または R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合している窒素原子とともに、場合により置換された4～8員のヘテロシクリル環を形成し、さらに、その窒素原子の他に、N、O、およびSから独立して選択される0～2個のヘテロ原子を環に有する。いくつかの実施形態では、 R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合している窒素原子とともに、場合により置換されたモルホリニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、またはピロリジニル環を形成する。

【0071】

各 R^{5x} は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アラ ($C_1 \sim 4$) アルキル (アリール部分の場合により置換されていてもよい)、または場合により置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環である。

【0072】

各 R^{6x} は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アラ ($C_1 \sim 4$) アルキル (アリール部分の場合により置換されていてもよい)、または場合により置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環である。

【0073】

いくつかの実施形態において、 R^{bb} は、 $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-C(O)-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-N(R^{4x})C(O)R^{5x}$ または $-C(=NH)N(R^{4x})(R^{4z})$ である。特定のこのような実施形態において、 R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、モルホリニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、またはピロリジニル環を形成する。他の特定の実施形態において、 R^{bb} は、 $-C(O)-NHCH_3$ または $-NHC(O)CH_3$ である。

【0074】

他の実施形態では、本発明は式 (I I) の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩に関し、 R^{bb} は $-V^1-T^1-R^{1b}$ または $-V^1-T^1-R^{2b}$ であり、変数 V^1 、 T^1 、 R^{1b} 、および R^{2b} は以下に記載される選択肢を有する。

【0075】

V^1 は、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(O)-$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)C(O)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(=NR^4)N(R^4)-$ 、または $-N(R^4)-C(=NR^4)-$ である。いくつかの実施形態において、 V^1 は、 $-N(R^{4x})-$ 、 $-N(R^{4x})-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{4x})-$ 、 $-C(=NR^{4x})N(R^{4x})-$ 、または $-N(R^{4x})-C(=NR^{4x})-$ であり、各 R^{4x} は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、またはアリール部分が必要に応じて置換され得る $C_6 \sim 10$ アラ ($C_1 \sim 4$) アルキルである。いくつかの実施形態において、 V^1 は、 $-C(O)-NH-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、または $-C(=$

10

20

30

40

50

NH) NH-である。

【0076】

T¹は、-F、C₁～₃アルキル、またはC₁～₃フルオロアルキルで場合により置換されたC₁～₄アルキレン鎖である。

【0077】

R^{1b}は、場合により置換されたC₃～₆環状脂肪族、または場合により置換されたフェニル環、ピロリル環、イミダゾリル環、オキサゾリル環、チアゾリル環、イソオキサゾリル環、イソチアゾリル環、ピラゾリル環、トリアゾリル環、テトラゾリル環、オキサジアゾリル環、チアジアゾリル環、ピロリニル環、イミダゾリニル環、ピラゾリニル環、ピロリジニル環、イミダゾリジニル環、ピラゾリジニル環、ピペリジニル環、モルホリニル環、ピペラジニル環、ピリジニル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、またはテトラヒドロピリミジニル環である。いくつかの実施形態では、R^{1b}は、場合により置換されたC₃～₆環状脂肪族、または場合により置換されたピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、またはピペラジニルである。

10

【0078】

R^{2b}は、-N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁵、-N(R⁴)C(O)-OR⁵、-N(R⁴)C(O)-N(R⁴)₂、-C(O)N(R⁴)₂、-CO₂R⁵、または-OR⁵である。いくつかの実施形態において、R^{2b}は、-N(R^{4x})(R^{4z})、-NR^{4x}C(O)R^{5x}、-N(R^{4x})C(O)-OR^{5x}、-N(R^{4x})C(O)-N(R^{4x})(R^{4z})、-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})、-CO₂R^{5x}、または-OR^{5x}である。

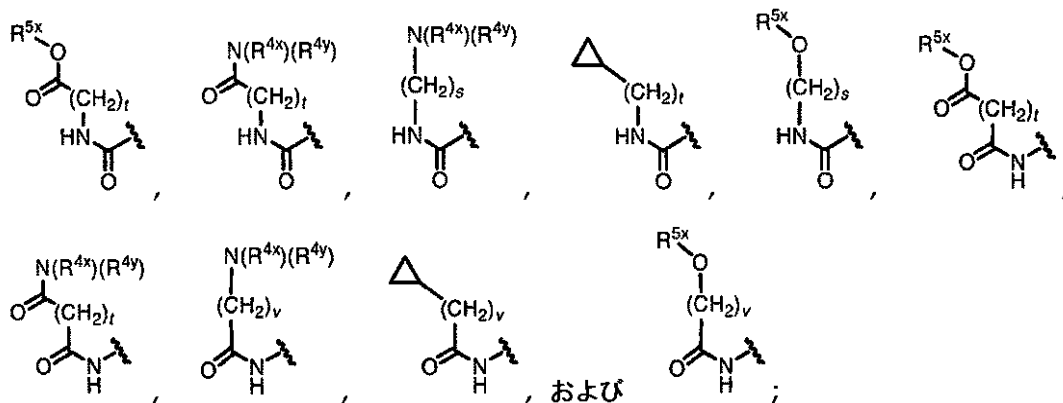
20

【0079】

特定のこのような実施形態において、R^{b b}は、

【0080】

【化3】



30

からなる群より選択され、sは、2または3であり、tは、1、2、または3であり、そしてvは、0、1、2、または3である。

【0081】

いくつかの他の実施形態では、本発明は、式(I I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、R^{b b}は-T¹-R^{1b}または-T¹-R^{2b}である。T¹は、-F、C₁～₃アルキル、またはC₁～₃フルオロアルキルで場合により置換されたC₁～₆アルキレン鎖であり、ここで、アルキレン鎖は、場合により、-N(R⁴)-、-C(O)-N(R⁴)-、-C(=NR⁴)-N(R⁴)-、-C(NR⁴)=N(R⁴)-、-N(R⁴)-C(O)-、または-N(R⁴)-C(=NR⁴)-で中断される。R^{1b}は、場合により置換されたC₃～₆環状脂肪族、または場合により置換されたフェニル環、ピロリル環、イミダゾリル環、オキサゾリル環、チアゾリル環、イソオキサゾリル環、イソチアゾリル環、ピラゾリル環、トリアゾリル環、テトラゾリル環、オキサジアゾリル環、チアジアゾリル環、ピロリニル環、イミダゾリニル環、ピラゾリニル環、ピロリジニル環、イミダゾリジニル環、ピラゾリジニル環、ピペリジニル環、モルホリニル環、ピペ

40

50

ラジニル環、ピリジル環、ピリダジニル環、ピリミジニル環、ピラジニル環、またはテトラヒドロピリミジニル環である。 R^{2b} は、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)-CO_2R^5$ 、 $-N(R^4)-C(=NR^4)-R^5$ または $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ である。

【0082】

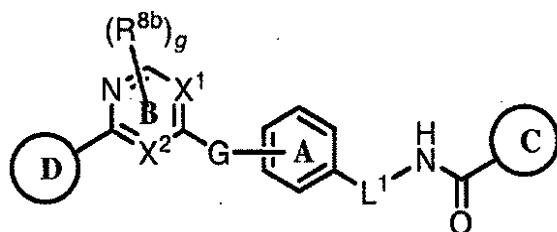
いくつかのこのような実施形態では、 R^{bb} は、 $-(CH_2)_q-R^{1x}$ 、 $-(CH_2)_q-R^{2x}$ 、 $-(CH_2)_q-R^{2y}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_q-R^{1x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_q-R^{2x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_s-R^{2y}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{1x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{2x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{2y}$ からなる群より選択され； q は、各存在において独立して、1、2、または3であり、 s は2または3である。 R^{1x} は、場合により置換されたフェニル環、ペリジニル環、ピペラジニル環、モルホリニル環、またはピロリジニル環である。 R^{2x} は $-C(O)-N(R^{4x})(R^{4z})$ である。 R^{2y} は、 $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-NR^{4x}C(O)R^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})-CO_2R^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})-C(=NR^{4x})-R^{5x}$ または $-OR^{5x}$ である。 R^{4x} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、または $C_6 \sim 10$ アラ($C_1 \sim 4$)アルキルであり、これらのアリール部分は場合により置換されていてもよく； R^{4z} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、または $C_6 \sim 10$ アラ($C_1 \sim 4$)アルキル（アリール部分が場合により置換されていてもよい）、または場合により置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環であるか；または R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合している窒素原子とともに、場合により置換されたモルホリニル環、ペリジニル環、ピペラジニル環、またはピロリジニル環を形成する。 R^{5x} は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アラ($C_1 \sim 4$)アルキルであり、これらのアリール部分は場合により置換されていてもよい。

【0083】

本発明の別の実施形態は、 R^{bb} が必要に応じて置換されたヘテロアリール環またはヘテロシクリル環である、式(I I)の化合物に関する。このような実施形態において、この化合物は、式(I I I)：

【0084】

【化4】



(III)

を有するか、またはその薬学的に受容可能な塩であり、式(I I I)において：

X^1 および X^2 は、各々独立して、CHまたはNであり、ただし、 X^1 と X^2 との両方がNではなく；

環Dは、必要に応じて置換されたヘテロアリール環またはヘテロシクリル環であり；

環A、環C、ならびに可変物 R^{8b} 、G、および L^1 は、式(I)または(I I)について上に記載された値および好ましい値を有し；そして

g は、0または1である。

【0085】

いくつかの実施形態では、 X^1 および X^2 それぞれCHである。

【0086】

環 D のそれぞれの置換可能な環窒素原子はそれぞれ、好ましくは、置換されていないか、または $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2(NR^4)_2$ 、場合により置換された $C_6 \sim 10$ アリール、または R^3 または R^7 で場合により置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族で置換され；環 D の 1 個の環窒素原子は場合により酸化されている。

【0087】

いくつかの実施形態では、環 D は、アゼチジニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、およびテトラヒドロピリミジニルからなる群より選択される場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロシクリルである。特定の実施形態では、環 D は、場合により置換されたイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリニル、またはテトラヒドロピリミジニルである。

10

【0088】

環 D のそれぞれの置換可能な環の飽和炭素原子はそれぞれ、好ましくは、置換されていないか、または $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-R^5$ 、または $-R^d$ で置換される。

【0089】

環 D のそれぞれの置換可能な環の不飽和炭素原子はそれぞれ、好ましくは、置換されていないか、または $-R^{dd}$ で置換される。

20

【0090】

各 R^{dd} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または場合により置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルである。

30

【0091】

いくつかの実施形態では、環 D は 0 ～ 1 個の R^{dd} および 0 ～ 1 個の R^{8d} で置換される。 R^{8d} は、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})$ 、または $-N(C_1 \sim 4 \text{ 脂肪族})_2$ である。 R^{dd} は、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{1d}$ 、 $-R^{2d}$ 、 $-T^3-R^{1d}$ 、 $-T^3-R^{2d}$ 、 $-V^3-T^3-R^{1d}$ 、および $-V^3-T^3-R^{2d}$ からなる群より選択される。変数 T^3 、 V^3 、 R^{1d} 、および R^{2d} は上述の選択肢を有する。

40

【0092】

T^3 は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、 $C_1 \sim 3$ フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ からなる群より独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換される $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖である。いくつかの実施形態では、 T^3 は $-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_2-$ である。

【0093】

V^3 は、 $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$

50

、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-$ 、 $-C(NR^4)=N(R^4)-$ または $-N(R^4)C(=NR^4)-$ である。

【0094】

各 R^{1d} は独立して、場合により置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環、または環状脂肪族環である。いくつかの実施形態では、 R^{1d} は、場合により置換されたフェニル基、ピリジル基、またはピリミジニル基である。

【0095】

各 R^{2d} は独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、または $-C(R^6)=N-OR^5$ である。いくつかの実施形態では、各 R^{2d} は独立して、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、および $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{2d} は、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^4)_2$ からなる群より選択される。

10

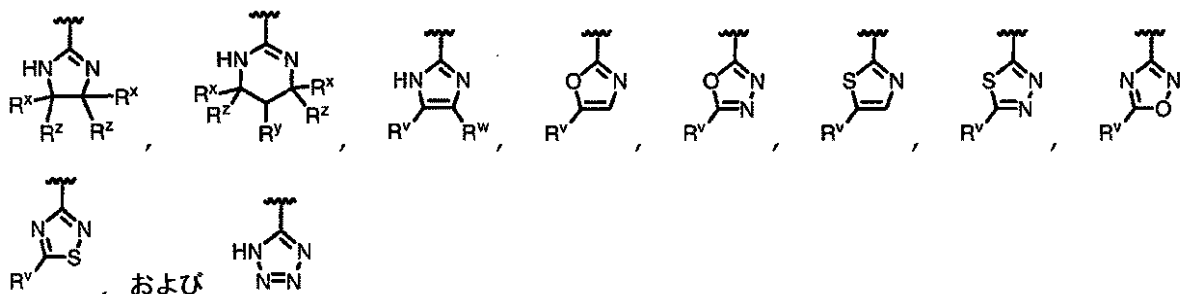
20

【0096】

いくつかの実施形態では、環Dは、以下からなる群より選択される。

【0097】

【化5】



30

ここで、 R^v 、 R^w 、 R^x 、 R^y 、および R^z は以下に記載される選択肢を有する。

【0098】

R^v は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-T^3-OR^5$ 、 $-T^3-N(R^4)_2$ 、 $-T^3-CO_2R^5$ 、 $-T^3-C(O)N(R^4)_2$ 、または必要に応じて置換された5員もしくは6員のアリールもしくはヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 R^v は、水素、必要に応じて置換されたフェニル基、ピリジル基、もしくはピリミジニル基、ハロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-(CH_2)_p-OR^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_p-CO_2R^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_q-R^{1x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_q-R^{2x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})-(CH_2)_s-R^{2y}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{1x}$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{2x}$ 、または $-(CH_2)_q-N(R^{4x})C(=NR^{4x})-(CH_2)_q-R^{2y}$ である。特定の実施形態において、 R^v は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-(CH_2)_p-OR^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、

40

50

$-(CH_2)_p-CO_2R^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、または必要に応じて置換されたフェニル基、ピリジル基、もしくはピリミジニル基である。

【0099】

R^w は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ である。

【0100】

各 R^x は独立して、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-T^3-N(R^4)_2$ 、 $-T^3-OR^5$ 、 $-T^3-CO_2R^5$ 、または $-T^3-C(O)N(R^4)_2$ である。特定の実施形態では、各 R^x は独立して、水素、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-(CH_2)_p-CO_2R^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_r-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、または $-(CH_2)_r-OR^{5x}$ である。

10

【0101】

R^y は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-T^3-OR^5$ 、 $-T^3-N(R^4)_2$ 、 $-T^3-CO_2R^5$ 、または $-T^3-C(O)N(R^4)_2$ である。特定の実施形態では、 R^y は、水素、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、 $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族、 $-(CH_2)_p-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-(CH_2)_p-OR^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-CO_2R^{5x}$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ である。

20

【0102】

各 R^z は独立して、水素、フルオロ、 $C_{1\sim4}$ 脂肪族、または $C_{1\sim4}$ フルオロ脂肪族である。

【0103】

T^3 は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、 $C_{1\sim3}$ フルオロ脂肪族、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1\sim4}$ アルキル)、 $-C(O)NH_2$ 、および $-C(O)NH(C_{1\sim4}$ アルキル)からなる群より独立して選択される1個または2個の置換基で場合により置換される $C_{1\sim4}$ アルキレン鎖である

各 R^{1x} は独立して、場合により置換されたフェニル環、ピペリジニル環、ピペラジニル環、モルホリニル環、またはピロリジニル環である。

30

【0104】

各 R^{2x} は独立して $-C(O)N(R^{4x})(R^{4z})$ である。

【0105】

各 R^{2y} は独立して、 $-N(R^{4x})(R^{4z})$ 、 $-NR^{4x}C(O)R^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})-CO_2R^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})-C(=NR^{4x})-R^{5x}$ または $-OR^{5x}$ である。

【0106】

各 R^{4x} は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、または $C_{6\sim10}$ アラ($C_{1\sim4}$)アルキルであり、これらのアリール部分は場合により置換されていてもよく、各 R^{4z} は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、または $C_{6\sim10}$ アラ($C_{1\sim4}$)アルキル(アリール部分が場合により置換されていてもよい)、または場合により置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環であるか；または R^{4x} および R^{4z} は、これらが結合している窒素原子とともに、場合により置換された4～8員のヘテロシクリル環を形成し、さらに、その窒素原子の他に、N、O、およびSから独立して選択される0～2個のヘテロ原子を環に有する。

40

【0107】

各 R^{5x} は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ フルオロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アラ($C_{1\sim4}$)アルキル(アリール部分が場合により置換されていてもよい)、または場合により置換された5員または6員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環である。

50

【0108】

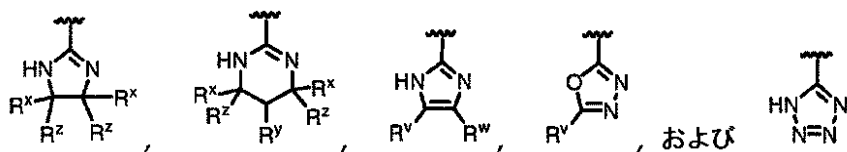
変数 p は 0、1、または 2 であり； q は、各存在において独立して、1、2、または 3 であり； r は 1 または 2 であり； s は 2 または 3 である。

【0109】

さらに特定のな実施形態では、環 D は、以下からなる群より選択される。

【0110】

【化 6】

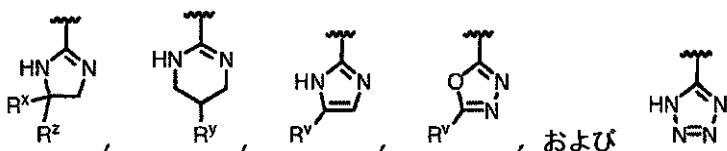


10

さらになお特定のな実施形態では、環 D は、以下からなる群より選択される。

【0111】

【化 7】

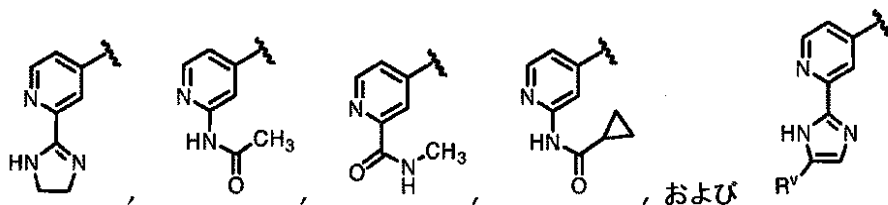


20

特定の具体的な実施形態において、環 B は：

【0112】

【化 8】



30

からなる群より選択される。

【0113】

式 (I) ~ (III) の化合物において、環 C は、必要に応じて置換された 5 員または 6 員のアリール環またはヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、0 ~ 3 個の環窒素原子、ならびに必要に応じて、酸素および硫黄から選択される 1 つのさらなる環ヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態において、環 C 上の 2 つの隣接する置換基は、介在する環原子と一緒にあって、必要に応じて置換された縮合環 E を形成する。環 E は、5 員または 6 員の芳香族環または非芳香族環であり、この環は、O、N、および S からなる群より選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する。

【0114】

いくつかの実施形態において、環 C は、必要に応じて置換されたフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、フェニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルであり、ここで環 C における 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されている。

40

【0115】

環 C における各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、または $-F$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、もしくは必要に応じて置換された C_{6-10} アリール

50

環で必要に応じて置換された $C_1 \sim 4$ 脂肪族で置換されている。環 C における 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されている。いくつかの実施形態において、環 C における各置換可能な環窒素原子は、非置換であり、そして 1 つの環窒素原子は、必要に応じて酸化されている。

【0116】

環 C における置換可能な環炭素原子は、好ましくは、0～2 個の R^c および 0～2 個の R^8 で置換されている。各 R^8 は独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ フルオロアルキル})$ 、およびハロからなる群より選択される。いくつかの実施形態において、 R^8 は、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、tert-ブチル、メトキシ、およびトリフルオロメトキシからなる群より選択される。

10

【0117】

各 R^c は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリルであるか；あるいは 2 つの隣接する R^c が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環 E を形成する。

20

【0118】

いくつかの実施形態において、各 R^c は独立して、 $C_1 \sim 6$ 脂肪族、 $C_1 \sim 6$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^1$ 、 $-R^2$ 、 $-T^2-R^2$ 、および $-T^2-R^1$ からなる群より選択される。可変物 T^2 、 R^1 、および R^2 は、以下に記載される値を有する。

30

【0119】

T^2 は、 R^3 または R^3 で必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ アルキレン鎖であり、このアルキレン鎖には、 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、または $-OC(O)N(R^4)-$ が必要に応じて介在しており、そして T^2 またはその一部は、3 員～7 員環の一部分を必要に応じて形成する。いくつかの実施形態において、 T^2 は、必要に応じて R^3 または R^3 で置換された $C_1 \sim 4$ または $C_2 \sim 4$ アルキレン鎖である。いくつかの実施形態において、 T^2 は、必要に応じて $-F$ 、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、および $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族から独立して選択された 1 個もしくは 2 個の基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖である。

40

【0120】

各 R^1 は独立して、必要に応じて置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または脂環式環である。

【0121】

各 R^2 は独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-O$

50

$C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、または $-C(R^6)=N-OR^5$ である。いくつかの実施形態において、各 R^{2c} は独立して、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^4)_2$ である。

【0122】

可変物 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、環Bについて上に記載された値を有する。

10

【0123】

いくつかの実施形態において、環Cにおける置換可能な環炭素原子は、0～2個の R^c および0～1個の R^{8c} で置換されており、ここで

各 R^{cc} は、好ましくは、 $C_1\sim 4$ 脂肪族、 $C_1\sim 4$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{2c}$ および $-T^2-R^{2c}$ からなる群より選択されるか；あるいは2つの隣接する R^{cc} が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環Eを形成し；

T^2 は、必要に応じて $-F$ 、 $C_1\sim 4$ 脂肪族、および $C_1\sim 4$ フルオロ脂肪族から独立して選択される1個もしくは2個の基で置換された $C_1\sim 4$ アルキレン鎖であり；

各 R^{2c} は独立して、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-CO_2R^5$ 、および $-C(O)N(R^4)_2$ であり；そして

各 R^{8c} は独立して、 $C_1\sim 4$ 脂肪族、 $C_1\sim 4$ フルオロ脂肪族、 $-O(C_1\sim 4$ アルキル)、 $-O(C_1\sim 4$ フルオロ脂肪族)、およびハロからなる群より選択される。

20

【0124】

いくつかの実施形態において、環Cにおける置換可能な環炭素原子は、0～2個の R^c および0～1個の R^{8c} で置換されており、ここで

各 R^{cc} は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(R^{5x})=C(R^{5x})(R^{5y})$ 、 $-C\equiv C-R^{5y}$ 、 $-OR^{5y}$ 、 $-SR^{6x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、 $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ 、または1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換された $C_1\sim 4$ 脂肪族もしくは $C_1\sim 4$ フルオロ脂肪族であり、この置換基は、 $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})(R^{4y})$ 、 $-SR^{6x}$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、または $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ からなる群より独立して選択されるか；あるいは2つの隣接する R^c が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環Eを形成し；

30

R^{4x} は、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ フルオロアルキル、もしくはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_6\sim 10$ アラ($C_1\sim 4$)アルキルであるか、または同じ窒素原子上の2つの R^{4x} は、この窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された4員～8員のヘテロシクリル環を形成し、このヘテロシクリル環は、この窒素原子に加えて、N、O、およびSから独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有し；

R^{4y} は、水素、アリール部分が必要に応じて置換され得る $C_6\sim 10$ アラ($C_1\sim 4$)アルキル、必要に応じて置換された5員もしくは6員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})_2$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})_2$ からなる群より独立して選択される1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換された $C_1\sim 4$ アルキルもしくは $C_1\sim 4$ フルオロアルキルであるか；あるいは

40

R^{4x} および R^{4y} は、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換された4員～8員のヘテロシクリル環を形成し、このヘテロシクリル環は、この窒素原子に加えて、N、O、およびSから独立して選択される0～2個のヘテロ原子を有し；

各 R^{5x} は独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_6\sim 10$ アラ($C_1\sim 4$)アルキル、または必要に

50

応じて置換された5員もしくは6員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環であり；

各 R^{5y} は独立して、水素、必要に応じて置換された $C_{6\sim 10}$ アリール、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アラ($C_{1\sim 4}$)アルキル、または $-OR^{5x}$ 、 $-N(R^{4x})_2$ 、 $-CO_2R^{5x}$ 、もしくは $-C(O)N(R^{4x})_2$ からなる群より独立して選択される1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換された $C_{1\sim 4}$ アルキルもしくは $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキルであり；そして

各 R^{6x} は独立して、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ フルオロアルキル、アリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アラ($C_{1\sim 4}$)アルキル、または必要に応じて置換された5員もしくは6員のアリール環、ヘテロアリール環、もしくはヘテロシクリル環である。

10

【0125】

2つの隣接する R^{cc} が、介在する環原子と一緒にあって縮合環Eを形成する場合、環Eにおける各置換可能な飽和炭素原子は、非置換であるか、あるいは $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、または $-R^{ee}$ で置換されている。環Eにおける各置換可能な不飽和環炭素原子は、非置換であるか、あるいは $-R^{ee}$ で置換されている。環Eにおける各置換可能な環窒素原子は、非置換であるか、あるいは $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $C_{1\sim 4}$ 脂肪族、必要に応じて置換された $C_{6\sim 10}$ アリール、またはアリール部分が必要に応じて置換されている $C_{6\sim 10}$ アラ($C_{1\sim 4}$)アルキルで置換されている。環Eにおける1つの環窒素原子または硫黄原子は、必要に応じて酸化されている。

20

【0126】

各 R^{ee} は独立して、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(R^6)=N-OR^5$ 、または必要に応じて置換された $C_{1\sim 6}$ 脂肪族である。

30

【0127】

いくつかの実施形態において、各 R^{ee} は独立して、 $C_{1\sim 6}$ 脂肪族、 $C_{1\sim 6}$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{2e}$ 、 $-T^4-R^{2e}$ 、および $-T^4-R^{1e}$ からなる群より選択され；

T^4 は、 R^{3a} または R^{3b} で必要に応じて置換された $C_{1\sim 6}$ アルキレン鎖であり；

各 R^{1e} は独立して、必要に応じて置換されたアリール環、ヘテロアリール環、ヘテロシクリル環または脂環式環であり；そして

各 R^{2e} は独立して、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(O)N(R^4)-OR^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)-OR^5$ 、または $-C(R^6)=N-OR^5$ である。

40

【0128】

50

可変物 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 は、環 B について上に記載された値を有する。

【0129】

いくつかの実施形態において、各 R^{ee} は、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-R^{2e}$ 、および $-T^4 - R^{2e}$ からなる群より選択され；

T^4 は、必要に応じて $-F$ 、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、および $C_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族から独立して選択される 1 個もしくは 2 個の基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキレン鎖であり；そして

各 R^{2e} は独立して、 $-CN$ 、 $-C(R^5) = C(R^5)_2$ 、 $-C \equiv C - R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-CO_2R^5$ 、または $-C(O)N(R^4)_2$ である。

10

【0130】

いくつかの実施形態において、環 C は、0 ~ 2 個の R^{cc} で置換された 5 員もしくは 6 員のヘテロアリールである。いくつかのこのような実施形態において、各 R^{cc} は独立して、 $-H$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ フルオロアルキル、 $-O(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、および $-O(C_1 \sim 4 \text{ フルオロアルキル})$ からなる群より選択されるか、または 2 つの隣接する R^{cc} は、介在する環原子と一緒にあって、縮合環 E を形成し、ここで環 E は、5 員または 6 員の芳香族環または非芳香族環であり、この環は、O、N、および S からなる群より選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する。特定のこのような実施形態において、環 E は、必要に応じて置換されたベンゾ環である。

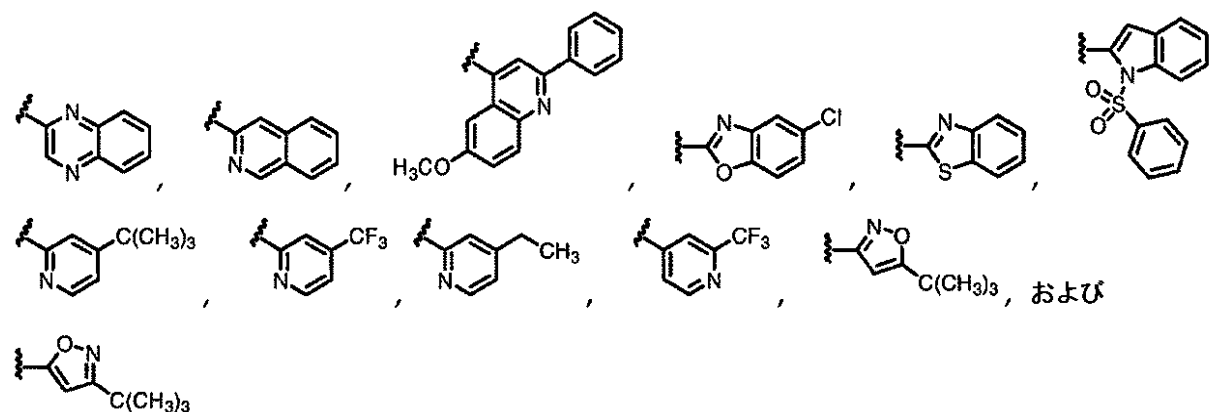
20

【0131】

特定の具体的な実施形態において、環 C は、

【0132】

【化 9】



30

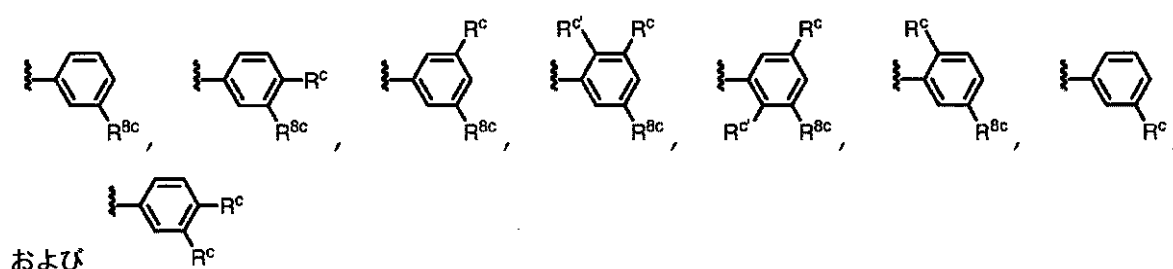
からなる群より選択される。

【0133】

いくつかの他の実施形態において、環 C は、必要に応じて置換されたフェニルである。いくつかのこのような実施形態において、環 C は、

【0134】

【化 10】



および

からなる群より選択され；ここで

各 R^{cc} は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(R^{5x}) = C(R^{5x})(R^{5y})$ 、 $-C$

50

$\equiv \text{C}-\text{R}^{5y}$ 、 $-\text{OR}^{5y}$ 、 $-\text{SR}^{6x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、または1個もしくは2個の置換基で必要に応じて置換された $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族もしくは $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族であり、この置換基は、 $-\text{OR}^{5x}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ 、 $-\text{SR}^{6x}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ 、または $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ からなる群より選択されるか；あるいは2つの隣接する R^{cc} が、介在する環原子と一緒にあって、縮合環Eを形成し、ここで環Eは、5員または6員の芳香族環または非芳香族環であり、この環は、O、N、およびSからなる群より選択される0～3個の環ヘテロ原子を有し；

$\text{R}^{c'}$ は、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、 $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ フルオロアルキル})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、または $-\text{N}(\text{C}_1 \sim 4 \text{ アルキル})_2$ であり；

R^{8c} は、 $\text{C}_1 \sim 4$ 脂肪族、 $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロ脂肪族、またはハロであり；そして

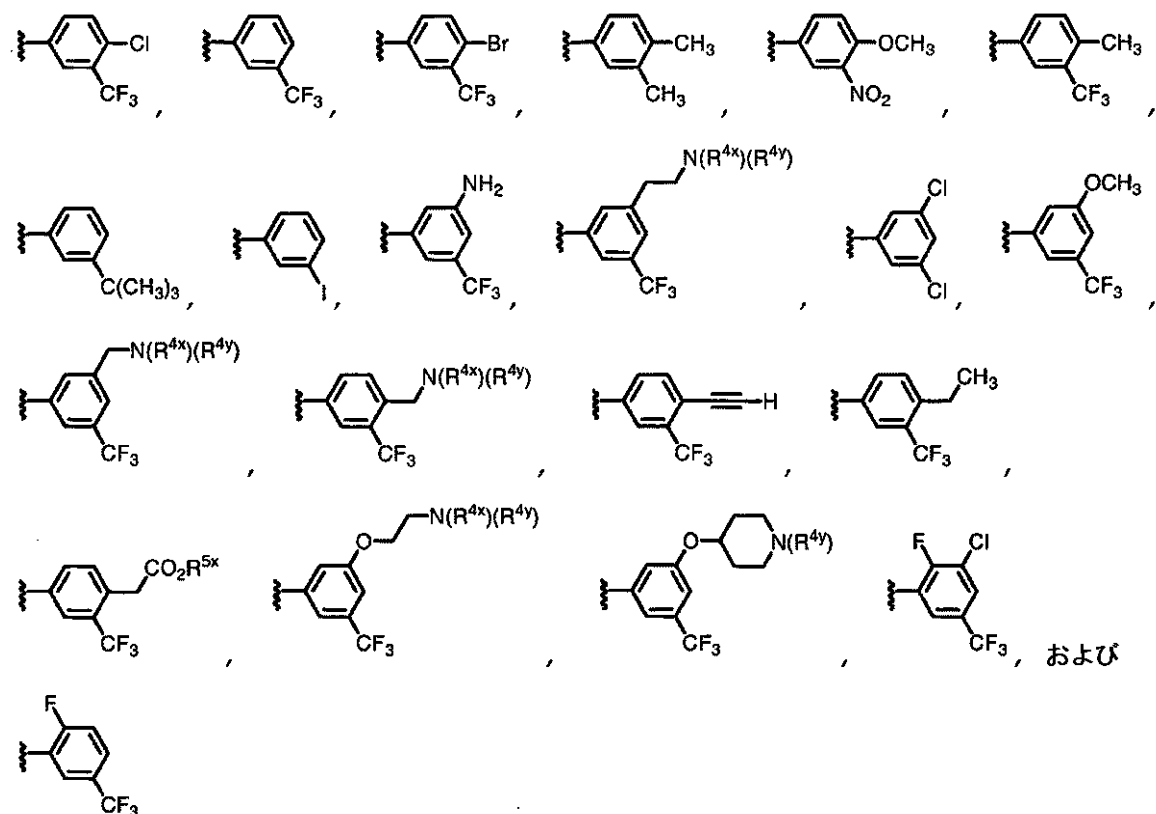
可変物 R^{4x} 、 R^{4y} 、 R^{5x} 、 R^{5y} 、および R^{6x} は、式(I)について上に記載された値を有する。

【0135】

特定の具体的な実施形態において、環Cは、

【0136】

【化11】



からなる群より選択される。

【0137】

他の特定の実施形態において、環Cは、

【0138】

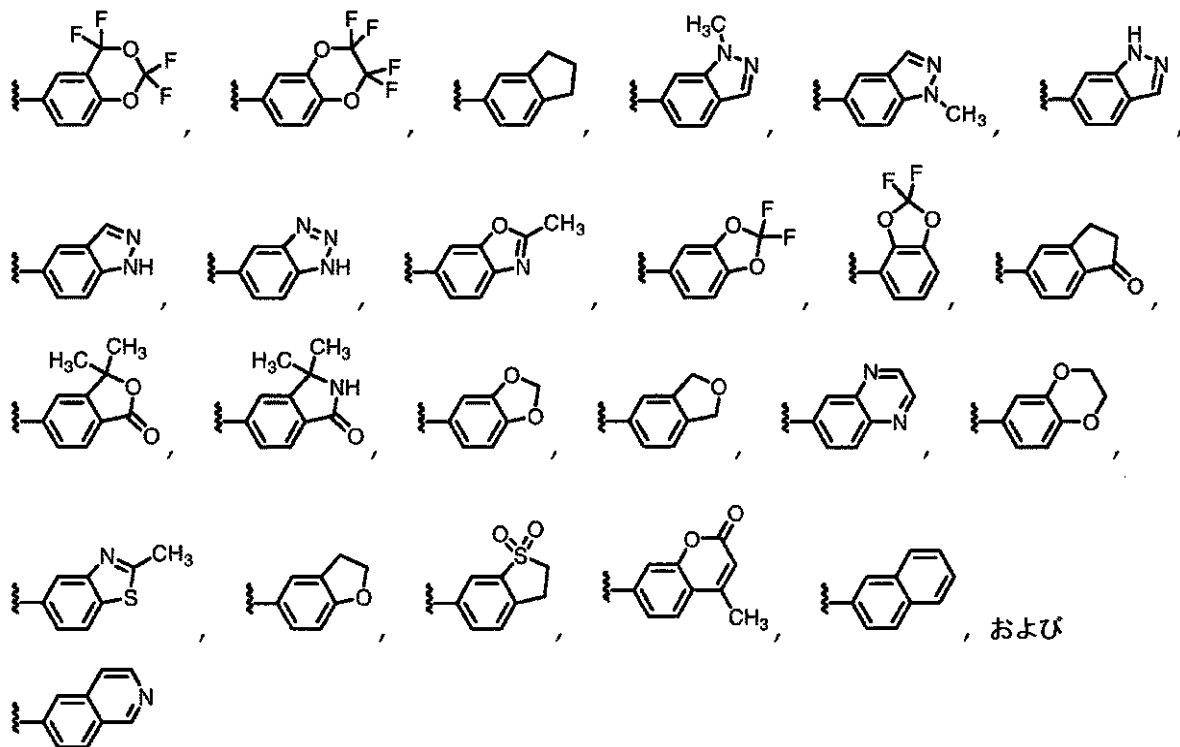
10

20

30

40

【化 1 2】



10

20

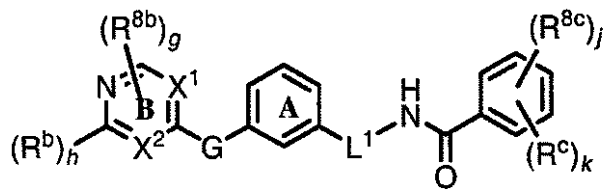
からなる群より選択される。

【0 1 3 9】

本発明はまた、式 (I V) :

【0 1 4 0】

【化 1 3】



30

により特徴付けられる式 (I) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の亜属に関し、式 (I V) において、

G は、 $-O-$ または $-NH-$ であり；

X^1 および X^2 は、各々独立して、CH または N であり、ただし、 X^1 と X^2 との両方が N ではなく；

環 B における 1 つの環窒素は、必要に応じて酸化されており；

g は、0 または 1 であり；

h は、0 または 1 であり；

j は、0 または 1 であり；

k は、0、1、または 2 であり；そして

環 A ならびに可変物 R^b 、 R^{8b} 、 R^c 、および R^{8c} は、式 (I) ~ (I I I) について上に記載された値および好ましい値を有する。

40

【0 1 4 1】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I V) の化合物に関し、式中、

X^1 および X^2 はそれぞれ CH であり；

50

環 A は置換基 $R^{a a}$ を有しておらず；

各 $R^{c c}$ は独立して、ハロ、 $-CN$ 、 $-C(R^{5 x}) = C(R^{5 x})(R^{5 y})$ 、 $-C \equiv C - R^{5 y}$ 、 $-OR^{5 y}$ 、 $-SR^{6 x}$ 、 $-CO_2 R^{5 x}$ 、 $-C(O)N(R^{4 x})(R^{4 y})$ であるか、または $-OR^{5 x}$ 、 $-N(R^{4 x})(R^{4 y})$ 、 $-SR^{6 x}$ 、 $-CO_2 R^{5 x}$ 、または $-C(O) - N(R^{4 x})(R^{4 y})$ からなる群より独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換される $C_{1 \sim 4}$ 脂肪族または $C_{1 \sim 4}$ フルオロ脂肪族であるか；または 2 個の隣接する $R^{c c}$ は、介在する環原子とともに、場合により置換された 5 員または 6 員の縮合芳香族環または縮合非芳香族環を形成し、O、N、および S からなる群より独立して選択される 0 ～ 3 個のヘテロ原子を環に有し；

$R^{4 x}$ は、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、または $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル (アリール部分が場合により置換されていてもよい)、または同じ窒素原子上の 2 個の $R^{4 x}$ が、その窒素原子とともに、場合により置換された 4 ～ 8 員のヘテロシクリル環を形成し、さらに、その窒素原子の他に、N、O、および S から独立して選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を環に有し；

$R^{4 y}$ は、水素、 $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル (アリール部分が場合により置換されていてもよい)、場合により置換された 5 員または 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環であるか、または $-OR^{5 x}$ 、 $-N(R^{4 x})_2$ 、 $-CO_2 R^{5 x}$ 、または $-C(O) - N(R^{4 x})_2$ からなる群より独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換される $C_{1 \sim 4}$ アルキルまたは $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであるか；または

$R^{4 x}$ および $R^{4 y}$ は、これらが結合している窒素原子とともに、場合により置換された 4 ～ 8 員のヘテロシクリル環を形成し、さらに、その窒素原子の他に、N、O、および S から独立して選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を環に有し；

各 $R^{5 x}$ は独立して、水素、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル (アリール部分が場合により置換されていてもよい)、または場合により置換された 5 員または 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環であり；

各 $R^{5 y}$ は独立して、水素、場合により置換された $C_{6 \sim 10}$ アリール、 $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル (アリール部分が場合により置換されていてもよい)、または $-OR^{5 x}$ 、 $-N(R^{4 x})_2$ 、 $-CO_2 R^{5 x}$ 、または $-C(O) - N(R^{4 x})_2$ からなる群より独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で場合により置換される $C_{1 \sim 4}$ アルキルまたは $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキルであり；

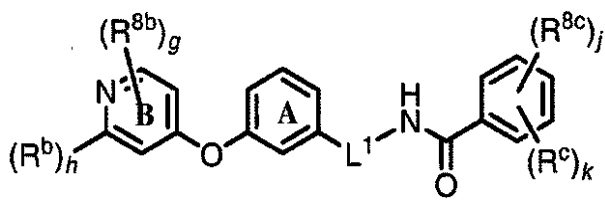
各 $R^{6 x}$ は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ フルオロアルキル、 $C_{6 \sim 10}$ アラ ($C_{1 \sim 4}$) アルキル (アリール部分が場合により置換されていてもよい)、または場合により置換された 5 員または 6 員のアリール環、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環である。

【0142】

本発明はまた、式 (V)：

【0143】

【化14】



(V)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関し、式 (V) において、

g は、0 または 1 であり；

j は、0 または 1 であり；

k は、0、1、または 2 であり；そして

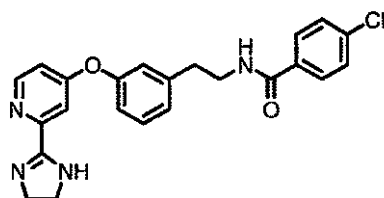
【 0 1 4 4 】

【 0 1 4 5 】

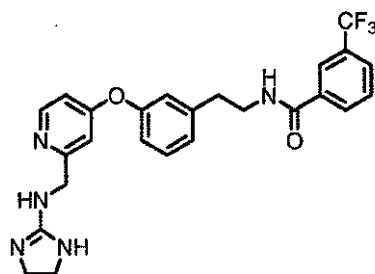
【 0 1 4 6 】

【化 1 5】

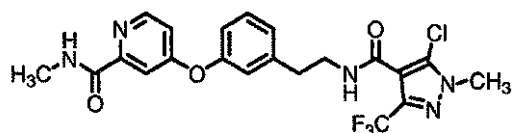
10



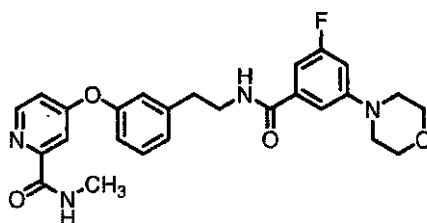
I-1



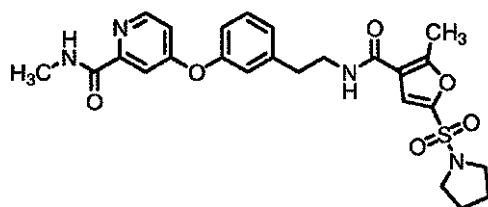
I-2



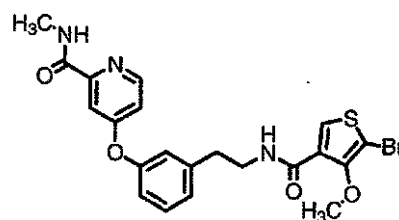
I-3



I-4



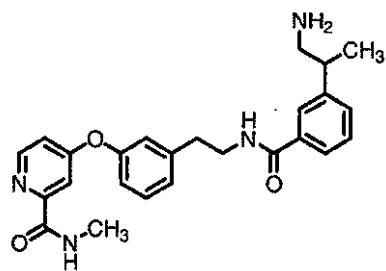
I-5



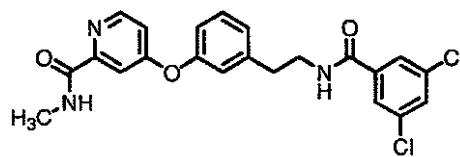
I-6

【 0 1 4 7 】

【化 16】

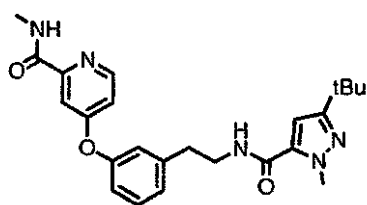


I-7

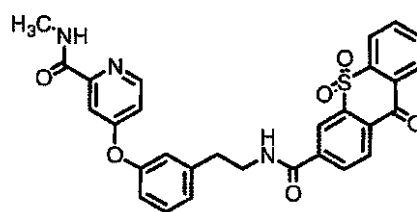


I-8

10

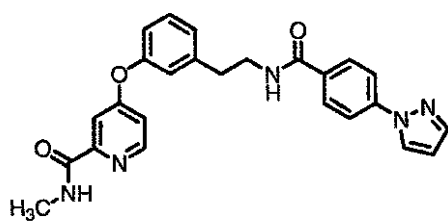


I-9

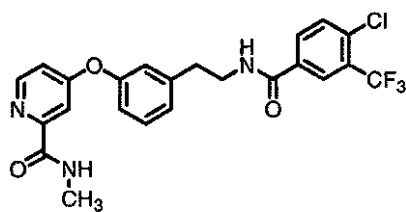


I-10

20

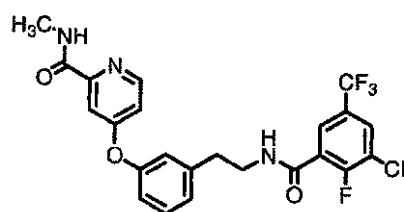


I-11

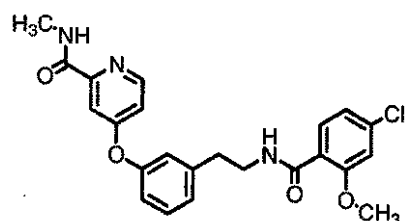


I-12

30



I-13

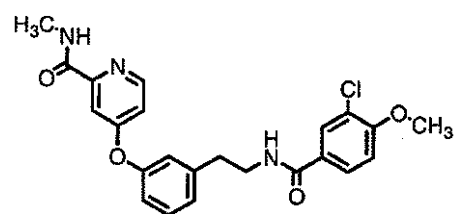


I-14

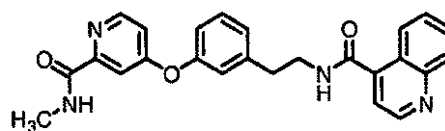
40

【 0 1 4 8 】

【化 1 7】

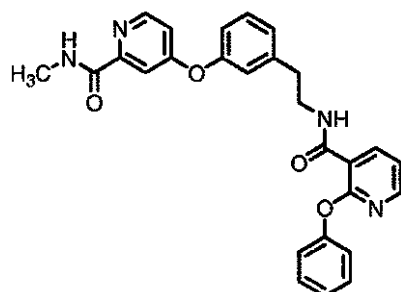


I-15

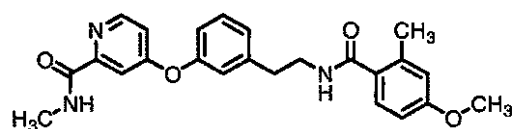


I-16

10

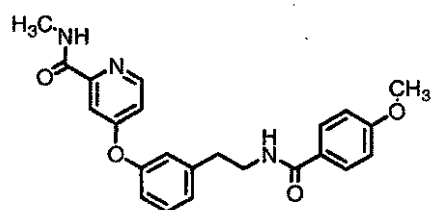


I-17

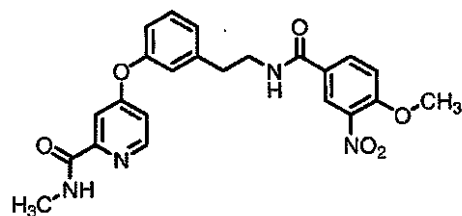


I-18

20

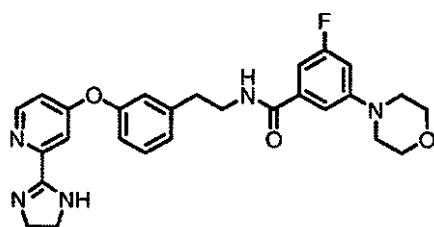


I-19

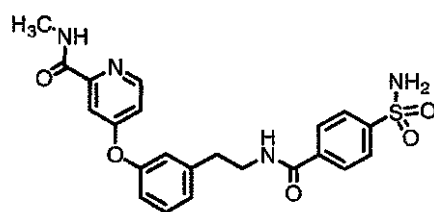


I-20

30



I-21

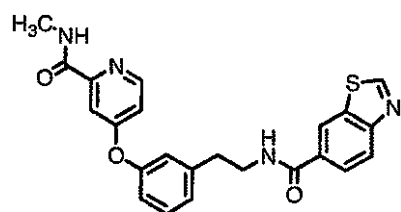


I-22

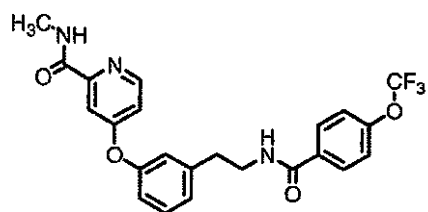
40

【 0 1 4 9 】

【化 18】

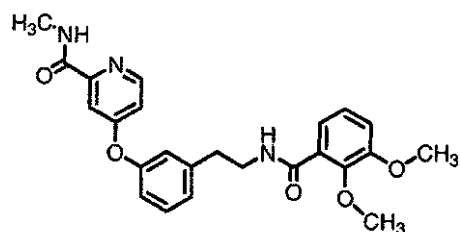


I-23

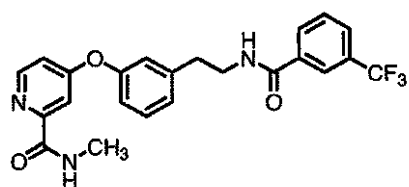


I-24

10

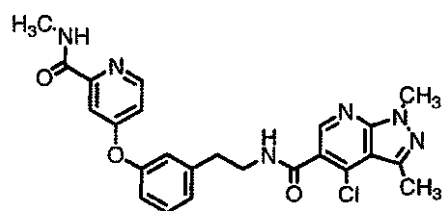


I-25

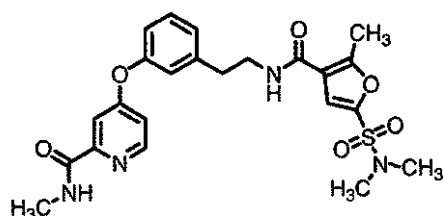


I-26

20

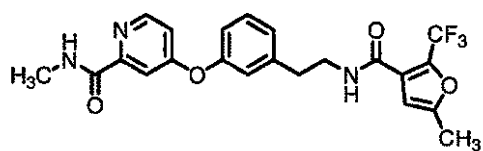


I-27

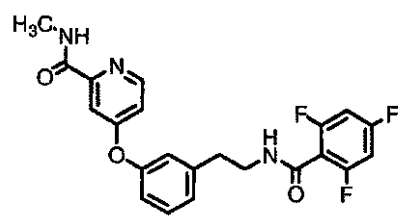


I-28

30



I-29



I-30

40

【 0 1 5 0 】

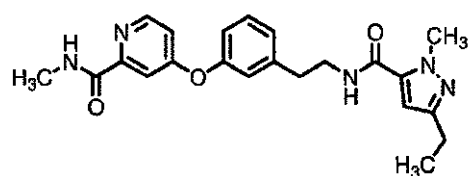
10



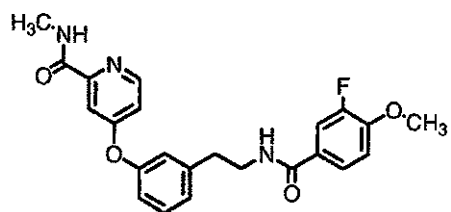
40

【 0 1 5 1 】

【化 20】

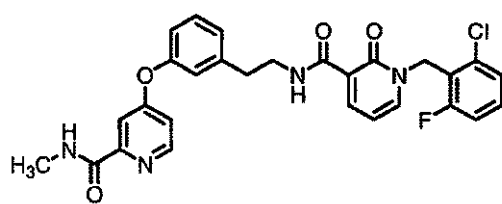


I-39

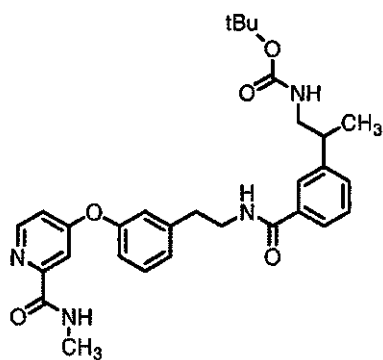


I-40

10

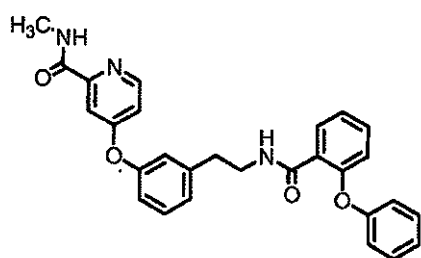


I-41

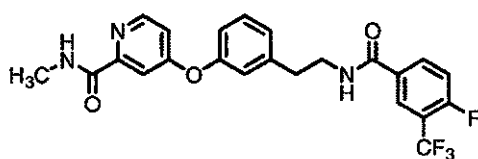


I-42

20



I-43

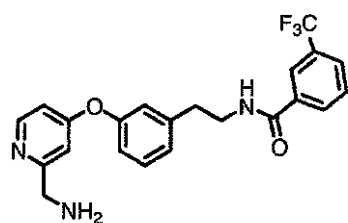


I-44

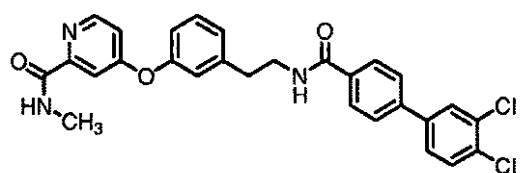
30

【0152】

【化 2 1】

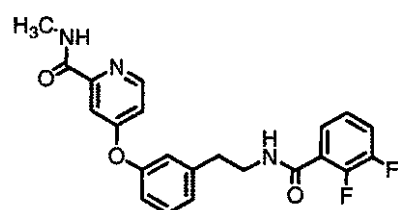


I-45

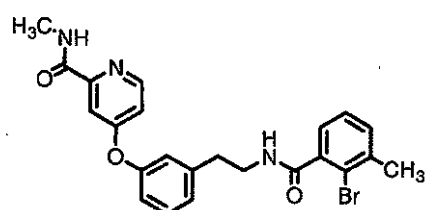


I-46

10

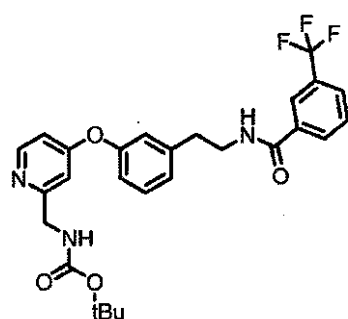


I-47

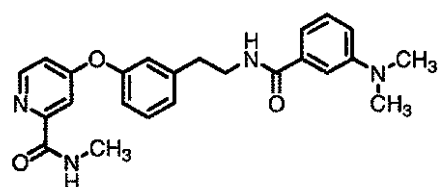


I-49

20

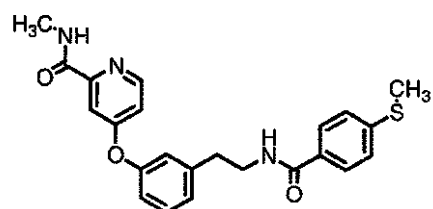


I-50

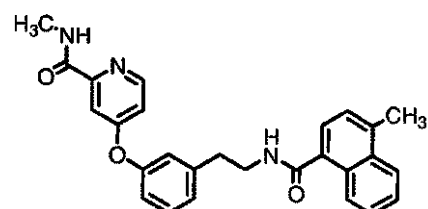


I-51

30



I-52

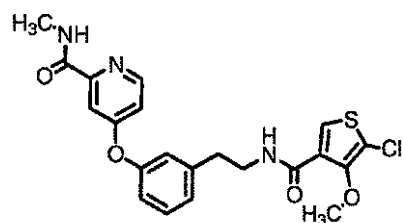


I-53

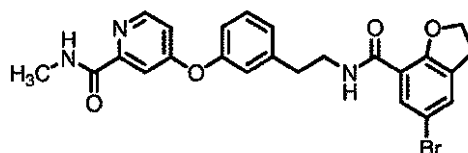
40

【 0 1 5 3】

【化 2 2】

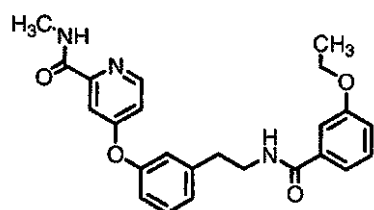


I-54

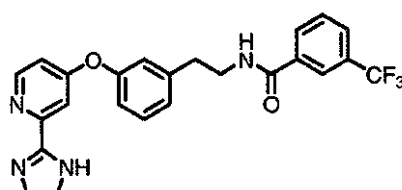


I-55

10

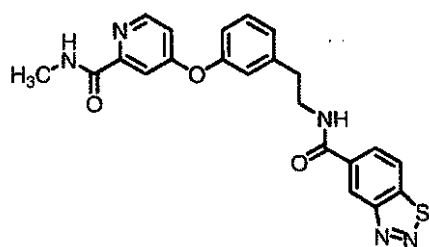


I-56

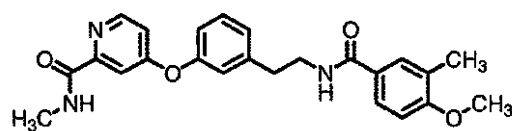


I-57

20

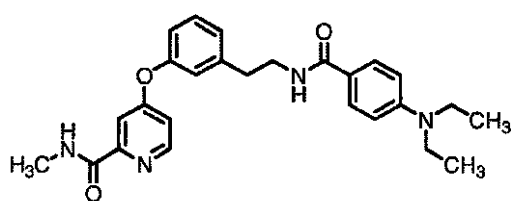


I-58

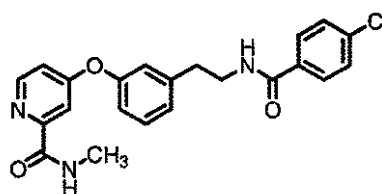


I-59

30



I-60

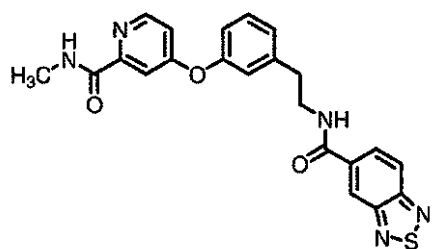


I-61

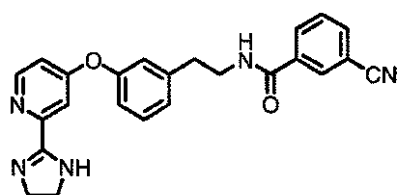
40

【 0 1 5 4】

【化 2 3】

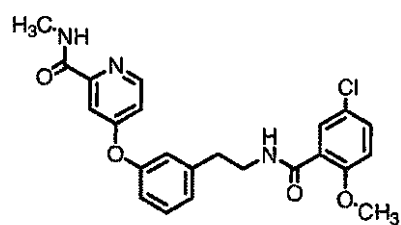


I-62

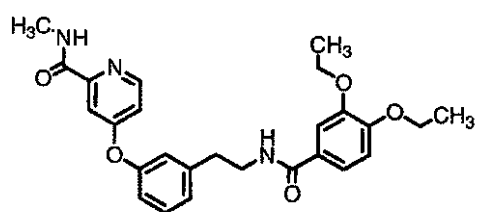


I-63

10

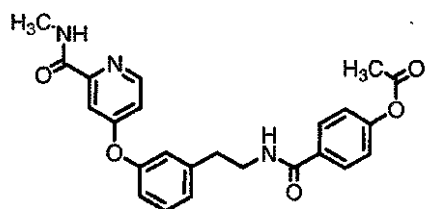


I-64

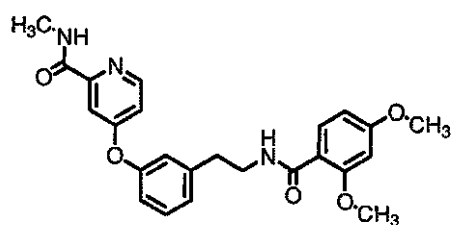


I-65

20

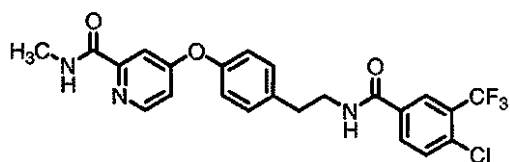


I-66

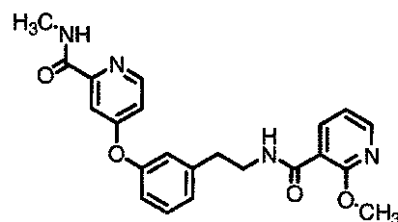


I-67

30



I-68

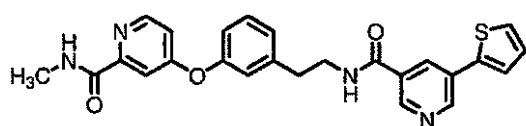


I-69

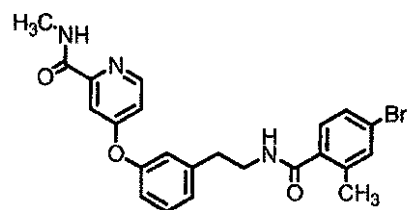
40

【 0 1 5 5】

【化 2 4】

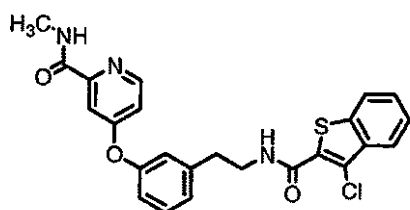


I-70

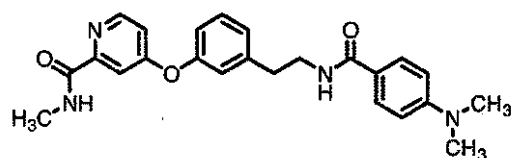


I-71

10

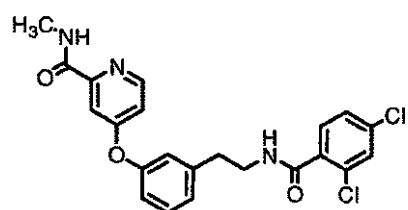


I-72

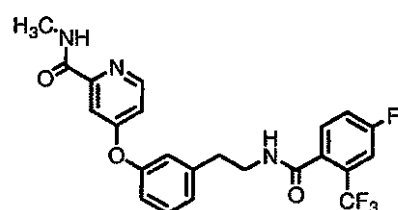


I-73

20

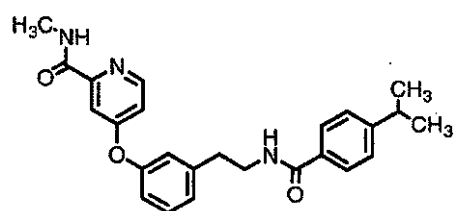


I-74

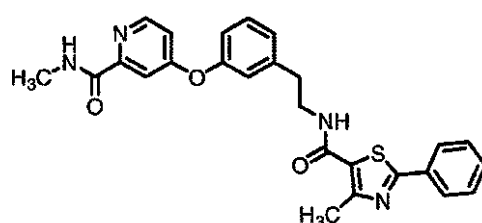


I-75

30



I-76

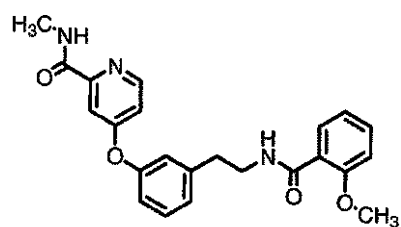


I-77

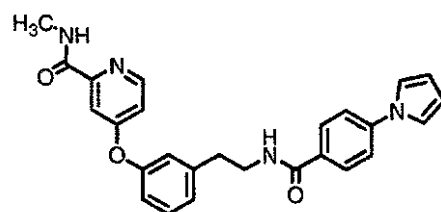
40

【 0 1 5 6】

【化 2 5】

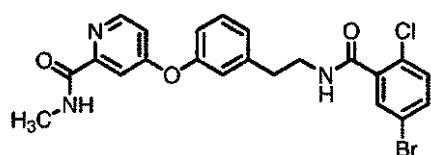


I-78

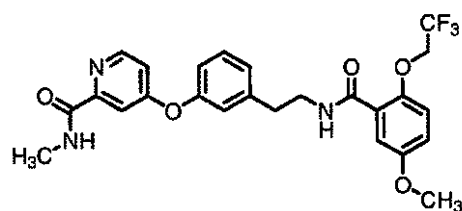


I-79

10

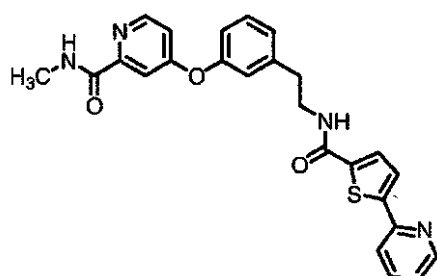


I-81

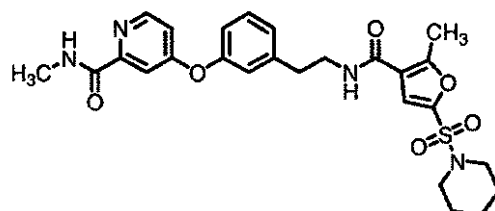


I-82

20

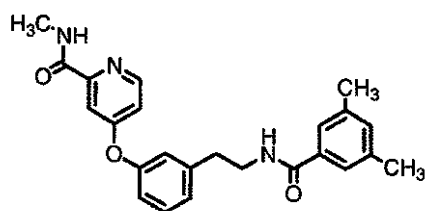


I-83

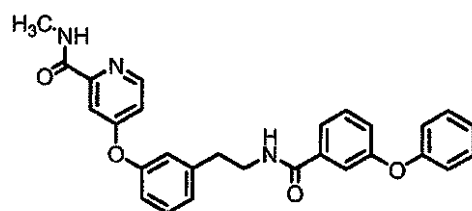


I-84

30



I-85

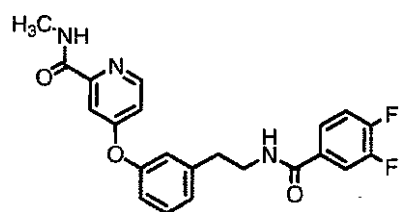


I-86

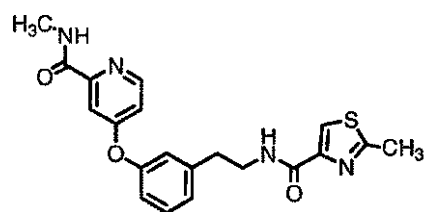
40

【 0 1 5 7 】

【化 2 6】

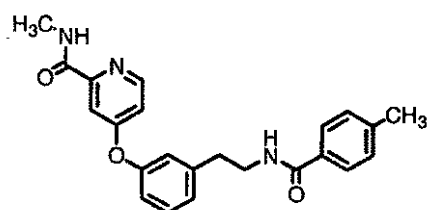


I-87

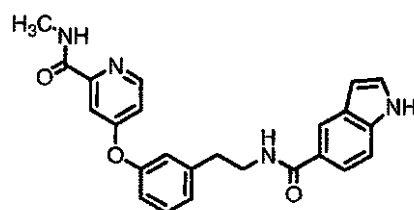


I-88

10

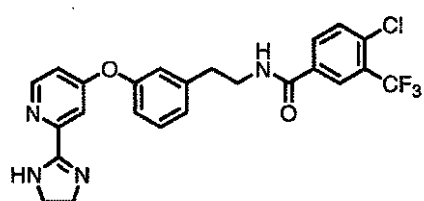


I-89

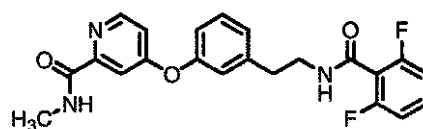


I-91

20

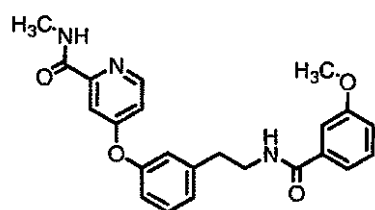


I-92

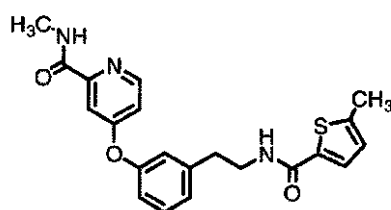


I-93

30



I-94

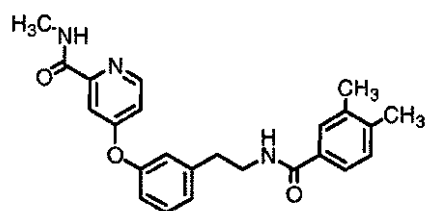


I-95

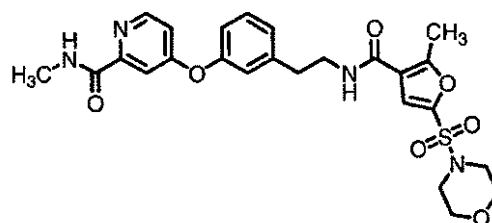
40

【 0 1 5 8 】

【化 27】

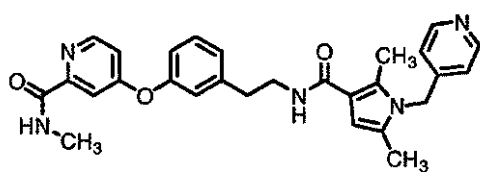


I-96

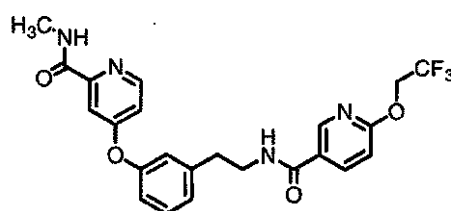


I-98

10

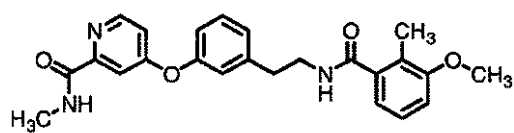


I-99

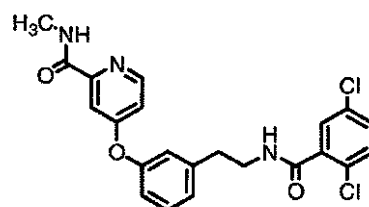


I-100

20

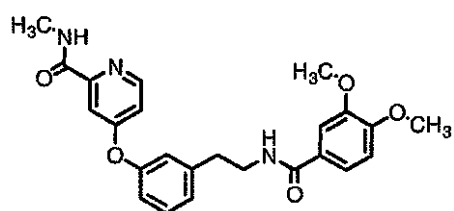


I-101

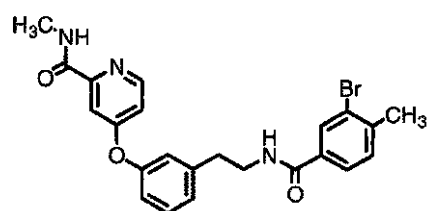


I-102

30



I-103

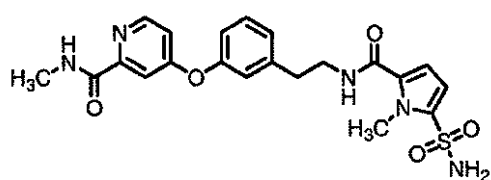


I-104

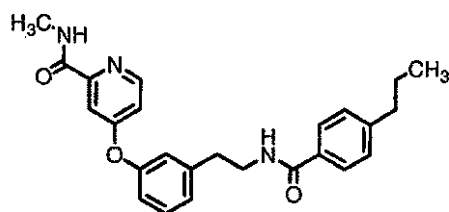
40

【 0 1 5 9 】

【化 2 8】

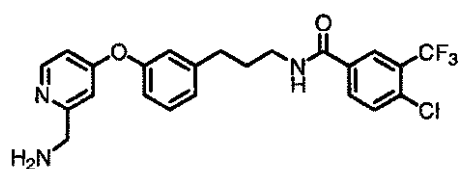


I-105

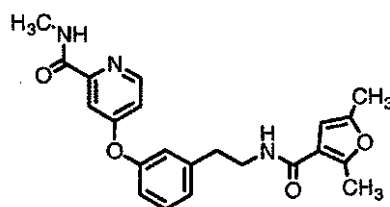


I-106

10

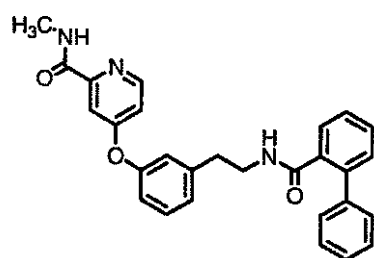


I-107

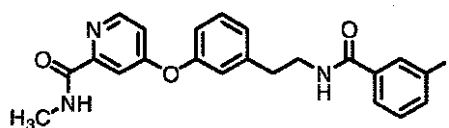


I-108

20

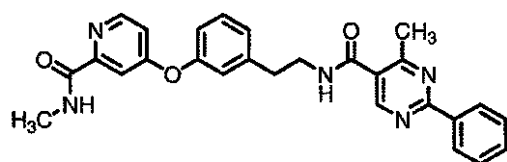


I-109

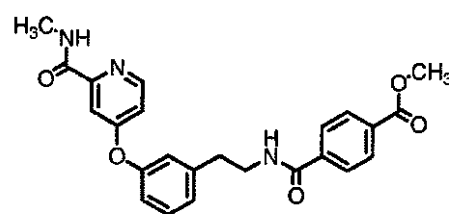


I-110

30



I-111

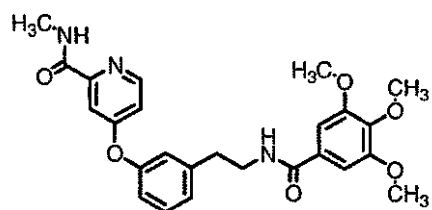


I-112

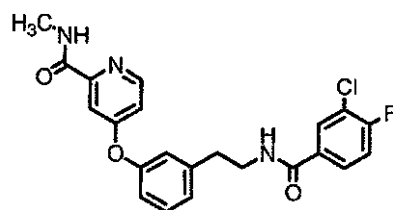
40

【 0 1 6 0 】

【化 2 9】

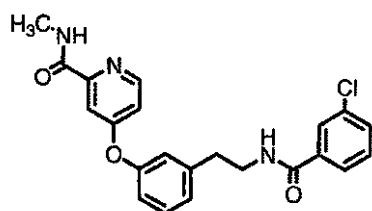


I-114

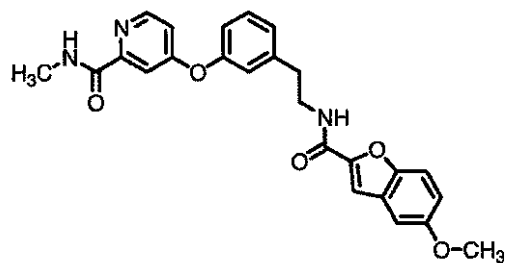


I-115

10

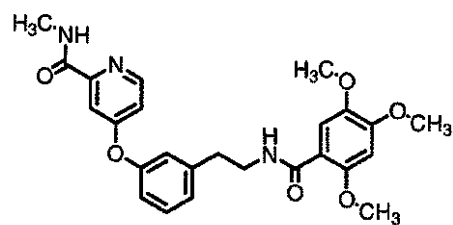


I-116

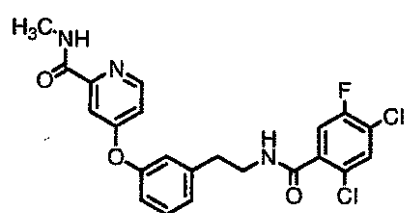


I-117

20

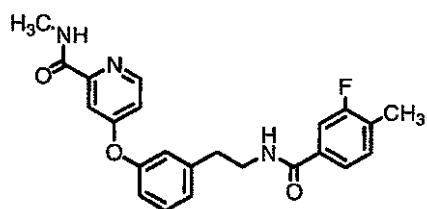


I-118

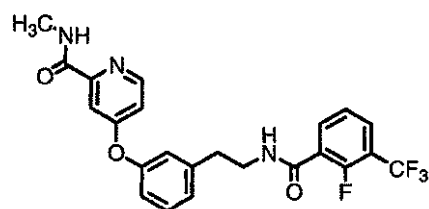


I-119

30



I-120

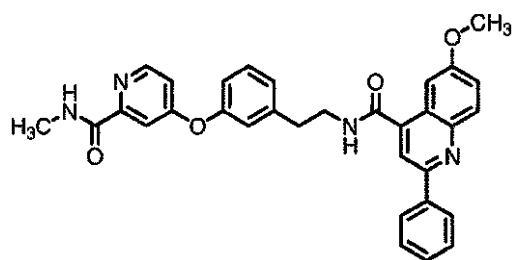


I-121

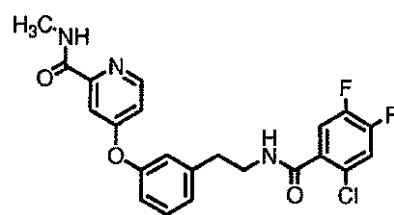
40

【 0 1 6 1】

【化 3 0】

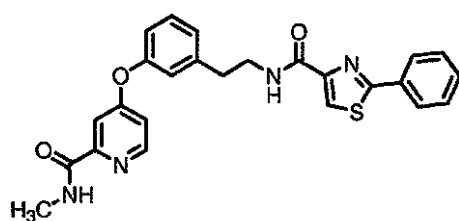


I-122

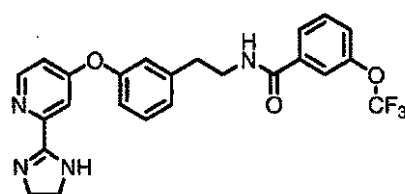


I-124

10

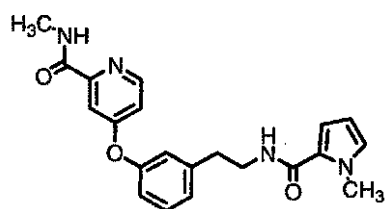


I-125

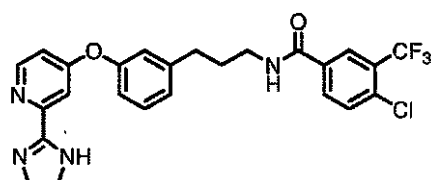


I-126

20

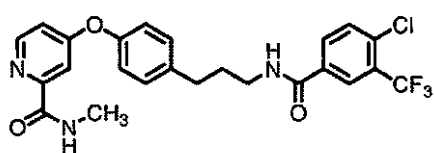


I-127

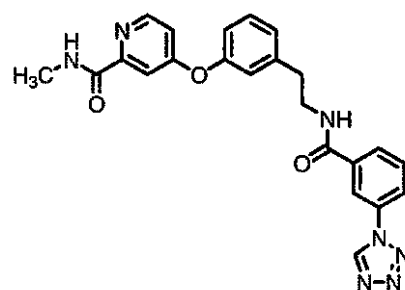


I-128

30



I-129

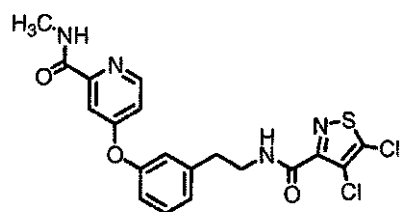


I-130

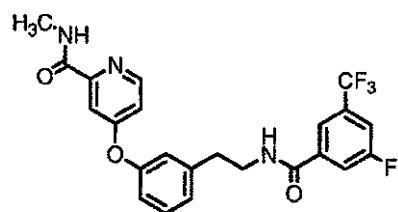
40

【 0 1 6 2】

【化 3 1】

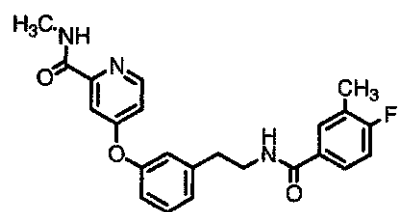


I-131

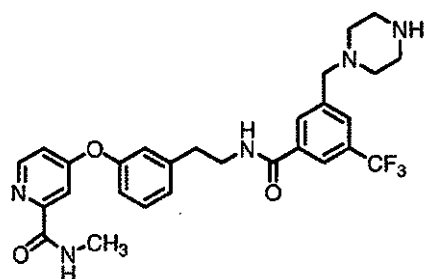


I-132

10

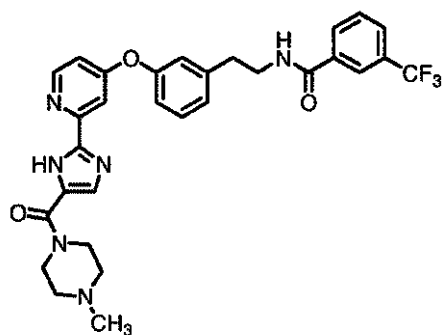


I-133

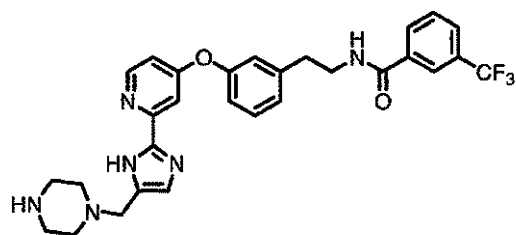


I-134

20



I-135

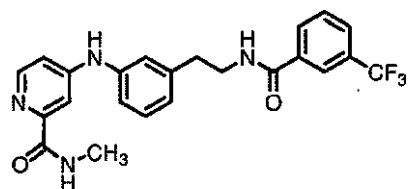
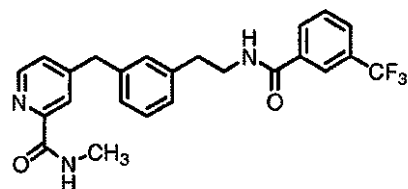


I-136

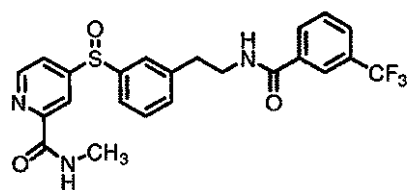
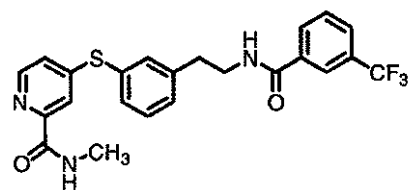
30

【 0 1 6 3 】

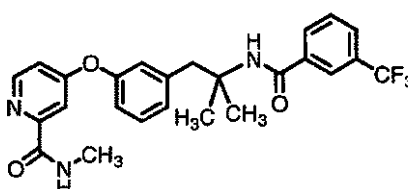
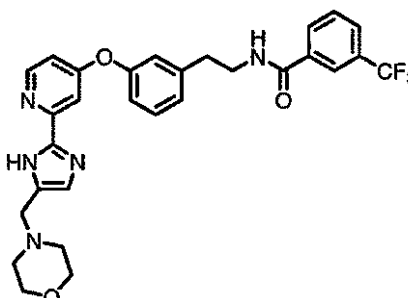
【化 3 2】

**I-137****I-138**

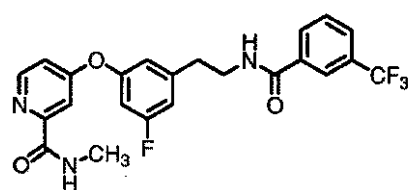
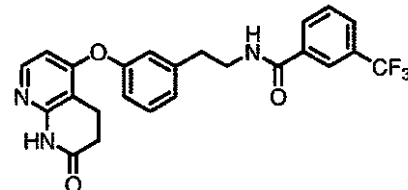
10

**I-139****I-140**

20

**I-141****I-142**

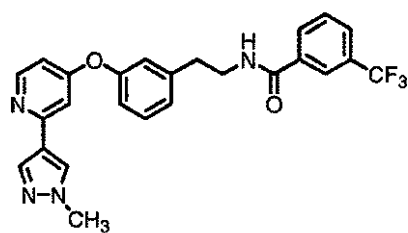
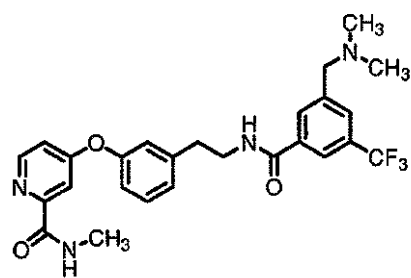
30

**I-143****I-144**

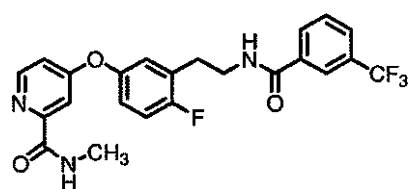
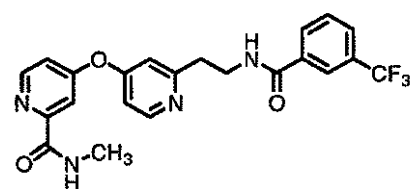
40

【 0 1 6 4】

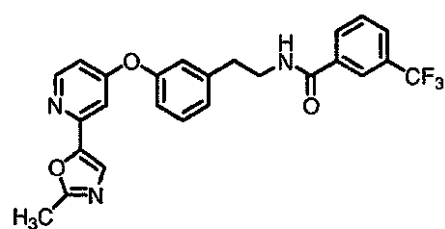
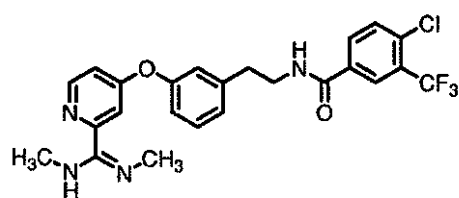
【化 3 3】

**I-145****I-146**

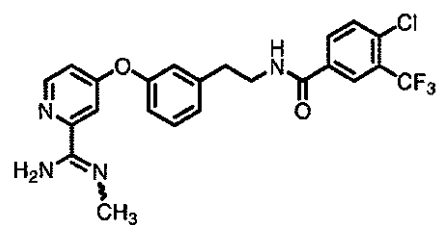
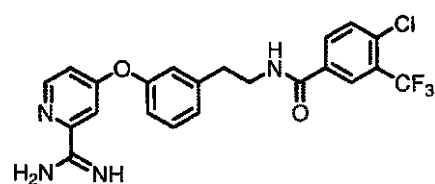
10

**I-147****I-148**

20

**I-149****I-150**

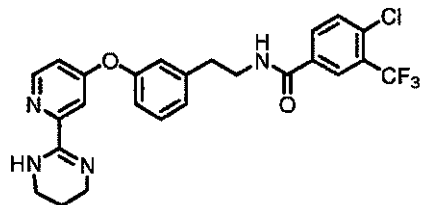
30

**I-151****I-152**

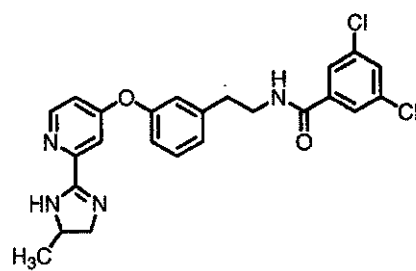
40

【 0 1 6 5】

【化 3 4】

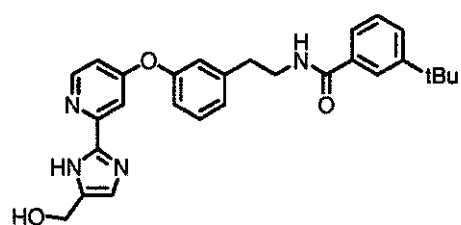


I-153

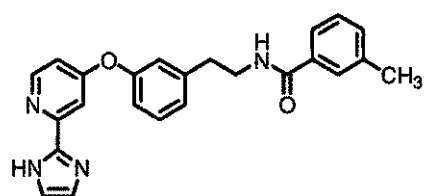


I-154

10

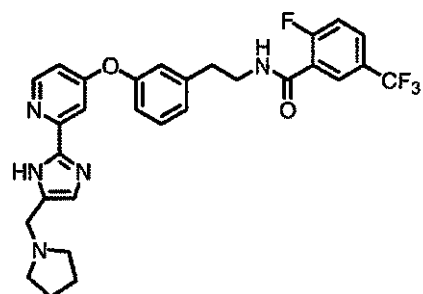


I-155

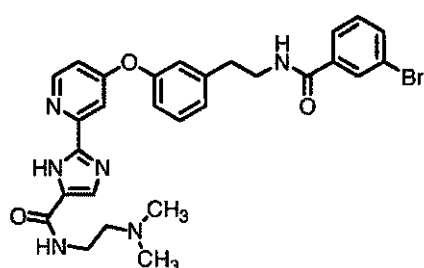


I-156

20



I-157

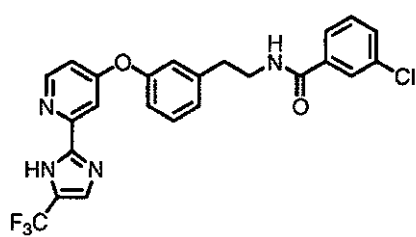


I-158

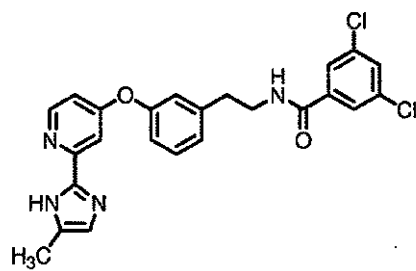
30

【 0 1 6 6 】

【化 3 5】

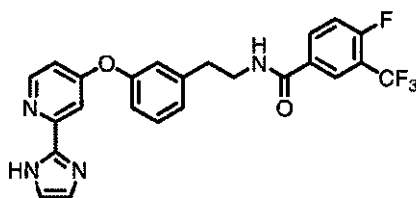


I-159

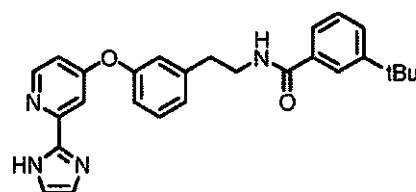


I-160

10

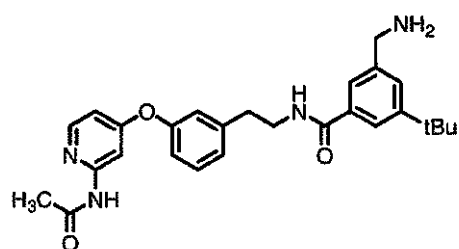


I-161

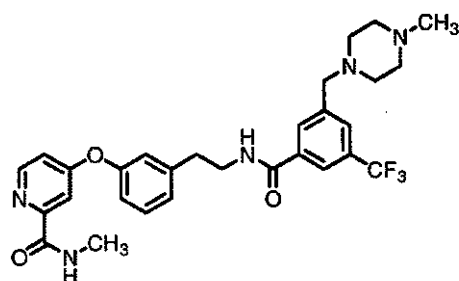


I-162

20



I-163

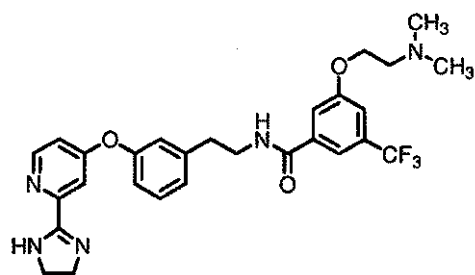


I-164

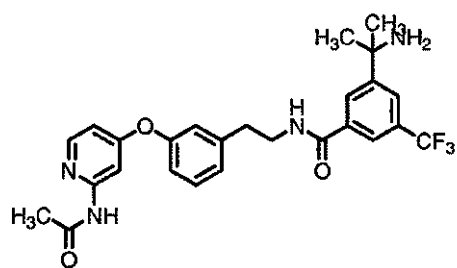
30

【 0 1 6 7 】

【化 3 6】

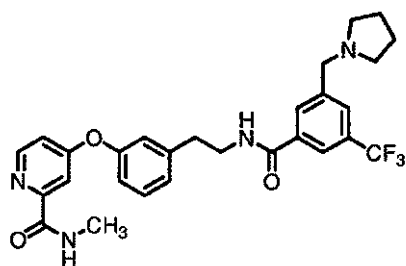


I-165

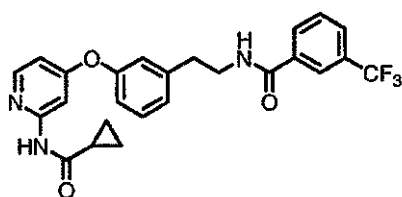


I-166

10

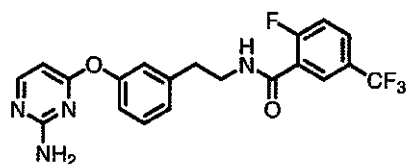


I-167

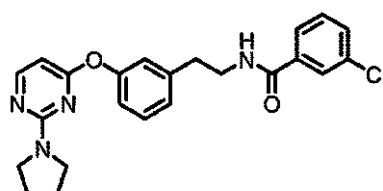


I-168

20

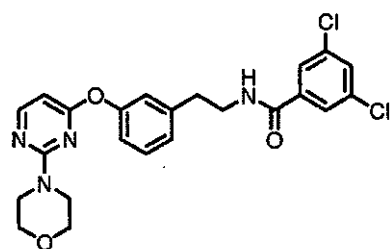


I-169

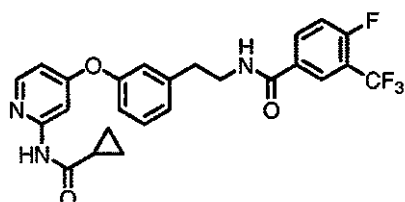


I-170

30



I-171

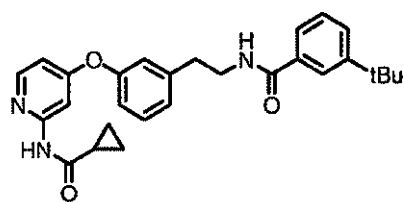


I-172

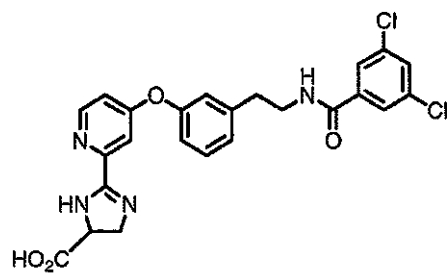
40

【 0 1 6 8 】

【化 3 7】

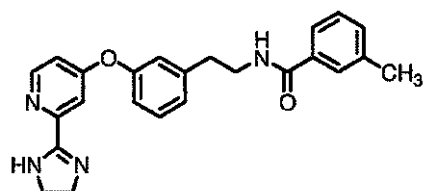


I-173

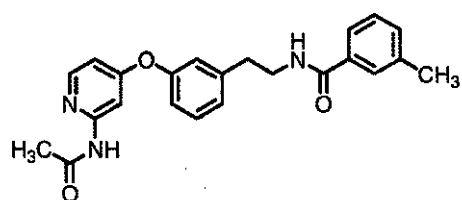


I-174

10

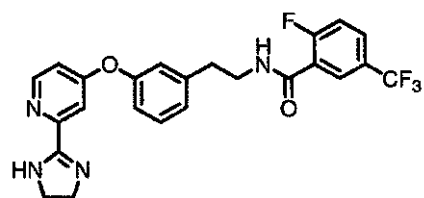


I-175

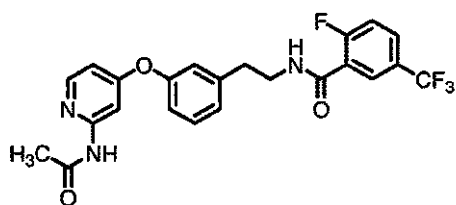


I-176

20

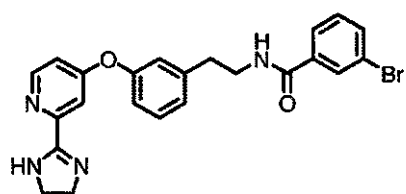


I-177

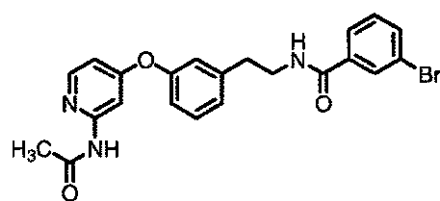


I-178

30



I-179

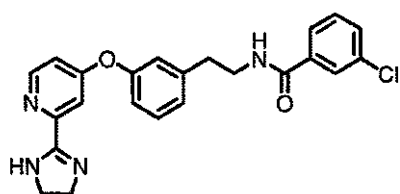
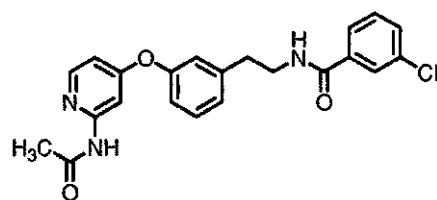


I-180

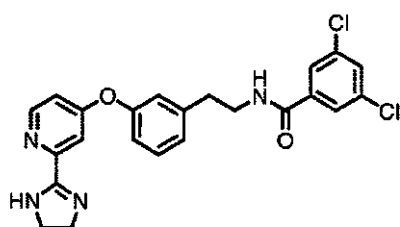
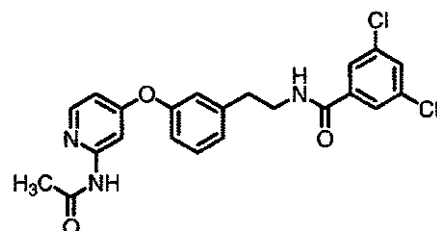
40

【 0 1 6 9 】

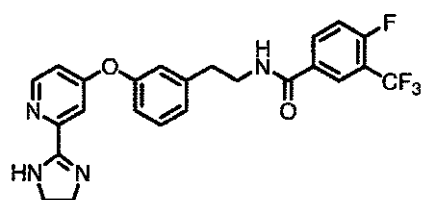
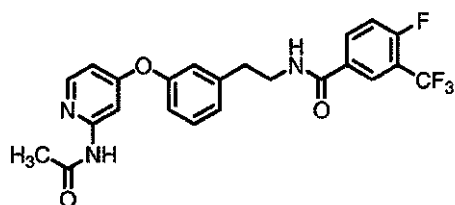
【化 3 8】

**I-181****I-182**

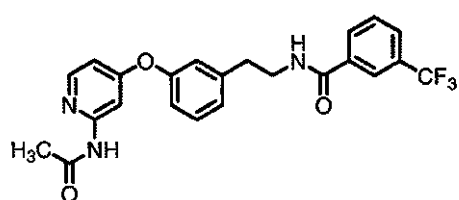
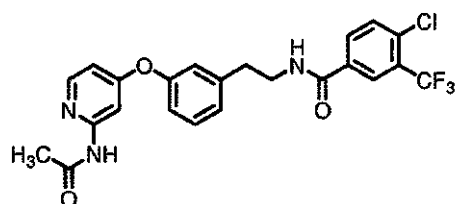
10

**I-183****I-184**

20

**I-185****I-186**

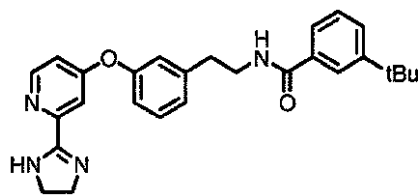
30

**I-187****I-188**

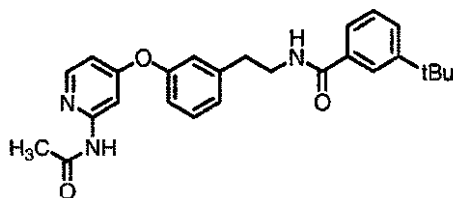
40

【 0 1 7 0 】

【化 3 9】

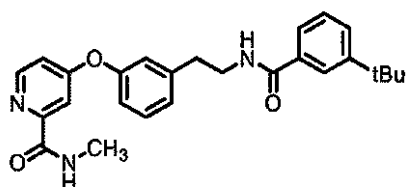


I-189

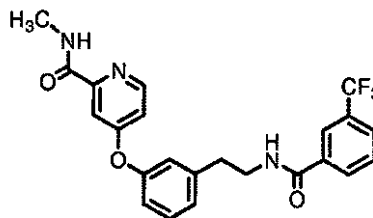


I-190

10

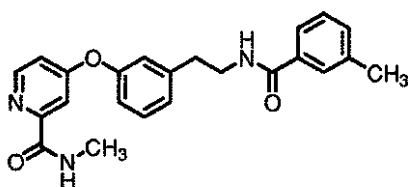


I-191

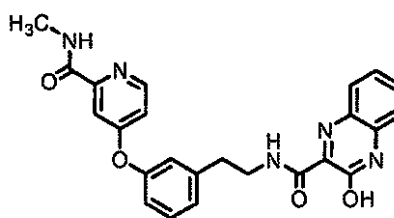


I-192

20



I-193



I-194

上記表 1 の化合物はまた、以下の化学名により識別され得る：

30

化学名

I-1 4-クロロ-N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]ベンズアミド

I-2 N-{2-[3-(2-[4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ)メチル]ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル]エチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-3 4-{3-[2-(5-クロロ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]カルボニル}アミノ]エチル]フェノキシ}-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-4 4-(3-{2-[(3-フルオロ-5-ホルホルン-4-イルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

40

I-5 N-メチル-4-[3-(2-{[2-メチル-5-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-3-フロイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-6 4-[3-(2-{[(5-プロモ-4-メトキシ-3-チエニル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-7 4-[3-(2-{[3-(2-アミノ-1-メチルエチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-8 4-(3-{2-[(3,5-ジクロロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

50

I-9 4-[3-(2-{[(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-10 4-[3-(2-{[(10,10-ジオキシド-9-オキソ-9H-チオキサテン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-11 N-メチル-4-[3-(2-{[4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-12 4-[3-(2-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-13 4-[3-(2-{[3-クロロ-2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-14 4-(3-{2-[(4-クロロ-2-メトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-15 4-(3-{2-[(3-クロロ-4-メトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-16 N-{2-[3-({2-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル}オキシ)フェニル]エチル}キノリン-4-カルボキサミド

I-17 N-メチル-4-[3-(2-{[(2-フェノキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-18 4-(3-{2-[(4-メトキシ-2-メチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-19 4-(3-{2-[(4-メトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-20 4-(3-{2-[(4-メトキシ-3-ニトロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-21 N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]-3-フルオロ-5-モルホリン-4-イルベンズアミド

I-22 4-[3-(2-{[4-(アミノスルホニル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-23 N-{2-[3-({2-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル}オキシ)フェニル]エチル}-1,3-ベンゾチアゾール-6-カルボキサミド

I-24 N-メチル-4-[3-(2-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-25 4-(3-{2-[(2,3-ジメトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-26 N-メチル-4-[3-(2-{[3-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-27 4-クロロ-1,3-ジメチル-N-{2-[3-({2-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル}オキシ)フェニル]エチル}-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

I-28 4-{3-[2-({5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2-メチル-3-フロイル}アミノ)エチル]フェノキシ}-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-29 N-メチル-4-[3-(2-{[5-メチル-2-(トリフルオロメチル)-3-フロイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-30 N-メチル-4-(3-{2-[(2,4,6-トリフルオロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

- I-31 4- {3- [2- ({2- [(2-シアノフェニル) スルファニル] ベンゾイル} アミノ) エチル] フェノキシ} -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-32 4- (3- {2- [(3-プロモベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-33 N-メチル-4- [3- (2- { [(4-メチル-2-ピリジン-2-イル-1, 3-チアゾール-5-イル) カルボニル] アミノ} エチル) フェノキシ] ピリジン-2-カルボキサミド
- I-34 4- (3- {2- [(4-シアノベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-35 4- (3- {2- [(4-クロロ-2-フルオロベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド 10
- I-36 1-エチル-7-メチル-N- {2- [3- ({2- [(メチルアミノ) カルボニル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキサミド
- I-37 4- (3- {2- [(2-クロロ-4, 5-ジメトキシベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-38 N- {2- [3- ({2- [(メチルアミノ) カルボニル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -1- (フェニルスルホニル) -1H-インドール-3-カルボキサミド
- I-39 4- [3- (2- { [(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) カルボニル] アミノ} エチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド 20
- I-40 4- (3- {2- [(3-フルオロ-4-メトキシベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-41 4- {3- [2- ({ [1- (2-クロロ-6-フルオロベンジル) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル] カルボニル} アミノ) エチル] フェノキシ} -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-42 (2- {3- [({2- [3- ({2- [(メチルアミノ) カルボニル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] フェニル} プロピル) カルバミン酸 tert-ブチル 30
- I-43 N-メチル-4- (3- {2- [(2-フェノキシベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) ピリジン-2-カルボキサミド
- I-44 4- [3- (2- { [4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-45 N- [2- (3- { [2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド
- I-46 4- [3- (2- { [(3', 4'-ジクロロビフェニル-4-イル) カルボニル] アミノ} エチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-47 4- (3- {2- [(2, 3-ジフルオロベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド 40
- I-49 4- (3- {2- [(2-プロモ-3-メチルベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-50 ({4- [3- (2- { [3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) フェノキシ] ピリジン-2-イル} メチル) カルバミン酸 tert-ブチル
- I-51 4- [3- (2- { [3- (ジメチルアミノ) ベンゾイル] アミノ} エチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
- I-52 N-メチル-4- [3- (2- { [4- (メチルスルファニル) ベンゾイル] アミノ} エチル) フェノキシ] ピリジン-2-カルボキサミド
- I-53 N-メチル-4- (3- {2- [(4-メチル-1-ナフトイル) アミノ] エチル} フェノキシ) ピリジン-2-カルボキサミド 50

I-54 4-[3-(2-{[(5-クロロ-4-メトキシ-3-チエニル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-55 4-[3-(2-{[(5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-56 4-(3-{2-[(3-エトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-57 N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-58 N-{2-[3-(2-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル]オキシ)フェニル]エチル}-1,2,3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキサミド

I-59 4-(3-{2-[(4-メトキシ-3-メチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-60 4-[3-(2-{[4-(ジエチルアミノ)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-61 4-(3-{2-[(4-クロロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-62 N-{2-[3-(2-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル]オキシ)フェニル]エチル}-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-カルボキサミド

I-63 3-シアノ-N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]ベンズアミド

I-64 4-(3-{2-[(5-クロロ-2-メトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-65 4-(3-{2-[(3,4-ジエトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-66 酢酸 4-[(2-[(3-(2-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル]オキシ)フェニル]エチル)アミノ)カルボニル]フェニル

I-67 4-(3-{2-[(2,4-ジメトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-68 4-[4-(2-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-69 4-[3-(2-{[(2-メトキシピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-70 N-メチル-4-{3-[2-(5-(2-チエニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル]フェノキシ}ピリジン-2-カルボキサミド

I-71 4-(3-{2-[(4-ブロモ-2-メチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-72 4-[3-(2-{[(3-クロロ-1-ベンゾチエン-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-73 4-[3-(2-{[4-(ジメチルアミノ)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-74 4-(3-{2-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-75 4-[3-(2-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-76 4-(3-{2-[(4-イソプロピルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

I-77 N-メチル-4-[3-(2-{[(4-メチル-2-フェニル-1, 3-チアゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-78 4-(3-{2-[(2-メトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-79 N-メチル-4-[3-(2-{[4-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-81 4-(3-{2-[(5-プロモ-2-クロロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-82 4-[3-(2-{[5-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-83 N-メチル-4-[3-(2-{[(5-ピリジン-2-イル-2-チエニル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-84 N-メチル-4-[3-(2-{[2-メチル-5-(ピペリジン-1-イル)スルホニル]-3-フロイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-85 4-(3-{2-[(3, 5-ジメチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-86 N-メチル-4-(3-{2-[(3-フェノキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキサミド

I-87 4-(3-{2-[(3, 4-ジフルオロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-88 N-メチル-4-[3-(2-{[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-89 N-メチル-4-(3-{2-[(4-メチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキサミド

I-91 N-{2-[3-(2-{(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル}オキシ)フェニル]エチル}-1H-インドール-5-カルボキサミド

I-92 4-クロロ-N-[2-(3-{[2-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-93 4-(3-{2-[(2, 6-ジフルオロベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-94 4-(3-{2-[(3-メトキシベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-95 N-メチル-4-[3-(2-{[(5-メチル-2-チエニル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-96 4-(3-{2-[(3, 4-ジメチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-98 N-メチル-4-[3-(2-{[2-メチル-5-(モルホリン-4-イル)スルホニル]-3-フロイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-99 4-{3-[2-(2-{[2, 5-ジメチル-1-(ピリジン-4-イルメチル)-1H-ピロール-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]フェノキシ}-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-100 N-メチル-4-{3-[2-(2-{[6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-3-イル]カルボニル}アミノ)エチル]フェノキシ}ピリジン-2-カルボキサミド

I-101 4-(3-{2-[(3-メトキシ-2-メチルベンゾイル)アミノ]エチル

10

20

30

40

50

ル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-102 4-(3-{2-[(2, 5-ジクロロベンゾイル) アミノ] エチル} フェ
 ノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-103 4-(3-{2-[(3, 4-ジメトキシベンゾイル) アミノ] エチル} フ
 ェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-104 4-(3-{2-[(3-プロモ-4-メチルベンゾイル) アミノ] エチル
 } フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-105 4-{3-[2-({ [5-(アミノスルホニル) -1-メチル-1H-ピ
 ロール-2-イル] カルボニル} アミノ) エチル] フェノキシ} -N-メチルピリジン-
 2-カルボキサミド 10
 I-106 N-メチル-4-(3-{2-[(4-プロピルベンゾイル) アミノ] エチ
 ル} フェノキシ) ピリジン-2-カルボキサミド
 I-107 N-[3-(3-{ [2-(アミノメチル) ピリジン-4-イル] オキシ}
 フェニル) プロピル] -4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-108 4-(3-{2-[(2, 5-ジメチル-3-フロイル) アミノ] エチル}
 フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-109 4-(3-{2-[(ビフェニル-2-イルカルボニル) アミノ] エチル}
 フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-110 4-(3-{2-[(3-ヨードベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ
) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド 20
 I-111 4-メチル-N-{2-[3-({2-[(メチルアミノ) カルボニル] ピ
 リジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -2-フェニルピリミジン-5-カルボ
 キキサミド
 I-112 4-[({2-[3-({2-[(メチルアミノ) カルボニル] ピリジン-
 4-イル} オキシ) フェニル] エチル} アミノ) カルボニル] 安息香酸メチル
 I-114 N-メチル-4-(3-{2-[(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)
 アミノ] エチル} フェノキシ) ピリジン-2-カルボキサミド
 I-115 4-(3-{2-[(3-クロロ-4-フルオロベンゾイル) アミノ] エチ
 ル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-116 4-(3-{2-[(3-クロロベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ
) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド 30
 I-117 4-[3-(2-{ [(5-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-イル) カル
 ボニル] アミノ} エチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-118 N-メチル-4-(3-{2-[(2, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)
 アミノ] エチル} フェノキシ) ピリジン-2-カルボキサミド
 I-119 4-(3-{2-[(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンゾイル) アミノ
] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-120 4-(3-{2-[(3-フルオロ-4-メチルベンゾイル) アミノ] エチ
 ル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-121 4-[3-(2-{ [2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル) ベンゾイ
 ル] アミノ} エチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド 40
 I-122 6-メトキシ-N-{2-[3-({2-[(メチルアミノ) カルボニル]
 ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -2-フェニルキノリン-4-カルボ
 キキサミド
 I-124 4-(3-{2-[(2-クロロ-4, 5-ジフルオロベンゾイル) アミノ
] エチル} フェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-125 N-メチル-4-[3-(2-{ [(2-フェニル-1, 3-チアゾール-
 4-イル) カルボニル] アミノ} エチル) フェノキシ] ピリジン-2-カルボキサミド
 I-126 N-[2-(3-{ [2-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-
 イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3-(トリフルオロメトキシ 50

) ベンズアミド

I-127 N-メチル-4-[3-(2-{[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-128 4-クロロ-N-[3-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)プロピル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-129 4-[4-(3-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}プロピル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-130 N-メチル-4-[3-(2-{[3-(1H-テトラゾール-1-イル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-131 4-[3-(2-{[(4,5-ジクロロイソチアゾール-3-イル)カルボニル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-132 4-[3-(2-{[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-133 4-(3-{2-[(4-フルオロ-3-メチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-134 N-メチル-4-[3-(2-{[3-(ピペラジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-135 N-(2-{3-[(2-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン-4-イル)オキシ]フェニル}エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-136 N-{2-[3-(2-{5-(ピペラジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン-4-イル}オキシ)フェニル]エチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-137 N-メチル-4-{[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェニル]アミノ}ピリジン-2-カルボキサミド

I-138 N-メチル-4-[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)ベンジル]ピリジン-2-カルボキサミド

I-139 N-メチル-4-{[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェニル]スルフィニル}ピリジン-2-カルボキサミド

I-140 N-メチル-4-{[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェニル]スルファニル}ピリジン-2-カルボキサミド

I-141 N-メチル-4-[3-(2-メチル-2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}プロピル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド

I-142 N-{2-[3-(2-{5-(モルホリン-4-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン-4-イル}オキシ)フェニル]エチル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-143 4-[3-フルオロ-5-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-144 N-(2-{3-[(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-4-イル)オキシ]フェニル}エチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-145 N-[2-(3-{[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-146 4-[3-(2-{[3-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-147 4-[4-フルオロ-3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイ

10

20

30

40

50

- ル] アミノ} エチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド
 I-148 N-メチル-4-{ [2-(2-{ [3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) ピリジン-4-イル] オキシ} ピリジン-2-カルボキサミド
 I-149 N-[2-(3-{ [2-(2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-150 4-クロロ-N-{2-[3-({2-[(E)- (メチルアミノ) (メチルイミノ) メチル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-151 N-{2-[3-({2-[(Z)- アミノ (メチルイミノ) メチル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド 10
 I-152 N-{2-[3-({2-[アミノ (イミノ) メチル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-153 4-クロロ-N-[2-(3-{ [2-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-154 3, 5-ジクロロ-N-[2-(3-{ [2-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] ベンズアミド 20
 I-155 3-tert-ブチル-N-{2-[3-({2-[5-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} ベンズアミド
 I-156 N-[2-(3-{ [2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3-メチルベンズアミド
 I-157 2-フルオロ-N-{2-[3-({2-[5-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-158 2-[4-(3-{2-[(3-プロモベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) ピリジン-2-イル] -N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] -1H-イミダゾール-5-カルボキサミド 30
 I-159 3-クロロ-N-{2-[3-({2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} ベンズアミド
 I-160 3, 5-ジクロロ-N-[2-(3-{ [2-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] ベンズアミド
 I-161 4-フルオロ-N-[2-(3-{ [2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-162 3-tert-ブチル-N-[2-(3-{ [2-(1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] ベンズアミド 40
 I-163 N-[2-(3-{ [2-(アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3-(アミノメチル)-5-tert-ブチルベンズアミド
 I-164 N-メチル-4-[3-(2-{ [3-[(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] -5-(トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) フェノキシ] ピリジン-2-カルボキサミド
 I-165 N-[2-(3-{ [2-(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] -5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I-166 N-[2-(3-{ [2-(アセチルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシ

10

20

30

40

50

- } フェニル) エチル] - 3 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I - 1 6 7 N - メチル - 4 - [3 - (2 - { [3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) フェノキシ] ピリジン - 2 - カルボキサミド
 I - 1 6 8 N - {2 - [3 - ({2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル} オキシ) フェニル] エチル} - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I - 1 6 9 N - (2 - {3 - [(2 - アミノピリミジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} エチル) - 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I - 1 7 0 3 - クロロ - N - (2 - {3 - [(2 - ピロリジン - 1 - イルピリミジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} エチル) ベンズアミド 10
 I - 1 7 1 3, 5 - ジクロロ - N - (2 - {3 - [(2 - モルホリン - 4 - イルピリミジン - 4 - イル) オキシ] フェニル} エチル) ベンズアミド
 I - 1 7 2 N - {2 - [3 - ({2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル} オキシ) フェニル] エチル} - 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I - 1 7 3 3 - t e r t - ブチル - N - {2 - [3 - ({2 - [(シクロプロピルカルボニル) アミノ] ピリジン - 4 - イル} オキシ) フェニル] エチル} ベンズアミド
 I - 1 7 4 2 - [4 - (3 - {2 - [(3, 5 - ジクロロベンゾイル) アミノ] エチル} フェノキシ) ピリジン - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 5 - カ 20
 ルボン酸
 I - 1 7 5 N - [2 - (3 - { [2 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 3 - メチルベンズアミド
 I - 1 7 6 N - [2 - (3 - { [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 3 - メチルベンズアミド
 I - 1 7 7 N - [2 - (3 - { [2 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I - 1 7 8 N - [2 - (3 - { [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド 30
 I - 1 7 9 3 - ブロモ - N - [2 - (3 - { [2 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] ベンズアミド
 I - 1 8 0 N - [2 - (3 - { [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 3 - ブロモベンズアミド
 I - 1 8 1 3 - クロロ - N - [2 - (3 - { [2 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] ベンズアミド
 I - 1 8 2 N - [2 - (3 - { [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 3 - クロロベンズアミド
 I - 1 8 3 3, 5 - ジクロロ - N - [2 - (3 - { [2 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] ベンズアミ 40
 ド
 I - 1 8 4 N - [2 - (3 - { [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 3, 5 - ジクロロベンズアミド
 I - 1 8 5 N - [2 - (3 - { [2 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I - 1 8 6 N - [2 - (3 - { [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド
 I - 1 8 7 N - [2 - (3 - { [2 - (アセチルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキシ} フェニル) エチル] - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド 50

I-188 N-[2-(3-{[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]-4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

I-189 3-tert-ブチル-N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]ベンズアミド

I-190 N-[2-(3-{[2-(アセチルアミノ)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]-3-tert-ブチルベンズアミド

I-191 4-(3-{2-[(3-tert-ブチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

I-192 N-メチル-4-[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド 10

I-193 N-メチル-4-(3-{2-[(3-メチルベンゾイル)アミノ]エチル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボキサミド

I-194 3-ヒドロキシ-N-{2-[3-({2-[(メチルアミノ)カルボニル]ピリジン-4-イル}オキシ)フェニル]エチル}キノキサリン-2-カルボキサミド。

【0171】

(一般的な合成方法論)

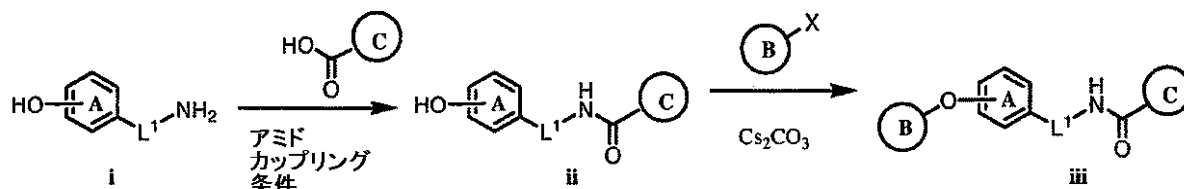
本発明の化合物を、当業者に既知の方法によって、および／または以下に示すスキームおよび以下に示す合成例を参照して調製することができる。例示的な合成経路を以下のスキームおよび実施例に記載する。 20

【0172】

(スキーム1)

【0173】

【化40】



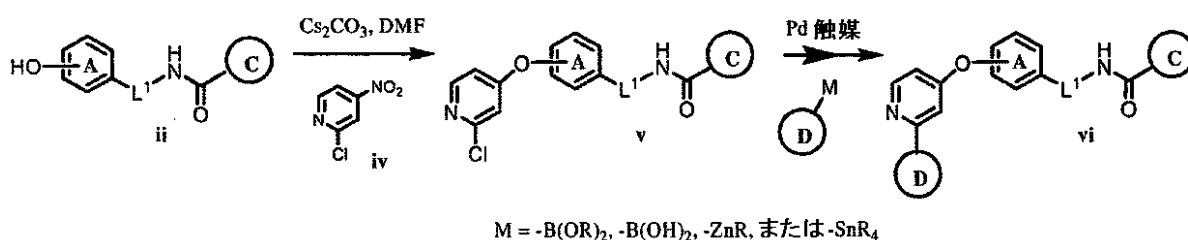
一般に、Gが-O-である式(I)の化合物は、スキーム1に図示されるように調製され得る。アミノフェノールiが、標準的なアミド結合形成条件下でカルボン酸と化合されて、アミドiiを与える。次いで、iiの、DMFおよび炭酸セシウムまたは他の塩基の存在下での、複素環式ハロゲン化物またはニトロ含有化合物での処理は、ビアリアルエーテルiiiを提供する。

【0174】

(スキーム2)

【0175】

【化41】



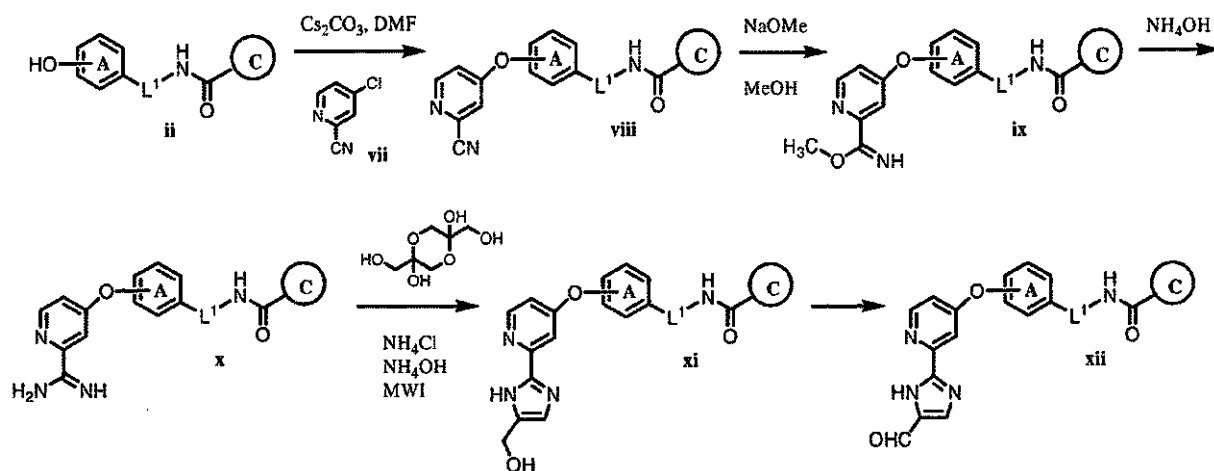
Gが-O-であり、そして環Dがヘテロアリールである、式(III)の化合物は、スキーム2に概説されるように調製され得る。フェノールiiは、温DMFおよび炭酸セシ 50

ウム中で、ニトロクロロピリジン *vi* と化合される。次いで、得られたクロロピリジン *v* は、パラジウム触媒の存在下で、*Stille* 条件下、*Suzuki* 条件下、または *Negishi* 条件下で、ヘテロアリアル試薬と化合されて、ビアリアルエーテル *vi* を提供する。

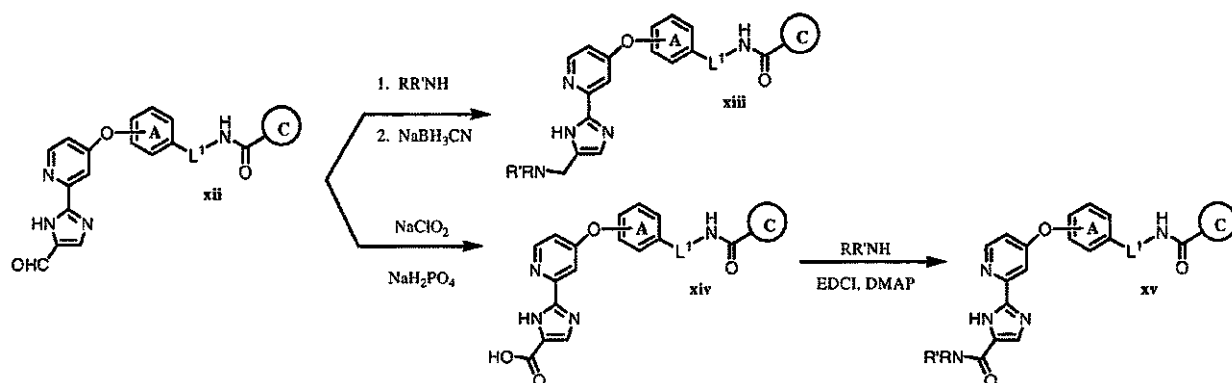
【0176】

【化42】

スキーム3



スキーム4



あるいは、環 D が置換イミダゾールである化合物は、シアノピリジン化合物 *viii* (これ自体は、フェノール *ii* およびクロロシアノピリジン *vii* を、塩基の存在下で DMF 中で加熱する結果である (スキーム3)) から調製され得る。次いで、得られるシアノピリジン *viii* は、標準的な条件を使用して、イミデート *ix* を経て、非環状アミジン *x* に転換される。アミジン *x* の、ヒドロキシアセトン二量体およびマイクロ波照射での処理は、ヒドロキシイミダゾール *xi* を提供し、これは *Dess-Martin* 試薬または二酸化マンガンを使用して酸化されて、アルデヒド *xii* を与え得る。アルデヒド *xii* は、標準的な還元的アルキル化条件下でアミンと化合されて、アミノアルキルイミダゾール *xiii* を与え得るか、またはさらに酸 *xiv* に酸化され、次いで標準的なアミド結合形成条件下でカップリングされて、アミド *xv* を与え得る (スキーム4)。

【0177】

(スキーム5)

【0178】

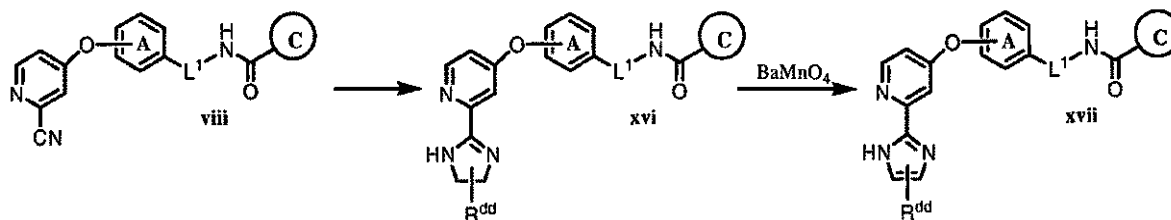
10

20

30

40

【化 4 3】



スキーム 5 に図示されるように、シアノピリジン *viii* はまた、硫化水素ガスでの処理、続いてエタノールおよびトリエチルアミンの存在下でのジアミンでの処理により、環状アミジンに変換され得る。得られるアミジ *xvi* の、 BaMnO_4 での酸化は、イミダゾール *xvii* を提供する。

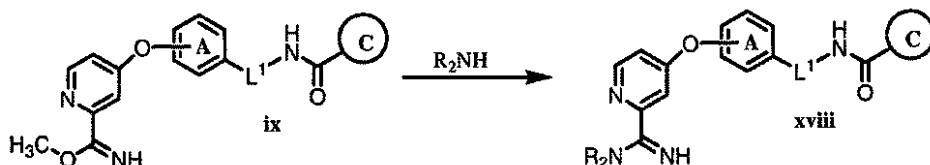
10

【0179】

(スキーム 6)

【0180】

【化 4 4】



20

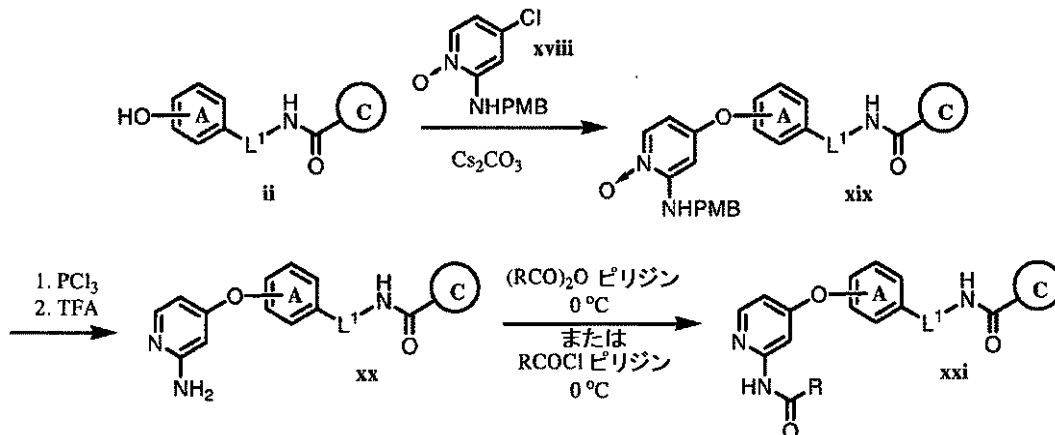
置換非環状アミジン *xviii* は、イミデート *ix* から、アミンおよびトリエチルアミンの存在下で加熱することによって、調製され得る (スキーム 6)。

【0181】

(スキーム 7)

【0182】

【化 4 5】



30

アミノピリジンは、フェノール *ii* を、炭酸セシウムの存在下 DMF 中で PMB で保護されたピリジン *xviii* と反応させることにより、調製され得る (スキーム 7)。アミノピリジンの、 PCl_3 およびトリフルオロ酢酸での脱保護は、アミノピリジン *xx* を提供し、これは、ピリジン中 0°C で酸無水物または酸塩化物で処理することにより、さらにアシル化され得る。

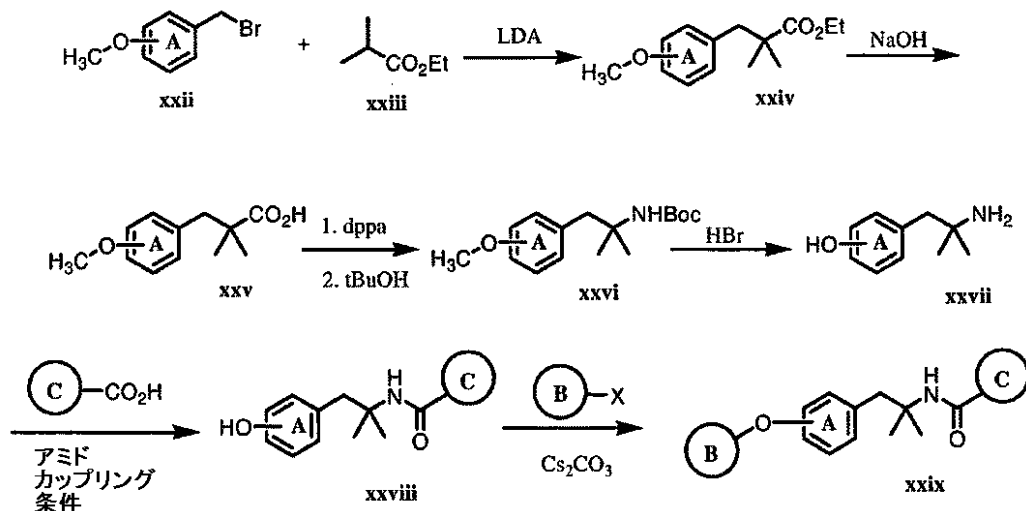
40

【0183】

(スキーム 8)

【0184】

【化 4 6】



10

20

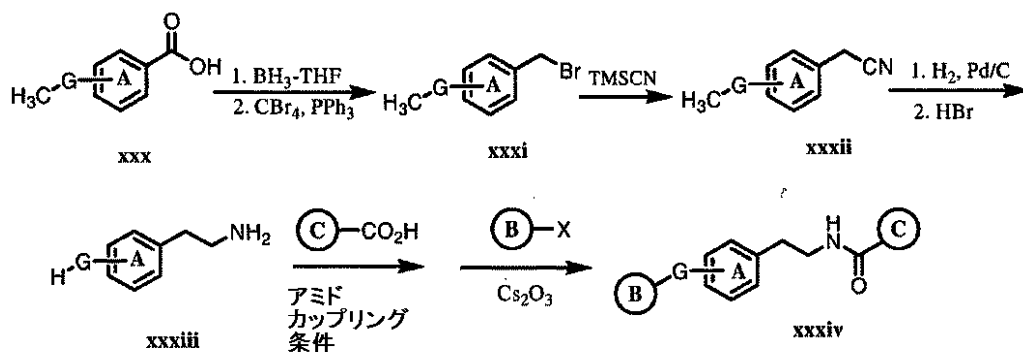
リンカー L^1 が置換されている（すなわち、 R^j および $R^k = \text{Me}$ ）化合物は、スキーム 8 に概説されるように調製され得る。従って、エステル $xxiii$ の、臭化ベンジル $xxii$ での（Muellerら、J. Med. Chem. 2004, 47, 5183 に記載されるような）アルキル化は、エステル $xxiv$ を提供する。エステル加水分解、Curtius 転位、および boc 脱保護は、アミン $xxvii$ を提供する。次いで、アミド結合カップリングおよびエーテル結合形成は、アミド $xxix$ を提供する。

【0185】

(スキーム 9)

【0186】

【化 4 7】



30

40

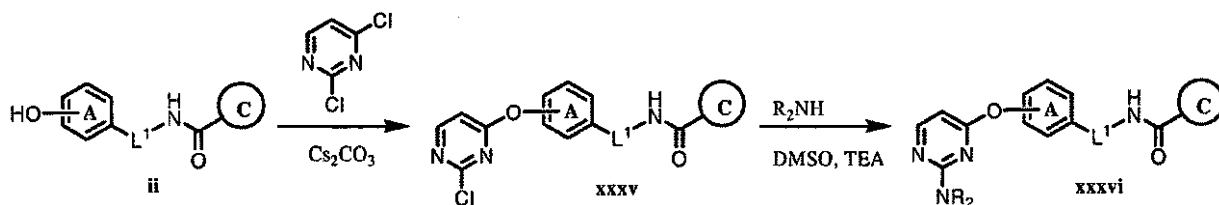
G が $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ である化合物は、スキーム 9 に示されるように調製され得る。酸 xxx （ここで $G = \text{S}$ または N ）は、ベンジルアルコールに還元され、次いで、四臭化炭素を用いて臭化物 $xxxi$ に変換される。この臭化物の TMSCN での処理は、ニトリル $xxxii$ を提供し、次いで、これは水素下、パラジウムの存在下で還元され、そして HBr で脱保護されて、アミン $xxxiii$ ($G = \text{S}, \text{N}$) を与える。アミドカップリングおよびエーテル結合形成は、ビアリアルエーテル $xxxiv$ を提供する。

【0187】

(スキーム 10)

【0188】

【化 4 8】



環 B がアミノピリミジンである化合物は、スキーム 10 に示されるように調製され得る。フェノール ii は、最初に、炭酸セシウムおよび DMF の存在下で、2,4-ジクロロピリミジンで処理される。次いで、得られるビアリアルエーテル xxxv は、DMSO 中、トリエチルアミンおよび第一級アミンまたは第二級アミンの存在下で加熱されて、アミノピリミジン xxxvi を提供する。

【0189】

(使用、処方物、および投与)

上に議論されるように、本発明は、Raf キナーゼの阻害剤である化合物を提供する。本化合物を、Raf キナーゼに結合する能力および／または Raf キナーゼを阻害する能力についてインビトロまたはインビボで評価することができる。インビトロアッセイとしては、キナーゼが基質であるタンパク質またはペプチドをホスホリル化する能力の阻害を評価するアッセイが挙げられる。代替のインビトロアッセイは、本化合物がキナーゼに結合する能力を定量化する。結合前に阻害剤を放射能標識し、阻害剤／キナーゼ複合体を単離し、結合した放射能標識の量を決定することによって阻害剤の結合を測定してもよい。代替的には、新しい阻害剤を既知の放射能リガンドに結合したキナーゼとともにインキュベーションする競争実験を行なうことによって阻害剤の結合を決定してもよい。本化合物はさらに、プロテインキナーゼ活性によって媒介される細胞機能または生理学的機能に影響を与える能力についてアッセイすることもできる。これらの活性それぞれについてのアッセイは、実施例に記載され、および／または当該技術分野で既知である。

【0190】

そのために、別の態様では、本発明は、Raf キナーゼを阻害することが好ましい細胞と式 (I) の化合物とを接触させる工程を含む、細胞における Raf キナーゼ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、細胞中で 2 種類以上の Raf キナーゼ酵素と相互作用し、活性を下げる。例として、B-Raf および C-Raf についてアッセイされる場合、いくつかの式 (I) の化合物が両方の酵素を阻害する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は選択的である、すなわち、ある Raf キナーゼ酵素を阻害するのに必要な化合物の濃度が低く、好ましくは、別の Raf キナーゼ酵素を阻害するのに必要な濃度の少なくとも 2 分の 1、5 分の 1、10 分の 1、または 50 分の 1 であることが示される。

【0191】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、他の無関係のキナーゼ酵素を阻害するのに必要な化合物濃度よりも低い濃度で 1 つ以上の Raf キナーゼ酵素を阻害する。いくつかの他の実施形態では、Raf キナーゼの阻害に加えて、式 (I) の化合物が 1 つ以上の他のキナーゼ酵素、好ましくは、腫瘍細胞増殖に関与する他のキナーゼをも阻害する。

【0192】

本発明は、細胞増殖を阻害することが好ましい細胞と式 (I) の化合物とを接触させる工程を含む、細胞増殖を阻害する方法を提供する。句「細胞増殖を阻害する」は、式 (I) の化合物が、接触した細胞において細胞数または細胞成長を阻害する能力を阻害剤と接触していない細胞と比べて示すために使用される。細胞増殖の評価は、細胞計測器を用いて細胞を計数することにより、または細胞生存能力をアッセイする (例えば、MIT または WST アッセイ) ことによって行なうことができる。細胞が固体成長 (例えば、固体腫瘍または臓器) である場合、このような細胞増殖の評価は、例えばカリパスを用いて成長

を測定し、接触した細胞と接触していない細胞とで成長サイズを比較することによって行なうことができる。

【0193】

好ましくは、阻害剤と接触した細胞の成長は、接触していない細胞の成長と比較して少なくとも約50%まで遅れる。種々の実施形態では、接触した細胞の細胞増殖は、接触していない細胞と比較して、少なくとも約75%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%阻害される。いくつかの実施形態では、句「細胞増殖を阻害する」は、接触していない細胞と比較して、接触した細胞の数が減ることを含む。そのために、接触した細胞で細胞増殖を阻害するキナーゼ阻害剤は、接触した細胞の成長を遅らせ、成長を阻み、プログラム細胞死（すなわちアポトーシス）させ、または細胞を壊死させる。

10

【0194】

別の態様では、本発明は、上に定義されるような式（I）の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0195】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩がこれらの組成物で使用される場合、塩は好ましくは無機酸または有機酸および塩基から誘導される。適切な塩の総説としては、例えば、Bergeら、J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000を参照。

20

【0196】

適切な酸付加塩の非限定例としては、以下のものが挙げられる：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブタン酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ルコヘプタン酸塩（lucoheptanoate）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩。

30

【0197】

適切な塩基付加塩としては、限定されないが、アンモニウム塩、アルカリ金属（例えばナトリウム塩およびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩およびマグネシウム塩）、有機塩との塩（例えば、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルタミン塩）、およびアミノ酸（例えば、アルギニン、リシンなど）との塩が挙げられる。

【0198】

さらに、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハロゲン化物、例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭素化物およびヨウ化物、ジアルキルサルフェート、例えば、ジメチルサルフェート、ジエチルサルフェート、ジブチルサルフェートおよびジアミルサルフェート、長鎖ハロゲン化物、例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリの塩化物、臭化物およびヨウ化物、ハロゲン化アラルキル、例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル、およびその他のもの等の薬剤で四級化されてもよい。それにより、水溶性または油溶性または分散性の製品が得られる。

40

【0199】

用語「薬学的に受容可能なキャリア」は、受容者となる被検体、好ましくは哺乳動物、さらに好ましくはヒトに適合性であり、活性薬剤の活性がなくなる前に標的部位に活性薬剤を送達するのに適した材料を指すために本明細書中で使用される。キャリアに関連して毒性または副作用が存在する場合には、活性薬剤を目的の用途で使用するための合理的な

50

リスク／ベネフィット比に見合うように使用する。

【0200】

本発明の薬学的組成物は、当該技術分野で周知の方法、例えば、特に従来の顆粒化、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥、または乳化プロセスで製造することができる。組成物は、種々の形態で製造されてもよく、形態としては、顆粒、沈殿物、または粒子、粉末（凍結乾燥した粉末、回転乾燥した粉末またはスプレー乾燥した粉末、アモルファス粉末を含む）、錠剤、カプセル、シロップ、座剤、注射剤、エマルジョン、エリキシル、懸濁液または溶液が挙げられる。処方物は、場合により、安定化剤、pH調整剤、界面活性剤、バイオアベイラビリティ調整剤、およびこれらの組み合わせを含有してもよい。

【0201】

薬学的処方物は、液体、例えば、限定されないが、オイル、水、アルコール、およびこれらの組み合わせを用いて液体懸濁物または溶液として調製されてもよい。薬学的に適切な界面活性剤、懸濁化剤、または乳化剤を経口投与または非経口投与のために添加されてもよい。懸濁物は、オイル、例えば、限定されないが、ピーナツ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油およびオリーブ油を含んでもよい。懸濁調製物はまた、脂肪酸のエステル、例えば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリドおよびアセチル化脂肪酸グリセリドを含有してもよい。懸濁処方物は、アルコール、例えば、限定されないが、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセリンおよびプロピレングリコールを含んでもよい。エーテル、例えば、限定されないが、ポリ（エチレングリコール）、石油炭化水素、例えば、鉱物油および石油；および水をさらに懸濁処方物中で使用してもよい。

【0202】

これらの組成物中で使用可能な薬学的に受容可能なキャリアとしては、限定されないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、バッファー基質、例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系基質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、

【0203】

好ましい実施形態によれば、本発明の組成物は、哺乳動物、好ましくはヒトへの薬学的投与のために処方される。このような本発明の薬学的組成物は、経口、被経口、吸入スプレーによって、局所的に、直腸内で、経鼻で、口腔で、経膈で、または移植した容器を介して投与されてもよい。用語「非経口」は、本明細書中で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または吸入技術が挙げられる。好ましくは、本組成物は、経口投与、静脈内投与、または皮下投与される。本発明の処方物は、短期間で作用するように、迅速に放出されるように、または長期間作用するように設計されてもよい。さらに、本化合物は、全身投与よりも局所投与することができる、例えば、腫瘍部位に投与（例えば注射によって）することができる。

【0204】

本発明の組成物の滅菌の注射可能な形態は、水性または油性の懸濁液であってもよい。これらの懸濁物は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて当該技術分野で既知の技術に従って処方してもよい。滅菌の注射可能な調製物はまた、非毒性の非経口で受容可能な希釈剤または溶媒の滅菌の注射可能な溶液または懸濁液で、例えば、1，3-ブタンジオールの溶液としてであってもよい。使用可能な受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、Ringier溶液および等張性塩化ナトリウム溶液であり得る。それに加えて、従来から溶媒または懸濁媒体として滅菌の不揮発性油を使用する。この目的のために、任意のブランドの不揮発油を使用してもよく、例えば、合成のモノグリセリドまたはジグリセリ

ドが挙げられる。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびオレイン酸グリセリド誘導体、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化物を天然の薬学的に受容可能なオイルとして注射可能な調製物に使用できる。これらのオイル溶液または懸濁物はさらに、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、カルボキシメチルセルロースまたは薬学的に受容可能な投薬形態（エマルジョンおよび懸濁物を含む）の処方物で一般的に使用される類似の分散剤を含有してもよい。他の一般的に使用される界面活性剤、例えば、Tween、Spanおよび他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ向上剤は、薬学的に受容可能な固体、液体、または他の投薬形態の製造において一般的に使用され、また、処方の目的で使用することもできる。本化合物は、注射（例えば、ボーラス注射）または連続吸入によって非経口投与するために処方されてもよい。注射のために単位投薬形態は、アモルファスまたは複数投薬用容器であってもよい。

10

【0205】

本発明の薬学的組成物は、任意の経口的に受容可能な投薬形態で経口投与されてもよい。この投薬形態は、限定されないが、カプセル、錠剤、水性懸濁物または溶液が挙げられる。経口用途の錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。さらに滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム）を典型的に添加される。カプセル形態での経口投与のために有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口用途のために水性懸濁物が必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と混合される。必要な場合、特定の甘味剤、香味剤または着色剤を添加してもよい。

20

【0206】

代替的には、本発明の薬学的組成物は、直腸投与のための座剤形態で投与されてもよい。この座剤形態は、薬剤と、室温で固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸で薬物が溶け出して放出するような適切な非刺激性臍形剤とを混合することによって調製されてもよい。このような材料としては、ココアバター、ハチミツおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0207】

本発明の薬学的組成物はさらに、特に、処置標的が局所適用によって容易に投与可能な領域または臓器（眼、皮膚の疾患、または下部消化管を含む）を含む場合、局所投与されてもよい。適切な局所処方物は、これらそれぞれの領域または臓器について容易に調製される。

30

【0208】

下部消化管のための局所適用は、直腸座剤処方物（上を参照）または適切な浣腸処方物を用いて行なわれてもよい。局所的な経皮パッチを使用してもよい。局所適用のために、薬学的組成物は、1つ以上のキャリアに懸濁または溶解した1つ以上の活性成分を含有する適切な軟膏で処方されてもよい。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、限定されないが、鉱物油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられる。代替的には、本薬学的組成物は、1つ以上のキャリアに懸濁または溶解した1つ以上の活性成分を含有する適切なローションまたはクリームとして処方されてもよい。適切なキャリアとしては、限定されないが、鉱物油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

40

【0209】

眼への使用のために、本薬学的組成物は、等張性のpH調整した滅菌食塩水中の微粉化懸濁物として、または好ましくは等張性のpH調整した滅菌食塩水の溶液として処方されてもよい。防腐剤（例えばベンジルアルコニウムクロリド）は含んでも含まなくてもよい。代替的には、眼への使用のために、本薬学的組成物は、軟膏（例えばペトロラタム）として処方されてもよい。

【0210】

50

本発明の薬学的組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入剤として投与されてもよい。このような組成物は、薬学的処方物の技術分野で周知の技術にしたがって調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを向上させる吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤または分散剤を使用する食塩水の溶液として調製されてもよい。

【0211】

本発明の薬学的組成物は、好ましくは、R a f キナーゼにより媒介される障害が再発するリスクまたは再発を経験するリスクのある患者に投与するために処方される。用語「患者」は、本明細書中で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、さらに好ましくはヒトを意味する。本発明の好ましい薬学的組成物は、経口投与、静脈内投与または皮下投与のために処方される。しかし、治療的に有効量の本発明の化合物を含有する上述の投薬形態のいずれもが通常の実験の範囲内であり、そのために、本発明の範囲内である。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的組成物は、別の治療薬剤をさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、このような他の治療薬剤は、処置される疾患または状態を有する患者に通常投与されるものである。

【0212】

「治療的に有効量」は、プロテインキナーゼ活性またはR a f キナーゼにより媒介される障害の重篤度を検出可能なレベルまで減少させるのに十分な量を意味する。必要とされるR a f キナーゼの量は、所与の細胞種に対する阻害剤の有効度および障害を処置するのに必要な時間に依存する。任意の特定の患者のための特定の投薬方法および処置方法は、使用される特定の化合物の活性、患者の年齢、体重、全体的な健康、性別、および食事、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、処置する外科医の判断、および処置される特定の疾患の重篤度を含む種々の因子に依存することも理解されるべきである。本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬剤の量は、典型的に、その活性薬剤のみを治療薬剤として含む組成物を投与する場合の通常量を超えない量である。好ましくは、さらなる治療薬剤の量は、その活性薬剤のみを治療薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%～約100%である。

【0213】

別の態様では、本発明は、R a f キナーゼにより媒介される障害が再発するリスクまたは再発を経験するリスクのある患者を処置する方法を提供する。本明細書中で使用される場合、用語「R a f キナーゼにより媒介される障害」としては、R a f キナーゼ発現またはR a f キナーゼ活性の増加によって生じるか、または特徴付けられるか、またはR a f キナーゼ活性が必要な任意の障害、疾患または状態が挙げられる。用語「R a f キナーゼにより媒介される障害」としては、R a f キナーゼの阻害が有益である任意の障害、疾患または状態も挙げられる。

【0214】

本発明のR a f キナーゼ阻害剤は、例えば、増殖性障害の被検体で有利な治療効果または予防効果を達成するために使用することができる。増殖性障害の非限定例としては、慢性炎症性増殖障害、例えば、乾癬および関節リウマチ；増殖性眼球障害、例えば、糖尿病性網膜症；良性増殖性障害、例えば、血管腫；および癌が挙げられる。本明細書中で使用される場合、用語「癌」は、制御できないかまたは調整できない細胞増殖、細胞分化の減少、周囲組織を襲う不適切な能力、および／または転移部位で新たに成長する能力によって特徴付けられる細胞性障害を指す。用語「癌」としては、限定されないが、固体腫瘍および血液感染性腫瘍が挙げられる。用語「癌」は、皮膚、組織、臓器、骨、軟骨、血液および血管の疾患を包含する。用語「癌」は、原発性癌および転移性癌も包含する。

【0215】

開示されたR a f キナーゼ阻害剤で処置可能な固体腫瘍の非限定例としては、膵臓癌；膀胱癌；直腸結腸癌；乳癌（転移性乳癌を含む）；前立腺癌（アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性前立腺癌を含む）；腎臓癌（例えば転移性腎臓細胞癌腫を含む）；肝細胞癌；肺癌（例えば非小細胞肺癌（NSCLC）、細気管支肺胞腫瘍（BAC）、お

よび肺の腺癌を含む)；卵巣癌(例えば進行性上皮癌または原発性腹膜癌を含む)；頸部癌；胃癌；食道癌；頭部および頸部の癌(例えば、頭部および頸部の扁平上皮癌を含む)；皮膚癌(例えば、悪性黒色腫；神経内分泌癌(転移性神経内分泌腫瘍を含む)；脳腫瘍(例えば、神経膠腫、未分化希突起グリオーマ、多形成グリア芽細胞腫、および成人未分化星状細胞腫を含む)；骨癌；軟部組織の肉腫；および甲状腺癌腫が挙げられる。

【0216】

開示されたRafキナーゼ阻害剤で処置可能な血液悪性腫瘍の非限定例としては、急性脊髄白血病(AML)；慢性骨髄性白血病(CML)(移行期CMLおよびCML急性転化期(CML-BP)を含む)；急性リンパ芽球性白血病(ALL)；慢性白血病(CLL)；ホジキン病(HD)；非ホジキンリンパ腫(NHL)(濾胞性リンパ腫およびマン

10

【0217】

式(I)の化合物は、Ras-Raf-MEK-ERK経路の異常な活性化によって特徴付けられる癌または細胞種(限定されないが、Ras変異および／またはRaf変異を活性化することによって特徴付けられる)を処置するのに特に有用である。いくつかの実施形態では、本発明の化合物または組成物は、黒色腫、直腸癌、肺癌、胸部癌、卵巣癌、肉腫および甲状腺癌からなる群より選択される癌が再発するリスクまたは再発を経験するリスクのある患者を処置するために使用される。特定の実施形態では、癌は黒色腫である。

20

【0218】

いくつかの実施形態では、本発明のRafキナーゼ阻害剤は、別の治療薬剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、他の治療薬剤は、処置される疾患または状態の患者に普通に投与されるものである。本発明のRafキナーゼ阻害剤は、1個の投与形態または別個の投与形態で他の治療薬剤とともに投与されてもよい。別個の投与形態として投与される場合、他の治療薬剤は、本発明のプロテインキナーゼ阻害剤の投与前、投与と同時に、または投与後に投与されてもよい。

30

【0219】

いくつかの実施形態では、式(I)のRafキナーゼ阻害剤は、抗癌剤とくみあわせて投与される。本明細書中で使用される場合、用語「抗癌剤」は、癌を処置する目的のために、癌被検体に投与される任意の薬剤を指す。抗癌剤の非限定例としては、以下のものが挙げられる：放射線治療；免疫治療；DNAを損傷する化学療法剤；および細胞複製を中断させる化学療法剤。

【0220】

DNAを損傷する薬剤の非限定例としては、トポイソメラーゼI阻害剤(例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトセシンおよびそのアナログまたは代謝物、およびドキソルビシン)；トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシド、およびダウノルビシン)；アルキル化剤(例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン(decarbazine)、メトトレキサート、マイトマイシンC、およびシクロホスファミド)；DNA挿入剤(例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチン)；DNA挿入剤および遊離ラジカル発生剤(例えばブレオマイシン)；およびヌクレオシド模倣物(例えば、5-フルオロウラシル、カペシチビン(capcitabine)、ジェムシタビン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、およびヒドロキシウレア)が挙げられる。

40

【0221】

細胞複製を中断させる化学療法剤としては、以下のものが挙げられる。パクリタキセル

50

、ドセタキセル、および関連するアナログ；ビンクリスチン、ビンブラスチン、および関連するアナログ；サリドマイドおよび関連するアナログ（例えば、CC-5013およびCC-4047）；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、メシル酸イマチニブおよびゲフィチニブ）；プロテアソーム阻害剤（例えばボルテゾミブ）；NF-κB阻害剤（IkBキナーゼの阻害剤を含む）；癌中に過剰発現するタンパク質に結合し、細胞複製を下方制御する抗体（例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、およびペバシツマブ）；および癌中で上方制御し、過剰発現させるかまたは活性化させることが知られているタンパク質または酵素を阻害することで細胞複製を下方制御する他の阻害剤。

【0222】

本発明をさらに完全に理解するために、以下の調製例および試験例を記載する。これらの実施例は、特定の化合物を製造し、試験する方法を説明するが、いかなる様式でも本発明の範囲を限定するものであると解釈されるべきではない。

【実施例】

【0223】

（定義）

AcOH	酢酸	
ATP	アデノシン三リン酸	
BCA	ビシンコニン酸	
BSA	ウシ血清アルブミン	
BOC	tert-ブトキシカルボニル	20
DCC	N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMAp	N, N-ジメチルアミノピリジン	
DMEM	ダルベッコ変性イーグル培地	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DTT	ジチオスレイトール	
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	
EtOAc	酢酸エチル	
FA	ギ酸	30
FBS	胎児ウシ血清	
h	時間	
HEPES	N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HRMS	高分解能マススペクトル	
LCMS	液体クロマトグラフィーマススペクトル	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
min	分	40
MS	マススペクトル	
MTT	メチルチアゾールテトラゾリウム	
PBS	リン酸緩衝化食塩水	
PKA	cAMP依存性プロテインキナーゼ	
rt	室温	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TMB	3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン	
WST	(4-[3-(4-ヨードフェニル)-2-(4-ニトロフェニル)-2H	50

ー5ーテトラゾリオ]ー1, 3ーベンゼンジスルホネートナトリウム塩)。

【0224】

(LC-MS分析法)

(LCMS条件)

Hewlett-Packard HP1100でPhenomenex Luna 5 μ m C18 50 $\times$ 4.6mmカラムを使用し、以下の勾配を用いてスペクトルを得た：

ギ酸 (FA) 法：ギ酸0.1%を含有する水0～100%を含有するアセトニトリル (2.5mL/分で3分間実施)

酢酸アンモニウム (AA) 法：酢酸アンモニウム10mMを含有する水0～100%を含有するアセトニトリル (2.5mL/分で3分間実施)。

10

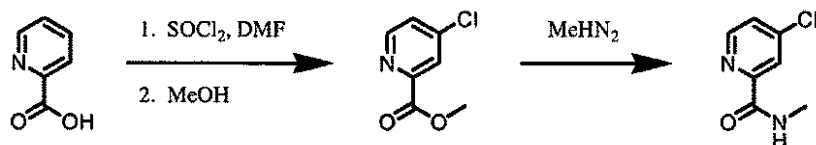
【0225】

(実施例1：中間体および試薬の調製)

(4ークロローNーメチルピリジンー2ーカルボキサミド)

【0226】

【化49】



20

(工程1：4ークロロピリジンー2ーカルボン酸メチルの調製)

無水DMF (3mL)を、塩化チオニル (90mL)に、40℃窒素下でゆっくりと添加した。この溶液を40℃で10分間攪拌し、そしてピリジン2ーカルボン酸 (30.0g, 243.7mmol)を10分間かけて滴下した。この溶液を72℃で16時間加熱した (黄色の沈殿物が形成された)。この混合物を室温まで冷却し、トルエン (100mL)で希釈し、そして小体積まで濃縮した。このプロセスをさらに2回繰り返し、その後、この混合物を濃縮乾固した。次いで、この乾燥した黄色の混合物を0℃まで冷却し、そしてメタノール (200mL)を、添加漏斗を介して滴下した。この混合物を45分間攪拌すると、厚い白色沈殿物が形成された。ジエチルエーテルをこの混合物に添加し、そして白色固体を濾過した。4ークロロピリジンー2ーカルボン酸メチルを、2回収集した (37.8g, 91%)。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ : 10.00 (bs, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), および 3.88 (s, 3H)。

30

【0227】

(工程2：4ークロローNーメチルピリジンー2ーカルボキサミドの調製)

4ークロロピリジンー2ーカルボン酸メチル (29.9g, 174.9mmol)の、MeOH (15mL)中の溶液に、0℃で、THF中2Mのメチルアミン (437mL, 874mmol)を滴下した。この反応混合物を0℃で3時間攪拌した。次いで、この混合物を濃縮し、そしてEtOAc (2 $\times$)で抽出した。その有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4ークロローNーメチルピリジンー2ーカルボキサミド (25g, 84%)を得た。¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ : 8.85 (bs, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 2.81 (d, 3H)。

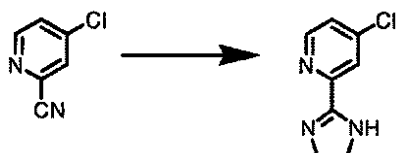
40

【0228】

(4ークロロー2ー(4, 5ージヒドロー1Hーイミダゾールー2ーイル)ピリジン)

【0229】

【化 5 0】



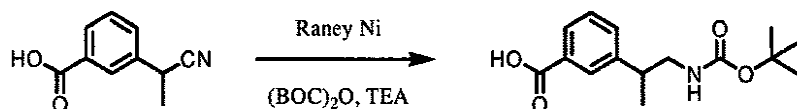
4-クロロピリジン-2-カルボニトリル (20.0 g, 121 mmol, Sakamotoら, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 565-571により記載されるように調製した) の MeOH (240 mL) 中の溶液に、ナトリウムメトキシド (0.655 g, 12.1 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温、アルゴン雰囲気下で2時間攪拌した。エチレンジアミン (40.0 mL, 597 mmol) をこの反応混合物に添加し、50℃で20時間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、そして濃縮した。その残渣を、水とDCMとの間で分配した。その有機溶液を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、所望の生成物を淡褐色固体として得た (21.9 g, >99%)。LCMS: (FA) ES⁺ 182.1 (M+1)。

【0230】

(3-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルエチル}安息香酸)

【0231】

【化 5 1】



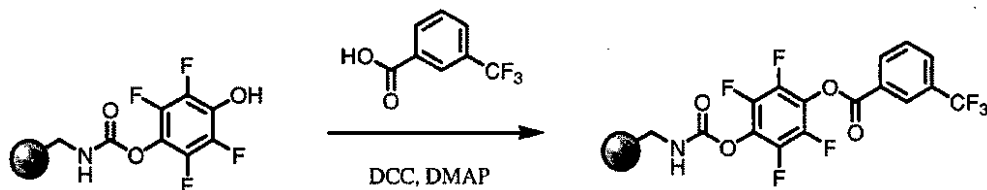
3-(1-シアノエチル)安息香酸 (1.0 g, 5.7 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液に、TEA (3.96 mL, 28.6 mmol) および (BOC)₂O (3.7 g, 17.1 mmol) を添加した。この溶液を窒素で脱気し、次いで Raney Ni を添加した。この混合物を水素で脱気し、そして室温で一晩攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。その残渣を DCM に再溶解し、そして 1N HCl で洗浄した。その有機溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、回収された 3-(1-シアノエチル)安息香酸 (198 mg) および 3-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-メチルエチル}安息香酸 (911 mg, 57% (回収された出発物質に基づいて 72%)) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7.82-7.91 (m, 2H), 7.35-7.50 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 2H), 2.90-3.05 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), および 1.25 (d, 3H)。

【0232】

(ポリマーの 3-(トリフルオロメチル)安息香酸 4-[(アミノカルボニル)オキシ]-2,3,5,6-テトラフルオロフェニル)

【0233】

【化 5 2】



DMF (1 mL) 中の予め膨潤させた TFP 樹脂 [(Polymer labs, カタログ番号 3474-1689), 100 mg, 0.131 mmol] に、DMF (0.5 mL)

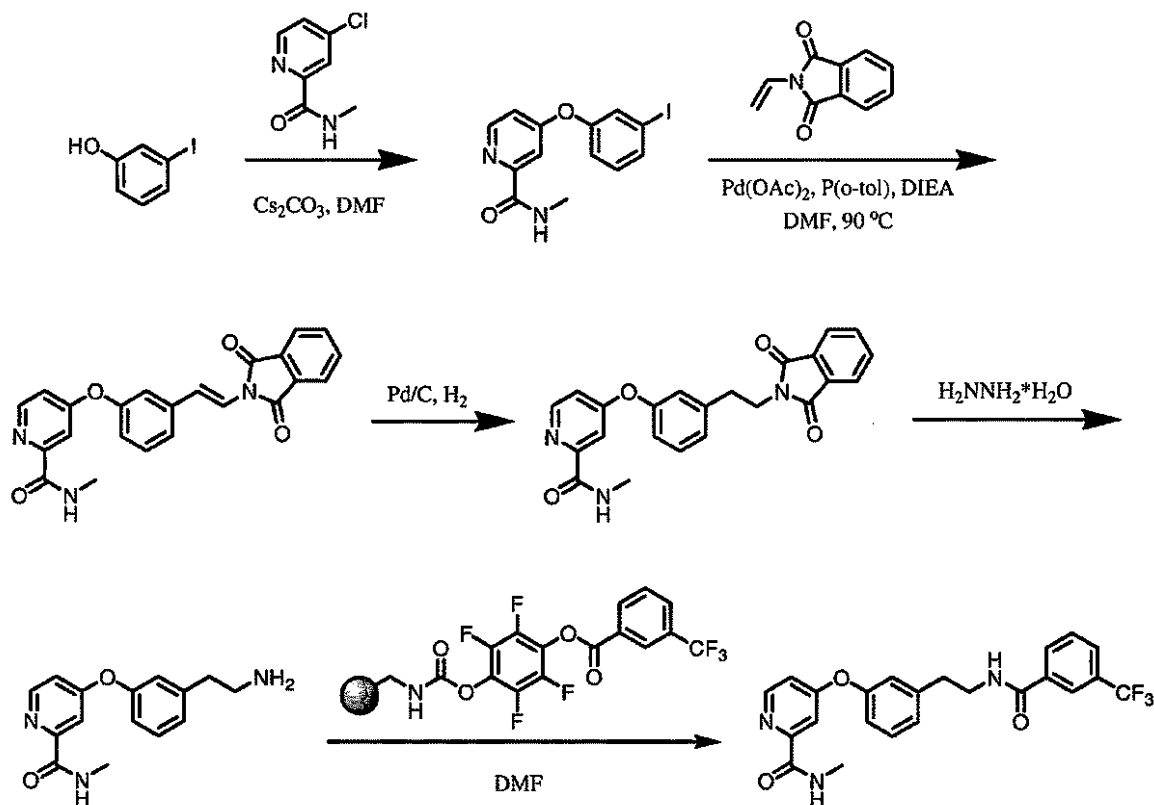
L) 中の 3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (0.26 mmol) を添加した。この混合物を 5 分間攪拌し、次いで DMA P (12 mg, 0.098 mmol) および DCC (54 mg, 0.26 mmol) を添加した。この反応混合物を 48 時間攪拌した。この樹脂を濾過し、そして DMF (3×5 mL)、THF (3×5 mL)、DCM (3×5 mL)、および Et₂O (2×5 mL) で洗浄し、次いで乾燥させて、ポリマーの 3-(トリフルオロメチル)安息香酸 4-[(アミノカルボニル)オキシ]-2,3,5,6-テトラフルオロフェニルを得た。

【0234】

(実施例 2: N-メチル-4-[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)-フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド (I-192) の合成)

【0235】

【化53】



(工程 1: 4-(3-ヨードフェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの調製)

3-ヨードフェノール (6.20 g, 28.2 mmol) の無水 DMF 中の溶液に、Cs₂CO₃ (27.5 g, 84.5 mmol) および 4-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (5.74 g, 33.8 mmol) を添加した。この反応混合物を 100 °C で一晩加熱した。次いで、この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮した。水 (200 mL) を、この混合物に添加した。淡褐色の沈殿物が形成され、これを濾過して、4-(3-ヨードフェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミドを定量的な収率で得た。¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ: 8.23-8.76 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.16-7.17 (m, 1H), および 2.78 (d, 3H)。

【0236】

(工程 2: 4-{3-[(E)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ビニル]-フェノキシ}-N-メチルピリジン-2-カルボ

キサミドの調製)

4- (3-ヨードフェノキシ) -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (11.4 g, 32.4 mmol) の無水DMF (100 mL) 中の脱気溶液に、酢酸パラジウム (0.15 g, 0.65 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.79 g, 2.58 mmol)、2-ビニル-1*H*-イソインドール-1,3 (2*H*)-ジオン (5.60 g, 32.4 mmol)、およびDIPEA (11.5 mL, 64.5 mmol) を添加した。この混合物を再度脱気した後に、この反応物を90℃で一晩、窒素下で加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。この混合物を水で希釈し、そしてDCM (2×) で抽出した。その有機溶液を合わせ、そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4- {3- [(*E*)-2- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) ビニル] -フェノキシ} -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (8.9 g, 69%) を黄色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (d, 1H), 7.96-8.05 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 2H), 7.73-7.80 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 7.20 (t, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), および3.01 (d, 3H)。

10

【0237】

(工程3: 4- {3- [2- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) エチル] フェノキシ} -N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの調製)

20

4- {3- [(*E*)-2- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) ビニル] -フェノキシ} -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (6.0 g, 15.0 mmol) の、EtOH (42 mL) およびTHF (30 mL) 中の溶液に、10%活性炭担持パラジウム (600 mg) を添加した。この反応混合物を、50 psiの水素下で2日間攪拌した。この混合物をセライトで注意深く濾過し、そしてDCM (500 mL) ですすいだ。その溶媒をエバポレートして、4- {3- [2- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) エチル] フェノキシ} -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (5.85 g, 97%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (d, 1H), 8.03 (bd, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.27 (t, 1H), 1.08 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), および2.94-3.01 (m, 5H)。

30

【0238】

(工程4: 4- [3- (2-アミノエチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミドの調製)

4- {3- [2- (1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) エチル] フェノキシ} -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (5.85 g, 14.5 mmol) のEtOH (50 mL) 中の混合物に、水素化ヒドラジン (5 mL) を添加した。この混合物を80℃で3時間加熱すると、白色沈殿物が形成された。その固体を濾別し、そしてEtOH (500 mL) で洗浄した。その有機溶液を濃縮し、そして残渣の固体を同じ様式で濾別した (2×)。その油状残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4- [3- (2-アミノエチル) フェノキシ] -N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (3.32 g, 84%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.51 (d, 1H), 8.28 (bd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 3H), 3.09-3.15 (m, 5H), 2.90 (t, 2H), および2.04 (bd, 2H)。

40

【0239】

50

(工程 5 : N-メチル-4-[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)-フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド (I-192) の調製)

DCM (1 mL) 中の予め膨潤させたポリマーの 3-(トリフルオロメチル)安息香酸 4-[(アミノカルボニル)オキシ]-2, 3, 5, 6-テトラフルオロフェニルに、DMF (1 mL) 中の 4-[3-(2-アミノエチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド (32 mg, 0.12 mmol) を添加した。この混合物を 24 時間攪拌し、次いでその樹脂を濾過し、そして DCM (3×2 mL) で洗浄した。合わせた有機溶液を濃縮し、Agilent 逆相 HPLC により精製して、N-メチル-4-[3-(2-{[3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)-フェノキシ]ピリジン-2-カルボキサミド 26.7 mg, 51%) を得た。LCMS : (AA) ES + 443.4 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.80-8.85 (m, 1H), 8.71-8.77 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 3H), 3.51-3.59 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), および 2.79 (d, 3H)。

10

【0240】

以下の表中の化合物を、実施例 2 の方法と類似の方法で、適切な出発物質から調製した :

20

I-56	LCMS : (AA) ES + 419.5 (M+1)。
I-72	LCMS : (AA) ES + 465.9 (M+1)。
I-24	LCMS : (AA) ES + 459.4 (M+1)。
I-30	LCMS : (AA) ES + 429.4 (M+1)。
I-25	LCMS : (AA) ES + 435.8 (M+1)。
I-23	LCMS : (AA) ES + 406.4 (M+1)。
I-120	LCMS : (AA) ES + 407.5 (M+1)。
I-115	LCMS : (AA) ES + 427.9 (M+1)。
I-121	LCMS : (AA) ES + 461.4 (M+1)。
I-40	LCMS : (AA) ES + 423.5 (M+1)。
I-104	LCMS : (AA) ES + 468.4 (M+1)。
I-76	LCMS : (AA) ES + 417.5 (M+1)。
I-102	LCMS : (AA) ES + 444.3 (M+1)。
I-74	LCMS : (AA) ES + 444.3 (M+1)。
I-66	LCMS : (AA) ES + 391.0 (M+1)。
I-19	LCMS : (AA) ES + 405.5 (M+1)。
I-10	LCMS : (AA) ES + 541.6 (M+1)。
I-94	LCMS : (AA) ES + 405.5 (M+1)。
I-89	LCMS : (AA) ES + 389.5 (M+1)。
I-131	LCMS : (AA) ES + 439.5 (M+1)。
I-37	LCMS : (AA) ES + 469.9 (M+1)。
I-106	LCMS : (AA) ES + 417.5 (M+1)。
I-109	LCMS : (AA) ES + 451.5 (M+1)。
I-124	LCMS : (AA) ES + 445.9 (M+1)。
I-52	LCMS : (AA) ES + 421.5 (M+1)。
I-95	LCMS : (AA) ES + 395.5 (M+1)。
I-108	LCMS : (AA) ES + 393.4 (M+1)。
I-127	LCMS : (AA) ES + 378.4 (M+1)。
I-78	LCMS : (AA) ES + 405.5 (M+1)。
I-35	LCMS : (AA) ES + 427.9 (M+1)。

30

40

50

I-69	LCMS: (AA) ES+	406.4 (M+1)。	
I-118	LCMS: (AA) ES+	465.5 (M+1)。	
I-43	LCMS: (AA) ES+	467.5 (M+1)。	
I-9	LCMS: (AA) ES+	435.5 (M+1)。	
I-132	LCMS: (AA) ES+	461.4 (M+1)。	
I-71	LCMS: (AA) ES+	468.4 (M+1)。	
I-65	LCMS: (AA) ES+	463.5 (M+1)。	
I-22	LCMS: (AA) ES+	454.5 (M+1)。	
I-112	LCMS: (AA) ES+	433.5 (M+1)。	
I-53	LCMS: (AA) ES+	439.5 (M+1)。	10
I-85	LCMS: (AA) ES+	403.5 (M+1)。	
I-96	LCMS: (AA) ES+	403.5 (M+1)。	
I-47	LCMS: (AA) ES+	411.4 (M+1)。	
I-75	LCMS: (AA) ES+	461.4 (M+1)。	
I-32	LCMS: (AA) ES+	454.3 (M+1)。	
I-114	LCMS: (AA) ES+	465.5 (M+1)。	
I-119	LCMS: (AA) ES+	462.3 (M+1)。	
I-14	LCMS: (AA) ES+	439.9 (M+1)。	
I-49	LCMS: (AA) ES+	468.4 (M+1)。	
I-34	LCMS: (AA) ES+	400.4 (M+1)。	20
I-67	LCMS: (AA) ES+	435.5 (M+1)。	
I-87	LCMS: (AA) ES+	411.4 (M+1)。	
I-13	LCMS: (AA) ES+	495.9 (M+1)。	
I-91	LCMS: (AA) ES+	414.5 (M+1)。	
I-100	LCMS: (AA) ES+	474.4 (M+1)。	
I-103	LCMS: (AA) ES+	435.5 (M+1)。	
I-194	LCMS: (AA) ES+	443.5 (M+1)。	
I-79	LCMS: (AA) ES+	440.5 (M+1)。	
I-15	LCMS: (AA) ES+	439.9 (M+1)。	
I-86	LCMS: (AA) ES+	467.5 (M+1)。	30
I-64	LCMS: (AA) ES+	439.9 (M+1)。	
I-27	LCMS: (AA) ES+	478.9 (M+1)。	
I-54	LCMS: (AA) ES+	445.9 (M+1)。	
I-133	LCMS: (AA) ES+	407.5 (M+1)。	
I-88	LCMS: (AA) ES+	396.5 (M+1)。	
I-116	LCMS: (AA) ES+	409.9 (M+1)。	
I-6	LCMS: (AA) ES+	490.4 (M+1)。	
I-41	LCMS: (AA) ES+	534.1 (M+1)。	
I-111	LCMS: (AA) ES+	467.2 (M+1)。	
I-62	LCMS: (AA) ES+	433.1 (M+1)。	40
I-3	LCMS: (AA) ES+	481.1 (M+1)。	
I-33	LCMS: (AA) ES+	473.2 (M+1)。	
I-98	LCMS: (AA) ES+	528.2 (M+1)。	
I-130	LCMS: (AA) ES+	443.2 (M+1)。	
I-58	LCMS: (AA) ES+	433.1 (M+1)。	
I-83	LCMS: (AA) ES+	458.1 (M+1)。	
I-77	LCMS: (AA) ES+	472.2 (M+1)。	
I-31	LCMS: (AA) ES+	508.2 (M+1)。	
I-20	LCMS: (AA) ES+	450.2 (M+1)。	
I-39	LCMS: (AA) ES+	407.2 (M+1)。	50

I-122 LCMS: (AA) ES+ 532. 2 (M+1)。

I-28 LCMS: (AA) ES+ 486. 2 (M+1)。

I-99 LCMS: (AA) ES+ 483. 2 (M+1)。

I-38 LCMS: (AA) ES+ 554. 2 (M+1)。

I-84 LCMS: (AA) ES+ 526. 2 (M+1)。

I-73 LCMS: (AA) ES+ 418. 2 (M+1)。

I-11 LCMS: (AA) ES+ 441. 2 (M+1)。

I-125 LCMS: (AA) ES+ 458. 1 (M+1)。

I-5 LCMS: (AA) ES+ 512. 2 (M+1)。

I-60 LCMS: (AA) ES+ 446. 2 (M+1)。

10

I-17 LCMS: (AA) ES+ 468. 1 (M+1)。

I-16 LCMS: (AA) ES+ 426. 2 (M+1)。

I-105 LCMS: (AA) ES+ 457. 1 (M+1)。

I-29 LCMS: (AA) ES+ 447. 1 (M+1)。

I-70 LCMS: (AA) ES+ 437. 2 (M+1)。

I-36 LCMS: (AA) ES+ 485. 2 (M+1)。

I-81 LCMS: (AA) ES+ 487. 0 (M+1)。

I-117 LCMS: (FA) ES+ 446. 1 (M+1)。

I-59 LCMS: (FA) ES+ 420. 2 (M+1)。

20

I-18 LCMS: (FA) ES+ 420. 1 (M+1)。

I-55 LCMS: (FA) ES+ 496. 1 (M+1)。

I-101 LCMS: (FA) ES+ 420. 1 (M+1)。

I-110 LCMS: (FA) ES+ 502. 0 (M+1)。

I-46 LCMS: (FA) ES+ 520. 1 (M+1)。

I-44 LCMS: (FA) ES+ 462. 1 (M+1)。

I-93 LCMS: (FA) ES+ 412. 1 (M+1)。

I-82 LCMS: (FA) ES+ 504. 1 (M+1)。

I-8 LCMS: (FA) ES+ 444. 1 (M+1)。

I-4 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.72-8.79 (m, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 3H), 6.85-6.98 (m, 2H), 3.67-3.75 (m, 4H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 4H), 2.84-2.92 (m, 2H), および 2.77 (d, 3H)。

30

I-42 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.34 (d, 1H), 7.52-7.65 (m, 3H), 7.29-7.45 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.94-7.03 (m, 3H), 3.60-3.66 (m, 2H), 3.15-3.23 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.89-3.01 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), および 1.23 (d, 3H)。

I-7 (TFA/DCMでのI-42の脱保護後) ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.35 (d, 1H), 7.51-7.64 (m, 3H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 6.94-7.01 (m, 3H), 3.59-3.67 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 3H), および 1.24 (d, 3H)。

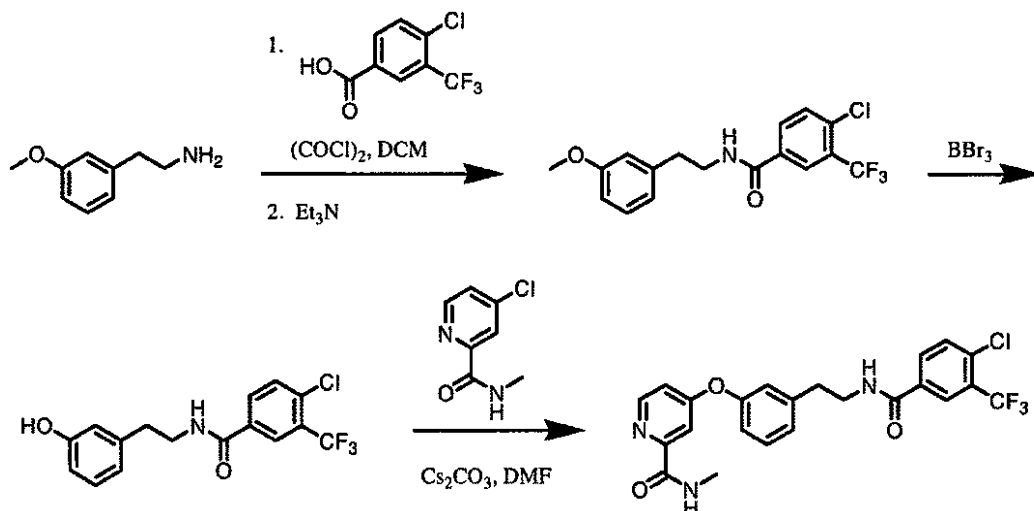
40

【0241】

(実施例3: 4-[3-(2-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(I-12)の合成)

【0242】

【化 5 4】



10

(工程 1 : 4-クロロ-N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドの調製)

4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.0g, 8.9mmol)のDCM中の溶液に、塩化オキサリル(1.55mL, 17.8mmol)を滴下した。この溶液に、数滴のDMFを添加した。この反応混合物を1時間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣をDCMに再溶解し、この溶液に、2-(3-メトキシフェニル)エタナミン(1.43mL, 9.8mmol)およびTEA(2.48mL, 17.8mmol)を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応を、1N HClの添加によりクエンチし、次いで、その溶液を分離した。その有機溶液をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4-クロロ-N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド(3.32g)を得、これをさらに精製せずに使用した。

20

【0243】

(工程 2 : 4-クロロ-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミドの調製)

4-クロロ-N-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド(1.33g, 3.87mmol)のDCM(25mL)中の溶液に、BBr₃(DCM中1M, 7.73mL)を0℃で添加した。この溶液を室温まで温めた。1時間後、この反応混合物を氷上に注ぎ、そして濃NH₄OHで中和した。形成された沈殿物をEt₂Oですすぎ、そしてEtOAcに溶解した。その有機溶液を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4-クロロ-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド(539mg)を白色固体として得、これをさらに精製せずに使用した。

30

【0244】

(工程 3 : 4-[3-(2-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}-エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(I-12)の調製)

4-クロロ-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)-ベンズアミド(0.64g, 1.9mmol)、Cs₂CO₃(1.83g, 5.6mmol)および4-クロロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(0.38g, 2.2mmol)の、DMF(4mL)中のスラリーを、100℃で一晩加熱した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-[3-(2-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}-エチル)フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(I-12)を得た。

40

50

^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.85–8.92 (m, 1H), 8.71–8.79 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05–8.10 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.04–7.13 (m, 3H), 3.51–3.58 (m, 2H), 2.88–2.94 (m, 2H), および 2.78 (d, 3H)。

【0245】

以下の表中の化合物を、実施例3の方法と類似の方法で、適切な出発物質から調製した：

I-51 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.73–8.80 (m, 1H), 8.40–8.45 (m, 2H), 7.39–7.46 (m, 2H), 7.15–7.24 (m, 2H), 7.01–7.11 (m, 4H), 6.79–6.86 (m, 1H), 3.44–3.53 (m, 2H), 2.84–2.93 (m, 8H), および 2.77 (d, 3H)。

I-26 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.71–8.79 (m, 2H), 8.43 (d, 2H), 7.82 (dt, 1H), 7.72–7.75 (m, 1H), 7.48–7.61 (m, 2H), 7.39–7.46 (m, 2H), 7.19–7.24 (m, 1H), 7.02–7.12 (m, 3H), 3.47–3.57 (m, 2H), 2.86–2.94 (m, 2H), および 2.77 (d, 3H)。

I-61 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.73–8.80 (m, 1H), 8.60–8.66 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.38–7.53 (m, 4H), 7.21 (d, 1H), 7.01–7.12 (m, 3H), 3.46–3.56 (m, 2H), 2.85–2.92 (m, 2H), および 2.78 (d, 3H)。

I-193 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 8.73–8.80 (m, 1H), 8.45–8.52 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.53–7.61 (m, 2H), 7.39–7.46 (m, 2H), 7.27–7.32 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.02–7.11 (m, 3H), 3.45–3.54 (m, 2H), 2.85–2.92 (m, 2H), および 2.77 (d, 3H)。LCMS: (AA) ES+ 389.6 (M+1)。

I-129 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ : 8.60 (d, 1H), 8.19–8.24 (m, 1H), 8.02–8.07 (m, 1H), 7.81–7.85 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.32–7.38 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 3.42–3.49 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), および 2.76–2.83 (m, 2H)。

I-68 ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$, HCl 塩) δ : 8.90–8.97 (m, 1H), 8.76–8.84 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.20–8.24 (m, 1H), 8.06–8.12 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.08–7.15 (m, 3H), 3.46–3.55 (m, 2H), 2.82–2.92 (m, 2H), および 2.74 (d, 3H)。

【0246】

(実施例4: 4-クロロ-N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (I-92) の合成)

【0247】

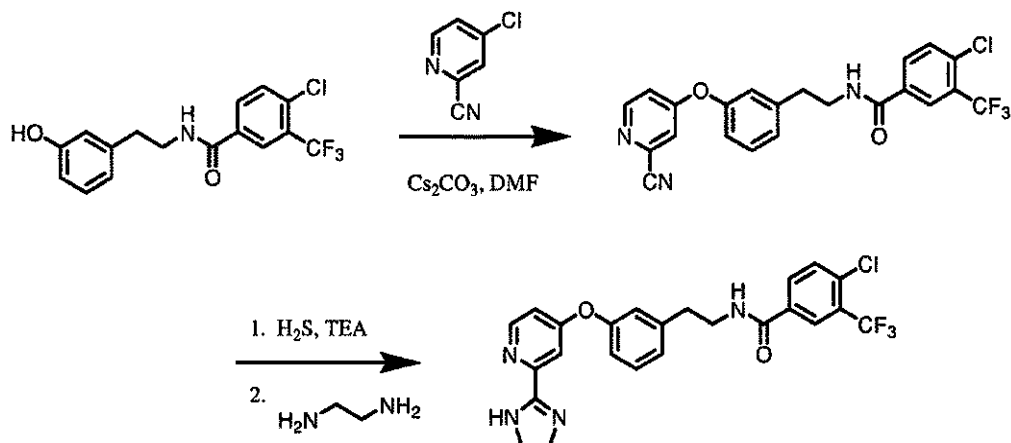
10

20

30

40

【化 5 5】



10

(工程 1 : 4-クロロ-N-(2-{3-[(2-シアノピリジン-4-イル) オキシ] フェニル} エチル)-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミドの調製)

4-クロロピリジン-2-カルボニトリル (1.1 g, 8.1 mmol) および 4-クロロ-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル) エチル]-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (3.0 g, 8.9 mmol) の、DMF (100 mL) 中の溶液に、Cs₂CO₃ (7.9 g, 24.3 mmol) を添加した。この反応混合物を 50℃ で 24 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして濃縮した。その残渣を EtOAc で希釈し、そして 1 N HCl を添加した。その有機溶液を分離し、そしてさらに 1 N HCl およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-クロロ-N-(2-{3-[(2-シアノピリジン-4-イル) オキシ] フェニル} エチル)-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (2.6 g) を黄色固体として得た。

20

【0248】

(工程 2 : 4-クロロ-N-[2-(3-{ [2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル]-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (I-92) の調製)

H₂S を、4-クロロ-N-(2-{3-[(2-シアノピリジン-4-イル) オキシ] フェニル} エチル)-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (0.46 g, 1.0 mmol) および TEA (1.4 mL, 10.4 mmol) の、EtOH (3 mL) 中の溶液に、約 3 分間バブリングした。得られた黄色溶液を室温で 20 分間攪拌し、次いで、EtOAc および水で希釈した。その有機溶液を分離し、そしてさらに、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた油状物をエタン-1,2-ジアミン (3 mL) に溶解し、そして室温で 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc および水で希釈した。その有機溶液を分離し、そしてさらに、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4-クロロ-N-[2-(3-{ [2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル]-3-(トリフルオロメチル) ベンズアミド (I-92) を淡黄色固体として得た。この固体を MeOH に溶解し、そして Et₂O 中 1 N の HCl で処理して、I-92 の HCl 塩を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, HCl 塩) δ : 8.59 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.02 (dd, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.69 (t, 2H), および 2.97 (t, 2H)。

30

40

【0249】

以下の表中の化合物を、実施例 4 の方法と類似の方法で、適切な出発物質から調製した :

I-57 ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ : 8.81-8.86 (

50

m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05–8.14 (m, 2H), 7.84–7.91 (m, 1H), 7.63–7.73 (m, 1H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.01–7.12 (m, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.48–3.58 (m, 2H), および 2.87–2.94 (m, 2H)。

I-126 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.72–8.78 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.79–7.85 (m, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.49–7.62 (m, 2H), 7.38–7.46 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.00–7.12 (m, 3H), 3.61 (s, 4H), 3.46–3.57 (m, 2H), および 2.84–2.93 (m, 2H)。

I-1 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.58–8.66 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.39–7.45 (m, 2H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.01–7.10 (m, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.45–3.56 (m, 2H), および 2.84–2.93 (m, 2H)。

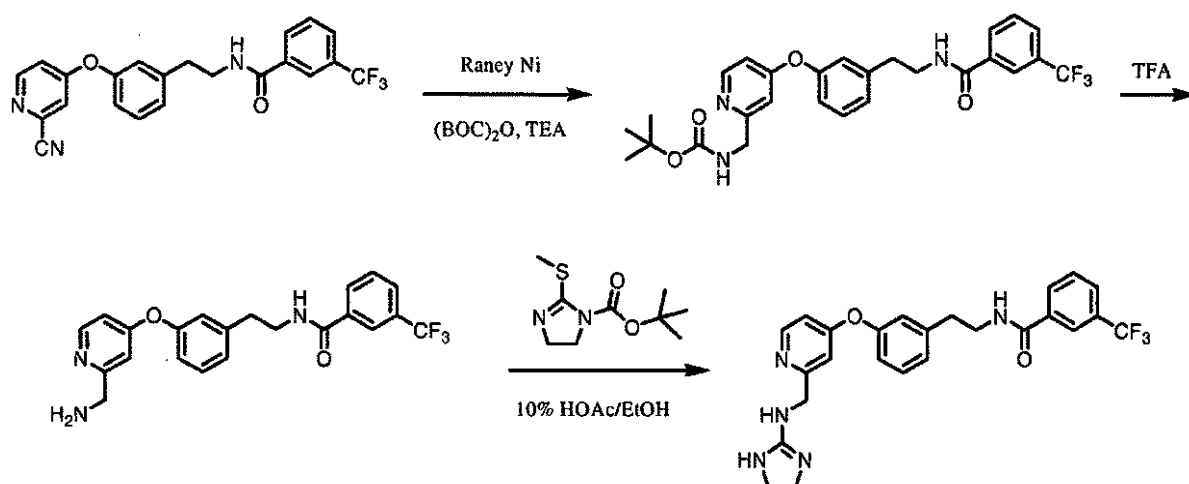
I-128 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO, $2 \times \text{HCl}$ 塩) δ : 10.86 (s, 2H), 8.86–8.93 (m, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.25–8.28 (m, 1H), 8.12–8.18 (m, 1H), 7.92–7.96 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.39–7.48 (m, 1H), 7.19–7.26 (m, 2H), 7.10–7.14 (m, 1H), 7.01–7.08 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.24–3.35 (m, 2H), 2.64–2.73 (m, 2H), および 1.79–1.93 (m, 2H)。

【0250】

(実施例 5: N- {2- [3- ({2- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (I-2) の合成)

【0251】

【化56】



(工程 1: ({4- [3- (2- { [3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) -フェノキシ] ピリジン-2-イル} メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (I-50) の調製)

N- (2- {3- [(2-シアノピリジン-4-イル) オキシ] フェニル} エチル) -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (5.83 mmol) の THF 中の溶液に、(BOC)₂O (3.82 g, 17.5 mmol) および TEA (4.06 mL, 29.15 mmol) を添加した。この溶液を窒素で脱気し、次いで Raney Ni を添加した。この系を水素で脱気し、次いで TLC が反応の完了を示すまで、室温で攪拌した。この

反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、（{4- [3- (2- { [3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) -フェノキシ] ピリジン-2-イル} メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (I-50) を白色固体として得た (2.0 g, 66%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.22 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.65 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), および 1.39 (s, 9H)。

【0252】

10

(工程2: N- [2- (3- { [2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (I-45) の調製)

({4- [3- (2- { [3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ} エチル) -フェノキシ] ピリジン-2-イル} メチル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.0) のDCM中の溶液に、TFA (4.0 mL) を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濃縮した。カラムクロマトグラフィーにより精製して、N- [2- (3- { [2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (I-45, 1.3 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.78-8.82 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.62-3.69 (m, 2H), および 2.93-2.99 (m, 2H)。

20

【0253】

(工程3: N- {2- [3- ({2- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (I-2) の調製)

N- [2- (3- { [2- (アミノメチル) ピリジン-4-イル] オキシ} フェニル) エチル] -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (0.22 g, 0.51 mmol) の、EtOH (9 mL) および AcOH (1 mL) 中の溶液に、2- (メチルスルファニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.11 g, 0.51 mmol) を添加した。この反応混合物を65℃で一晩加熱し次いで、水の添加によりクエンチした。この溶液をEtOAcで抽出し、そしてその有機溶液を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、N- {2- [3- ({2- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イルアミノ) メチル] ピリジン-4-イル} オキシ) フェニル] エチル} -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (I-2) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 8.30 (d, 1H), 8.06 (br s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.71 (s, 4H), 3.66 (t, 2H), および 2.97 (t, 2H)。

30

40

【0254】

以下の化合物を、実施例5の方法と類似の方法で、適切な出発物質から調製した:

I-107 ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO, HCOOH塩) δ: 8.80-8.88 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.30-8.35 (br s, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H)

50

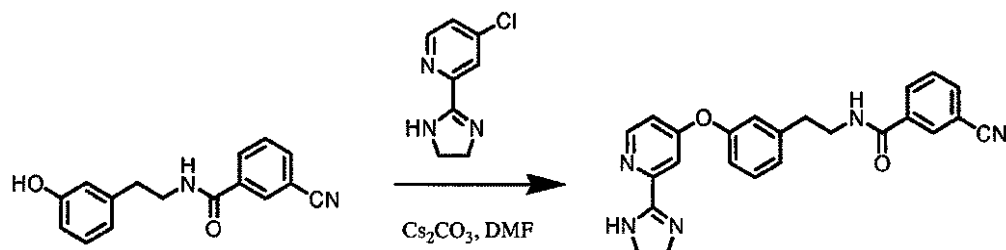
), 6.75-6.81 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.22-3.24 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 2H), および 1.79-1.89 (m, 2H)。

【0255】

(実施例6: 3-シアノ-N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]ベンズアミド (I-63) の合成)

【0256】

【化57】



10

3-シアノ-N-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンズアミド (0.41 g, 1.5 mmol)、4-クロロ-2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン (0.28 g, 1.5 mmol)、および Cs_2CO_3 (1.4 g, 4.5 mmol) の、DMF (15 mL) 中の混合物を、100℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで、水および 1N NaOH で希釈した。この溶液を EtOAc で抽出し、そしてその有機溶液を合わせ、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-シアノ-N-[2-(3-{[2-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル]オキシ}フェニル)エチル]ベンズアミド (I-63) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ : 8.75-8.80 (m, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.17-8.20 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.00-7.12 (m, 3H), 3.63 (s, 4H), 3.49-3.58 (m, 2H), および 2.86-2.93 (m, 2H)。

20

【0257】

以下の化合物を、実施例6の方法と類似の方法で、適切な出発物質から調製した:

I-21 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.53 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.22 (br d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 6.77-6.83 (m, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.78-3.82 (m, 4H), 3.63-3.68 (m, 2H), 3.12-3.18 (m, 4H), および 2.92-2.97 (m, 2H)。

30

【0258】

(実施例7: Raf キナーゼ酵素の発現および精製)

(野生型 B-Raf)

酵素として活性な野生型 B-Raf を Upstate から購入した (カタログ番号 14-530)。

40

【0259】

(V599E B-Raf)

酵素として活性な変異型 B-Raf (V599E) を Upstate から購入した (カタログ番号 14-557)。

【0260】

(野生型 C-Raf)

酵素として活性な C-Raf を Upstate から購入した (カタログ番号 14-352)。

50

(実施例 8 : R a f キナーゼ酵素アッセイ)

(B-R a f F l a s h P l a t e (登録商標) アッセイ)

50mM HEPES (pH7.5)、0.025% B r i j 35、10mM DTT、4nM B-R a f (V599Eまたは野生型)を含有する酵素混合物(15μL)をアッセイプレートのウェルに入れ、20分間インキュベートした。50mM HEPES (pH7.5)、0.025% B r i j 35、10mM M n C l ₂、2μM P e p t i d e 118 (B i o t i n - D R G F P R A R Y R A R T T N Y N S S R - S R F Y S G F N S R P R G R V Y R G R A R A T S W Y S P Y - N H ₂、New E n g l a n d P e p t i d e)、1μM A T P、0.2mg/mL B S A、³³P A T P 0.5μCi/反応を含有する基質混合物(15μL)を添加した。反応混合物中の最終的な試薬濃度は、50mM HEPES (pH7.5)、0.025% B r i j 35、5mM D T T、5mM M n C l ₂、1μM P e p t i d e 118、0.5μM A T P、0.1mg/mL B S A、2nM B-R a f 野生型、および ³³P A T P 0.5μCi/反応である。反応混合物(R a f キナーゼ阻害剤を含むものまたは含まないもの)を60分間インキュベートし、100mM E D T A 50μLを添加して反応を停止させた。停止した反応混合物(65μL)をF l a s h P l a t e (登録商標)(P e r k i n E l m e r)に移し、2時間インキュベートした。ウェルを0.02% T w e e n - 20で3回洗浄した。プレートをT o p C o u n t アナライザーで計測した。

10

【0261】

20

化合物I-1~I-133およびI-192~I-194を、このアッセイにおいて試験した。以下の化合物は、このアッセイにおいて、1μM以下のI C ₅₀値を示した：I-2、I-8、I-12、I-13、I-15、I-16、I-20、I-26、I-28、I-29、I-31、I-32、I-38、I-44、I-50、I-53、I-54、I-55、I-57、I-58、I-59、I-64、I-68、I-73、I-82、I-85、I-87、I-92、I-98、I-104、I-110、I-116、I-121、I-122、I-126、I-129、I-130、I-132、およびI-192。

【0262】

以下の化合物は、このアッセイにおいて、1μMより大きく10μM以下のI C ₅₀値を示した：I-1、I-4、I-5、I-6、I-7、I-9、I-18、I-21、I-23、I-27、I-30、I-34、I-39、I-40、I-41、I-42、I-43、I-45、I-51、I-52、I-61、I-62、I-63、I-67、I-72、I-74、I-76、I-77、I-84、I-86、I-89、I-91、I-93、I-94、I-95、I-96、I-101、I-103、I-107、I-108、I-109、I-114、I-115、I-117、I-120、I-125、I-128、I-131、I-133、I-193およびI-194。

30

【0263】

以下の化合物は、このアッセイにおいて、10μMの濃度で試験された場合に、40%~68%の阻害を生じた：I-3、I-10、I-11、I-14、I-17、I-19、I-22、I-24、I-25、I-33、I-35、I-36、I-37、I-46、I-47、I-49、I-56、I-60、I-65、I-66、I-69、I-70、I-71、I-75、I-78、I-79、I-81、I-83、I-88、I-99、I-100、I-102、I-105、I-106、I-111、I-112、I-118、I-119、I-124、I-127、I-134、I-135、I-136、I-137、I-138、I-139、I-140、I-141、I-142、I-143、I-144、I-145、I-146、I-147、I-148、I-149、I-150、I-151、I-152、I-153、I-154、I-155、I-156、I-157、I-158、I-159、I-160、I-161、I-162、I-163、I-164、I-165、I-166、I-167、I-168、I-169、I-1

40

50

70、I-171、I-172、I-173、I-174、I-175、I-176、I-177、I-178、I-179、I-180、I-181、I-182、I-183、I-184、I-185、I-186、I-187、I-188、I-189、I-190、およびI-191。

【0264】

(C-Raf Flash Plate (登録商標) アッセイ)

50mM HEPES (pH7.5)、0.025% Brij 35、10mM DTT、20nM C-Raf (野生型) を含有する酵素混合物 (15 μ L) をアッセイプレートのウェルに入れ、20分間インキュベートした。50mM HEPES (pH7.5)、0.025% Brij 35、10mM $MnCl_2$ 、4 μ M Peptide 118、1 μ M ATP、0.1mg/mL BSA、 ^{33}P ATP 0.5 μ Ci / 反応を含有する基質混合物 (15 μ L) を添加した。反応混合物中の最終的な試薬濃度は、50mM HEPES (pH7.5)、0.025% Brij 35、5mM DTT、5mM $MnCl_2$ 、2 μ M Peptide 118、1.0 μ M ATP、0.1mg/mL BSA、10nM C-Raf 野生型、および ^{33}P ATP 0.5 μ Ci / 反応である。反応混合物を40分間インキュベートし、100mM EDTA 50 μ L を添加して反応を停止させた。停止した反応混合物 (65 μ L) を Flash Plate (登録商標) (Perkin Elmer) に移し、2時間インキュベートした。ウェルを0.02% Tween-20で3回洗浄した。プレートをTop Countアナライザーで計測した。

10

20

【0265】

(実施例9: Rafキナーゼ細胞アッセイ)

(ホスホ-ERK ELISAアッセイ)

全細胞系でのRafキナーゼ活性の阻害を、Rafキナーゼ基質のホスホリル化の減少を決定することにより評価することができる。任意の既知のRafキナーゼ基質を使用して全細胞系でのRafキナーゼ活性の阻害を測定することができる。

【0266】

特定の例では、A375細胞を96-ウェル細胞培養プレート (12 $\times$ 10³ 細胞 / 100 μ L / ウェル) に接種し、37°Cで一晩インキュベートした。培地を除去し、細胞をRafキナーゼ阻害剤とともに37°Cで3時間インキュベートした。培地を除去し、細胞を4%パラホルムアルデヒドによって室温で15分間固定化した。

30

【0267】

メタノールを15min添加した。細胞を除去し、PBS中の10%ヒツジ血清および1%BSAによって4°Cで一晩ブロックした。細胞を抗-p44 / 42MAPK抗体 (1:100、Cell Signaling Technologies、番号9101L) (20 μ L / ウェル) によって室温で1時間インキュベートした。PBSで3回洗浄した後、細胞を抗-ウサギセイヨウサビベルオキシダーゼに結合したロバ由来抗体 (1:100、Amersham Bioscience 番号NA934V) によって室温で1時間染色した。細胞をPBS中の0.5% Tween-20で3回、PBSで2回洗浄した。3, 3', 5, 5'-テトラメチルベンジジン (TMB) 液体基質系 (Sigma、番号T8665) (50 μ L / ウェル) を添加し、細胞を室温で30~45分間インキュベートした。光学密度を650nmで読んだ。細胞をPBS溶液で3~5回洗浄し、色溶液を除去した。BCAタンパク質アッセイキット (Pierce) を用いて各ウェルについてタンパク質含有量について結果を正規化した。

40

【0268】

(実施例10: 抗増殖アッセイ)

(WSTアッセイ)

1% FBS-DMEM 100 μ L 中のA375細胞 (4000) を96-ウェル細胞培養プレートに接種し、37°Cで一晩インキュベートした。試験化合物をウェルに添加し、プレートを37°Cで48時間インキュベートした。試験化合物溶液を添加し (1% F

50

B S - D M E M 中 $100\ \mu\text{L}$ / ウェル) 、プレート を 37°C で 48 時間 インキュベート した。W S T - 1 試薬 (R o c h e、番号 1644807 、 $10\ \mu\text{L}$) を各ウェルに添加し、 37°C で製造者の記載に従ってインキュベートした。光学密度を $450\ \text{nm}$ および $600\ \text{nm}$ で読んだ。ウェルのみを含有する培地をコントロールとして使用した。

【0269】

(実施例 11 : インビボアッセイ)

(インビボ腫瘍に有効なモデル)

標準的な異種移植腫瘍モデルでの腫瘍成長を阻害する能力について R a f キナーゼ阻害剤を試験した。

【0270】

例えば、リン酸緩衝化食塩水 $100\ \mu\text{L}$ 中の H C T - 1 1 6 細胞 (1×10^6) をメス C D - I ヌードマウス (5 ~ 8 週齢、C h a r l e s R i v e r) の右側の脇腹の皮下空間に 23 ゲージ針を用いて無菌注射する。注射 7 日後からは、副尺付カリパスを用いて週に 2 回腫瘍を測定する。腫瘍の体積を標準的な手順を用いて計算する ($0.5 \times \text{長さ} \times \text{幅}^2$)。腫瘍がほぼ $200\ \text{mm}^3$ の体積に達したら、試験化合物 ($100\ \mu\text{L}$) を種々の投薬量およびスケジュールでマウスの尾の静脈に静脈注射する。すべてコントロール群にはビヒクルのみを注射する。腫瘍の大きさおよび体重を週に 2 回測定し、コントロール腫瘍がほぼ $2000\ \text{mm}^3$ に達したら試験を終了する。黒色腫 (A 3 7 5 または A 2 0 5 8 細胞)、直腸 (H T - 2 9 細胞または H C T - 1 1 6 細胞)、および肺 (H 4 6 0 細胞) 腫瘍モデルを用いて類似の手順を行なった。

【0271】

明確化および理解のために本発明をいくつか詳細に記載したが、これらの特定の実施形態は例示的なものであり、限定的なものではないとみなすべきである。形態および詳細の種々の変更は本発明の正しい範囲を逸脱することなくし得、本発明の正しい範囲は特定の実施形態ではなく添付の特許請求の範囲によって定義されることをこの開示内容を読んだ当業者は理解できよう。

【0272】

本明細書中で参照される特許および科学文献は、当業者が利用可能な知識を定めるものである。他に定義されない限り、本明細書中で使用される技術用語および科学用語は、本発明が属する分野の当業者が一般的に理解していると通りの意味を有する。本明細書中で引用される登録された特許、刊行物、および参考文献は、それぞれの内容が個々に参考として本明細書中に示されているかのように本明細書に参考として組み込まれる。矛盾がある場合には、本特許の開示内容 (定義を含む) に従う。

10

20

30

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/019325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D213/68	C07D213/81	C07D401/04	C07D401/12	C07D405/12
C07D409/12	C07D417/14	A61K31/44	A61K31/4427	A61P35/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 2006/076706 A (MILLENNIUM PHARM INC [US]; ADAMS RUTH S [US]; CALDERWOOD EMILY F [US];) 20 July 2006 (2006-07-20) the whole document			1-36
A	WO 2005/009961 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; DUMAS JACQUES [US]; BOYER STEPHEN [DE]) 3 February 2005 (2005-02-03) the whole document			1-36
A	WO 2006/003378 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; AQUILA BRIAN [US]; IOANN) 12 January 2006 (2006-01-12) claims; examples			1-36
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 13 February 2008			Date of mailing of the international search report 22/02/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Bosma, Peter	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/019325**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 31,34-36 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/019325

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006076706 A	20-07-2006	AU 2006204724 A1	20-07-2006
		CA 2594860 A1	20-07-2006
		EP 1856053 A1	21-11-2007
WO 2005009961 A	03-02-2005	AR 048741 A1	24-05-2006
		AU 2004259760 A1	03-02-2005
		BR PI0412219 A	22-08-2006
		CA 2532865 A1	03-02-2005
		EP 1663978 A2	07-06-2006
		HR 20060073 A2	30-06-2006
		JP 2006528196 T	14-12-2006
		KR 20060052866 A	19-05-2006
		US 2005038080 A1	17-02-2005
WO 2006003378 A	12-01-2006	AR 049662 A1	23-08-2006
		AU 2005258996 A1	12-01-2006
		CA 2570169 A1	12-01-2006
		CN 101023063 A	22-08-2007
		EP 1765790 A1	28-03-2007
		KR 20070029837 A	14-03-2007
		US 2007259849 A1	08-11-2007
		UY 28990 A1	31-01-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/443 (2006.01)	A 6 1 K 31/443
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 C
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 4
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/497
	A 6 1 K 31/498

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

(72)発明者 ゲールド, アレクサンドラ イー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, リア フェアモント ストリート 2 3

(72)発明者 グリーンスパン, ポール ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 0, アクトン, オーバールック ドライブ 8

(72)発明者 ボス, トリシア ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 5 5, メドフォード, ウォバーン ストリート 2 0 3

F ターム (参考) 4C055 AA01 BA02 BA42 BA58 BB02 BB04 CA01 CA02 CA58 CB08
DA01 DA42 DB10 EA01 FA05
4C063 AA01 BB01 BB09 CC14 CC23 CC25 CC34 CC47 CC62 CC67
CC75 CC92 CC94 DD12 EE01
4C065 AA01 AA04 BB05 BB09 CC01 DD02 DD03 EE02 HH08 JJ02
JJ04 KK02 KK09 LL01 PP03 PP12
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC36 BC38 BC50 BC52 BC62
BC73 BC78 BC82 BC84 CB05 GA02 GA03 GA07 GA08 GA10
GA12 NA14 ZB26 ZC20