

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7633702号

(P7633702)

(45)発行日 令和7年2月20日(2025.2.20)

(24)登録日 令和7年2月12日(2025.2.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 215/233 (2006.01)

C 0 7 D 215/233

C S P

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

A 6 1 K 31/47

A 6 1 K 31/4709(2006.01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/4725(2006.01)

A 6 1 K 31/4725

A 6 1 K 31/497(2006.01)

A 6 1 K 31/497

請求項の数 18 (全275頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-507636(P2022-507636)

(86)(22)出願日 令和2年8月7日(2020.8.7)

(65)公表番号 特表2022-548820(P2022-548820
A)

(43)公表日 令和4年11月22日(2022.11.22)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/072322

(87)国際公開番号 WO2021/023888

(87)国際公開日 令和3年2月11日(2021.2.11)

審査請求日 令和5年8月2日(2023.8.2)

(31)優先権主張番号 19190898.7

(32)優先日 令和1年8月8日(2019.8.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 522048649

ビー．シー．アイ．ファーマ

B．C．I．PHARMA

ベルギー王国 リエージュ 4 0 0 0, ア

ヴニユー ド ロピタル 11

Avenue de l' H o p i t a l

11, 4 0 0 0 L i e g e (B E)

(74)代理人 110000659

弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所

(72)発明者 アミアブル, クレール

フランス共和国 カステルノールーレ 3

4 1 7 0, リュ アンリ デュナン, 3 4

(72)発明者 シュールルロー, ドミニク

ベルギー王国 ニヴェル 1 4 0 0, リュ

ド ランジュ 5 ボアット 3

最終頁に続く

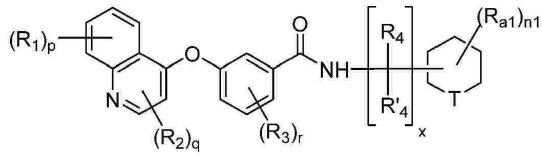
(54)【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害剤としてのイソキノリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

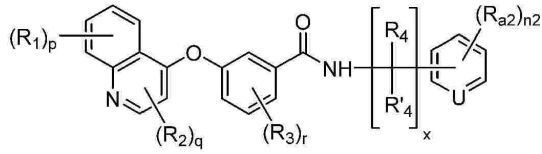
【請求項1】

式 (I I a) ~ (I X a) の化合物 [以下、クラス (I) の化合物 (C)] 、またはその N - オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体：

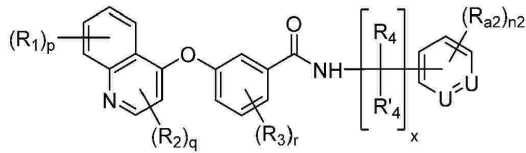
【化 1】



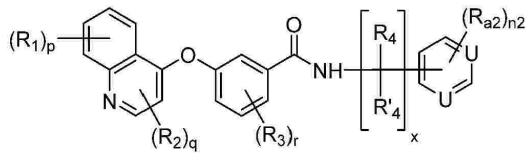
式 (I I a)



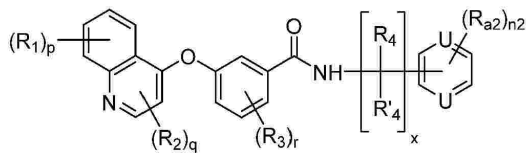
式 (I I I a)



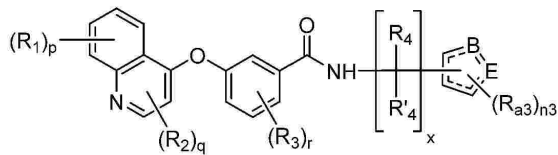
式 (I V a)



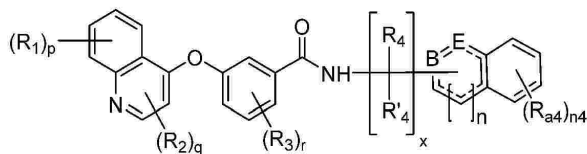
式 (V a)



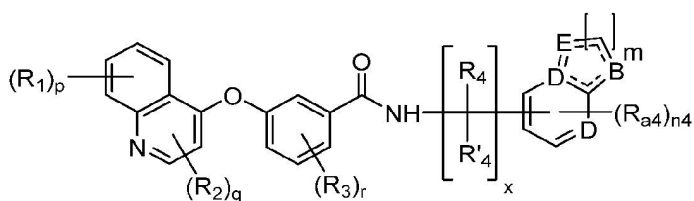
式 (V I a)



式 (V I I a)



式 (V I I I a)



式 (I X a)

式中、ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表し：

－ R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

キル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および $CON(R_{21})_2$ からなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリル置換基は、任意選択的にヘテロシクリルでさらに置換されており {式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルおよびシクロアルキル置換基は、任意選択的にハロで置換されており}； p は各々、0～4の範囲の整数であり； q は各々、0～2の範囲の整数であり；

10

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され {式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-15} アルキルであり}； r は各々、0～3の範囲の整数であり；

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-6} アルキルであり； x は0～2の範囲の整数であり；

— T は CH_2 であり；

— U は各々、独立して、かつ出現ごとに、 C —ハロ、 C — R 、または N から選択され {式中、 R は、水素、 OR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；

20

— D は各々、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 C — R または N から選択され (式中、 R は水素である)；

— m は1または2に等しい整数であり；

— n は0または1に等しい整数であり；

— R_{a1} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素であり； n_1 は各々、0～5の範囲の整数であり；

— R_{a2} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、 $N(R_{11})_2$ 、 CF_3 、 CN 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル置換基は、任意選択的にハロで置換されており}； n_2 は各々、0～4の範囲の整数であり；

30

— B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C — R 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され (式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から選択される)；

40

— E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C — R 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され (式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素および C_{1-6} アルキルからなる群から選択される)；

— R_{a4} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキルであり； n_4 は各々、0～4の範囲の整数であり；

— R_{a3} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、 CF_3 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 N

50

(R_{11})₂、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、 $N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル置換基は、任意選択的にハロで置換されており} ; n_3 は各々、0～2の範囲の整数であり ;

前記シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり ; 前記ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり ; 前記アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり ; 前記ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である]。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体 :

式中、

—Tは CH_2 であり ;

—Uは各々、独立して、かつ出現ごとに、 $C-H$ 、 $C-R$ 、またはNから選択され、且つRは水素又は C_{1-4} アルキルであり ;

—Dは、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 $C-R$ またはNから選択され、且つRは水素であり ;

— R_{a1} は、水素であり ;

— R_{a2} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される) ; n_2 は各々、0～2の範囲の整数であり ;

—Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、Oおよび $NR_{7'}$ からそれぞれ選択される (式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、Rは水素または C_{1-4} アルキルである) ;

— R_{a4} は各々、 C_{1-6} アルキルであり ; n_4 は各々、0～2の範囲の整数であり ;

— R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され ; n_3 は各々、0～2の範囲の整数である。

【請求項3】

請求項1若しくは2に記載の化合物 (C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体 :

式中、

— R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および $CON(R_{21})_2$ からなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 $COOR_{21}$ 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリルでさらに置換されており {式中、 R_{21} は各々、互い

10

20

30

40

50

に独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルおよびシクロアルキル置換基は、任意選択的にハロで置換されており； p は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり； q は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 O 、 R_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され {式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-15} アルキルからなる群から選択され}； r は各々、 $0 \sim 3$ の範囲の整数であり；

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-6} アルキルから選択され； x は $0 \sim 2$ の範囲の整数である。

【請求項4】

式 $(IIa-a) \sim (IXa-a)$ である請求項1若しくは2に記載の化合物〔以下、クラス(I)の化合物(C)〕、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体：

10

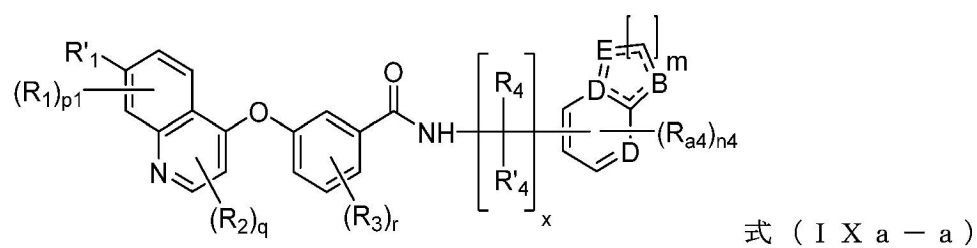
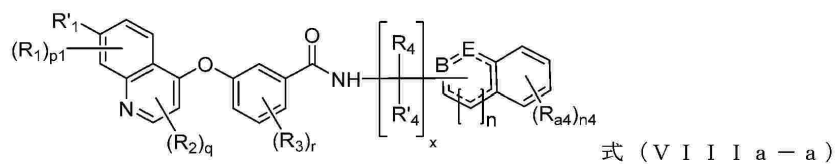
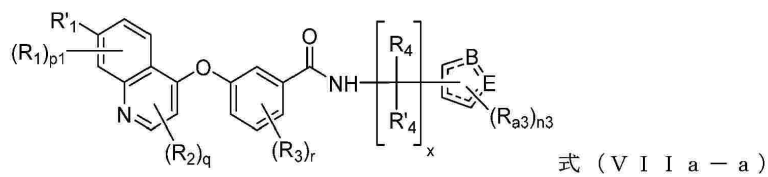
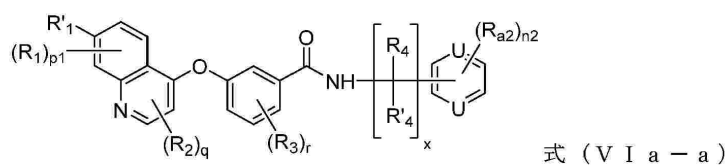
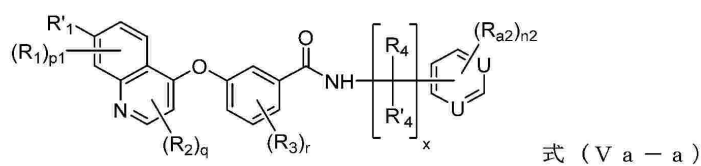
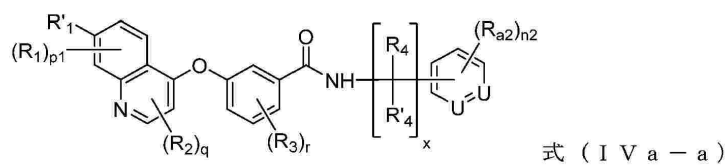
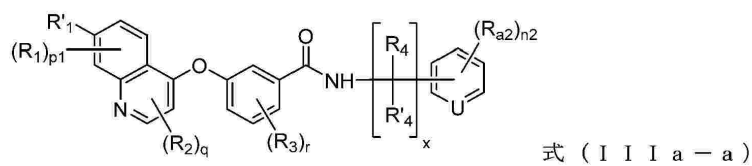
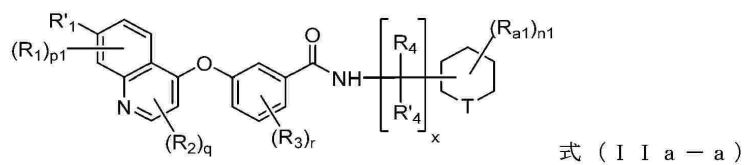
20

30

40

50

【化 2】



10

20

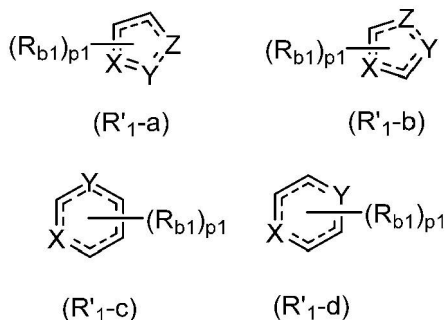
30

40

50

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 q 、 r 、 x 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 m 、 n は請求項1に記載のとおりであり、 $-R'_1$ は、 $(R'_1-a) \sim (R'_1-d)$ からなる群から選択され、

【化3】



10

式中、

- ・ X 、 Y および Z は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および NR_7' から選択され（式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子で置換されている C_{1-6} アルキルから選択され、 R_7' は、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、および CF_3 からなる群から選択され、各アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリル置換基は、任意選択的にヘテロシクリルでさらに置換されている）；

20

- ・ R_{b1} は各々、独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CN 、 CF_3 、 COR_{11} 、 $CON(R_{11})_2$ 、 NR_{11} および OR_{11} からなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、任意選択的にヘテロシクリルで置換され（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、および C_{1-6} アルキルからなる群から選択される）； $p1$ は各々、0～3の範囲の整数であり；

- ・ ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表す} ；

前記シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；前記ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子および O または N から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；前記アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；前記ヘテロアリールは、 O もしくは N から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である。

30

【請求項5】

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_4' 、 p 、 q 、 r 、 x 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 m 、 n が、請求項3に記載のとおりである、請求項4に記載の化合物（ C ）、またはその N -オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体。

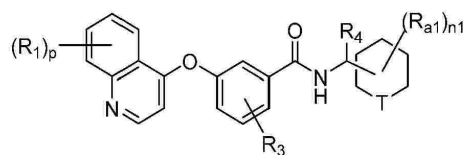
40

【請求項6】

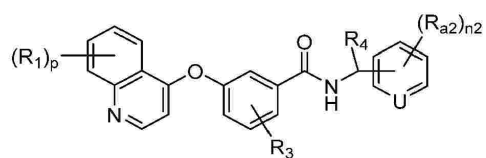
式（ $IIa-1$ ）～（ $IXa-1$ ）である請求項1若しくは2に記載の化合物〔以下、クラス（ I ）の化合物（ C ）〕またはその N -オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体；

50

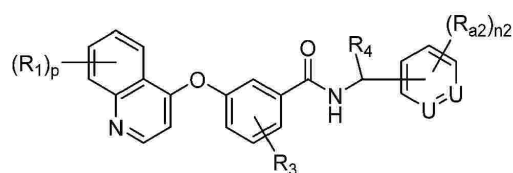
【化 4】



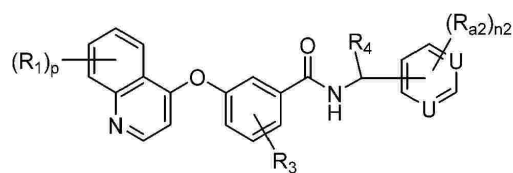
式 (I I a - 1)



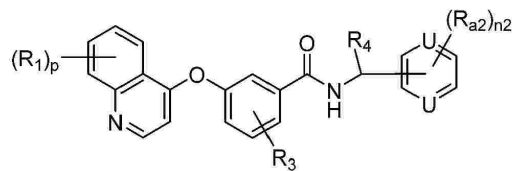
式 (I I I a - 1)



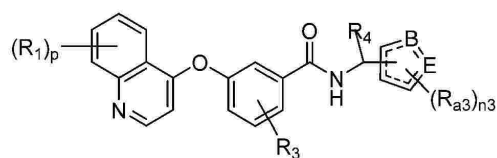
式 (I V a - 1)



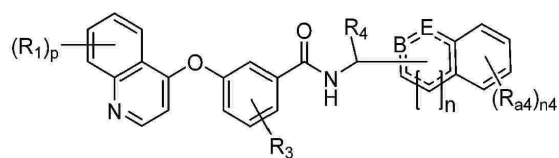
式 (V a - 1)



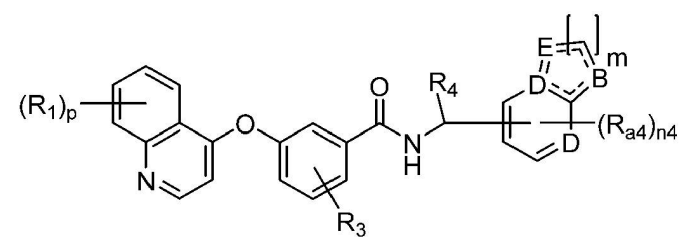
式 (V I a - 1)



式 (V I I a - 1)



式 (V I I I a - 1)



式 (I X a - 1)

10

20

30

40

50

式中、 R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は請求項1に記載のとおりであり、ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表し：

－ R_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-4} アルキルから選択され；

－ R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、OR₂₁、および $N(R_{21})_2$ からなる群から独立して選択される（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-4} アルキルである）。

【請求項7】

R_1 、 p 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n が、請求項3に記載のとおりである、請求項6に記載の一般式（ $IIa-1$ ）～（ $IXa-1$ ）の化合物（ C ）、またはその N -オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項8】

式（ $IIa-a1$ ）～（ $IXa-a1$ ）である請求項1若しくは2に記載の化合物〔以下、クラス（ I ）の化合物（ C ）〕、またはその N -オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体：

10

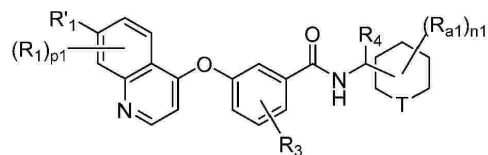
20

30

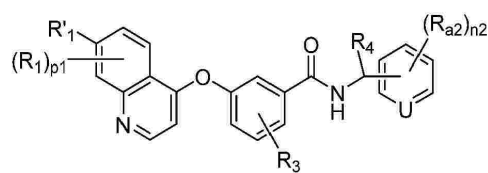
40

50

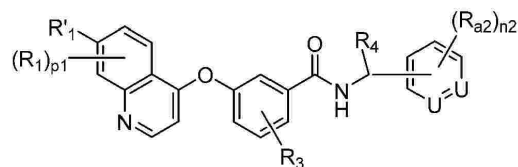
【化 5】



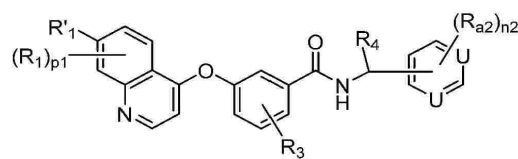
式 (I I a - a 1)



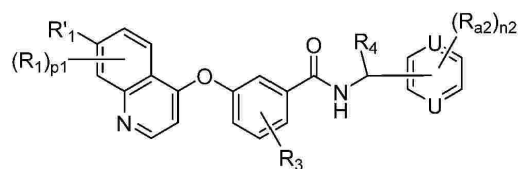
式 (I I I a - a 1)



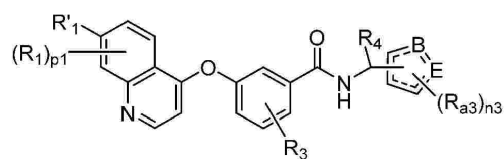
式 (I V a - a 1)



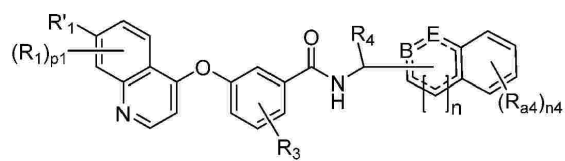
式 (V a - a 1)



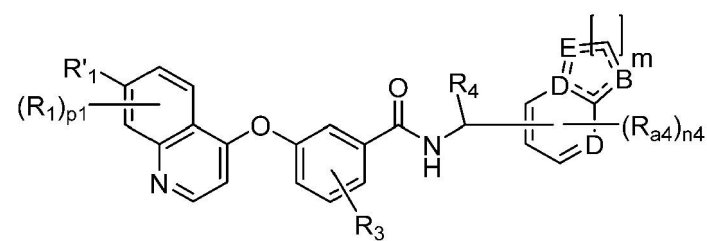
式 (V I a - a 1)



式 (V I I a - a 1)



式 (V I I I a - a 1)



式 (I X a - a 1)

10

20

30

40

50

式中、 R_1 、 R'_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は、請求項4に記載のとおりであり、ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表し：

－ R_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-4} アルキルから選択され；

－ R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択される（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-4} アルキルである）。

【請求項9】

R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n が、請求項3に記載のとおりである、請求項8に記載の化合物（C）、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項10】

式（ $Xa-1$ ）～（ $XVIIa-1$ ）である請求項1若しくは2に記載の化合物〔以下、クラス（I）の化合物（C）〕、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体：

10

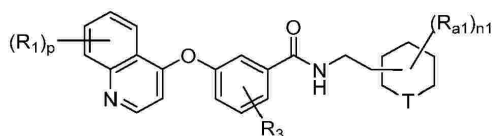
20

30

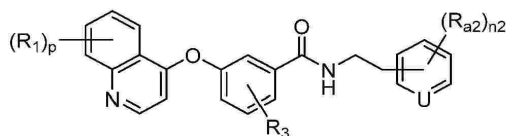
40

50

【化 6】

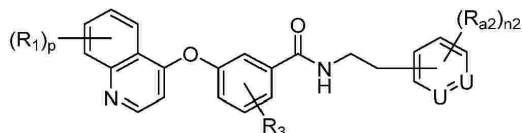


式 (X a - 1)



式 (X I a - 1)

10

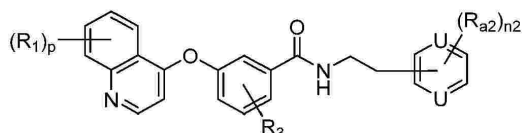


式 (X I I a - 1)

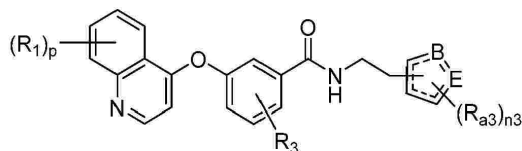


式 (X I I I a - 1)

20

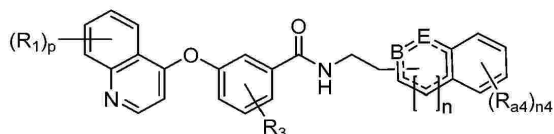


式 (X I V a - 1)

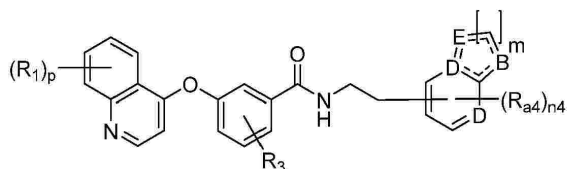


式 (X V a - 1)

30



式 (X V I a - 1)



式 (X V I I a - 1)

40

式中、 R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は、請求項 1 に記載のとおりであり、ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表し：

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択される（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-4} アルキルである）。

【請求項 11】

R_1 、 p 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n が、請求項 3 に記載のとおりである、請求項 10 に記載の化合物 (C)、ま

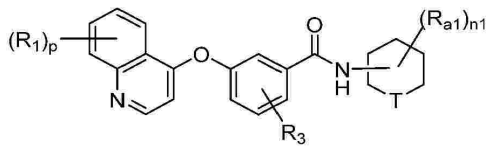
50

たはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項12】

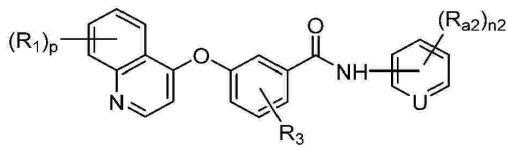
式(XVIIa-1)~(XXVa-1)である請求項1若しくは2に記載の化合物[以下、クラス(I)の化合物(C)]、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体：

【化7】

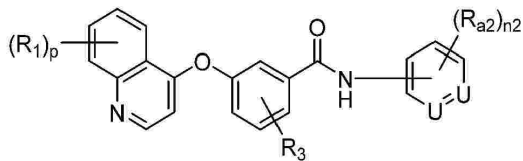


式(XVIIIa-1)

10

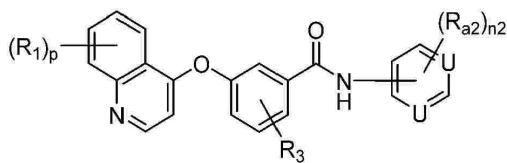


式(XIXa-1)



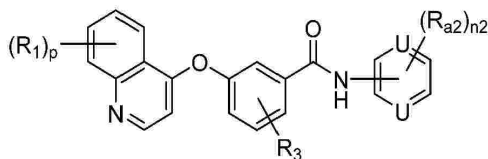
式(XXa-1)

20

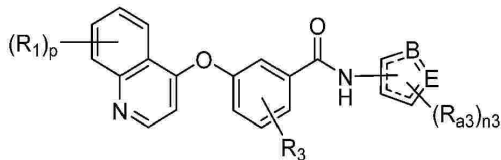


式(XXIa-1)

30



式(XXIIa-1)



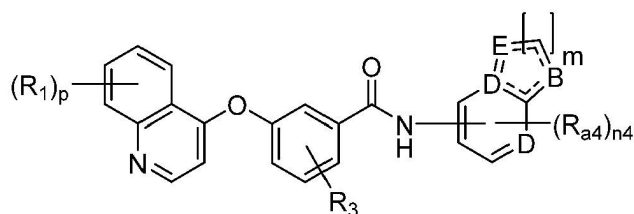
式(XXIIIa-1)

40



式(XXIVa-1)

50



式 (XXVa-1)

式中、 R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 m 、 n は、請求項1に記載のとおりであり、ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表し、

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択される(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-4} アルキルである)。

【請求項13】

R_1 、 p 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 m 、 n が、請求項3に記載のとおりである、請求項12に記載の化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体。

【請求項14】

式(IIIIa-1)の化合物が、以下の式(LXI)、(LXIII)、(LXXII)、(LXXIV)～(LXXXV)、(LXXXVI)、(CXIII)、(CLXXVI)、(CLXXXVII)、(CXC)～(CXCVI)、(CXCVII-6)～(CXCVII-7)、(CXCVII-16)～(CXCVII-17)、(CXCVII-19)～(CXCVII-20)、(CXCVII-27)、(CXCVII-33)～(CXCVII-35)、または(CXCVII-37)～(CXCVII-38)の化合物である、請求項6に記載の化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体：

10

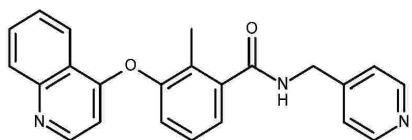
20

30

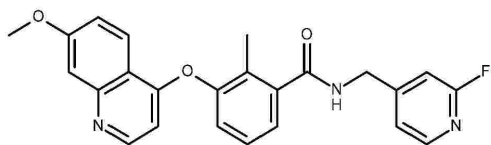
40

50

【化 8】

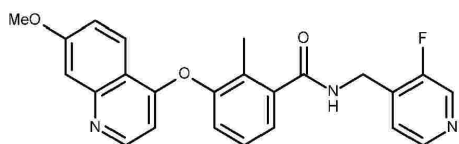


式 (LXI)

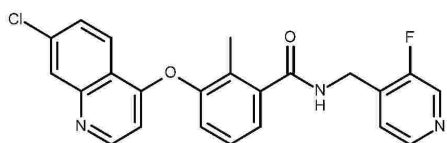


式 (LXIII)

10

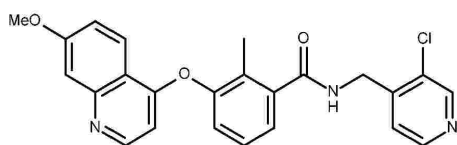


式 (LXXII)



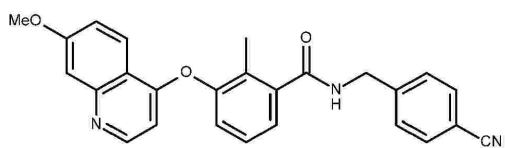
式 (LXXIV)

20

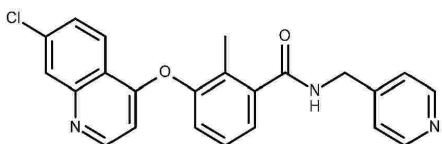


式 (LXXV)

30



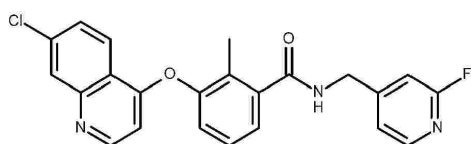
式 (LXXXVI)



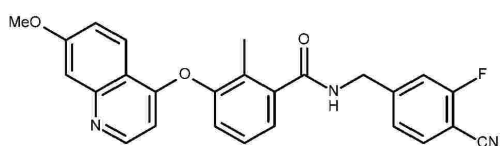
式 (CXIII)

40

50

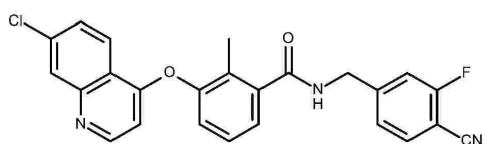


式 (CLXXXVI)

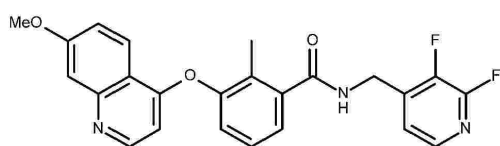


式 (CLXXXVII)

10

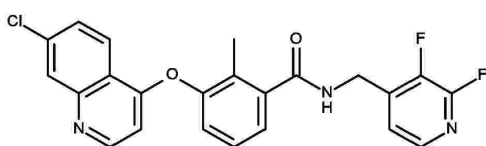


式 (CLXXXVIII)



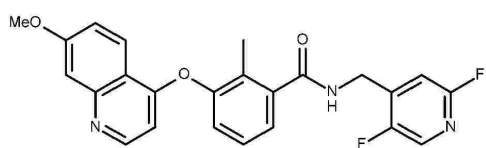
式 (CXCI)

20

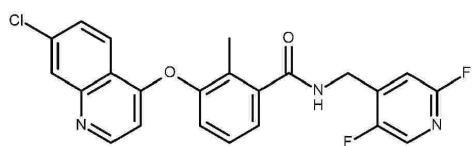


式 (CXCI)

30



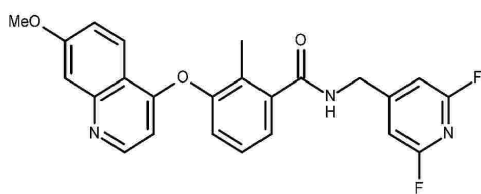
式 (CXCI)



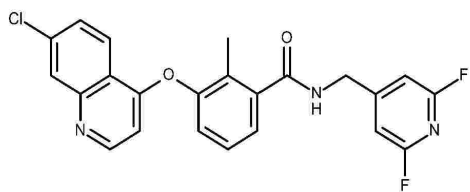
式 (CXCI)

40

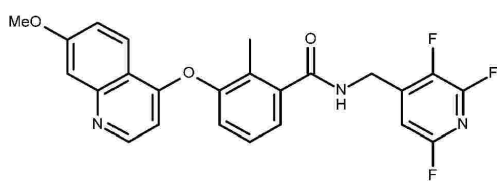
50



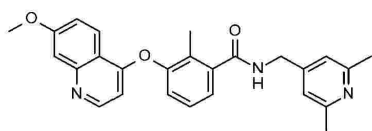
式 (CXCVI)



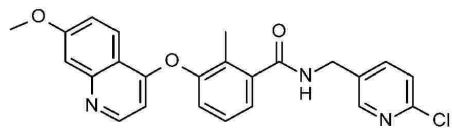
式 (CXCVI)



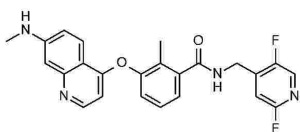
式 (CXCVI)



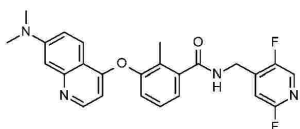
式 (CXCVIII-6)



式 (CXCVIII-7)



式 (CXCVIII-16)



式 (CXCVIII-17)

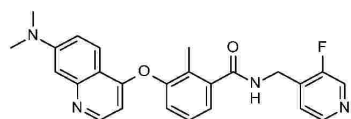
10

20

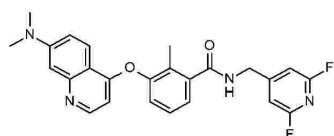
30

40

50

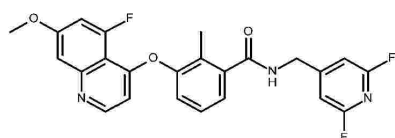


式 (CXCVIII-19)

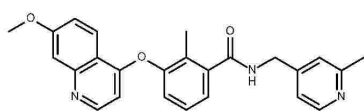


式 (CXCVIII-20)

10

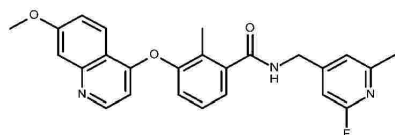


式 (CXCVIII-27)

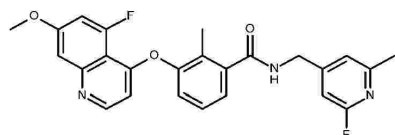


式 (CXCVIII-33)

20

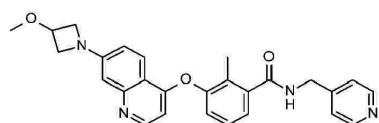


式 (CXCVIII-34)

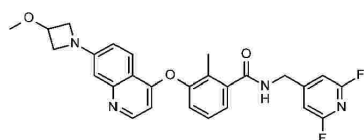


式 (CXCVIII-35)

30



式 (CXCVIII-37)



式 (CXCVIII-38)

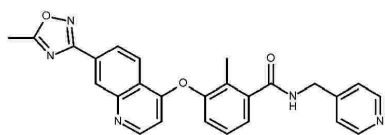
40

【請求項15】

式 (II Ia-a1) の化合物が、以下の式 (CXCVIII-3)、(CXCVIII-7)、(CXCVIII-11)、(CXCVIII-16)、(CXCVIII-19) ~ (CXCVIII-21)、(CXCVIII-23) ~ (CXCVIII-26)、(CXCVIII-28) ~ (CXCVIII-31)、(CXCVIII-33) ~ (CXCVIII-39)、(CXCVIII-42) ~ (CXCVIII-47)、(CXCVIII-49)、(CXCVIII-51) ~ (CXCVIII-53)、(CXCVIII-56)、(CXCVIII-59)、(CXCVIII-62)、(CXCVIII-66)、(CXCVIII-67)、(CXCVIII-70)、(C

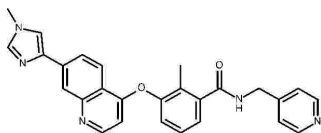
50

XCVIII-71)、(CXCVIII-73)～(CXCVIII-75)、(CXCVIII-81)～(CXCVIII-86)、または(CXCVIII-88)～(CXCVIII-90)の化合物である、請求項8に記載の化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体：
【化9】

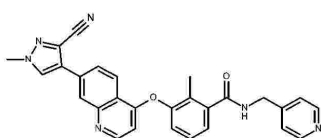


式(CXCVIII-3)

10

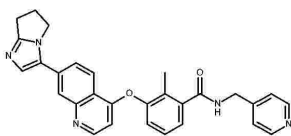


式(CXCVIII-7)

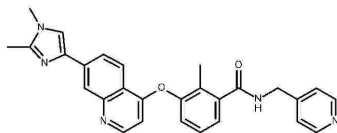


式(CXCVIII-11)

20

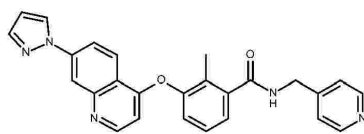


式(CXCVIII-16)

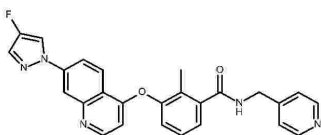


式(CXCVIII-19)

30

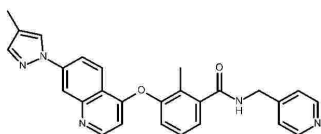


式(CXCVIII-20)



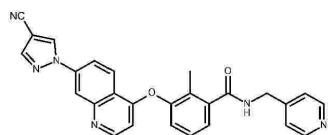
式(CXCVIII-21)

40

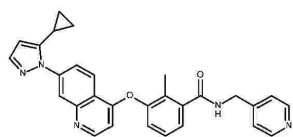


式(CXCVIII-23)

50

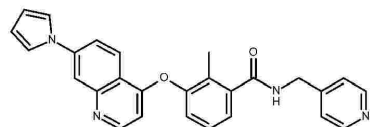


式 (CXCVIII-24)

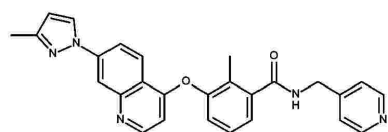


式 (CXCVIII-25)

10

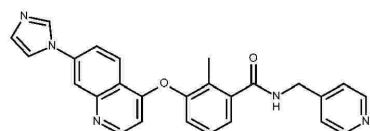


式 (CXCVIII-26)

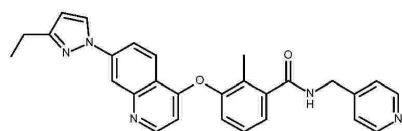


式 (CXCVIII-28)

20

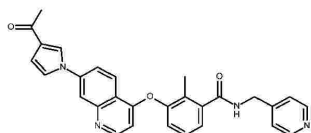


式 (CXCVIII-29)

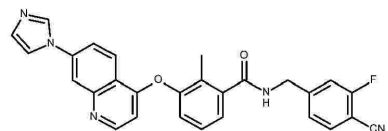


式 (CXCVIII-30)

30



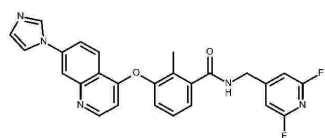
式 (CXCVIII-31)



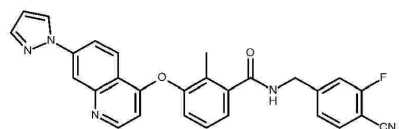
式 (CXCVIII-33)

40

50

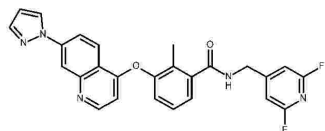


式 (CXCVIII-34)

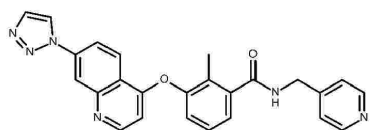


式 (CXCVIII-35)

10

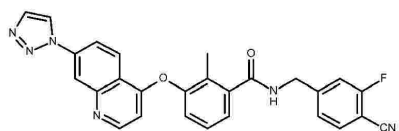


式 (CXCVIII-36)

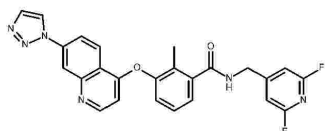


式 (CXCVIII-37)

20

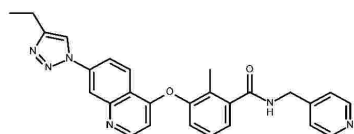


式 (CXCVIII-38)

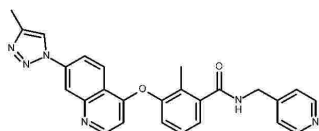


式 (CXCVIII-39)

30



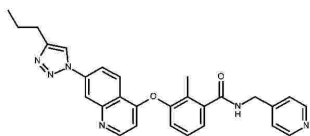
式 (CXCVIII-42)



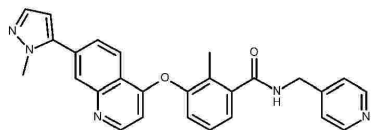
式 (CXCVIII-43)

40

50

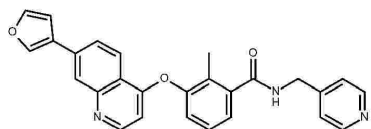


式 (CXCVIII-44)

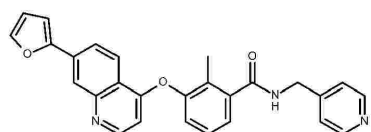


式 (CXCVIII-45)

10

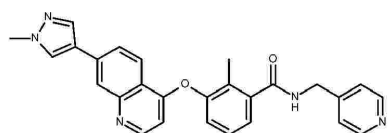


式 (CXCVIII-46)

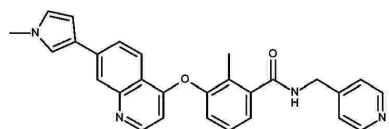


式 (CXCVIII-47)

20

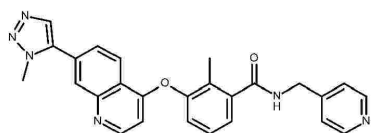


式 (CXCVIII-49)

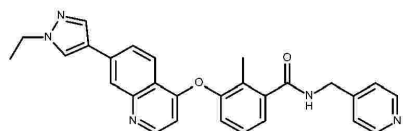


式 (CXCVIII-51)

30



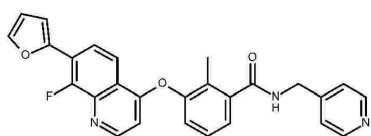
式 (CXCVIII-52)



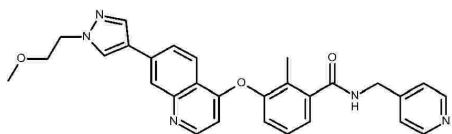
式 (CXCVIII-53)

40

50

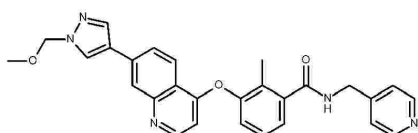


式 (CXCVIII-56)

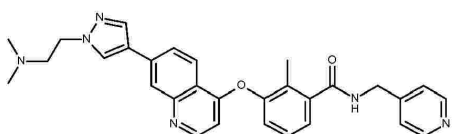


式 (CXCVIII-59)

10

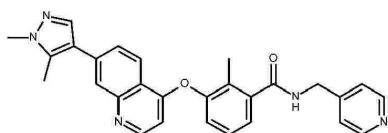


式 (CXCVIII-62)

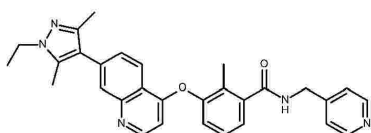


式 (CXCVIII-66)

20

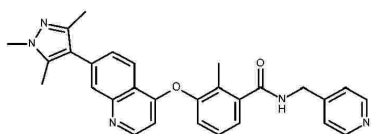


式 (CXCVIII-67)

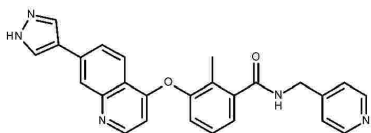


式 (CXCVIII-70)

30



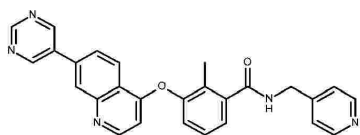
式 (CXCVIII-71)



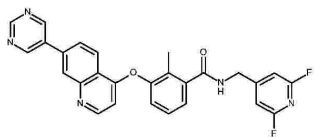
式 (CXCVIII-73)

40

50

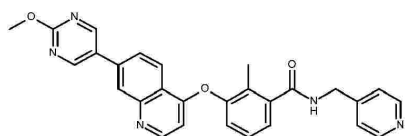


式 (CXCVIII-74)

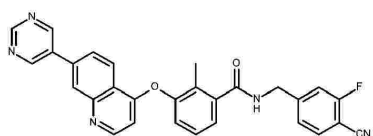


式 (CXCVIII-75)

10

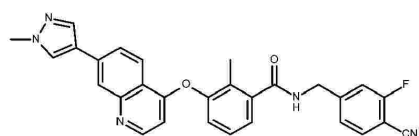


式 (CXCVIII-81)

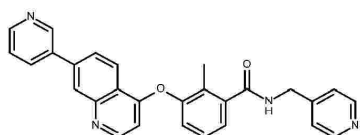


式 (CXCVIII-82)

20

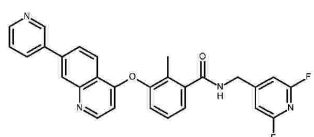


式 (CXCVIII-83)

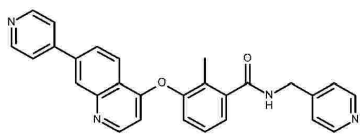


式 (CXCVIII-84)

30



式 (CXCVIII-85)



式 (CXCVIII-86)

40

50

ナーゼ／v-a k tマウス胸腺腫ウイルスがん遺伝子ホモログ1（P I K 3／A K T）、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼ（M A P K／E R K）およびシグナル伝達兼転写活性化因子5（S T A T 5）の構成的活性化を介して、がん、炎症性疾患、心血管疾患、神経変性疾患および代謝疾患に関連する。結果として、プロテインキナーゼは重要な治療標的である。

【0004】

腫瘍において、プロテインキナーゼの異常な発がん性活性化は、複数のタイプの遺伝的およびエピジェネティックな変化に由来する。これらの変化は、キナーゼ自体の比活性の増加、その過剰発現、または制御されない細胞増殖および持続的な悪性挙動をもたらす負の調節の喪失をもたらす。がん細胞で作動するシグナル伝達ネットワークはまた、腫瘍ごとに異なる最も一般的またはまれな発がん性突然変異を作り出すことができるので、治療に対する先天性または獲得耐性に寄与し得る。したがって、腫瘍細胞における変化したプロテインキナーゼ分子を標的とする小分子阻害剤の探索は、学会および製薬会社における主要な研究の焦点となっている。

【0005】

そのような阻害剤は、植物、動物または微生物などの供給源に由来する（単離された）生成物でもあり得、または設計（合成）された小分子でもあり得る。

【0006】

特許文献1は、キナーゼと相互作用する生物活性化合物のクラス、およびこれらの化合物の調製を開示している。

【0007】

がん腫学において、現在、有意義な臨床的利益をもたらした選択性および適切な薬学的特性の両方を有する小分子キナーゼ阻害剤の複数の例が存在する。例えば、イマチニブは、慢性骨髄性白血病（C M L）およびフィラデルフィア染色体を有する急性リンパ芽球性白血病においてB C R－A B L 1を阻害するために利用され；A L K融合によって駆動されるがんに対してはクリゾチニブおよび他のA L Kキナーゼ阻害剤；E R B B 2／H E R 2増幅腫瘍に対してはラパチニブ；E G F R変異腫瘍に対してはゲフィチニブおよびエルロチニブ；並びにB R A F変異腫瘍に対してはベムラフェニブが利用される。

【0008】

様々なプロテインキナーゼ関連状態を治療するために有用な、プロテインキナーゼの強力な阻害剤を開発することが依然として大いに必要とされている。

【0009】

この意味で、特許文献2は、高血圧症、脳血管疾患、心疾患または腎機能不全の治療に使用するためのアデノシン化合物を開示している。

【0010】

特許文献3は、細胞老化を調節し、アルツハイマー病またはアテローム性動脈硬化症の治療に有用な組成物を開示しており、該組成物は、アデノシン3'5'-サイクリンホスホロチオレートなどのプロテインキナーゼAの阻害剤を含む。

【0011】

特許文献4は、心血管および脳血管疾患、炎症、関節炎、およびがんの治療に使用するためのアデノシンキナーゼ阻害剤化合物149～175、413～431、および241～266を開示している。

【0012】

特許文献5は、アデノシンA1受容体の部分的または完全なアゴニストを使用することによる心臓保護の方法を開示している。

【0013】

特許文献6は、関節炎、がん、心血管障害、皮膚障害、炎症またはアレルギー状態などのメタロプロテアーゼ活性に関連する疾患の治療に使用するためのC5a受容体のリガンドを開示している。

【0014】

10

20

30

40

50

特許文献 7 は、B-R A F および B-R A F 変異を阻害することができる化合物、ならびに B-R A F および B-R A F 変異調節に関連する疾患を治療する方法を開示している。

【0015】

特許文献 8 は、活性化合物、具体的には、ある種のイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-2-オンおよびオキサゾロ [4, 5-b] ピリジン-2-オン化合物、ならびにインビトロまたはインビボで細胞内の R A F (例えば、B-R A F) 活性を阻害し、F G F R、T i e、V E G F R および/または E p h 活性などの受容体チロシンキナーゼ (R T K) 活性、例えばインビトロまたはインビボで細胞内の F G F R-1、F G F R-2、F G F R-3、T i e 2、V E G F R-2 および/または E p h B 2 活性を阻害する類似体を記載している。

10

【0016】

特許文献 9 は、増殖性障害、がんなどを治療するための治療用化合物、より具体的には、ピリド [2, 3-b] ピラジン-8 置換化合物を記載しており、この化合物は、とりわけ、R A F (例えば、B-R A F) 活性を阻害し、受容体チロシンキナーゼ (R T K) 活性を阻害する。

【0017】

非特許文献 1 は、小分子 V E G F R 阻害剤を概説している。

【0018】

特許文献 10 は、新規なキナーゼ阻害剤、薬物組成物、ならびに細胞増殖性疾患および/または F L T 3 および c-K i t e に関連する疾患を予防または治療するための使用および方法を開示している。この文献はまた、F L T 3 キナーゼ阻害に応答して疾患を予防または治療するための使用および方法を開示している。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【文献】国際公開第 2004/022572 号パンフレット

【文献】欧州特許第 0269574 号明細書

【文献】国際公開第 2003/104482 号パンフレット

【文献】国際公開第 1996/040705 号パンフレット

【文献】国際公開第 2001/040245 号パンフレット

30

【文献】国際公開第 2005/117882 号パンフレット

【文献】国際公開第 2011/090738 号パンフレット

【文献】米国特許出願公開第 2009/0325945 号明細書

【文献】米国特許出願公開第 2015/0182526 号明細書

【文献】国際公開第 2017/049462 号パンフレット

【非特許文献】

【0020】

【文献】J. Zhang et Al. (Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2011, 11, 920-946)

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0021】

しかしながら、新しいプロテインキナーゼ阻害剤ベースの治療法を開発する努力が高まっているにもかかわらず、副作用、限られた有効性、耐性の出現、およびコンプライアンス不良などの現在のプロテインキナーゼ治療の欠点を克服し得るプロテインキナーゼ阻害剤が依然として必要とされている。

【0022】

本発明者らは、驚くべきことに、本発明によるプロテインキナーゼ阻害剤の使用が、より効果的であり、副作用を低減し、耐性の出現を制限し、コンプライアンスを容易にする治療を開発することによって、調節不全プロテインキナーゼ関連疾患の改善された治療を

50

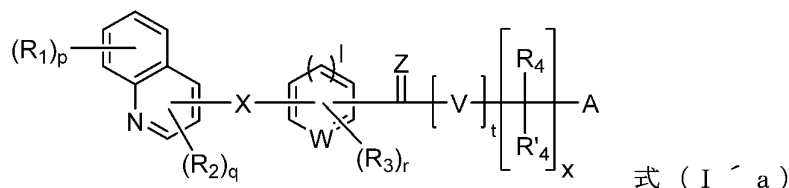
提供可能にすることを見出した。

【課題を解決するための手段】

【0023】

したがって、本発明は、キナーゼ阻害剤としての使用に適した、一般式（I a）の化合物〔以下、化合物（C）〕、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体を提供する、

【化1】



【0024】

式中、

—Aは各々、水素、C₁–₁₅アルキル、C₂–₁₅アルケニル、C₂–₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から独立して選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロ、NO₂、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、S(O)R₁₂、SO₂R₁₂、SO₂N(R₁₁)₂、S(O)₃R₁₁、P(O)(OR₁₁)₂、SO₂NR₁₁COR₁₂、SO₂NR₁₁CO₂R₁₂、SO₂NR₁₁CON(R₁₁)₂、NR₁₁COR₁₂、NR₁₁CO₂R₁₂、NR₁₁CON(R₁₁)₂、NR₁₁C(NR₁₁)NHR₁₁、COR₁₁、C(O)OR₁₁、CON(R₁₁)₂、CONR₁₁SO₂R₁₂、NR₁₁SO₂R₁₂、SO₂NR₁₁CO₂R₁₂、OCONR₁₁SO₂R₁₂、OC(O)R₁₁、C(O)OCH₂OC(O)R₁₁、およびOCON(R₁₁)₂からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、NO₂、アルキル、シクロアルキル、アリール、CF₃、N(R₁₁)₂、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、NR₁₁COR₁₂、NR₁₁SO₂R₁₂、COR₁₁、CON(R₁₁)₂、NR₁₁CON(R₁₁)₂、OC(O)R₁₁、OC(O)N(R₁₁)₂、S(O)₃R₁₁、P(O)(OR₁₁)₂、SR₁₁、S(O)R₁₂、SO₂R₁₂、SO₂N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに置換されている{式中、R₁₁およびR₁₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁–₁₅アルキル、C₂–₁₅アルケニル、C₂–₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されている(式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁–₄アルキルからなる群から選択される)}。

—XおよびVは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、O、SまたはNR₇から選択され{式中、R₇は、水素、C₁–₁₂アルキル、C₂–₁₂アルケニル、C₂–₁₂アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルから選択され、該C₁–₁₂アルキル、C₂–₁₂アルケニル、C₂–₁₂アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、CF₃、N(R₁₁)₂、CNまたはOR₁

1 によって置換されており（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））； t は0または1に等しく；

— Z は各々、 O 、 S 、 NR_8 であり（式中、 R_8 は、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-12} アルキルから選択される）；

— W は各々、 C -ハロ、 C - R 、 N 、 O 、 S 、または NR_7 から選択され（式中、 R は、水素、 OR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され、（式中、各 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素または C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）；式中、 R_7 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルから選択され、該 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））；

— l は各々、0または1に等しい；

— R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており（式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））； p は各々、0～4の範囲の整数であり； q は各々、0～2の範囲の整数であり；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており（式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シ

10

20

30

40

50

クロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）}； r は各々、 $0 \sim 3$ の範囲の整数であり；但し、 $R_3 = NR_{21}$ 、 $V = NH$ 、および $t = 1$ の場合、その場合は、 R_3 および V は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく；

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 OR_{13} 、 SR_{13} 、 $N(R_{13})_2$ 、 CF_3 または CN で置換されており{式中、各 R_{13} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルから選択され（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）}； x は $0 \sim 7$ の範囲の整数であり、但し、 $x = 0$ および $V = NR_7$ の場合、その場合は、 A および R_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよい。

【0025】

本発明はさらに、担体と、有効成分として、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される化合物の有効量とを含む医薬組成物に関する。

【0026】

本発明は、医薬として使用するための、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される化合物に関する。

【0027】

本発明は、がん、代謝障害（糖尿病など）、炎症性および自己免疫障害（例えば、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性肺疾患、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデスおよび乾癬および乾癬性関節炎）、神経障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、筋萎縮性側索硬化症およびてんかん）、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、シェーグレン症候群、腎同種移植拒絶、ウイルス誘発性疾患、循環性疾患、骨溶解および骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニア、ランゲルハンス細胞組織球症、脊髄損傷、子宮内膜症、喘息およびアレルギー性喘息、眼疾患（網膜症、加齢黄斑変性およびブドウ膜炎など）、慢性および神経障害性疼痛、ならびに線維増殖性疾患から選択される疾患の治療に使用するための、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される化合物に関する。

【0028】

本発明は、疼痛感作の治療に使用するための、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される化合物に関する。

【0029】

本発明はさらに、温血動物においてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、キナーゼ阻害有効量の本明細書に提示される実施形態のいずれか1つによる化合物を、それを必要とする動物に投与することを含む方法に関する。

【0030】

本発明はさらに、温血動物において、がん、代謝障害（糖尿病など）、炎症性および自己免疫障害（例えば、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性肺疾患、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデスならびに乾癬および乾癬性関

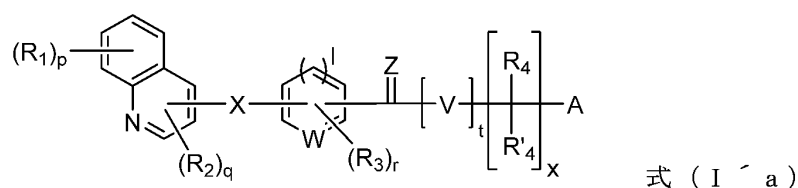
節炎)、神経障害(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、筋萎縮性側索硬化症およびてんかん)、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、シェーグレン症候群、腎同種移植拒絶反応、ウイルス誘発性疾患、循環性疾患、骨溶解および骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニア、ランゲルハンス細胞組織球症、脊髄損傷、子宮内膜症、喘息およびアレルギー性喘息、眼疾患(網膜症、加齢黄斑変性およびブドウ膜炎など)、慢性および神経障害性疼痛、ならびに線維増殖性疾患から選択される疾患を治療する方法であって、有効量の本明細書に提示される実施形態のいずれか1つによる化合物をそれを必要とする動物に投与することを含む方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0031】

本発明の第1の態様は、キナーゼ阻害剤としての使用に適した、一般式(I'a)の化合物[以下、化合物(C)]、またはそのN-オキソド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体に関する:

【化2】



【0032】

式中、

—Aは各々、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から独立して選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロ、NO₂、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、S(O)R₁₂、SO₂R₁₂、SO₂N(R₁₁)₂、S(O)₃R₁₁、P(O)(OR₁₁)₂、SO₂NR₁₁COR₁₂、SO₂NR₁₁CO₂R₁₂、SO₂NR₁₁CON(R₁₁)₂、NR₁₁COR₁₂、NR₁₁CO₂R₁₂、NR₁₁CON(R₁₁)₂、NR₁₁C(NR₁₁)NHR₁₁、COR₁₁、C(O)OR₁₁、CON(R₁₁)₂、CONR₁₁SO₂R₁₂、NR₁₁SO₂R₁₂、SO₂NR₁₁CO₂R₁₂、OCONR₁₁SO₂R₁₂、OC(O)R₁₁、C(O)OCH₂OC(O)R₁₁、およびOCON(R₁₁)₂からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、NO₂、アルキル、シクロアルキル、アリール、CF₃、N(R₁₁)₂、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、NR₁₁COR₁₂、NR₁₁SO₂R₁₂、COR₁₁、CON(R₁₁)₂、NR₁₁CON(R₁₁)₂、OC(O)R₁₁、OC(O)N(R₁₁)₂、S(O)₃R₁₁、P(O)(OR₁₁)₂、SR₁₁、S(O)R₁₂、SO₂R₁₂、SO₂N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに置換されている{式中、R₁₁およびR₁₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されている(

式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される} }。

—XおよびVは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、O、Sまたは NR_7 から選択され {式中、 R_7 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルから選択され、該 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 CF_3 、 $N(R_{11})_2$ 、CNまたは OR_{11} によって置換されており (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)) } ; tは0または1に等しく ;

10

—Zは各々、O、S、 NR_8 であり (式中、 R_8 は、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-12} アルキルから選択される) ;

—Wは各々、C—ハロ、C—R、N、O、S、または NR_7 から選択され {式中、Rは、水素、 OR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され、(式中、各 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) ; 式中、 R_7 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルから選択され、該 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ;

20

30

—lは各々、0または1に等しい ;

— R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、CN、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、CN、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; pは各々、0~4の範囲の整数であり ; qは各々、0~2の範囲の整数であり ;

40

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール

50

およびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCOR_{21}$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており{式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}； r は各々、0~3の範囲の整数であり；但し、 $R_3 = NR_{21}$ 、 $V = NH$ 、および $t = 1$ の場合、その場合は、 R_3 および V は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく；

10

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、任意選択的にハロゲン原子、ア

20

リール基、アラルキル基、 OR_{13} 、 SR_{13} 、 $N(R_{13})_2$ 、 CF_3 または CN で置換されており{式中、各 R_{13} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルから選択され(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}； x は0~7の範囲の整数であり、但し、 $x = 0$ および $V = NR_7$ の場合、その場合は、 A および R_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよい}。

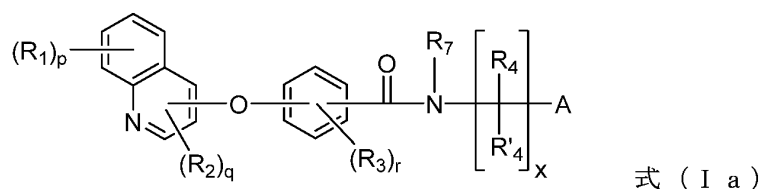
20

【0033】

30

本発明の第2の態様は、キナーゼ阻害剤としての使用に適した、一般式(Ia)の化合物[以下、化合物(C)]、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体に関する：

【化3】



40

【0034】

式中、

— A は各々、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から独立して選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $S(O)R_{12}$ 、 SO_2R_{12} 、 $SO_2N(R_{11})_2$ 、 $SO_2NR_{11}COR_{12}$ 、 $SO_2NR_{11}CO_2R_{12}$ 、 $SO_2NR_{11}CON(R_{11})_2$ 、 NR

50

$11COR_{12}$ 、 $NR_{11}CO_2R_{12}$ 、 $NR_{11}CON(R_{11})_2$ 、 $NR_{11}C(NR_{11})NHR_{11}$ 、 COR_{11} 、 $C(O)OR_{11}$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、 $CONR_{11}SO_2R_{12}$ 、 $NR_{11}SO_2R_{12}$ 、 $SO_2NR_{11}CO_2R_{12}$ 、 $OCOR_{11}SO_2R_{12}$ 、 $OC(O)R_{11}$ 、 $C(O)OCH_2OC(O)R_{11}$ 、および $OCOR_{11})_2$ からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 CF_3 、 $N(R_{11})_2$ 、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 $NR_{11}COR_{12}$ 、 $NR_{11}SO_2R_{12}$ 、 COR_{11} 、 $CON(R_{11})_2$ 、 $NR_{11}CON(R_{11})_2$ 、 $OC(O)R_{11}$ 、 $OC(O)N(R_{11})_2$ 、 $S(O)R_{12}$ 、 SO_2R_{12} 、 $SO_2N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されている {式中、 R_{11} および R_{12} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }。

10

- R_7 は各々、水素または C_{1-6} アルキルであり；

20

- R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCOR_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }； p は各々、0～4の範囲の整数であり； q は各々、0～2の範囲の整数であり；

30

40

- R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCOR_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }。

50

$_{15}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）； r は各々、 $0 \sim 3$ の範囲の整数であり；但し、 $R_3 = NR_{21}$ 、および $R_7 = H$ の場合、その場合は、 R_3 および NR_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく；

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 OR_{13} 、 SR_{13} 、 $N(R_{13})_2$ 、 CF_3 または CN で置換されており（式中、 R_{13} は各々、互いに独立して、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルから選択され（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））； x は $0 \sim 7$ の範囲の整数であり、但し、 $x = 0$ の場合、その場合は、 A および R_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく；

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である】。

【0035】

本発明の一実施形態によれば、化合物（C）は、好ましくは、一般式（Ia）の化合物【以下、化合物（C）】、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体である：

【0036】

式中、

— A は各々、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 COR_{11} 、 $C(O)OR_{11}$ 、 $SO_2N(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、フェニル、 $N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されている（式中、 R_{11} は各々、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルで置換されている）。

— R_7 は各々、水素または C_{1-6} アルキルであり、

— R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アル

キル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリー
ールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$
、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シ
クロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、
 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$
、 CN 、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および OR_{21} から選択される1または複数の
置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル
、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各
々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5}
アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリーールおよびア
ラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキ
ル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリーールおよびアラルキル置換基は、任意選択
的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、 OR_{31} または
 $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、
かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; p は各々、
0~4の範囲の整数であり ; q は各々、0~2の範囲の整数であり ;

10

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15}
アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、
 CN 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され
、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、任
意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} か
ら選択される1または複数の置換基で置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、
互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15}
アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーールおよび
アラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアル
キル、ヘテロシクリル、アリーール、ヘテロアリーールおよびアラルキル置換基は、任意選
択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$
で置換されており (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現
ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; r は各々、0~3の
範囲の整数であり ; 但し、 $R_3 = NR_{21}$ 、 $R_7 = H$ の場合、その場合は、 R_3 および NR_7
は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく ;

20

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル
、および C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、該 C_{1-6} アルキル、および C_{2-6}
アルケニルは、任意選択的にハロゲン原子で置換されており ; x は0~7の範囲の整数で
あり、但し、 $x=0$ の場合、その場合は、 A および R_7 は一緒に飽和または不飽和の環状
部分を形成してもよく ;

30

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個~6個の環員の単環式、二環式または三環式
環系であり、 ; 該ヘテロシクリルは、3~12個の炭素原子およびOまたはNから独立し
て選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、
二環または三環であり ; 該アリーールは、5~7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシ
クリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり
 ; 該ヘテロアリーールは、OもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含
む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個~10個の原子を有する
二環式芳香族基である。

40

【0037】

本発明の好ましい実施形態では、 A は、 C_{1-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、ア

50

リール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から独立して選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルは、任意選択的にハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 COR_{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されている（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルで置換されている）。より好ましくは、Aは、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から独立して選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 COR_{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されている（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される）。最も好ましくは、Aは、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、該シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 COR_{11} 、 COOR_{11} 、および $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されている（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される）。本発明による化合物（C）の一実施形態では、一般式（Ia）または（I'a）の化合物（C）中のAは、以下の部分から独立して選択される：

10

20

30

40

50

本発明による化合物（C）の好ましい実施形態では、一般式（I' a）の化合物（C）中のVは、OまたはNR₇から独立して選択され、式中、R₇は、水素またはC₁₋₆アル

キルから選択され、好ましくは一般式 (I' a) の化合物 (C) 中の V は NR_7 であり (式中、 R_7 は、水素または C_{1-6} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチル、ヘキシルなどである)、より好ましくは一般式 (I' a) の化合物 (C) 中の Y は NR_7 である (式中、 R_7 は、水素またはメチルである)。

【0041】

本発明による化合物 (C) の好ましい実施形態では、一般式 (I a) の化合物 (C) 中の R_7 は、水素または C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチルなどから選択され、より好ましくは R_7 は水素またはメチルである。

【0042】

本発明による化合物 (C) の好ましい実施形態では、一般式 (I' a) の化合物 (C) 中の Z は、O または S から独立して選択され、好ましくは一般式 (I a) の化合物 (C) 中の Z は O である。

【0043】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (I' a) の化合物 (C) 中の W は C である。

【0044】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (I' a) の化合物 (C) 中の R_1 は、互いに独立して、かつ出現ごとに、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、および $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ からなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール基は、任意選択的にハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 CN 、および OR_{21} から選択される 1 または複数の置換基でさらに置換されており (式中 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールで置換されている) ; 好ましくは、 R_1 は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{21} 、および $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ からなる群から独立して選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである) ; より好ましくは、 R_1 は、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、および $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ からなる群から独立して選択される (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)。

【0045】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (I a) の化合物 (C) 中の R_1 は、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ からなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 CN および OR_{21} から選択される 1 または複数の置換基でさらに置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリル、フェニル、およびアラルキル置換基は、

任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはフェニルで置換されている) ; 好ましくは、 R_1 は、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 CN 、 OR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ および $CON(R_{21})_2$ からなる群から独立して選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN および OR_{21} から選択される1または複数の置換基でさらに置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに場合により置換されており(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルであり、任意選択的にハロ、 C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルで置換されている) ; より好ましくは、 R_1 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ および $CON(R_{21})_2$ からなる群から独立して選択され、該ヘテロシクリルまたはヘテロアリアル基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN および OR_{21} から選択される1または複数の置換基でさらに置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されている(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルであり、任意選択的にハロ、 C_{3-6} シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルで置換されている)。

【0046】

本発明の好ましい実施形態では、一般式(Ia)または(I'a)の化合物(C)中の R_2 は、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、 CN 、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル基は、任意選択的にハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基でさらに置換されており(式中 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、ヘテロシクリル、アリアルおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリアルで置換されている) ; 好ましくは、 R_2 は、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から独立して選択され(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである) ; より好ましくは、 R_2 は、水素および $N(R_{21})_2$ からなる群から独立して選択される(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)。

【0047】

本発明の好ましい実施形態では、一般式(Ia)または(I'a)の化合物(C)中の R_3 は、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリル基は、任意選択的にハロ、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基でさらに置換されており(式中 R_2

R_1 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはアリールで置換されている；好ましくは、 R_3 は、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から独立して選択され（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである）；より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ 、および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択される（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである）。さらにより好ましくは、 R_3 は、 F 、メチルまたは OCH_3 からなる群から独立して選択される。

【0048】

本発明の好ましい実施形態では、一般式（I a）または（I' a）の化合物（C）中の R_4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{2-5} アルケニルからなる群から独立して選択され、該アルキルおよびアルケニルは、任意選択的にハロゲン原子で置換されている。より好ましくは、 R_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルなどからなる群から選択される。さらにより好ましくは、 R_4 は水素である。

【0049】

本発明の好ましい実施形態では、一般式（I a）または（I' a）の化合物（C）中の R'_4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{2-5} アルケニルからなる群から独立して選択され、該アルキルおよびアルケニルは、任意選択的にハロゲン原子で置換されている。より好ましくは、 R'_4 は各々、互いに独立して、出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルなどからなる群から選択される。さらにより好ましくは、 R'_4 は水素である。

【0050】

本発明の好ましい実施形態では、 p は0～2の範囲の整数である。

【0051】

本発明の好ましい実施形態では、 q は0～1の範囲の整数である。

【0052】

本発明の好ましい実施形態では、 r は0～2の範囲の整数である。

【0053】

本発明の好ましい実施形態では、 t は1に等しい整数である。

【0054】

本発明の好ましい実施形態では、 l は1に等しい整数である。

【0055】

本発明の好ましい実施形態では、 x は0～4の範囲の整数である。より好ましくは、 x は0、1または2に等しい整数である。さらにより好ましくは、 x は0または1に等しい整数である。さらにより好ましくは、 x は1に等しい整数である。

【0056】

上記のすべての好ましい実施形態が、以下に説明するように、すべてのさらなる実施形態にも適用されることはさらに理解されよう。

【0057】

本発明の一実施形態では、一般式（I a）または（I a'）に従った、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物（C）、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、

薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、プロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療に使用され、該プロテインキナーゼは、CSF1R、FLT3、Kit、PDGFRB (PDGFRベータ)、PDGFRA (PDGFRアルファ)、ABL1、ACVR1B (ALK4)、AKT1 (PKBアルファ)、AMPK A1/B1/G1、AURKA (Aurora A)、BTK、CDK1/cyclin B、CHEK1 (CHK1)、CSNK1G2 (CK1ガンマ2)、CSNK2A1 (CK2アルファ1)、DYRK3、EGFR (ErbB1)、EPHA2、ERBB2 (HER2)、FGFR1、FRAP1 (mTOR)、GSK3B (GSK3ベータ)、IGF1R、IKKB (IKKベータ)、INSR、IRAK4、JAK3、KDR (VEGFR2)、LCK、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K4 (HGK)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38アルファ)、MAPK3 (ERK1)、MAPK8 (JNK1)、MARK2、MET (cMet)、NEK1、PAK4、PHKG2、PIM1、PLK1、PRKACA (PKA)、PRKCB1 (PKCベータI)、ROCK1、RPS6KA3 (RSK2)、RPS6KB1 (p70S6K)、RTK、SRC、SYK、およびTEK (Tie2) からなる群から選択される。好ましくは、プロテインキナーゼは、CSF1R、FLT3、Kit、PDGFRB (PDGFRベータ)、PDGFRA (PDGFRアルファ) からなる群から選択される。

【0058】

本発明の一実施形態によれば、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、好ましくは、式(IIa)～(IXa)の中から選択される化合物である[本明細書においてこれ以下、クラス(I)の化合物(C)]：

10

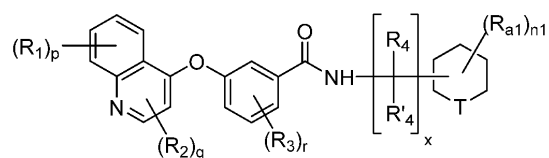
20

30

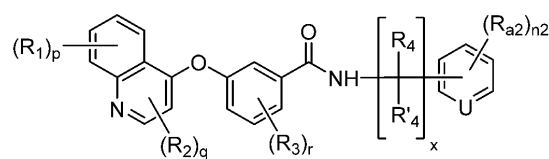
40

50

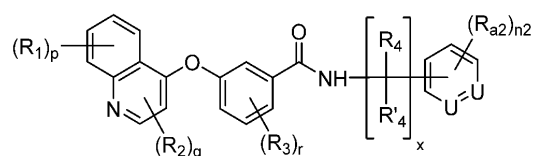
【化 5】



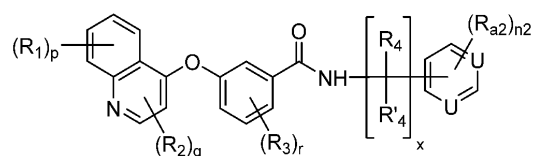
式 (I I a)



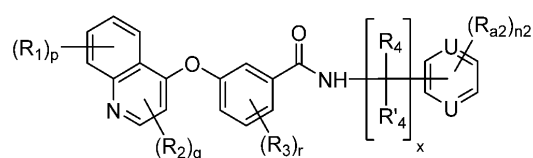
式 (I I I a)



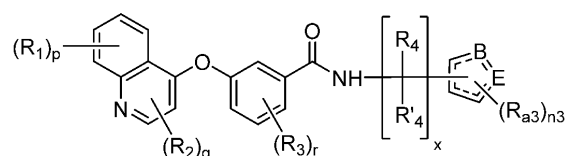
式 (I V a)



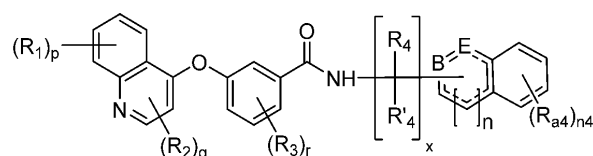
式 (V a)



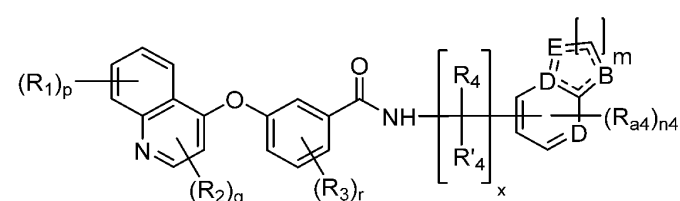
式 (V I a)



式 (V I I a)



式 (V I I I a)



式 (I X a)

式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_4 、 p 、 q 、 r 、 x は上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表し、

— T は、 CH_2 、 $N-R$ 、 O または S から選択され（式中、 R は、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される）；好ましくは、 T は CH_2 または O から選択され；

— U は各々、独立して、かつ出現ごとに、 $C-H$ 、 $C-R$ 、 O または N から選択され（式中、 R は、水素、 OR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））；好ましくは、 U は、独立して、かつ出現ごとに、 $C-H$ 、 $C-R$ または N から選択され；好ましくは、 R は、水素または C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、 U は、独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ または N から選択され、より好ましくは、 R は水素であり；

— D は各々、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 $C-R$ または N から選択され（式中、 R は、水素、 C_{1-5} アルキルまたはシクロアルキルから選択される）；好ましくは、 D は、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 $C-R$ または N から選択され、好ましくは、 R は水素であり；

— m は1または2に等しい整数であり；

— n は0または1に等しい整数であり；

— R_{a1} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルからなる群から選択され、該 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、またはアラルキル基で置換されており； $n1$ は各々、0～5の範囲の整数であり、好ましくは R_{a1} は水素または C_{1-5} アルキルであり；

— R_{a2} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、および $SO_2N(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CF_3 、 CN 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、 $SO_2N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））；より好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される）；さらにより好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 $COOH$ 、 $COO(C_{1-4}$ アルキル)、 CO （ヘテロシクリル）、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH(C_{1-4}$ アルキル)、および $CONH$ （シクロアルキル）からなる群から独立して選択

され； n_2 は各々、0～4の範囲の整数であり；好ましくは、 n_2 は各々、0～2の範囲の整数であり；

－Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O、N、SおよびNR_{7'}から選択され（式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁₋₁₀アルキルから選択され、R_{7'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択される）；好ましくは、Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、OおよびNR_{7'}からそれぞれ選択される（式中、R_{7'}は水素またはC₁₋₄アルキルから選択され、Rは水素またはC₁₋₄アルキルである）。

－Eは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O、N、SおよびNR_{7'}から選択され（式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁₋₁₀アルキルから選択され、R_{7'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択される）；好ましくは、Eは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、OおよびNR_{7'}から選択される（式中、R_{7'}は水素またはC₁₋₄アルキルから選択され、Rは水素またはC₁₋₄アルキルである）。

－R_{a4}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに置換されており〔式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されており（式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される）〕；より好ましくは、R_{a4}は各々、ハロ、OR₁₁、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から独立して選択され（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される）；さらにより好ましくは、R_{a4}は各々、ハロ、OC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OCH₂O、およびOCH₂CH₂Oからなる群から独立して選択され； n_4 は各々、0～4の範囲の整数であり；好ましくは、 n_4 は各々、0～2の範囲の整数であり；

－R_{a3}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、アラルキル、ハロ、CF₃、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに選択され〔式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR₃₁またはN

(R_{32})₂で置換されており(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；より好ましくは、 R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；さらにより好ましくは、 R_{a3} は C_{1-4} アルキルであり、 n_3 は各々、0～2の範囲の整数である。

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である】。

【0060】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、式(IIa)～(IXa)の化合物である：

【0061】

式中、

— R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、CN、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ 、および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、CN、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており{式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}； p は各々、0～4の範囲の整数であり； q は各々、0～2の範囲の整数であり；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、CN、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、CN、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており{式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択

的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）； r は各々、0～3の範囲の整数であり；但し、 $R_3 = NR_{21}$ 、 $R_7 = H$ の場合、その場合は、 R_3 および NR_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく；

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、該 C_{1-6} アルキル、および C_{2-6} アルケニルは、任意選択的にハロゲン原子で置換されており； x は0～7の範囲の整数であり、但し、 $x = 0$ の場合、その場合は、 A および R_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく；

— T は、 CH_2 、 $N-R$ 、 O または S から選択され（式中、 R は、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される）；好ましくは、 T は CH_2 または O から選択され；

— U は各々、独立して、かつ出現ごとに、 $C-H$ 、 $C-R$ 、 O または N から選択され（式中、 R は、水素、 OR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される）；好ましくは、 U は、独立して、かつ出現ごとに、 $C-H$ 、 $C-R$ または N から選択され；好ましくは、 R は、水素または C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、 U は、独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ または N から選択され、より好ましくは、 R は水素であり；

— D は各々、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 $C-R$ または N から選択され（式中、 R は、水素、 C_{1-5} アルキルまたはシクロアルキルから選択される）；好ましくは、 D は、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 $C-R$ または N から選択され、好ましくは、 R は水素であり；

— m は1または2に等しい整数であり；

— n は0または1に等しい整数であり；

— R_{a1} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルからなる群から選択され、該 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、またはアラルキル基で置換されており； n_1 は各々、0～5の範囲の整数であり、好ましくは R_{a1} は水素または C_{1-5} アルキルであり；

— R_{a2} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、 $SO_2N(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CF_3 、 CN 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、 $SO_2N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））；より好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 CO （

10

20

30

40

50

$R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される）；さらにより好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 $COOH$ 、 $COO(C_{1-4}$ アルキル)、 CO （ヘテロシクリル）、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH(C_{1-4}$ アルキル)、および $CONH$ （シクロアルキル）からなる群から独立して選択され； n_2 は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり；好ましくは、 n_2 は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり；

— B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され（式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される）；好ましくは、 B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ からそれぞれ選択される（式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである）。

— E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され（式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される）；好ましくは、 E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ から選択される（式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである）。

— R_{a4} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されており（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される））；より好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）；さらにより好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、および OCH_2CH_2O からなる群から独立して選択され； n_4 は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり；好ましくは、 n_4 は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり；

— R_{a3} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 CF_3 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択

10

20

30

40

50

のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、CN、または OR_{11} でさらに選択され{式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；より好ましくは、 R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；さらにより好ましくは、 R_{a3} は C_{1-4} アルキルであり、 $n3$ は各々、0～2の範囲の整数である。

10

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である。

20

【0062】

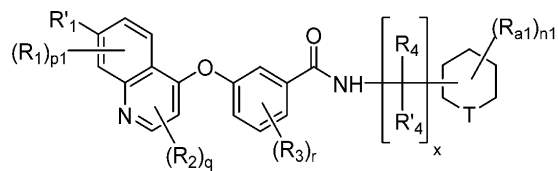
本発明の一実施形態によれば、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、好ましくは、式(I Ia-a)～(I X a-a)の中から選択される化合物である[以下、クラス(I)の化合物(C)]：

30

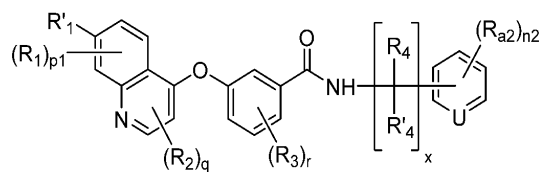
40

50

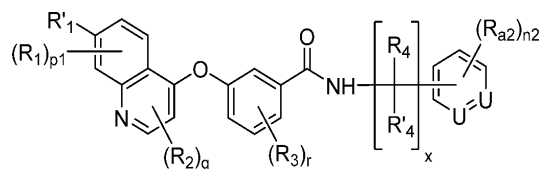
【化 6】



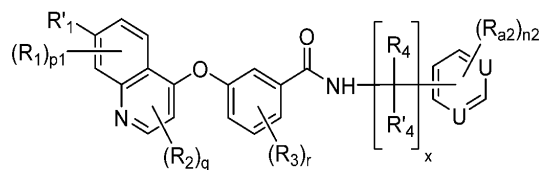
式 (I I a - a)



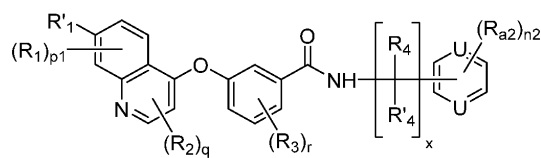
式 (I I I a - a)



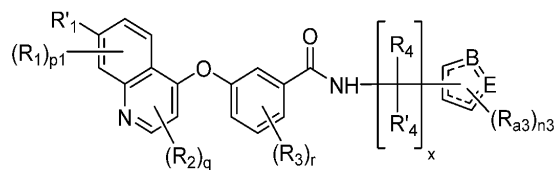
式 (I V a - a)



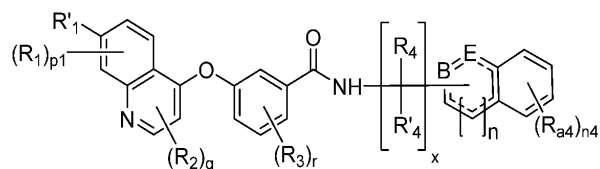
式 (V a - a)



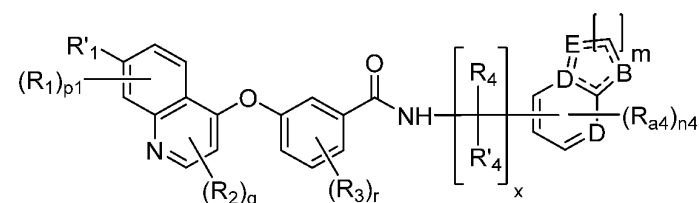
式 (V I a - a)



式 (V I I a - a)



式 (V I I I a - a)



式 (I X a - a)

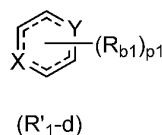
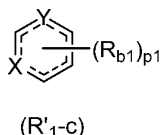
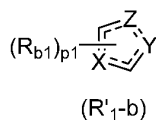
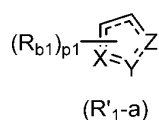
式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_4 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 q 、 r 、 x 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は式(IIa)～(IXa)についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表し、

－ p_1 は0～3の範囲の整数であり

－ R'_1 は(R'_1-a)～(R'_1-d)からなる群から選択される：

【化7】



10

式中、

－ X 、 Y および Z は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され（式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-6} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリー

20

ル、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される）；好ましくは、 X 、 Y および Z は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ からそれぞれ選択される（式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである）。
・ R_{b1} は各々、独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CN 、 COR_{11} 、 $CON(R_{11})_2$ 、および OR_{11} からなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、任意選択的にヘテロシクリル、 OR_{11} 、 NR_{11} から選択される1または複数の置換基で置換され（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、および C_{1-6} アルキルからなる群から選択される）； p_1 は各々、0～3の範囲の整数である。}

30

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子および O または N から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、 O もしくは N から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である】。

【0064】

40

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物(C)、またはその N -オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、式(IIa-a)～(IXa-a)の化合物である：

【0065】

式中、

－ R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリー

50

1) $2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)} ; q は各々、0~2の範囲の整数であり ;

10

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)} ; r は各々、0~3の範囲の整数であり ; 但し、 $R_3 = NR_{21}$ 、 $R_7 = H$ の場合、その場合は、 R_3 および NR_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく ;

20

30

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、および C_{2-6} アルケニルからなる群から選択され、該 C_{1-6} アルキル、および C_{2-6} アルケニルは、任意選択的にハロゲン原子で置換されており ; x は0~7の範囲の整数であり、但し、 $x=0$ の場合、その場合は、 A および R_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく ;

— T は、 CH_2 、 $N-R$ 、 O または S から選択され (式中、 R は、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される) ; 好ましくは、 T は CH_2 または O から選択され ;

— U は各々、独立して、かつ出現ごとに、 $C-H$ ハロ、 $C-R$ 、 O または N から選択され {式中、 R は、水素、 OR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)} ; 好ましくは、 U は、独立して、かつ出現ごとに、 $C-H$ ハロ、 $C-R$ または N から選択され ; 好ましくは、 R は、水素または C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、 U は、独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ または N から選択され、より好ましくは、 R は水素であり ;

40

— D は各々、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 $C-R$ または N から選択され (式中、 R は、水素、 C_{1-5} アルキルまたはシクロアルキルから選択される) ; 好ましくは、 D は、独立して、かつ出現ごとに、 C 、 $C-R$ または N から選択され、好ましくは、 R は水素で

50

あり；

－ m は1または2に等しい整数であり；

－ n は0または1に等しい整数であり；

－ R_{a1} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルからなる群から選択され、該 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、またはアラルキル基で置換されており； n_1 は各々、0～5の範囲の整数であり、好ましくは R_{a1} は水素または C_{1-5} アルキルであり；

－ R_{a2} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、および $SO_2N(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CF_3 、 CN 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、 $SO_2N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }；より好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される)；さらにより好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 $COOH$ 、 $COO(C_{1-4}$ アルキル)、 CO (ヘテロシクリル)、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH(C_{1-4}$ アルキル)、および $CONH$ (シクロアルキル) からなる群から独立して選択され； n_2 は各々、0～4の範囲の整数であり；好ましくは、 n_2 は各々、0～2の範囲の整数であり；

－ B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され (式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される)；好ましくは、 B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ からそれぞれ選択される (式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである)。

－ E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され (式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される)；好ましくは、 E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ から選択される (式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである)。

－ R_{a4} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} ア

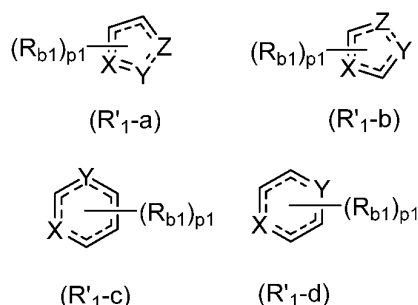
ルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; より好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) ; さらにより好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、および OCH_2CH_2O からなる群から独立して選択され ; n_4 は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり ; 好ましくは、 n_4 は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり ;

— R_{a3} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 CF_3 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに選択され {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; より好ましくは、 R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され ; さらにより好ましくは、 R_{a3} は C_{1-4} アルキルであり、 n_3 は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数である。

— ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表し

— R'_1 は、 $(R'_1 - a) \sim (R'_1 - d)$ からなる群から選択され、

【化 8】



10

20

30

40

50

式中、

－X、YおよびZは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C－R、O、N、SおよびNR₇'から選択され（式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁－6アルキルから選択され、R₇'は、水素、C₁－6アルキル、C₁－6アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択される）；好ましくは、X、YおよびZは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C－R、OおよびNR₇'からそれぞれ選択される（式中、R₇'は水素またはC₁－4アルキルから選択され、Rは水素またはC₁－4アルキルである）。

－R_{b1}は各々、独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、C₁－6アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、CN、COR₁₁、CON(R₁₁)₂、およびOR₁₁からなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、任意選択的にヘテロシクリル、OR₁₁、NR₁₁から選択される1または複数の置換基で置換され（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、およびC₁－6アルキルからなる群から選択される）；p₁は各々、0～3の範囲の整数である}；

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である】。

【0066】

本発明の一実施形態によれば、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物（C）、またはそのN－オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、好ましくは、式（IIb）～（IXb）の中から選択される化合物である〔本明細書においてこれ以下、クラス（II）の化合物（C）〕：

10

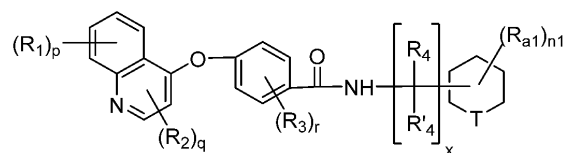
20

30

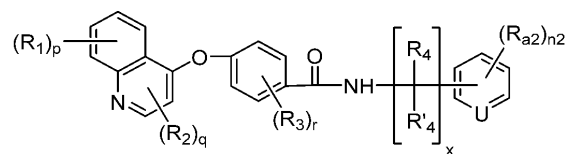
40

50

【化 9】

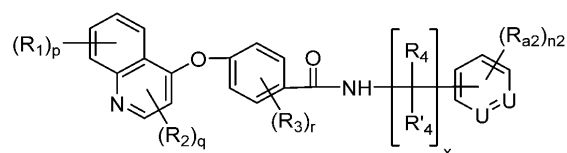


式 (I I b)

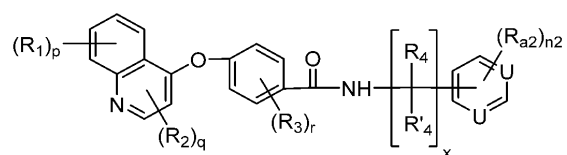


式 (I I I b)

10

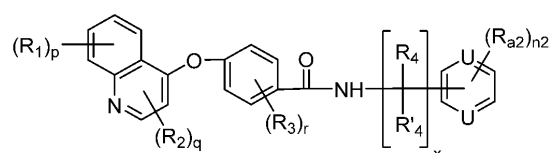


式 (I V b)



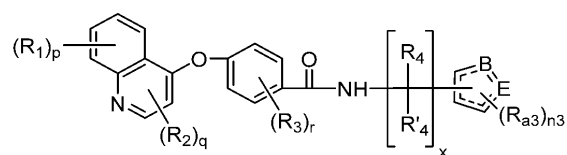
式 (V b)

20

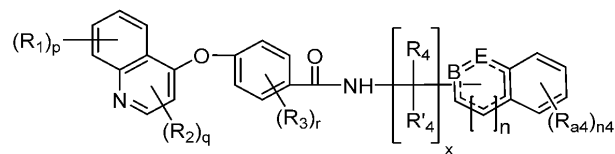


式 (V I b)

30

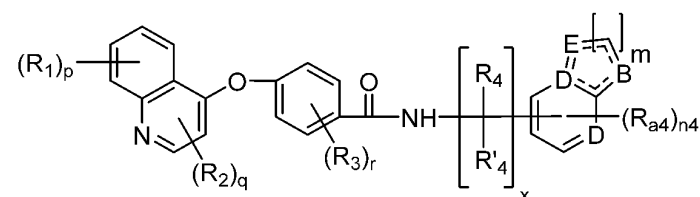


式 (V I I b)



式 (V I I I b)

40



式 (I X b)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_4 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、

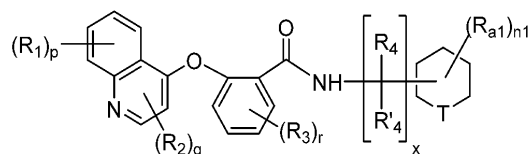
50

E、D、p、q、r、x、n1、n2、n3、n4、m、nは、式(IIa)～(IXa) についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表す)。

【0067】

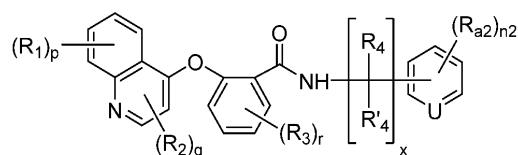
本発明の一実施形態によれば、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、好ましくは、式(IIc)～(IXc)の中から選択される化合物である[本明細書においてこれ以下、クラス(III)の化合物(C)]：

【化10】



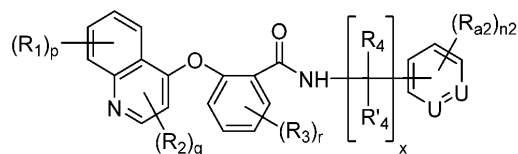
式(IIc)

10

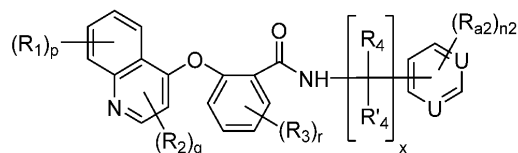


式(IIIc)

20

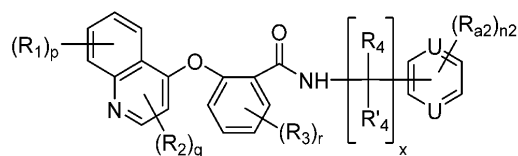


式(IVc)

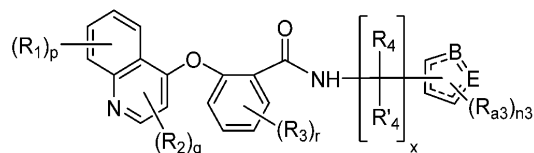


式(Vc)

30

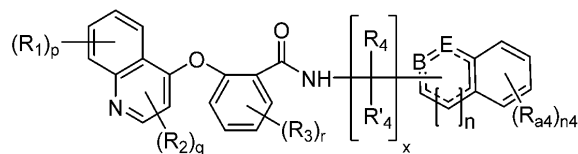


式(VIc)



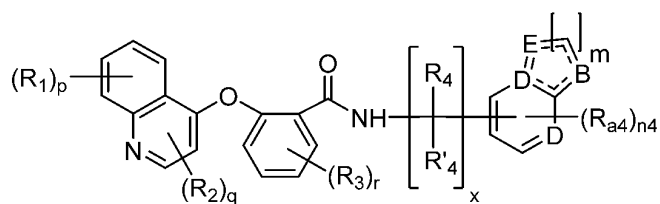
式(VIIc)

40



式(VIIIc)

50



式 (IXc)

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R'_4 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 q 、 r 、 x 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 m 、 n は、式 (IIa) ~ (IXa) についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表す)。

10

【0068】

クラス (I) の好ましい化合物は、本明細書において以下の式 (IIa-1) ~ (IXa-1) の化合物から選択される：

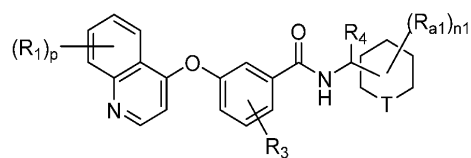
20

30

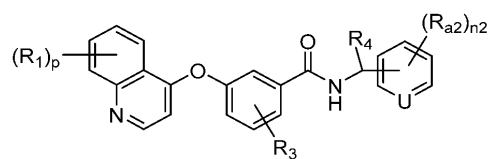
40

50

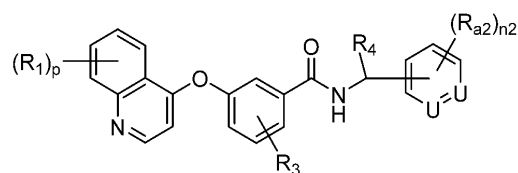
【化 1 1】



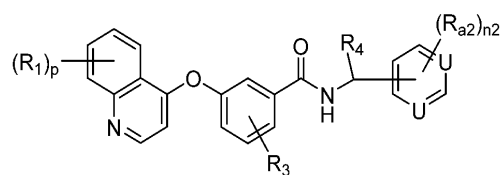
式 (I I a - 1)



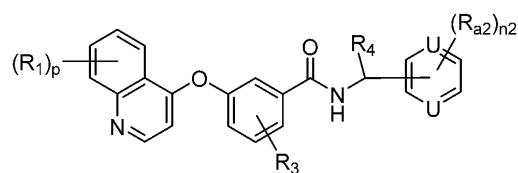
式 (I I I a - 1)



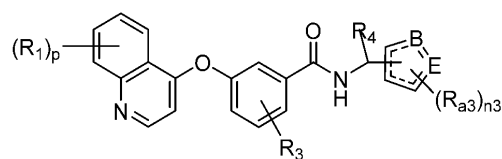
式 (I V a - 1)



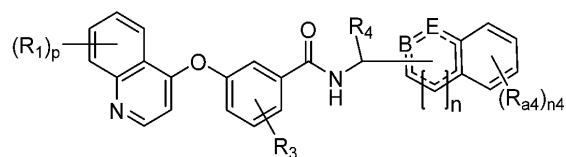
式 (V a - 1)



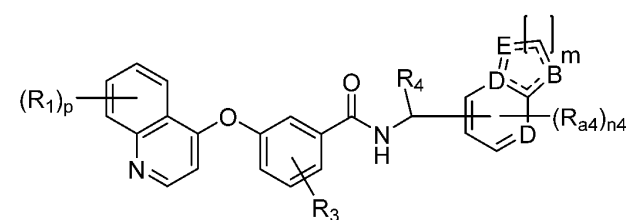
式 (V I a - 1)



式 (V I I a - 1)



式 (V I I I a - 1)



式 (I X a - 1)

【 0 0 6 9 】

10

20

30

40

50

式中、

R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は、式 (I I a) ~ (I X a) についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表す；

— R_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキル；好ましくは、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチルもしくはイソブチルから選択され；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_3-6 シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)；より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは C_3-6 シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである) }] 。

【0070】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物 (C)、またはその *N*-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、式 (I I a-1) ~ (I X a-1) の化合物である；

【0071】

式中、

— R_1 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ 、および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }； p は各々、0 ~ 4 の範囲の整数であり；

— R_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキル；好ましくは、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチルもしくはイソブチルから選択され；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_3

10

20

30

40

50

— C_6 シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)；より好ましくは、 R_3 は、水素、Cl、Br、F、OMe、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択され(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチルまたは C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである) }]。

—Tは、 CH_2 、N—R、OまたはSから選択され(式中、Rは、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される)；好ましくは、Tは CH_2 またはOから選択され；

—Uは各々、独立して、かつ出現ごとに、C—ハロ、C—R、OまたはNから選択され {式中、Rは、水素、 OR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され(式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }；好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、C—ハロ、C—RまたはNから選択され；好ましくは、Rは、水素または C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、C—RまたはNから選択され、より好ましくは、Rは水素であり；

—Dは各々、独立して、かつ出現ごとに、C、C—RまたはNから選択され(式中、Rは、水素、 C_{1-5} アルキルまたはシクロアルキルから選択される)；好ましくは、Dは、独立して、かつ出現ごとに、C、C—RまたはNから選択され、好ましくは、Rは水素であり；

—mは1または2に等しい整数であり；

—nは0または1に等しい整数であり；

— R_{a1} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルからなる群から選択され、該 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、またはアラルキル基で置換されており；n1は各々、0～5の範囲の整数であり、好ましくは R_{a1} は水素または C_{1-5} アルキルであり；

— R_{a2} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、CN、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、および $SO_2N(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CF_3 、CN、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、 $CON(R_{11})_2$ 、 $SO_2N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }；より好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、CN、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され(式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される)；さらにより好ましくは、 R_{a2} は

各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、 OCH_2CH_2O 、 $COOH$ 、 $COO(C_{1-4}$ アルキル)、 CO (ヘテロシクリル)、 $CO(C_{1-4}$ アルキル)、 $CONH(C_{1-4}$ アルキル)、および $CONH$ (シクロアルキル) からなる群から独立して選択され； n_2 は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり；好ましくは、 n_2 は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり；

— B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され（式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される）；好ましくは、 B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ からそれぞれ選択される（式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである）。

— E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され（式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される）；好ましくは、 E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ から選択される（式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである）。

— R_{a4} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）}；より好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され（式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）；さらにより好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、および OCH_2CH_2O からなる群から独立して選択され； n_4 は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり；好ましくは、 n_4 は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり；

— R_{a3} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 CF_3 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに選択され {式中、 R_{11} は各々、

互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）；より好ましくは、 R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；さらにより好ましくは、 R_{a3} は C_{1-4} アルキルであり、 n_3 は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数である。

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である】。

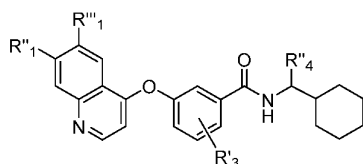
【0072】

本発明の一実施形態では、クラス（I）の化合物（C）は、式（II-a）および（IX-a）の化合物から選択される。

【0073】

本発明の好ましい実施形態では、一般式（IIa-1）に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物（C）は、本明細書において以下の式（IIa-1-1）の中から選択される化合物である：

【化12】



式（IIa-1-1）

【0074】

式中、

— $R'1$ および $R''1$ は各々、水素および OR_{21} からなる群から独立して選択され（式中、 R_{21} は各々、独立して、 C_{1-4} アルキルである）；

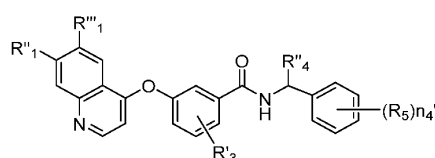
— $R'3$ は各々、水素、ハロおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

— $R'4$ は各々、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される。

【0075】

本発明の好ましい実施形態では、一般式（IIIa-1）に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物（C）は、本明細書において以下の式（IIIa-1-1）および（IIIa-1-2）の中から選択される化合物である：

【化13】



式（IIIa-1-1）

【0076】

式中、

— $R'_{1'}$ および $R'_{1'}$ の各々は、独立して、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、アゼチジニルおよびピロリジニルからなる群から選択されるヘテロシクリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびピリミジニルからなる群から選択されるヘテロアリール、 CN 、 $N(R_{21})_2$ および OR_{21} からなる群から選択され（式中、 R_{21} は各々、独立して、水素、 C_{1-4} アルキルまたはシクロプロピルである）；

— R'_3 は各々、水素、ハロおよび C_{1-4} アルキル、または OR_{21} からなる群から選択され（式中、 R_{21} は C_{1-4} アルキルである）；

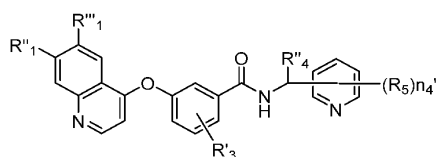
— $R'_{4'}$ は各々、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

— R_5 は各々、水素、ハロ、シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル、モルホリニル、アゼチジニルからなる群から選択されるヘテロシクリル、フラニルなどのヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 COR_{21} 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、 OR_{21} および OCH_2CH_2O からなる群から選択され（式中、 R_{21} は各々、独立して、水素、メチル、エチル、イソブチルなどの C_{1-4} アルキル、アゼチジニル、モルホリニルからなる群から選択されるヘテロシクリルである）；

— $n'_{4'}$ は0、1または2に等しい整数である］。

【0077】

【化14】



式 (I I I a - 1 - 2)

【0078】

式中、

— $R'_{1'}$ および $R'_{1'}$ は各々、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル、アゼチジニル、フラニル、オキサゾリル、オキサジニアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリジニル、ピロール、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリルおよびピリミジニルからなる群から選択されるヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 $N(R_{21})_2$ 、 $CON(R_{21})_2$ および OR_{21} からなる群から独立して選択され（式中、 R_{21} は各々、独立して、水素、任意選択的にハロで置換されている C_{1-4} アルキルまたはシクロプロピルである）；

— $R'_{3'}$ は各々、水素、ハロおよび C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

— $R'_{4'}$ は各々、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

— R_5 は各々、水素、ハロ、シクロプロピルなどのシクロアルキル、および、フラニルからなる群から選択されるヘテロアリール、 CN 、 COR_{21} 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $COOR_{21}$ 、および OR_{21} からなる群から選択され（式中、 R_{21} は各々、独立して、水素、任意選択的にハロ、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群から選択されるシクロアルキルで置換されているメチル、エチル、イソブチルなどの C_{1-4} アルキルである）； $n'_{4'}$ は0、1、2または3に等しい整数である］。

【0079】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (I V a - 1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (I V a - 1 - 1) の中から選択される化合物である：

10

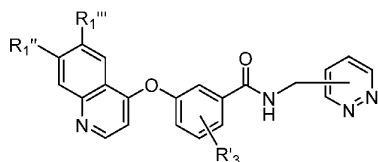
20

30

40

50

【化 1 5】



式 (I V a - 1 - 1)

【 0 0 8 0】

式中、

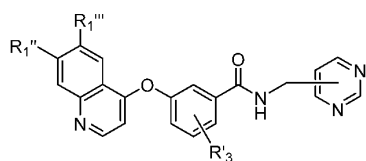
－ $R'_{1'}$ および $R'_{1''}$ は各々、水素、ハロおよび OR_{21} からなる群から独立して選択され（式中、 R_{21} は C_{1-4} アルキルである）；

－ R'_3 は各々、 C_{1-4} アルキルである。

【 0 0 8 1】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (I V a - 1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (V a - 1 - 1) の中から選択される化合物である：

【化 1 6】



式 (V a - 1 - 1)

【 0 0 8 2】

式中、

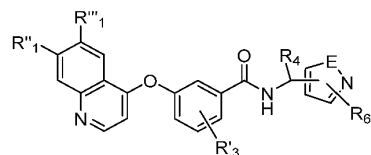
－ $R'_{1'}$ および $R'_{1''}$ は各々、水素および OR_{21} からなる群から独立して選択され（式中、 R_{21} は C_{1-4} アルキルである）；

－ R'_3 は各々、 C_{1-4} アルキルである。

【 0 0 8 3】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (V I I a - 1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (V I I a - 1 - 1) の中から選択される化合物である：

【化 1 7】



式 (V I I a - 1 - 1)

【 0 0 8 4】

式中、

－ $R'_{1'}$ および $R'_{1''}$ は各々、水素、ハロおよび OR_{21} からなる群から独立して選択され（式中、 R_{21} は C_{1-4} アルキルである）；

－ E は、 $N-R_5$ および O からなる群から選択され（式中、 R_5 は、水素または C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）；

－ R'_3 は C_{1-4} アルキルであり；

－ R_4 は水素であり；

－ R_6 は、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される】。

【 0 0 8 5】

クラス (I) の好ましい化合物は、本明細書において以下の式 (I I a - a 1) ～ (I

10

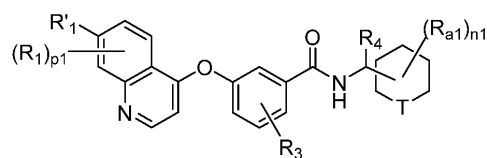
20

30

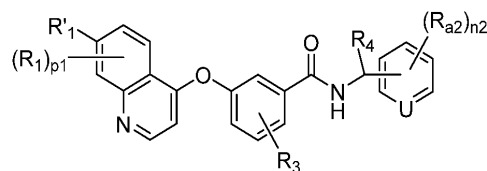
40

50

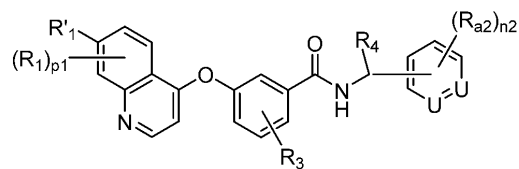
X a - a 1) の化合物から選択される：
【化 1 8】



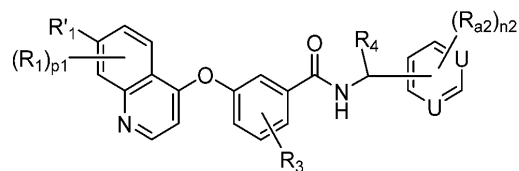
式 (I I a - a 1)



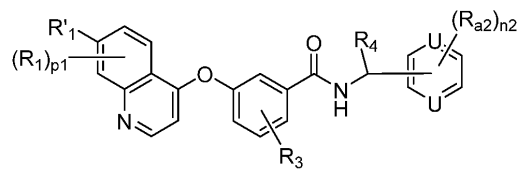
式 (I I I a - a 1)



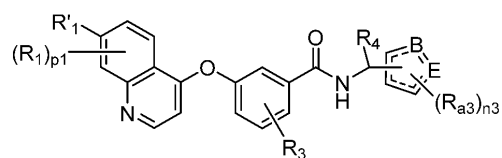
式 (I V a - a 1)



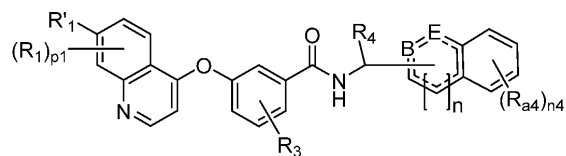
式 (V a - a 1)



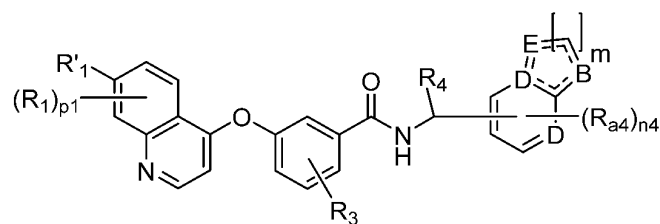
式 (V I a - a 1)



式 (V I I a - a 1)



式 (V I I I a - a 1)



式 (I X a - a 1)

10

20

30

40

50

【0086】

式中、

R_1 、 R'_{11} 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p_1 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は、式(IIa-a)～(IXa-a)についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表す；

－ R_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキル；好ましくは、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチルもしくはイソブチルから選択され；

－ R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_3-6 シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)；より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択され(式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは C_3-6 シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)。

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である]。

【0087】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物(C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、式(IIa-a1)～(IXa-a1)の化合物である；

【0088】

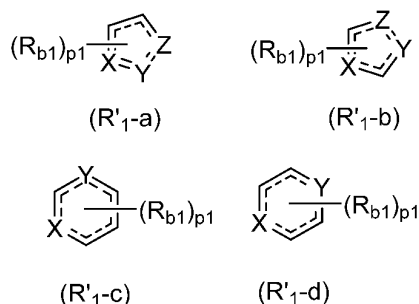
式中、

－ R_1 は、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ 、および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており(式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ご

とに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; p_1 は各々、0 ~ 3 の範囲の整数であり ;

— R'_{11} は $(R'_{11}-a) \sim (R'_{11}-d)$ からなる群から選択され :

【化 19】



10

式中、

・ X 、 Y および Z は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O 、 N 、 S および $NR_{7'}$ から選択され (式中、 R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-6} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択され、各アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはアラルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ 、または OR_{11} でさらに置換されている) ; 好ましくは、 X 、 Y および Z は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 $C-R$ 、 O および $NR_{7'}$ からそれぞれ選択される (式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、 R は水素または C_{1-4} アルキルである)。

20

・ R_{b1} は各々、独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CN 、 CF_3 、 COR_{11} 、 $CON(R_{11})_2$ 、 NR_{11} 、および OR_{11} からなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは、任意選択的にヘテロシクリル、 OR_{11} 、 NR_{11} から選択される 1 または複数の置換基で置換され (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、および C_{1-6} アルキルからなる群から選択される) ; p_1 は各々、0 ~ 3 の範囲の整数であり ;

30

・ ダッシュ結合は、任意選択の二重結合を表す ;

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである) ; より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである) ;

40

— R_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-4} アルキルまたはシクロアルキル ; 好ましくは、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、*tert*-ブチルもしくはイソブチルから選択され ;

— T は、 CH_2 、 $N-R$ 、 O または S から選択され (式中、 R は、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される) ; 好ましくは、 T は CH_2 または O から選択され ;

50

—Uは各々、独立して、かつ出現ごとに、C—ハロ、C—R、OまたはNから選択され {式中、Rは、水素、OR₁₁、N(R₁₁)₂、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されているC₁—₁₀アルキルまたはシクロアルキルから選択され (式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁—₄アルキルからなる群から選択される) } ; 好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、C—ハロ、C—RまたはNから選択され; 好ましくは、Rは、水素またはC₁—₄アルキルであり、より好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、C—RまたはNから選択され、より好ましくは、Rは水素であり;

—Dは各々、独立して、かつ出現ごとに、C、C—RまたはNから選択され (式中、Rは、水素、C₁—₅アルキルまたはシクロアルキルから選択される) ; 好ましくは、Dは、独立して、かつ出現ごとに、C、C—RまたはNから選択され、好ましくは、Rは水素であり;

—mは1または2に等しい整数であり;

—nは0または1に等しい整数であり;

—R_{a1}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁—₅アルキル、C₂—₁₅アルケニル、およびC₂—₁₅アルキニルからなる群から選択され、該C₁—₅アルキル、C₂—₁₅アルケニル、およびC₂—₁₅アルキニルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、またはアラルキル基で置換されており; n₁は各々、0~5の範囲の整数であり、好ましくはR_{a1}は水素またはC₁—₅アルキルであり;

—R_{a2}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C₁—₁₅アルキル、C₂—₁₅アルケニル、C₂—₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、CON(R₁₁)₂、およびSO₂N(R₁₁)₂からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、C₁—₆アルキル、シクロアルキル、アリール、N(R₁₁)₂、CF₃、CN、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、CON(R₁₁)₂、SO₂N(R₁₁)₂またはOR₁₁でさらに置換されており {式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁—₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、C₁—₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されており (式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁—₄アルキルからなる群から選択される) } ; より好ましくは、R_{a2}は各々、ハロ、OR₁₁、C₁—₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から独立して選択され (式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁—₄アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される) ; さらにより好ましくは、R_{a2}は各々、ハロ、OC₁—₄アルキル、C₁—₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OCH₂O、OCH₂CH₂O、COOH、COO(C₁—₄アルキル)、CO(ヘテロシクリル)、CO(C₁—₄アルキル)、CONH(C₁—₄アルキル)、およびCONH(シクロアルキル)からなる群から独立して選択され; n₂は各々、0~4の範囲の整数であり; 好ましくは、n₂は各々、0~2の範囲の整数であり;

—Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C—R、O、N、SおよびNR_{7'}から選択され (式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁—₁₀アルキルから選択され、R_{7'}は、水素、C₁—₆アルキル、C₁—₆アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラル

10

20

30

40

50

キルおよび CF_3 からなる群から選択される) ; 好ましくは、B は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O および $NR_{7'}$ からそれぞれ選択される (式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、R は水素または C_{1-4} アルキルである) 。

- E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O、N、S および $NR_{7'}$ から選択され (式中、R は、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルから選択され、 $R_{7'}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択される) ; 好ましくは、E は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O および $NR_{7'}$ から選択される (式中、 $R_{7'}$ は水素または C_{1-4} アルキルから選択され、R は水素または C_{1-4} アルキルである) 。

10

- R_{a4} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、CN、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、CN、または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; より好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、CN、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $OC(R_{11})_2O$ 、 $OC(R_{11})_2C(R_{11})_2O$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から独立して選択され (式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) ; さらにより好ましくは、 R_{a4} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、CN、 OCH_2O 、および OCH_2CH_2O からなる群から独立して選択され ; n_4 は各々、0~4 の範囲の整数であり ; 好ましくは、 n_4 は各々、0~2 の範囲の整数であり ;

20

30

- R_{a3} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 CF_3 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $N(R_{11})_2$ 、 $COOR_{11}$ 、 $CO(R_{11})_2$ 、および $CON(R_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、 $N(R_{11})_2$ 、CN、または OR_{11} でさらに選択され {式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; より好ましくは、 R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され ; さらにより好ましくは、 R_{a3} は C_{1-4} アルキルであり、 n_3 は各々、0~2 の範囲の整数である。

40

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個~7個の環員の単環式、二環式または三環式

50

環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である。

【0089】

クラス(I)の好ましい化合物は、本明細書において以下の式(Xa-1)～(XVI Ia-1)の化合物から選択される：

10

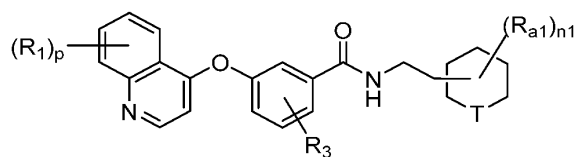
20

30

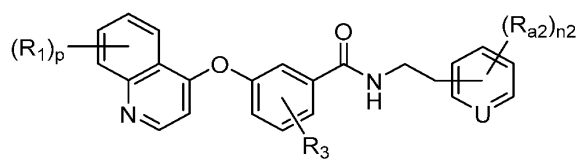
40

50

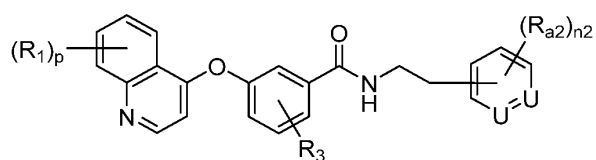
【化 20】



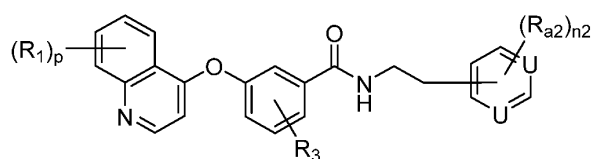
式 (X a - 1)



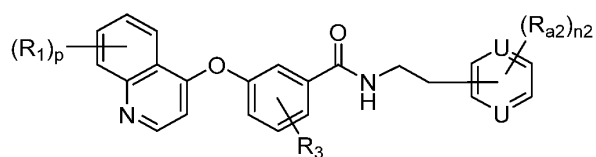
式 (X I a - 1)



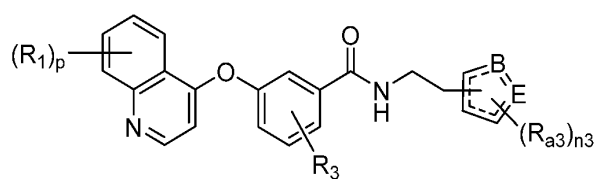
式 (X I I a - 1)



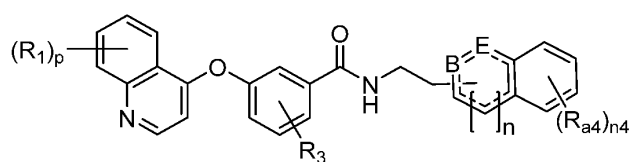
式 (X I I I a - 1)



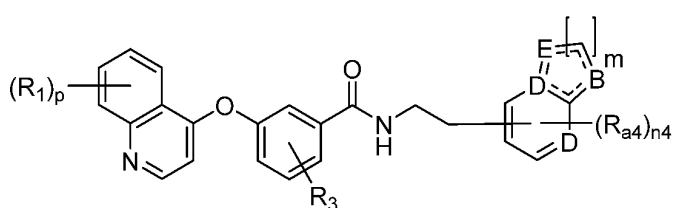
式 (X I V a - 1)



式 (X V a - 1)



式 (X V I a - 1)



式 (X V I I a - 1)

【0090】

10

20

30

40

50

式中、

R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は、式 (I I a) ~ (I X a) についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表す；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)；より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)。

【0091】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物 (C)、またはその N -オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、式 (X a-1) ~ (X V I I a-1) の化合物である；

【0092】

式中、

— R_1 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ 、および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および OR_{21} から選択される 1 または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) }； p は各々、0 ~ 4 の範囲の整数であり；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)；より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択される (式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは C_{3-6} シクロアルキル

ル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)。

－Tは、 CH_2 、 $\text{N}-\text{R}$ 、OまたはSから選択され(式中、Rは、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される)；好ましくは、Tは CH_2 またはOから選択され；

－Uは各々、独立して、かつ出現ごとに、 $\text{C}-\text{ハロ}$ 、 $\text{C}-\text{R}$ 、OまたはNから選択され{式中、Rは、水素、 OR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され(式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、 $\text{C}-\text{ハロ}$ 、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され；好ましくは、Rは、水素または C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され、より好ましくは、Rは水素であり；

－Dは各々、独立して、かつ出現ごとに、C、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され(式中、Rは、水素、 C_{1-5} アルキルまたはシクロアルキルから選択される)；好ましくは、Dは、独立して、かつ出現ごとに、C、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され、好ましくは、Rは水素であり；

－mは1または2に等しい整数であり；

－nは0または1に等しい整数であり；

－ R_{a1} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルからなる群から選択され、該 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、またはアラルキル基で置換されており； n_1 は各々、0～5の範囲の整数であり、好ましくは R_{a1} は水素または C_{1-5} アルキルであり；

－ R_{a2} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、 NO_2 、 CF_3 、CN、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 COOR_{11} 、 $\text{CO}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、および $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 CF_3 、CN、 COOR_{11} 、 $\text{CO}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており{式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $\text{N}(\text{R}_{32})_2$ で置換されており(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；より好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、CN、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 COOR_{11} 、 $\text{CO}(\text{R}_{11})_2$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から独立して選択され(式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される)；さらにより好ましくは、 R_{a2} は各々、ハロ、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、CN、 OCH_2O 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 COOH 、 $\text{COO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CO (ヘテロシクリル)、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、および CONH (シクロアルキル)からなる群から独立して選択され； n_2 は各々、0～4の範囲の整数であり；好ましくは、 n_2 は各々、0～2の範囲の整数であり；

10

20

30

40

50

－Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O、N、SおよびNR_{7'}から選択され（式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁₋₁₀アルキルから選択され、R_{7'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択される）；好ましくは、Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、OおよびNR_{7'}からそれぞれ選択される（式中、R_{7'}は水素またはC₁₋₄アルキルから選択され、Rは水素またはC₁₋₄アルキルである）。

－Eは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O、N、SおよびNR_{7'}から選択され（式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁₋₁₀アルキルから選択され、R_{7'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択される）；好ましくは、Eは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、OおよびNR_{7'}から選択される（式中、R_{7'}は水素またはC₁₋₄アルキルから選択され、Rは水素またはC₁₋₄アルキルである）。

－R_{a4}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに置換されており（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されており（式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される）}；より好ましくは、R_{a4}は各々、ハロ、OR₁₁、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から独立して選択され（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される）；さらにより好ましくは、R_{a4}は各々、ハロ、OC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OCH₂O、およびOCH₂CH₂Oからなる群から独立して選択され；n₄は各々、0～4の範囲の整数であり；好ましくは、n₄は各々、0～2の範囲の整数であり；

－R_{a3}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、アラルキル、ハロ、CF₃、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに選択され（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されており（式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される）}；より好ましくは

10

20

30

40

50

、 R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；さらにより好ましくは、 R_{a3} は C_{1-4} アルキルであり、 n_3 は各々、0～2の範囲の整数である。

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である]。

10

【0093】

クラス(I)の好ましい化合物は、本明細書において以下の式(XVIIa-1)～(XXVa-1)の化合物から選択される：

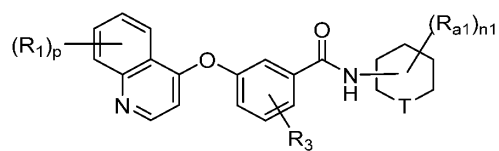
20

30

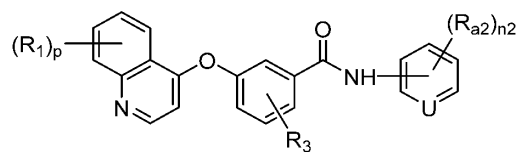
40

50

【化 2 1】

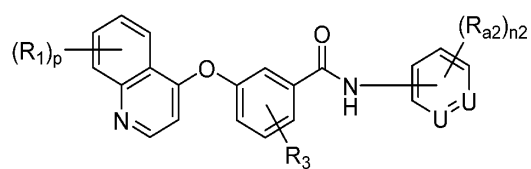


式 (XVII a-1)

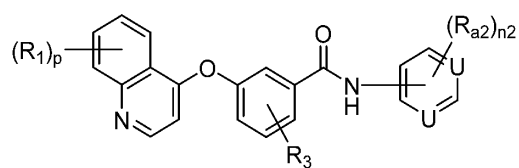


式 (XIX a-1)

10

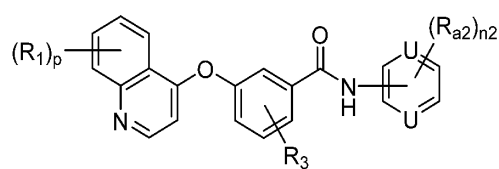


式 (XX a-1)



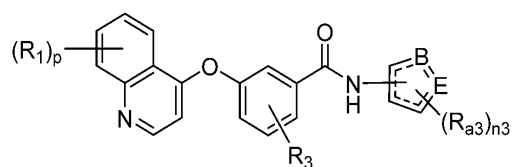
式 (XXI a-1)

20

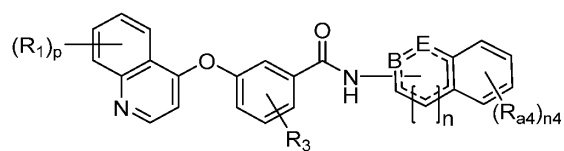


式 (XXII a-1)

30

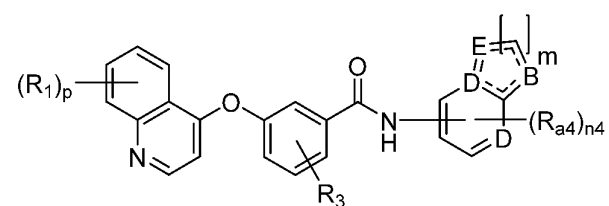


式 (XXIII a-1)



式 (XXIV a-1)

40



式 (XXV a-1)

【0094】

50

式中、

R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 n は、式 (I I a) ~ (I X a) についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表す；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである）；より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択される（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである）。

【0095】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための化合物（ C ）、またはその N -オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、式 (X V I I I a-1) ~ (X X V a-1) の化合物である；

【0096】

式中、

— R_1 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCN(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ 、および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、 $CONR_{21}$ 、 $C(O)OR_{21}$ 、および OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $N(R_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニル、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、（式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される）}； p は各々、0~4の範囲の整数であり；

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、 OR_{21} 、および $N(R_{21})_2$ からなる群から選択され（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、または C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである）；より好ましくは、 R_3 は、水素、 Cl 、 Br 、 F 、 OMe 、 $N(R_{21})_2$ および C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルからなる群から独立して選択される（式中、 R_{21} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチルまたは C_{3-6} シクロアルキル

ル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである)。

－Tは、 CH_2 、 $\text{N}-\text{R}$ 、OまたはSから選択され(式中、Rは、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択される)；好ましくは、Tは CH_2 またはOから選択され；

－Uは各々、独立して、かつ出現ごとに、 $\text{C}-\text{H}$ 口、 $\text{C}-\text{R}$ 、OまたはNから選択され{式中、Rは、水素、 OR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、任意選択的にハロゲン原子、アリール基またはアラルキル基で置換されている C_{1-10} アルキルまたはシクロアルキルから選択され(式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、 $\text{C}-\text{H}$ 口、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され；好ましくは、Rは、水素または C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、Uは、独立して、かつ出現ごとに、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され、より好ましくは、Rは水素であり；

－Dは各々、独立して、かつ出現ごとに、C、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され(式中、Rは、水素、 C_{1-5} アルキルまたはシクロアルキルから選択される)；好ましくは、Dは、独立して、かつ出現ごとに、C、 $\text{C}-\text{R}$ またはNから選択され、好ましくは、Rは水素であり；

－mは1または2に等しい整数であり；

－nは0または1に等しい整数であり；

－ R_{a1} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルからなる群から選択され、該 C_{1-5} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、および C_{2-15} アルキニルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、またはアラルキル基で置換されており； n_1 は各々、0～5の範囲の整数であり、好ましくは R_{a1} は水素または C_{1-5} アルキルであり；

－ R_{a2} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハ口、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 COOR_{11} 、 $\text{CO}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、および $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハ口、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 CF_3 、 CN 、 COOR_{11} 、 $\text{CO}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており{式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハ口、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 OR_{31} または $\text{N}(\text{R}_{32})_2$ で置換されており(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；より好ましくは、 R_{a2} は各々、ハ口、 OR_{11} 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 COOR_{11} 、 $\text{CO}(\text{R}_{11})_2$ 、および $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から独立して選択され(式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択される)；さらにより好ましくは、 R_{a2} は各々、ハ口、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OCH_2O 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 、 COOH 、 $\text{COO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 CO (ヘテロシクリル)、 $\text{CO}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、および CONH (シクロアルキル)からなる群から独立して選択され； n_2 は各々、0～4の範囲の整数であり；好ましくは、 n_2 は各々、0～2の範囲の整数であり；

10

20

30

40

50

－Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O、N、SおよびNR_{7'}から選択され（式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁₋₁₀アルキルから選択され、R_{7'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択される）；好ましくは、Bは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、OおよびNR_{7'}からそれぞれ選択される（式中、R_{7'}は水素またはC₁₋₄アルキルから選択され、Rは水素またはC₁₋₄アルキルである）。

－Eは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、O、N、SおよびNR_{7'}から選択され（式中、Rは、水素、または、任意選択的にハロゲン原子、アリール基もしくはアラルキル基で置換されているC₁₋₁₀アルキルから選択され、R_{7'}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキルおよびCF₃からなる群から選択される）；好ましくは、Eは各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C-R、OおよびNR_{7'}から選択される（式中、R_{7'}は水素またはC₁₋₄アルキルから選択され、Rは水素またはC₁₋₄アルキルである）。

－R_{a4}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロ、NO₂、CF₃、CN、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに置換されており（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、およびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されており（式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される））；より好ましくは、R_{a4}は各々、ハロ、OR₁₁、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、SR₁₁、N(R₁₁)₂、OC(R₁₁)₂O、OC(R₁₁)₂C(R₁₁)₂O、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から独立して選択され（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される）；さらにより好ましくは、R_{a4}は各々、ハロ、OC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、CF₃、CN、OCH₂O、およびOCH₂CH₂Oからなる群から独立して選択され；n₄は各々、0～4の範囲の整数であり；好ましくは、n₄は各々、0～2の範囲の整数であり；

－R_{a3}は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、アラルキル、ハロ、CF₃、OR₁₁、SR₁₁、N(R₁₁)₂、COOR₁₁、CO(R₁₁)₂、およびCON(R₁₁)₂からなる群から選択され、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、アリール、N(R₁₁)₂、CN、またはOR₁₁でさらに選択され（式中、R₁₁は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されており（式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される））；より好ましくは

10

20

30

40

50

、 R_{a3} は各々、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；さらにより好ましくは、 R_{a3} は C_{1-4} アルキルであり、 n_3 は各々、0～2の範囲の整数である。

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個～7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、；該ヘテロシクリルは、3～12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり；該アリールは、5～7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり；該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個～10個の原子を有する二環式芳香族基である]。

10

【0097】

クラス(I)の好ましい化合物は、本明細書において以下の式(XXV Ia-1)～(XXXII Ia-1)の化合物から選択される：

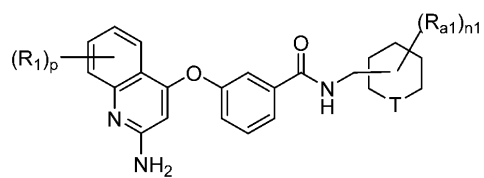
20

30

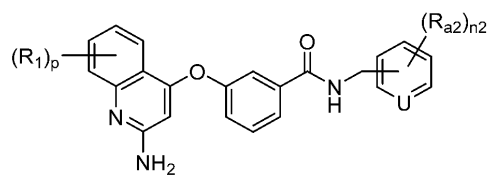
40

50

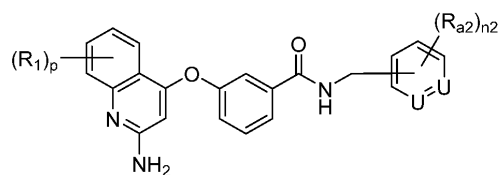
【化 2 2】



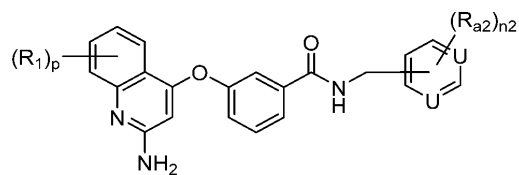
式 (XXVIa-1)



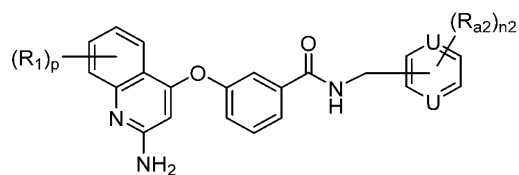
式 (XXVIIa-1)



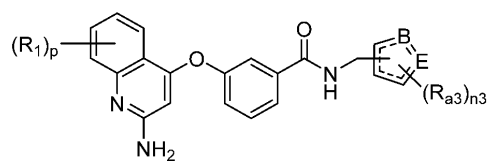
式 (XXVIIIa-1)



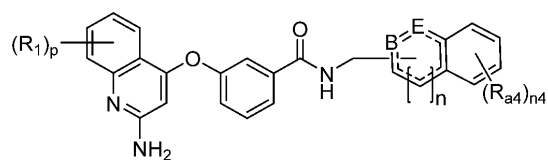
式 (XXIXa-1)



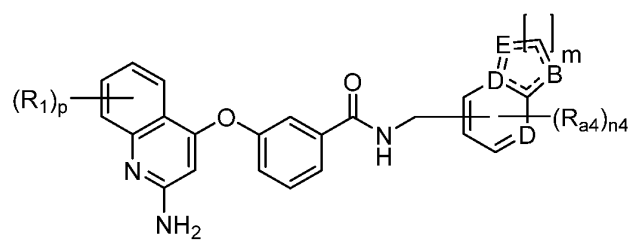
式 (XXXa-1)



式 (XXXIa-1)



式 (XXXIIa-1)



式 (XXXIIIa-1)

10

20

30

40

50

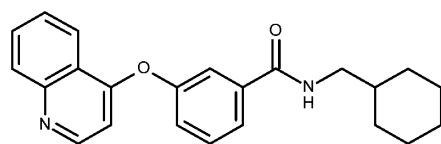
【0098】

式中、 R_1 、 R_{a1} 、 R_{a2} 、 R_{a3} 、 R_{a4} 、 T 、 U 、 B 、 E 、 D 、 p 、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 m 、 n は、式(IIa)～(IXa)についての上記と同じ意味を有し、ダッシュ結合は任意選択の二重結合を表す。

【0099】

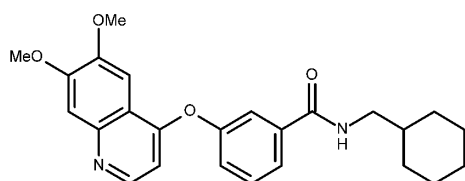
本発明の好ましい実施形態において、キナーゼ阻害剤として使用するための、本発明の一般式(IIa-1)の化合物(C)は、本明細書において以下の式(XXXIV)～(XLII)の中から選択される化合物である：

【化23】



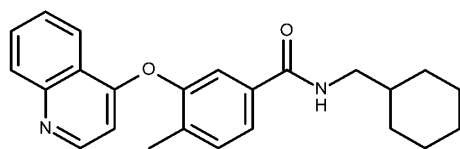
式(XXXIV)

10

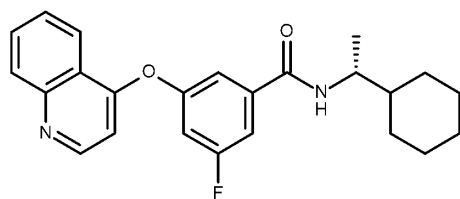


式(XXXV)

20

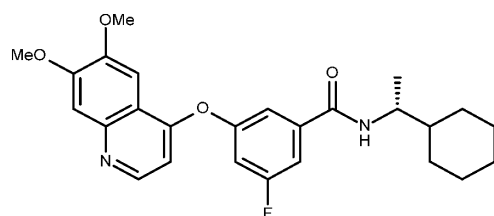


式(XXXVI)



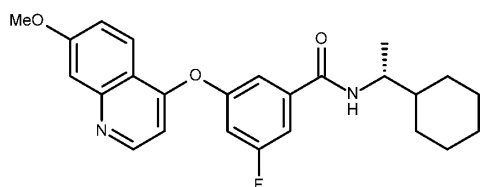
式(XXXVII)

30



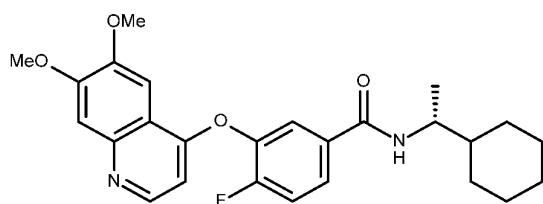
式(XXXVIII)

40

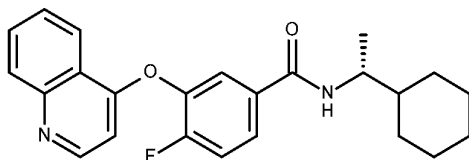


式(XXXIX)

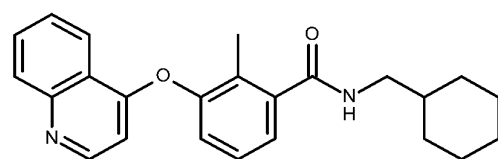
50



式 (X L)



式 (X L I)



式 (X L I I)

【 0 1 0 0 】

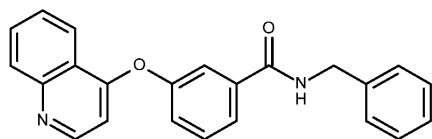
本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための本発明による一般式 (I I I a - 1) の化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (X L I I I) ~ (C X C V I I I - 3 9) の中から選択される化合物である：

30

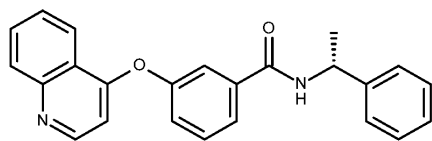
40

50

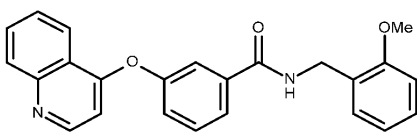
【化 2 4】



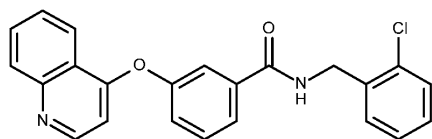
式 (X L I I I)



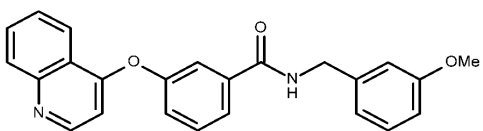
式 (X L I V)



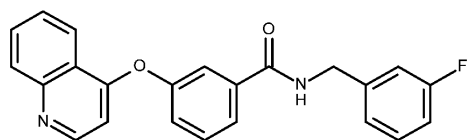
式 (X L V)



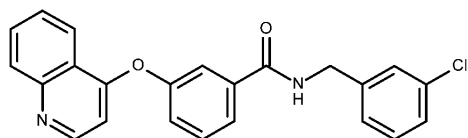
式 (X L V I)



式 (X L V I I)



式 (X L V I I I)



式 (X L I X)

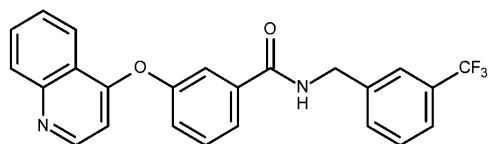
10

20

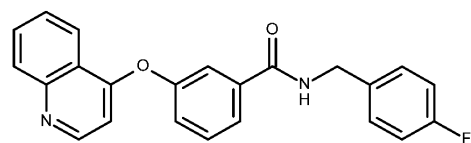
30

40

50

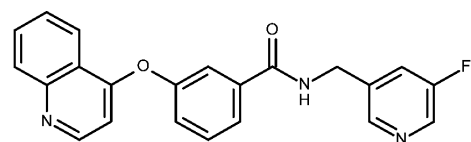


式 (L)

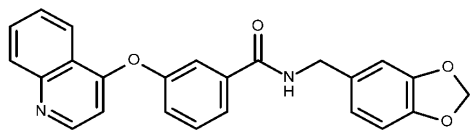


10

式 (L I)

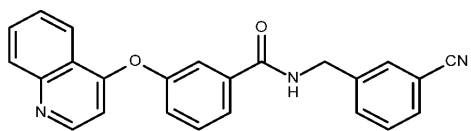


式 (L I I)

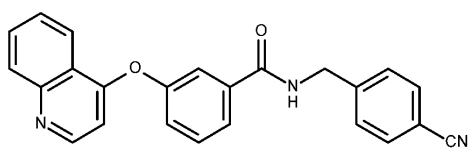


20

式 (L I I I)

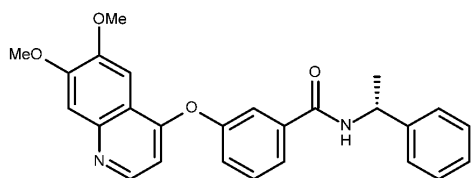


式 (L I V)



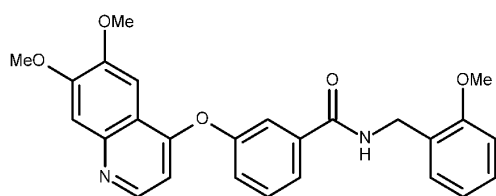
30

式 (L V)

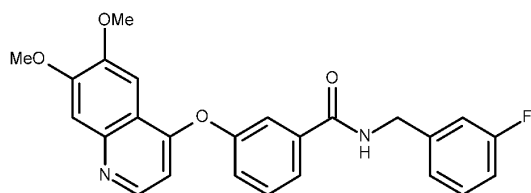


式 (L V I)

40

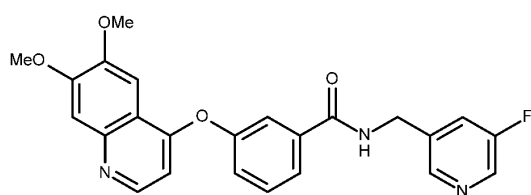


式 (LVI)



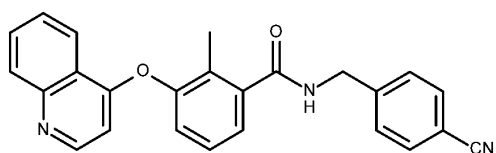
10

式 (LVII)

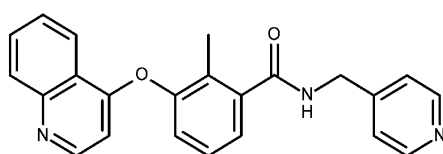


20

式 (LIX)

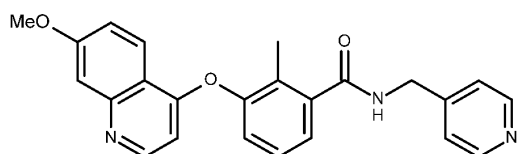


式 (LX)



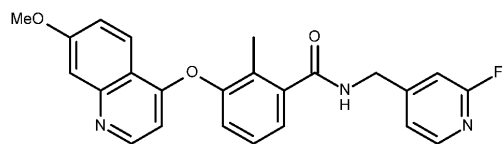
30

式 (LXI)

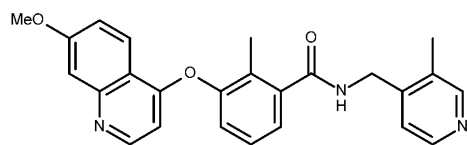


式 (LXII)

40

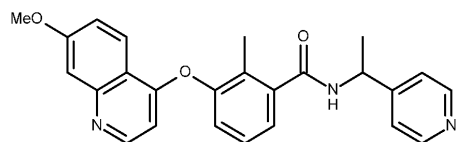


式 (LXIII)

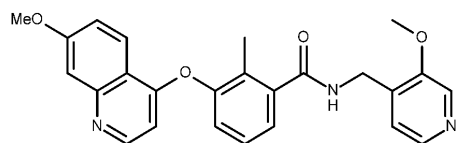


10

式 (LXIV)

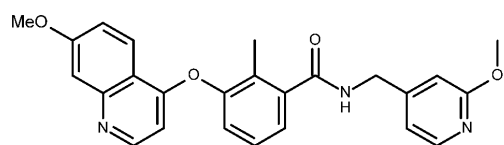


式 (LXV)



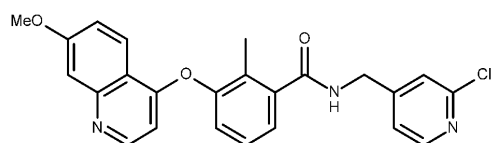
20

式 (LXVI)

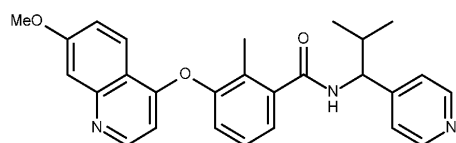


式 (LXVII)

30

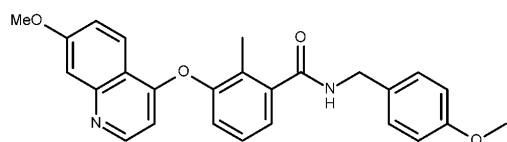


式 (LXVIII)

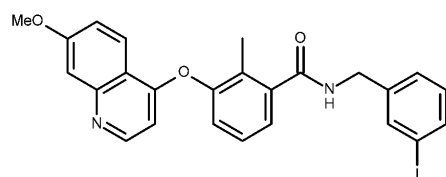


式 (LXIX)

40

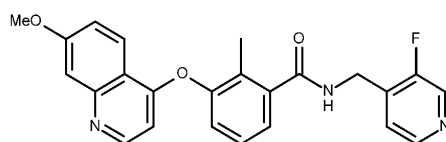


式 (LXX)

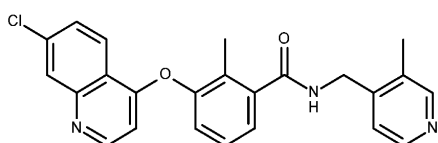


10

式 (LXXI)

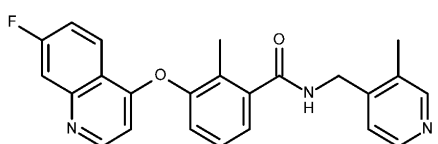


式 (LXXII)



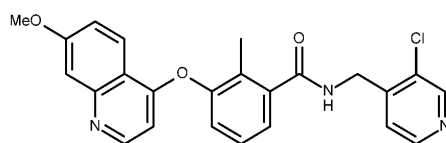
20

式 (LXXIII)

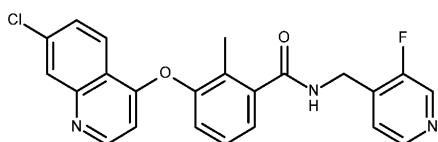


式 (LXXIV)

30

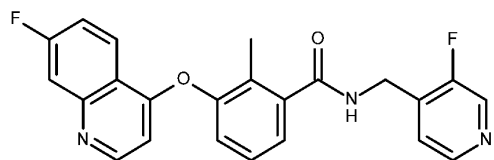


式 (LXXV)

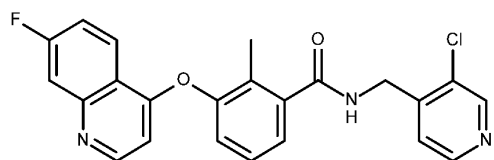


式 (LXXVI)

40

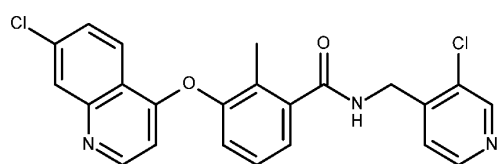


式 (LXXXVI)



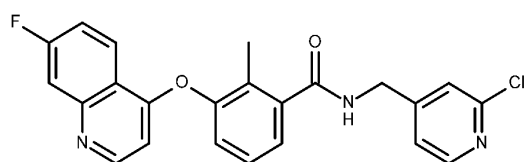
10

式 (LXXXVII)

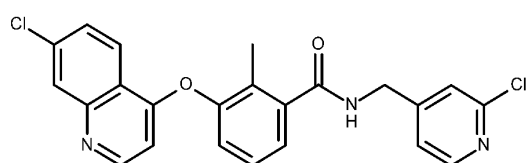


式 (LXXXIX)

20

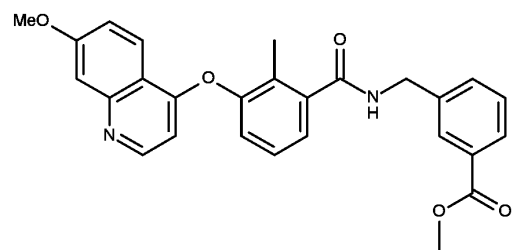


式 (LXXX)



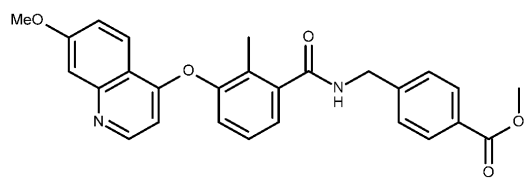
30

式 (LXXXI)

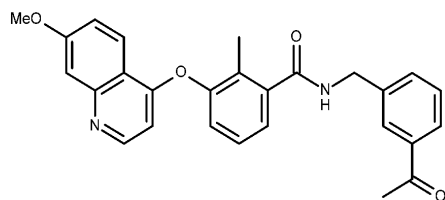


式 (LXXXII)

40

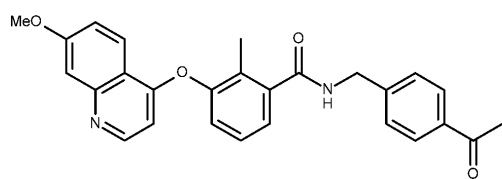


式 (L X X X I I I)



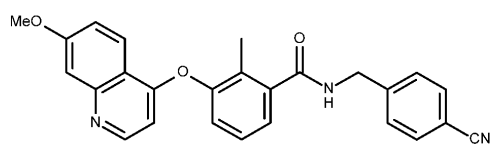
10

式 (L X X X I V)

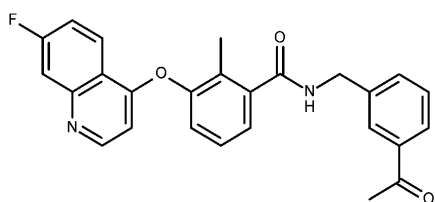


20

式 (L X X X V)

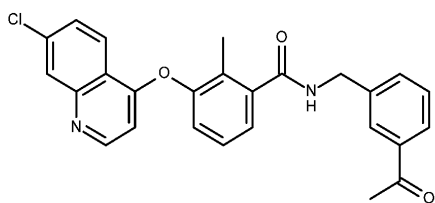


式 (L X X X V I)



30

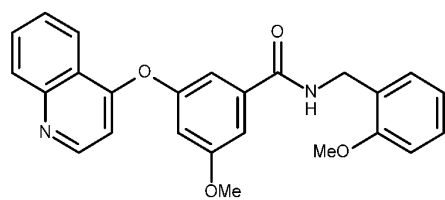
式 (L X X X V I I)



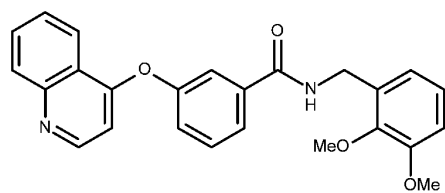
40

式 (L X X X V I I I)

50

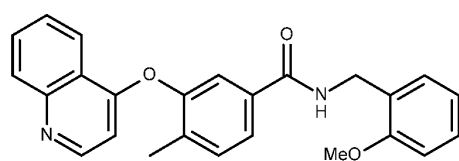


式 (LXXXIX)



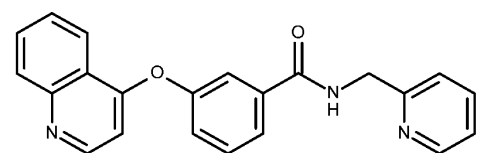
10

式 (XC)

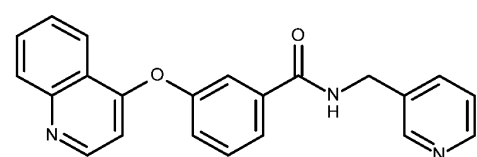


20

式 (XCI)

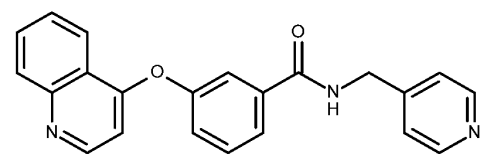


式 (XCII)



30

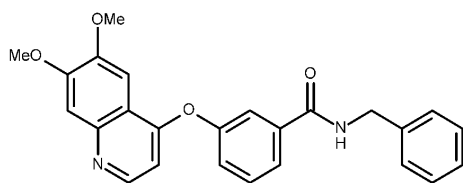
式 (XCIII)



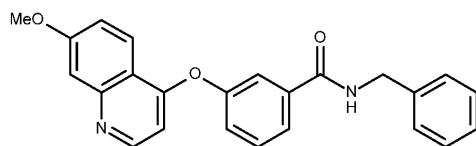
40

式 (XCIV)

50

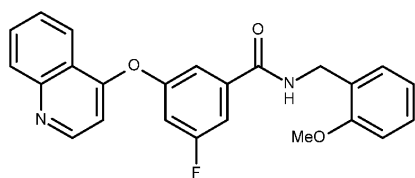


式 (X C V)



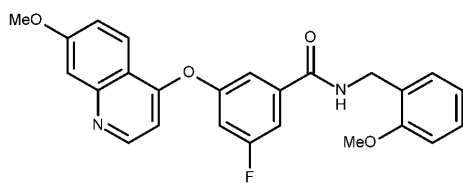
10

式 (X C V I)

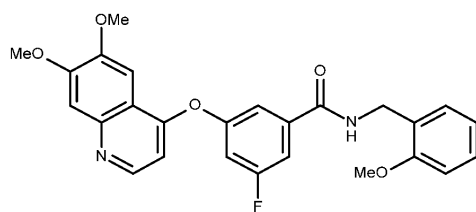


式 (X C V I I)

20

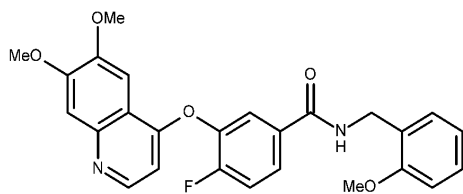


式 (X C V I I I)



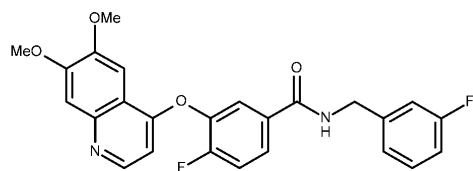
30

式 (X C I X)

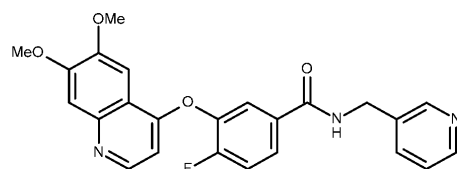


式 (C)

40

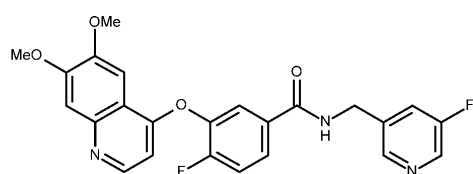


式 (C I)



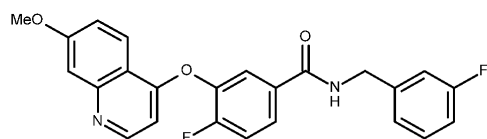
10

式 (C I I)

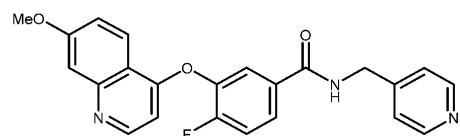


式 (C I I I)

20

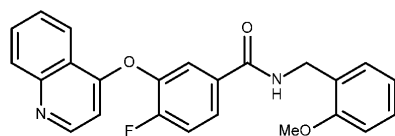


式 (C I V)

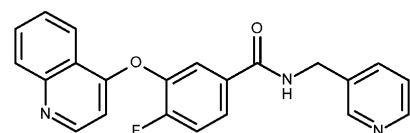


式 (C V)

30

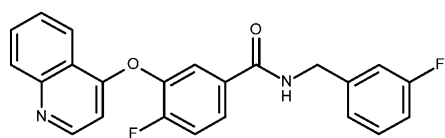


式 (C V I)

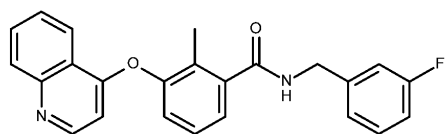


式 (C V I I)

40

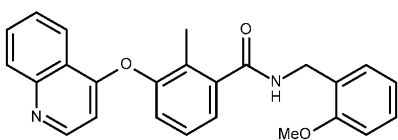


式 (CVIII)

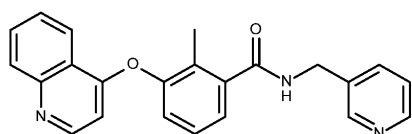


式 (CXIX)

10

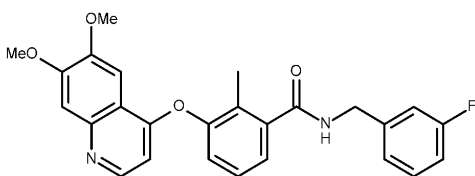


式 (CX)



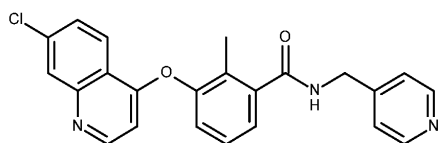
式 (CXI)

20

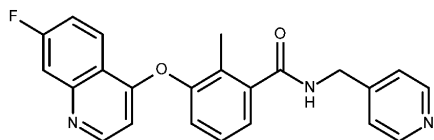


式 (CXII)

30



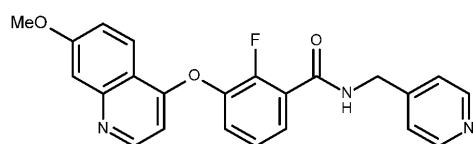
式 (CXIII)



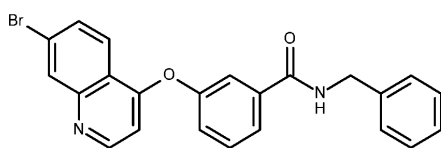
式 (CXIV)

40

50

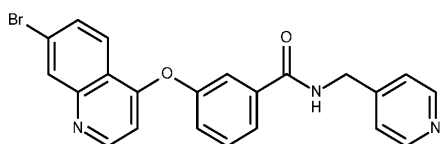


式 (CXV)

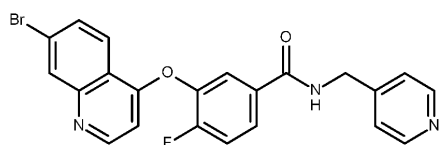


10

式 (CXVI)

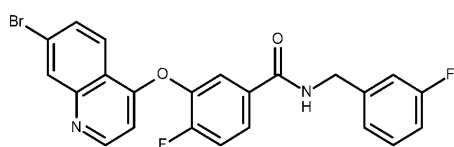


式 (CXVII)



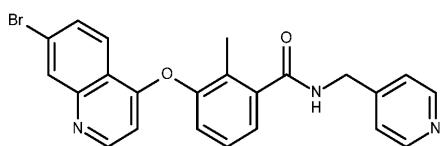
20

式 (CXVIII)

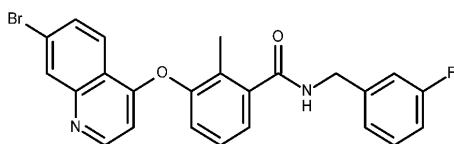


式 (CXIX)

30

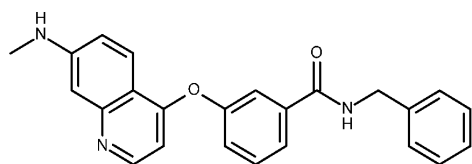


式 (CXX)

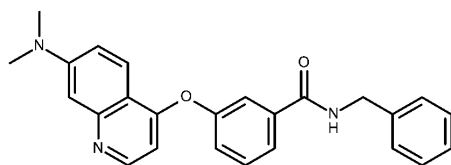


式 (CXXI)

40

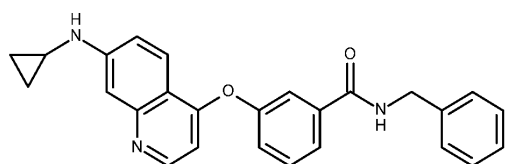


式 (CXXII)

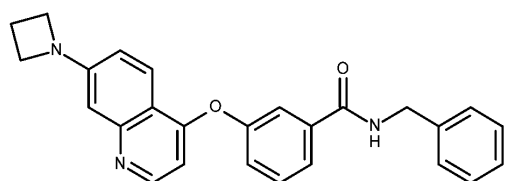


式 (CXXIII)

10

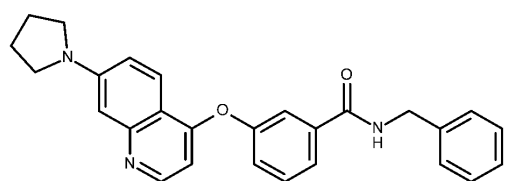


式 (CXXIV)



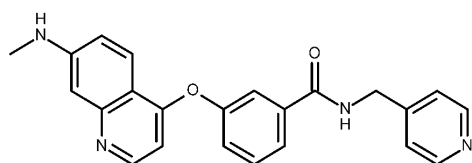
式 (CXXV)

20

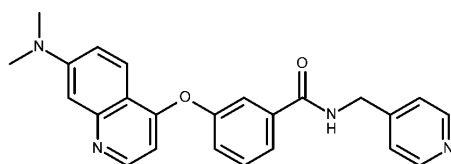


式 (CXXVI)

30



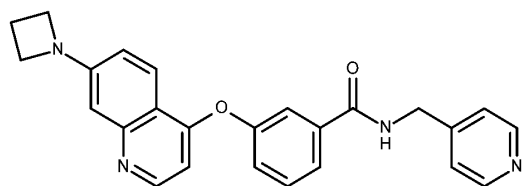
式 (CXXVII)



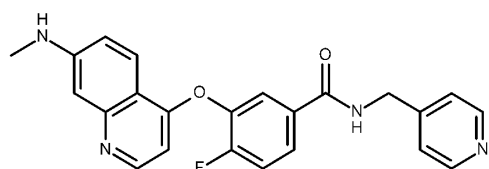
式 (CXXVIII)

40

50

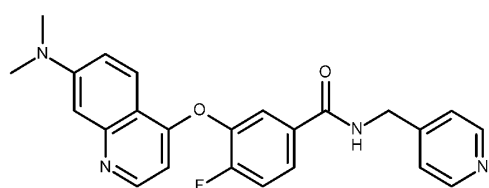


式 (CXXIX)



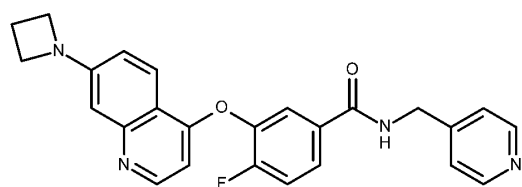
10

式 (CXXX)

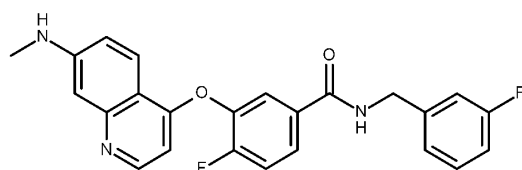


式 (CXXXI)

20

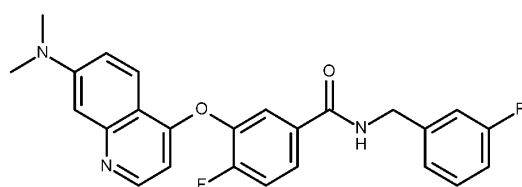


式 (CXXXII)



30

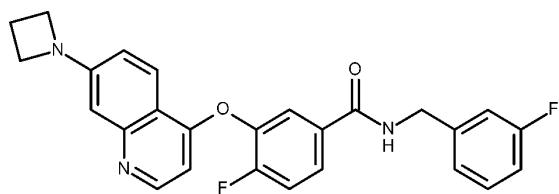
式 (CXXXIII)



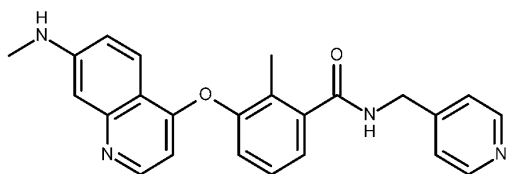
式 (CXXXIV)

40

50

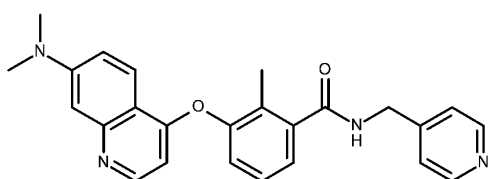


式 (CXXXV)



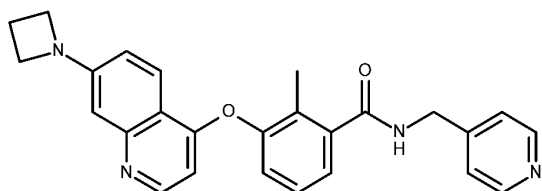
10

式 (CXXXVI)

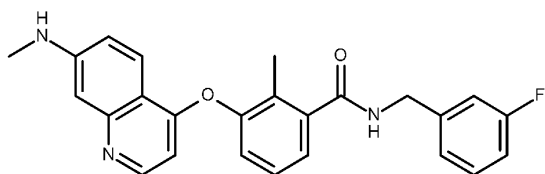


式 (CXXXVII)

20

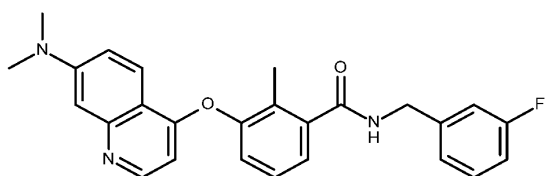


式 (CXXXVIII)



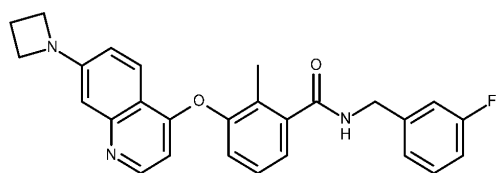
30

式 (CXXXIX)

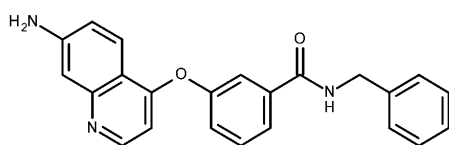


式 (CXL)

40

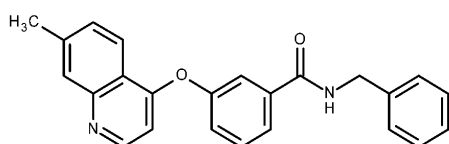


式 (CXLI)

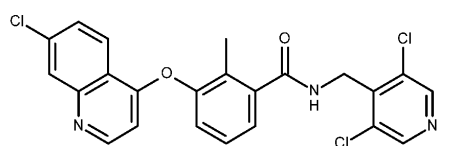


10

式 (CXLI I)

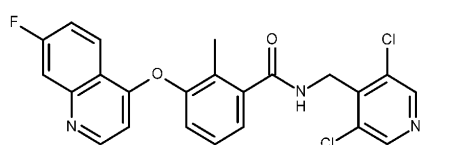


式 (CXLI II)



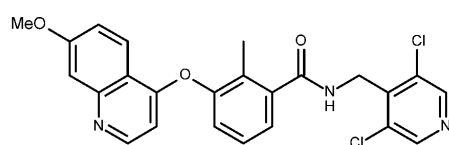
20

式 (CXLI V)

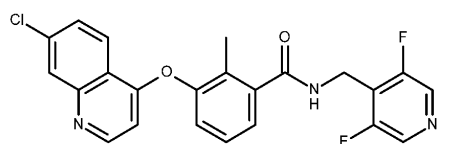


式 (CXLV)

30



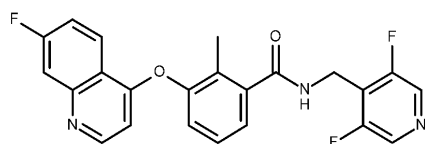
式 (CXLVI)



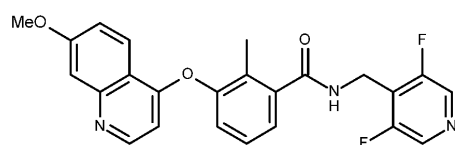
式 (CXLVII)

40

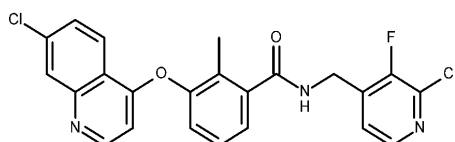
50



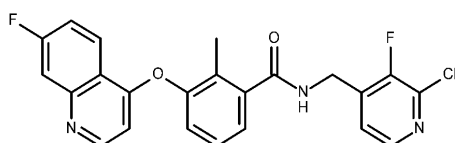
式 (CXLVIII)



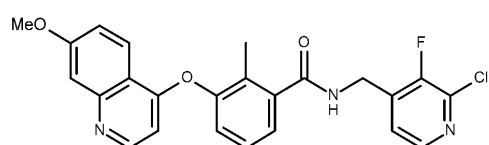
式 (CXLIX)



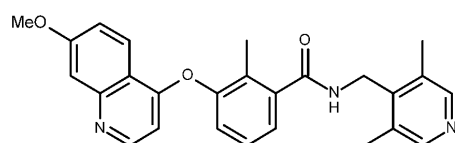
式 (CL)



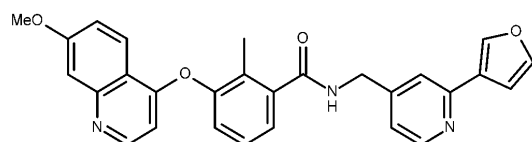
式 (CLI)



式 (CLII)



式 (CLIII)



式 (CLIV)

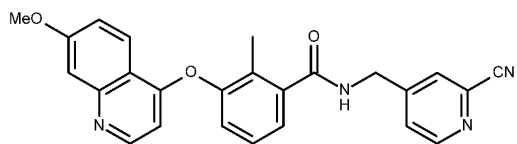
10

20

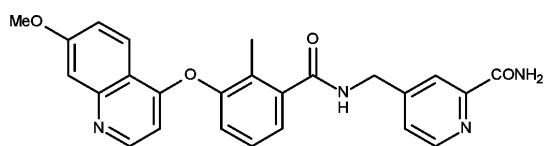
30

40

50

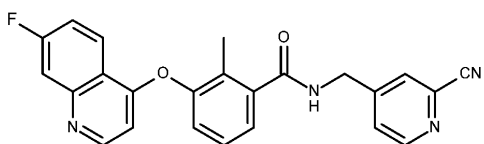


式 (CLV)

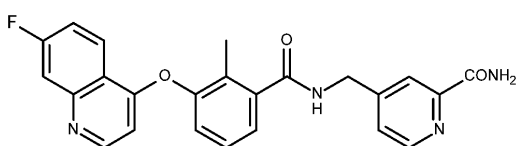


式 (CLVI)

10

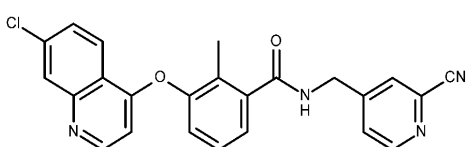


式 (CLVII)

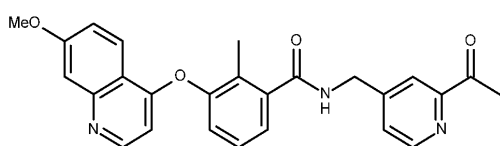


式 (CLVIII)

20

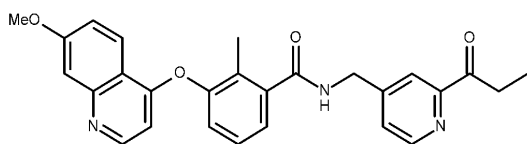


式 (CLIX)



式 (CLX)

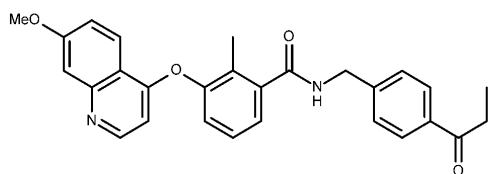
30



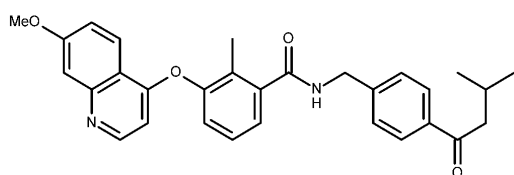
式 (CLXI)

40

50

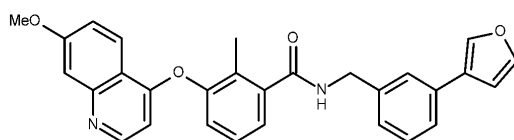


式 (CLXII)

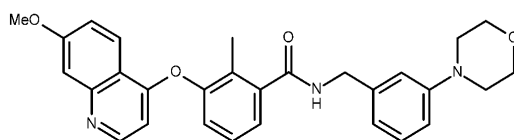


10

式 (CLXIII)

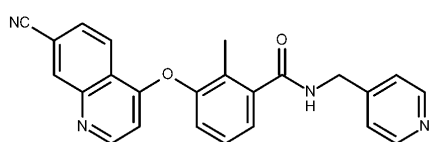


式 (CLXIV)



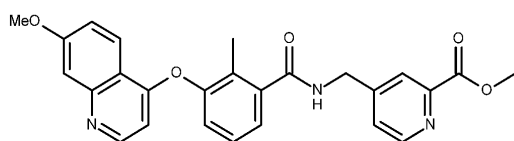
20

式 (CLXV)

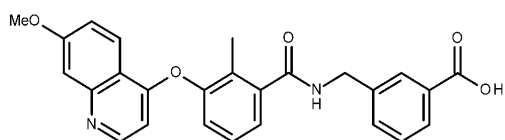


式 (CLXVI)

30



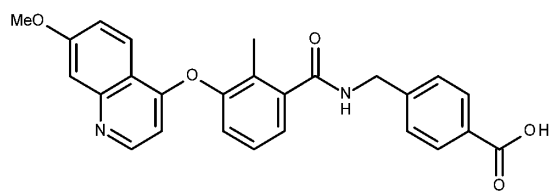
式 (CLXVII)



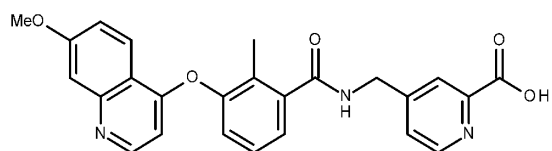
式 (CLXVIII)

40

50

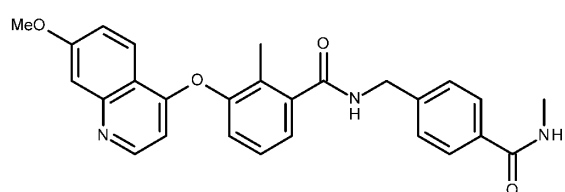


式 (CLXIX)



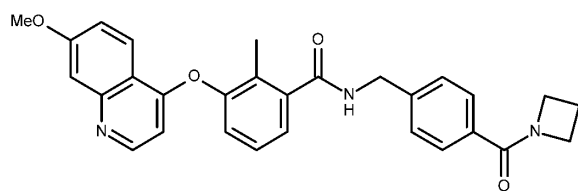
10

式 (CLXX)

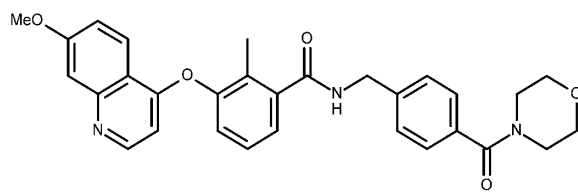


式 (CLXXI)

20

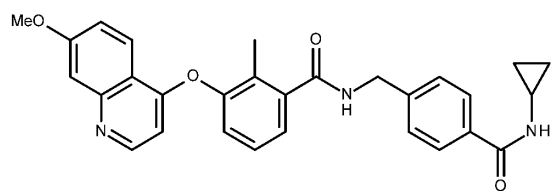


式 (CLXXII)



30

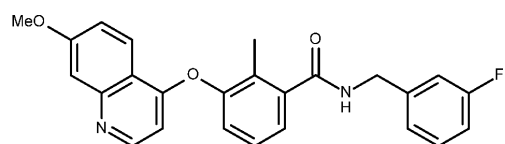
式 (CLXXIII)



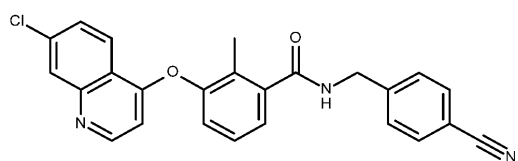
式 (CLXXIV)

40

50

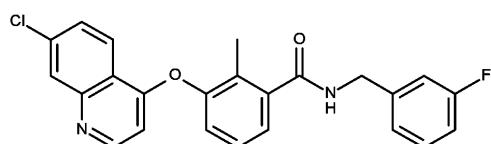


式 (CLXXXII)

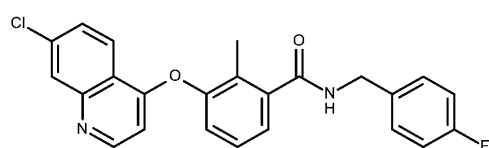


式 (CLXXXIII)

10

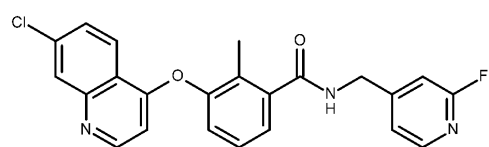


式 (CLXXXIV)



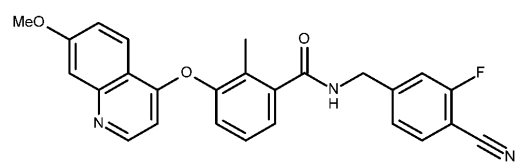
式 (CLXXXV)

20

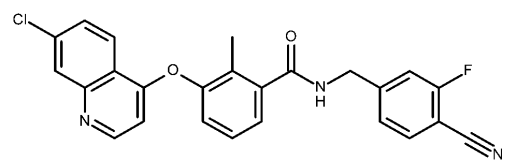


式 (CLXXXVI)

30



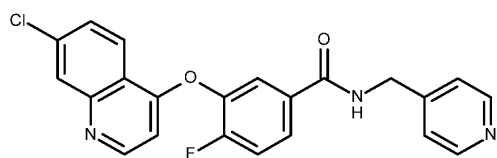
式 (CLXXXVII)



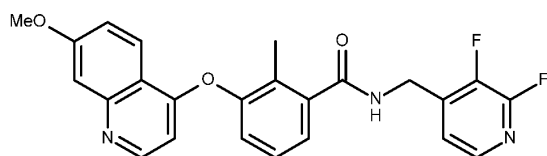
式 (CLXXXVIII)

40

50

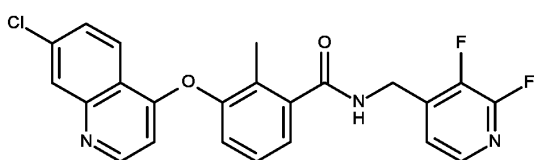


式 (CLXXXIX)



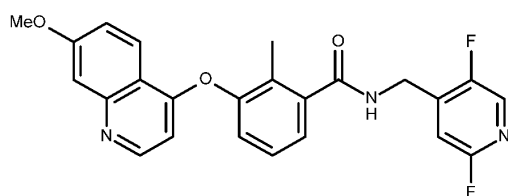
10

式 (CXCI)

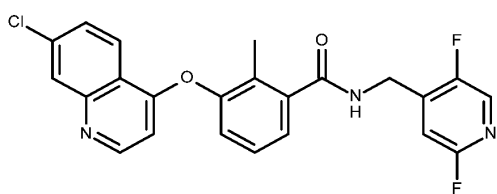


式 (CXCI)

20

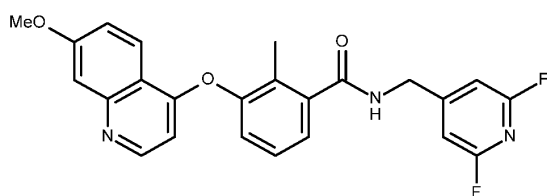


式 (CXCI)



30

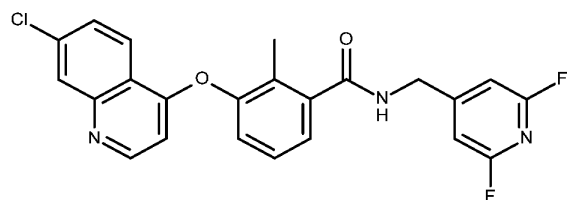
式 (CXCI)



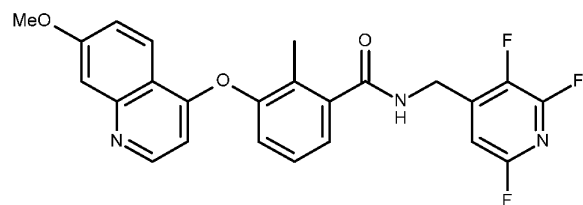
式 (CXCI)

40

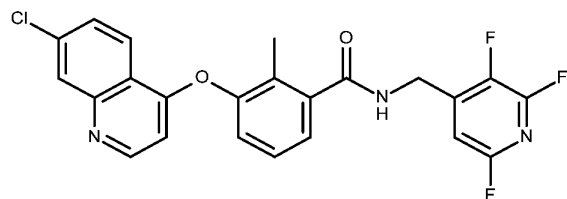
50



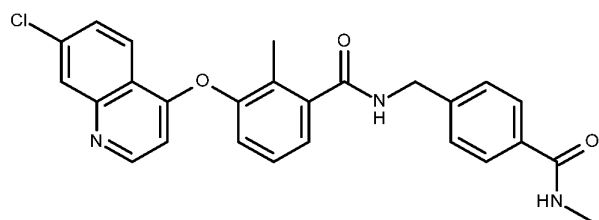
式 (CXCV)



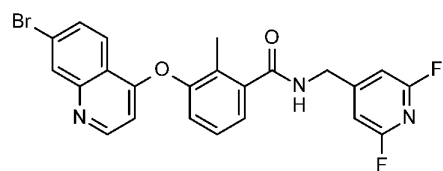
式 (CXCVI)



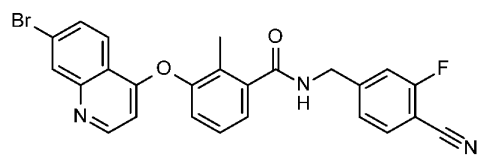
式 (CXCVII)



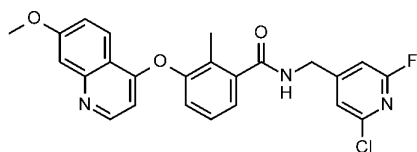
式 (CXCVIII)



式 (CXCVIII-1)



式 (CXCVIII-2)



式 (CXCVIII-3)

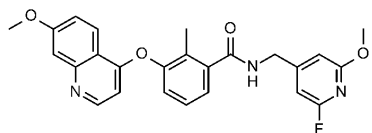
10

20

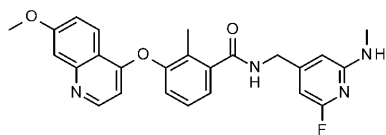
30

40

50

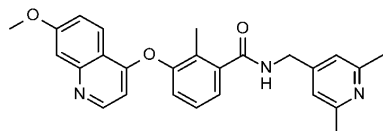


式 (CXCVIII-4)

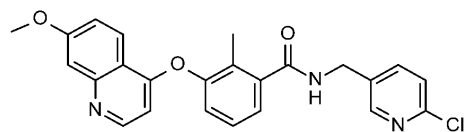


式 (CXCVIII-5)

10

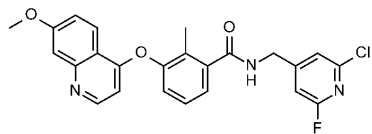


式 (CXCVIII-6)

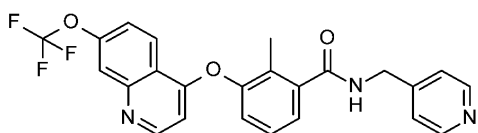


式 (CXCVIII-7)

20

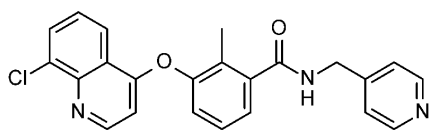


式 (CXCVIII-8)

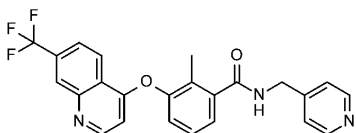


式 (CXCVIII-9)

30



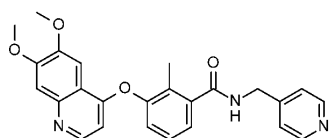
式 (CXCVIII-10)



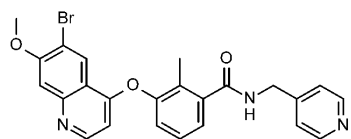
式 (CXCVIII-11)

40

50

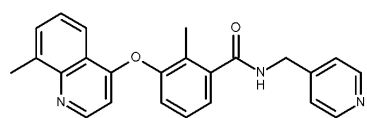


式 (CXCVIII-12)

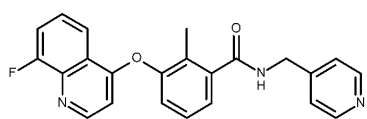


式 (CXCVIII-13)

10

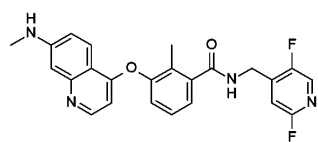


式 (CXCVIII-14)

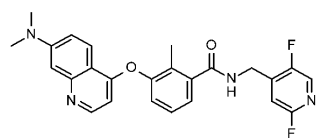


式 (CXCVIII-15)

20

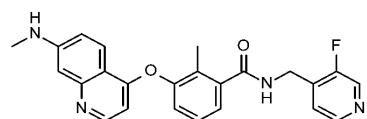


式 (CXCVIII-16)

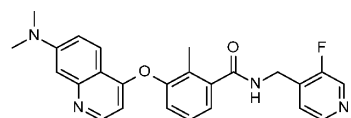


式 (CXCVIII-17)

30

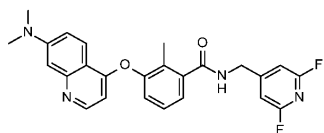


式 (CXCVIII-18)

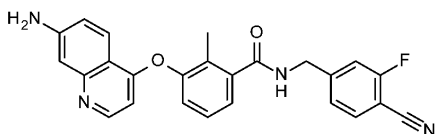


式 (CXCVIII-19)

40

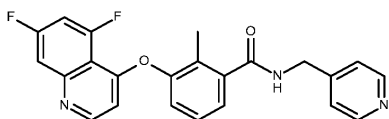


式 (CXC VIII-20)

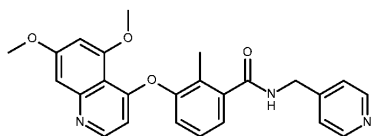


式 (CXC VIII-21)

10

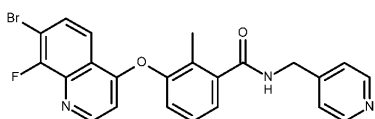


式 (CXC VIII-22)

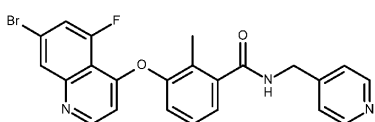


式 (CXC VIII-23)

20

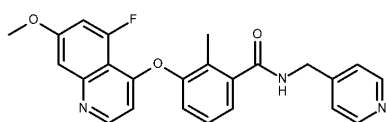


式 (CXC VIII-24)

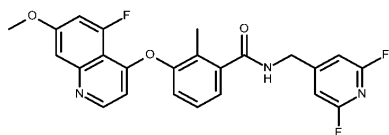


式 (CXC VIII-25)

30

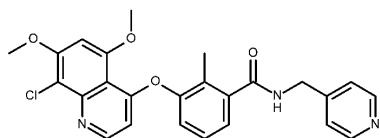


式 (CXC VIII-26)

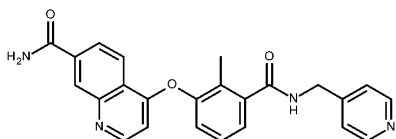


式 (CXC VIII-27)

40

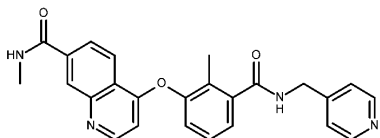


式 (CXC VIII-28)

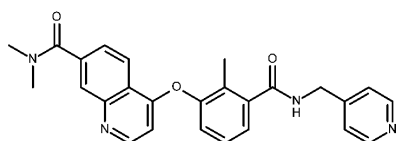


式 (CXC VIII-29)

10

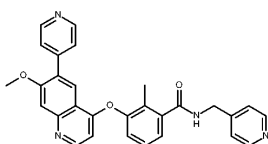


式 (CXC VIII-30)

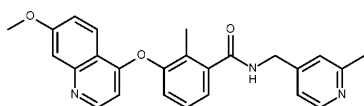


式 (CXC VIII-31)

20

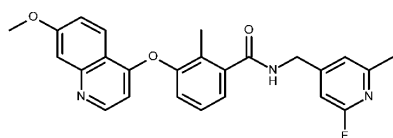


式 (CXC VIII-32)

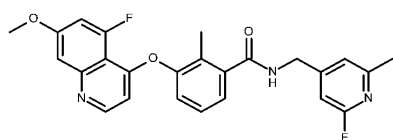


式 (CXC VIII-33)

30

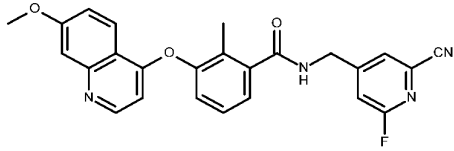


式 (CXC VIII-34)

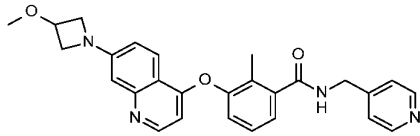


式 (CXC VIII-35)

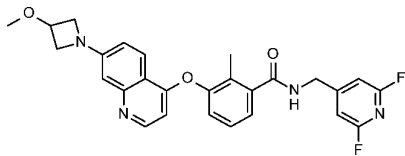
40



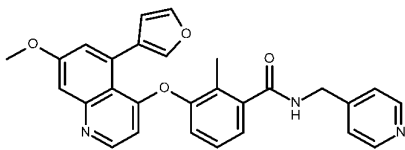
式 (CXCVIII-36)



式 (CXCVIII-37)



式 (CXCVIII-38)



式 (CXCVIII-39)

【0101】

本発明のより好ましい実施形態では、一般式 (II Ia-1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、本明細書において以下の式 (LXI)、(LXII)、(LXIII)、(LXIV) ~ (LXXXV)、(LXXXVI)、(CXII)、(CLXXXVI)、(CLXXXVII)、(CX C) ~ (CXCVI)、(CXCVII-6) ~ (CXCVII-7)、(CXCVII-16) ~ (CXCVII-17)、(CXCVII-19) ~ (CXCVII-20)、(CXCVII-27)、(CXCVII-33) ~ (CXCVII-35)、または (CXCVII-37) ~ (CXCVII-38) の化合物である：

10

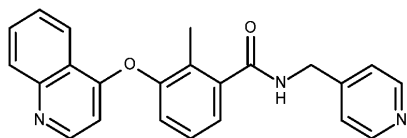
20

30

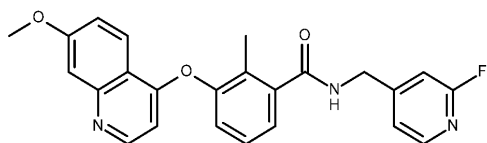
40

50

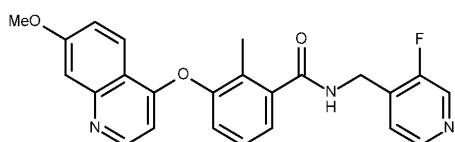
【化 2 5】



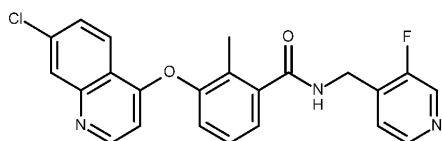
式 (L X I)



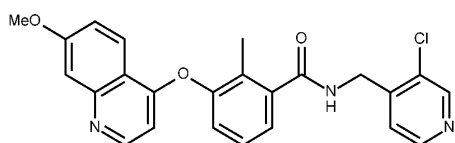
式 (L X I I I)



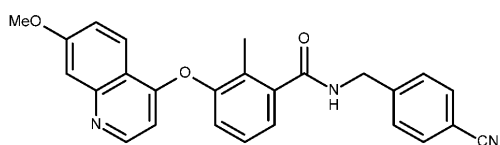
式 (L X X I I)



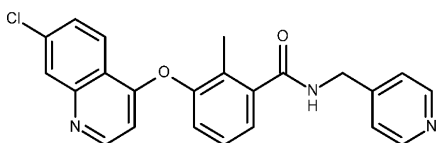
式 (L X X I V)



式 (L X X V)



式 (L X X X V I)



式 (C X I I I)

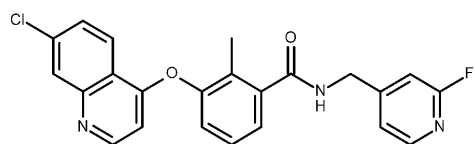
10

20

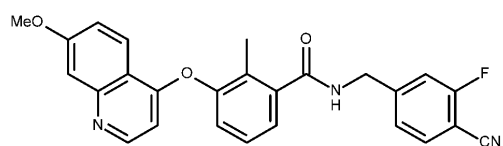
30

40

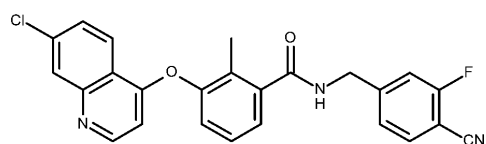
50



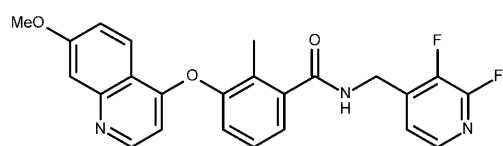
式 (CLXXXVI)



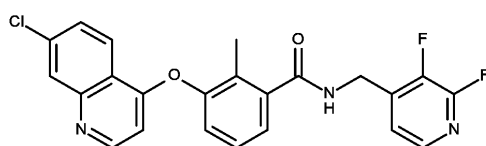
式 (CLXXXVII)



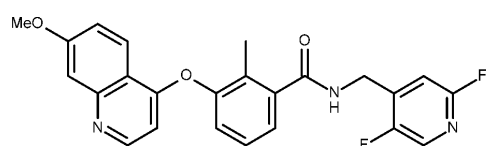
式 (CLXXXVIII)



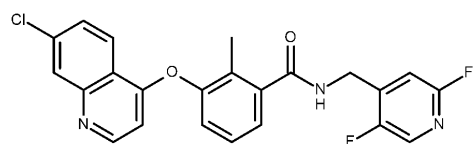
式 (CXCI)



式 (CXCI)



式 (CXCI)



式 (CXCI)

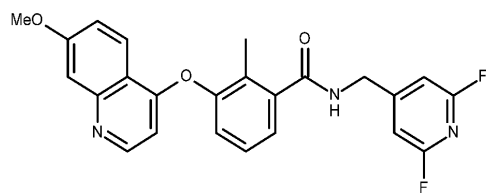
10

20

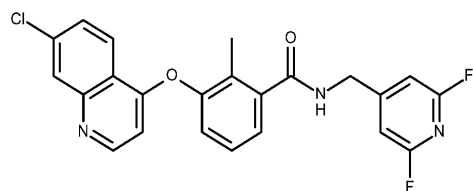
30

40

50

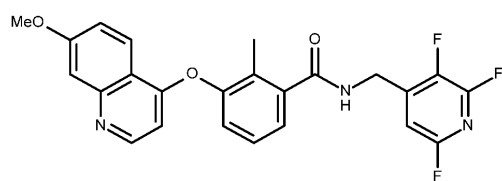


式 (CXCVI)



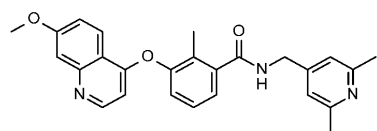
10

式 (CXCVII)

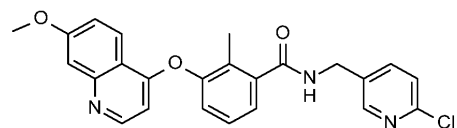


式 (CXCVIII)

20

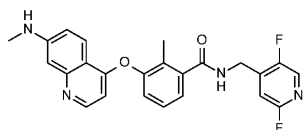


式 (CXCVIII-6)

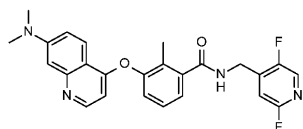


式 (CXCVIII-7)

30

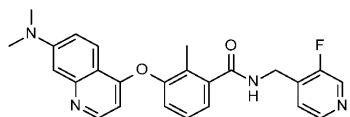


式 (CXCVIII-16)

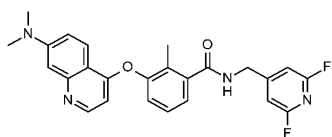


式 (CXCVIII-17)

40

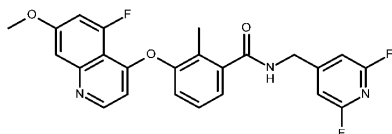


式 (CXCVIII-19)

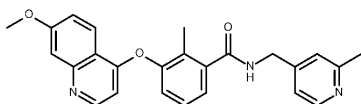


式 (CXCVIII-20)

10

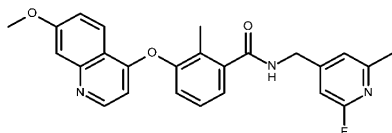


式 (CXCVIII-27)

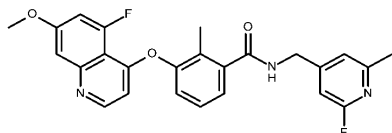


式 (CXCVIII-33)

20

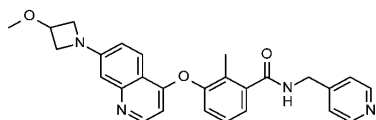


式 (CXCVIII-34)

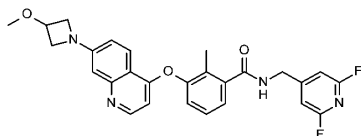


式 (CXCVIII-35)

30



式 (CXCVIII-37)



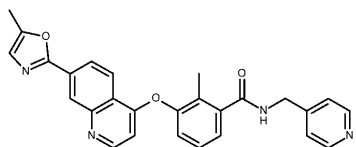
式 (CXCVIII-38)

40

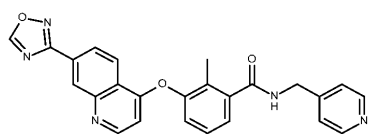
【0102】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (III a-a1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CXCVIII-1) ~ (CXCVIII-90) の中から選択される化合物である：

【化 2 6】

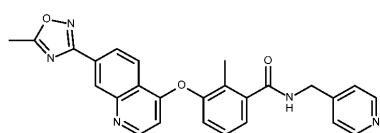


式 (CXCVIII-1)

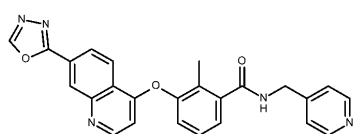


式 (CXCVIII-2)

10

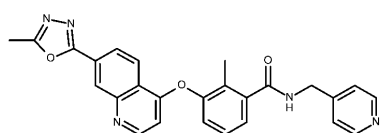


式 (CXCVIII-3)

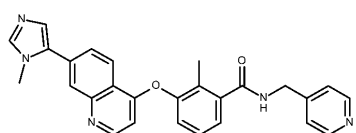


式 (CXCVIII-4)

20

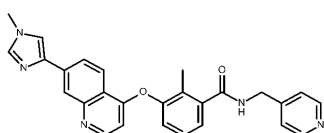


式 (CXCVIII-5)

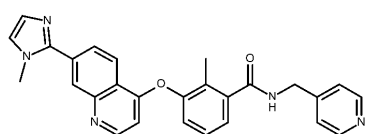


式 (CXCVIII-6)

30



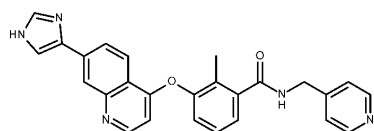
式 (CXCVIII-7)



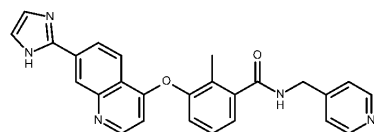
式 (CXCVIII-8)

40

50

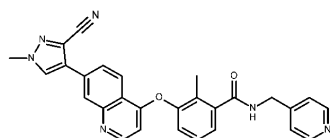


式 (CXC VIII-9)

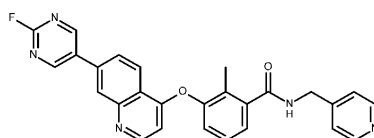


式 (CXC VIII-10)

10

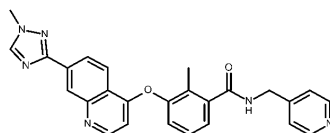


式 (CXC VIII-11)

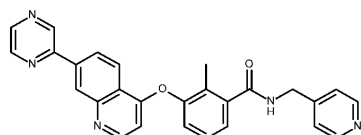


式 (CXC VIII-12)

20

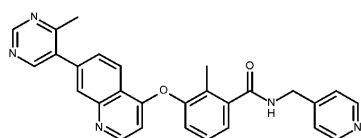


式 (CXC VIII-13)

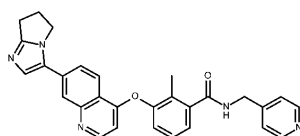


式 (CXC VIII-14)

30

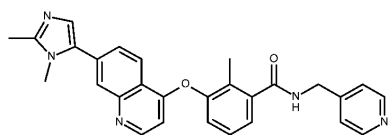


式 (CXC VIII-15)

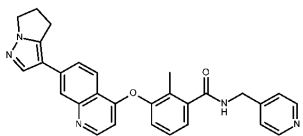


式 (CXC VIII-16)

40

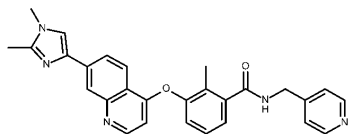


式 (CXCVIII-17)

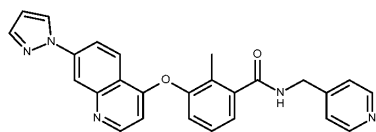


式 (CXCVIII-18)

10

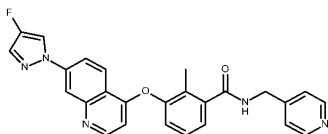


式 (CXCVIII-19)

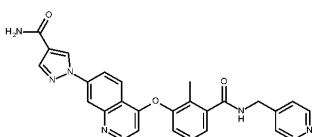


式 (CXCVIII-20)

20

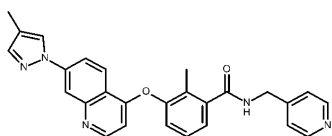


式 (CXCVIII-21)

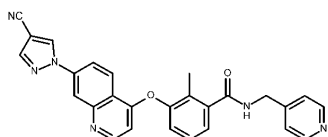


式 (CXCVIII-22)

30

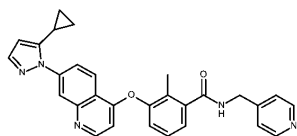


式 (CXCVIII-23)

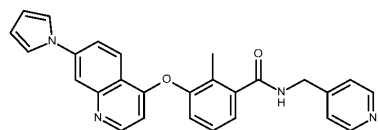


式 (CXCVIII-24)

40

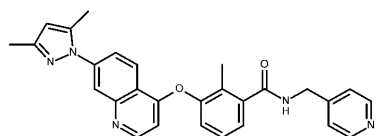


式 (CXCVIII-25)

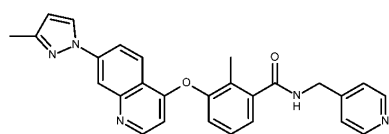


式 (CXCVIII-26)

10

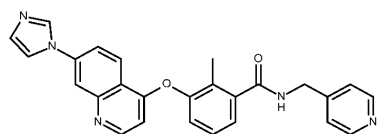


式 (CXCVIII-27)

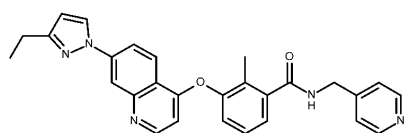


式 (CXCVIII-28)

20

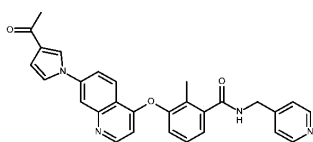


式 (CXCVIII-29)

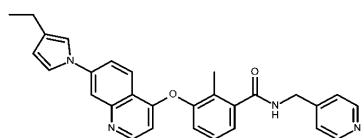


式 (CXCVIII-30)

30

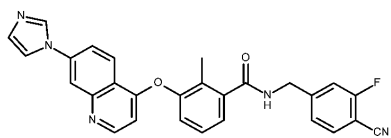


式 (CXCVIII-31)

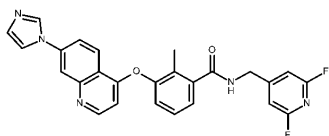


式 (CXCVIII-32)

40

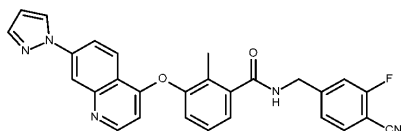


式 (CXC VIII-33)

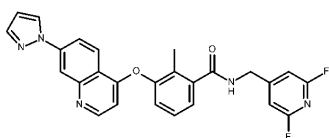


式 (CXC VIII-34)

10

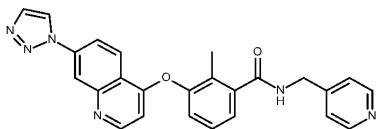


式 (CXC VIII-35)

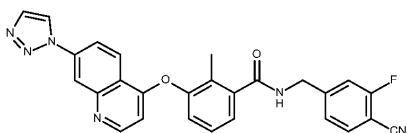


式 (CXC VIII-36)

20

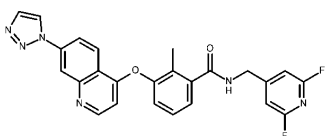


式 (CXC VIII-37)

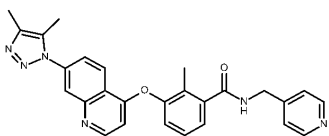


式 (CXC VIII-38)

30

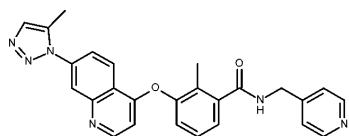


式 (CXC VIII-39)

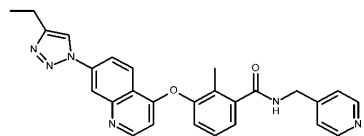


式 (CXC VIII-40)

40

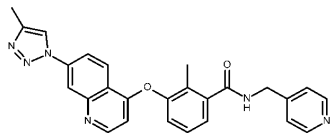


式 (CXCVIII-41)

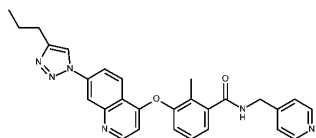


式 (CXCVIII-42)

10

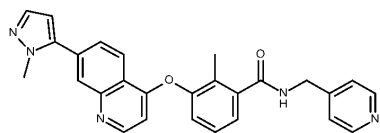


式 (CXCVIII-43)

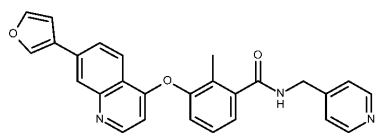


式 (CXCVIII-44)

20

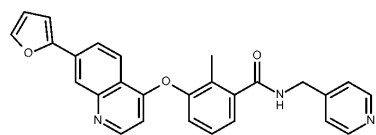


式 (CXCVIII-45)

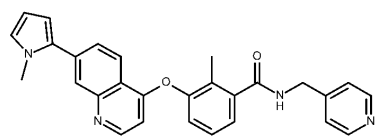


式 (CXCVIII-46)

30



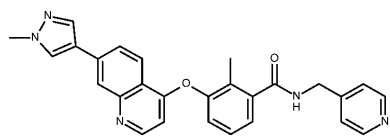
式 (CXCVIII-47)



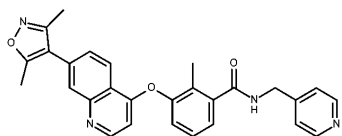
式 (CXCVIII-48)

40

50

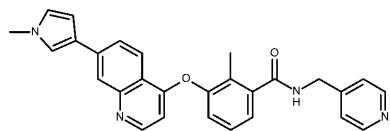


式 (CXCVIII-49)

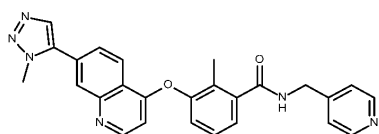


式 (CXCVIII-50)

10

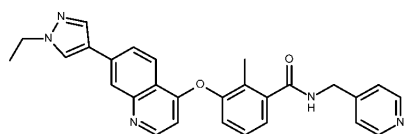


式 (CXCVIII-51)

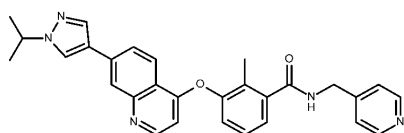


式 (CXCVIII-52)

20

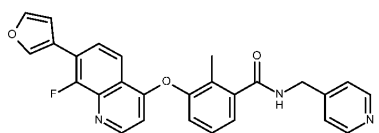


式 (CXCVIII-53)

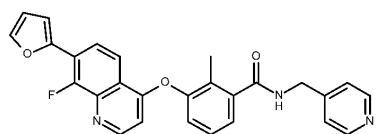


式 (CXCVIII-54)

30



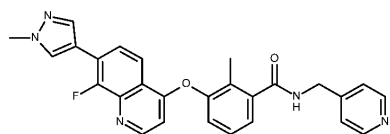
式 (CXCVIII-55)



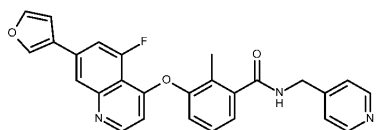
式 (CXCVIII-56)

40

50

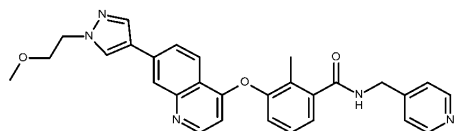


式 (CXCVIII-57)

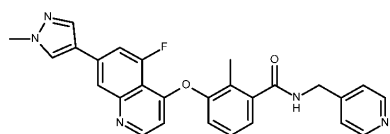


式 (CXCVIII-58)

10

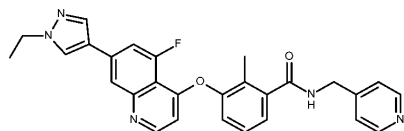


式 (CXCVIII-59)

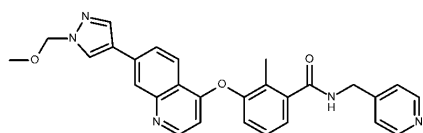


式 (CXCVIII-60)

20

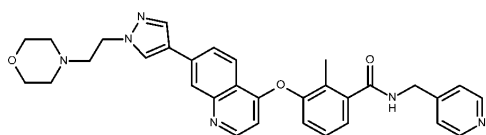


式 (CXCVIII-61)

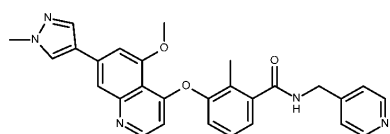


式 (CXCVIII-62)

30



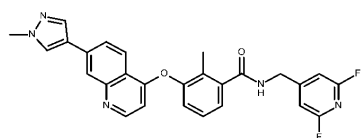
式 (CXCVIII-63)



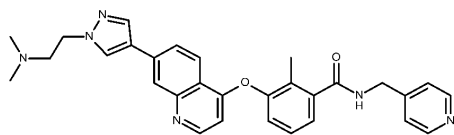
式 (CXCVIII-64)

40

50

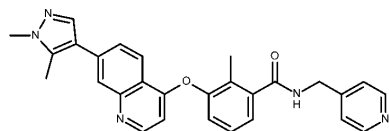


式 (CXCVIII-65)

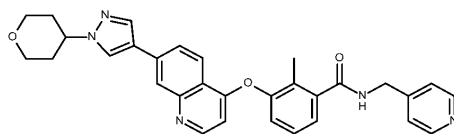


式 (CXCVIII-66)

10

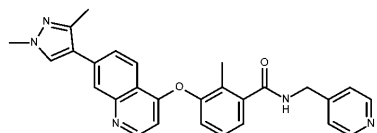


式 (CXCVIII-67)

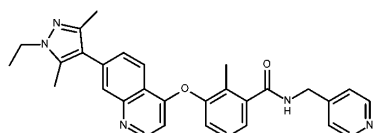


式 (CXCVIII-68)

20

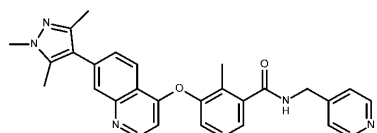


式 (CXCVIII-69)

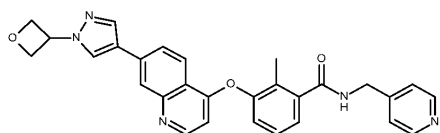


式 (CXCVIII-70)

30



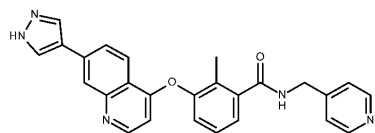
式 (CXCVIII-71)



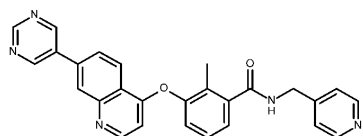
式 (CXCVIII-72)

40

50

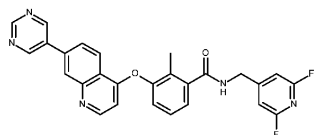


式 (CXCVIII-73)

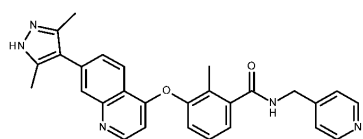


式 (CXCVIII-74)

10

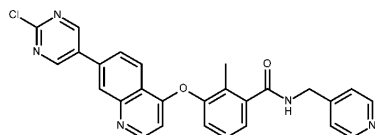


式 (CXCVIII-75)

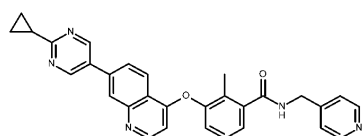


式 (CXCVIII-76)

20

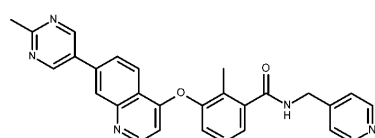


式 (CXCVIII-77)

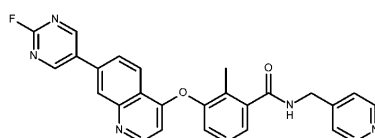


式 (CXCVIII-78)

30



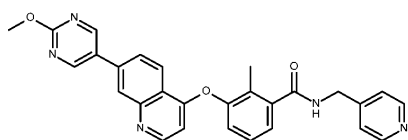
式 (CXCVIII-79)



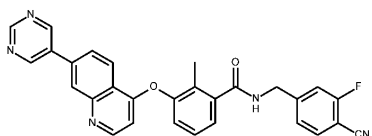
式 (CXCVIII-80)

40

50

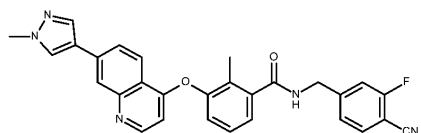


式 (CXCVIII-81)

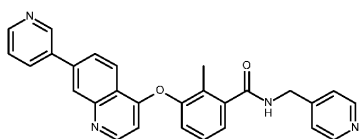


式 (CXCVIII-82)

10

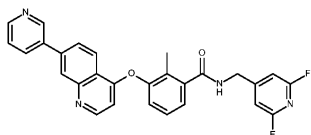


式 (CXCVIII-83)

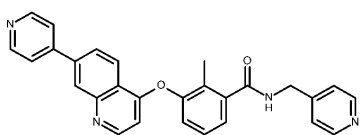


式 (CXCVIII-84)

20

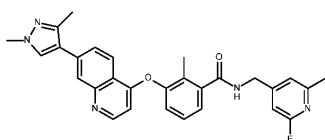


式 (CXCVIII-85)

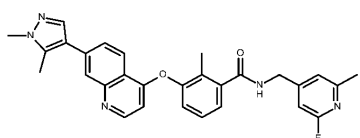


式 (CXCVIII-86)

30

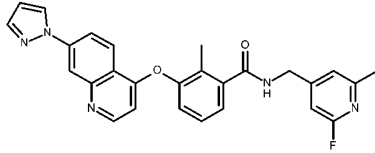


式 (CXCVIII-87)

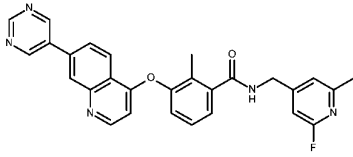


式 (CXCVIII-88)

40



式 (CXCVIII-89)



式 (CXCVIII-90)

【0103】

本発明のより好ましい実施形態では、一般式 (IIIa-a1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C)、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体は、本明細書において以下の式 (CXCVIII-3)、(CXCVIII-7)、(CXCVIII-11)、(CXCVIII-16)、(CXCVIII-19) ~ (CXCVIII-21)、(CXCVIII-23) ~ (CXCVIII-26)、(CXCVIII-28) ~ (CXCVIII-31)、(CXCVIII-33) ~ (CXCVIII-39)、(CXCVIII-42) ~ (CXCVIII-47)、(CXCVIII-49)、(CXCVIII-51) ~ (CXCVIII-53)、(CXCVIII-56)、(CXCVIII-59)、(CXCVIII-62)、(CXCVIII-66)、(CXCVIII-67)、(CXCVIII-70)、(CXCVIII-71)、(CXCVIII-73) ~ (CXCVIII-75)、(CXCVIII-81) ~ (CXCVIII-86)、または (CXCVIII-88) ~ (CXCVIII-90) の化合物である：

10

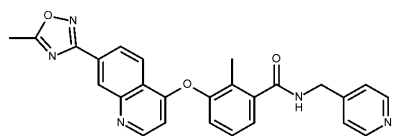
20

30

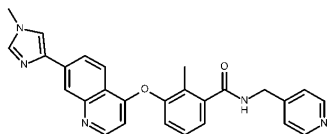
40

50

【化 2 7】

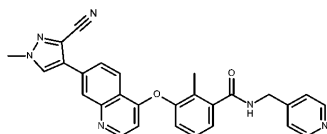


式 (CXCVIII-3)

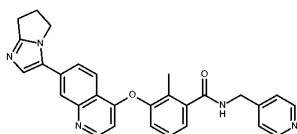


式 (CXCVIII-7)

10

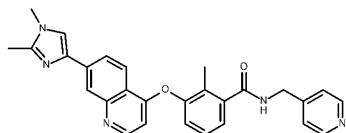


式 (CXCVIII-11)

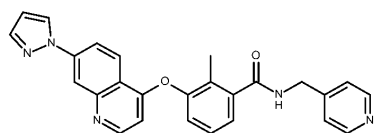


式 (CXCVIII-16)

20

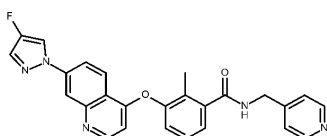


式 (CXCVIII-19)

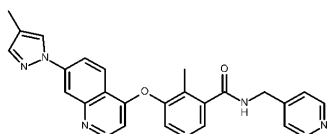


式 (CXCVIII-20)

30

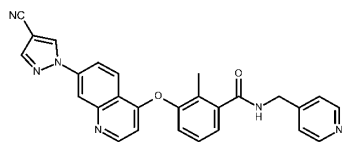


式 (CXCVIII-21)

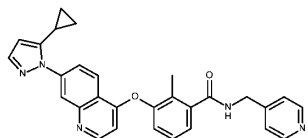


式 (CXCVIII-23)

40

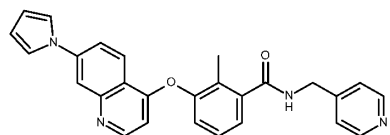


式 (CXCVIII-24)

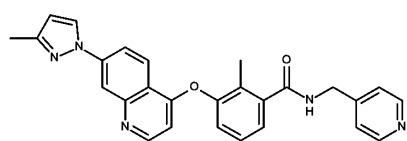


式 (CXCVIII-25)

10

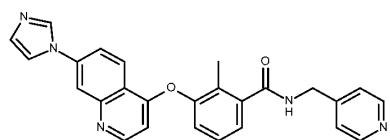


式 (CXCVIII-26)

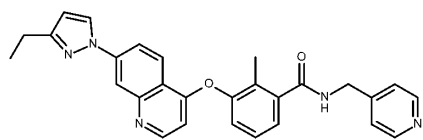


式 (CXCVIII-28)

20

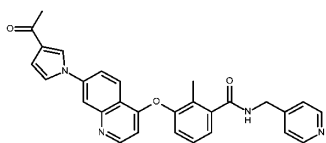


式 (CXCVIII-29)

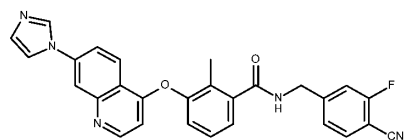


式 (CXCVIII-30)

30



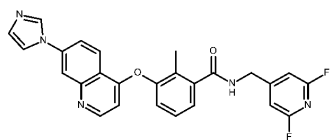
式 (CXCVIII-31)



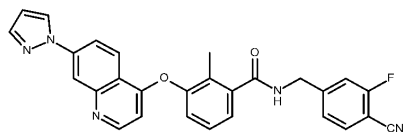
式 (CXCVIII-33)

40

50

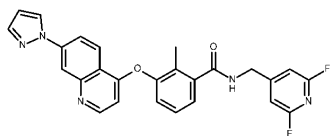


式 (CXCVIII-34)

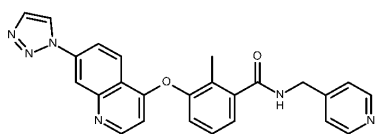


式 (CXCVIII-35)

10

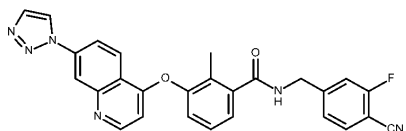


式 (CXCVIII-36)

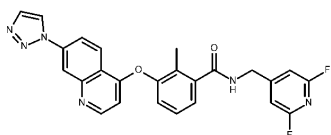


式 (CXCVIII-37)

20

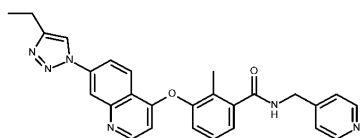


式 (CXCVIII-38)

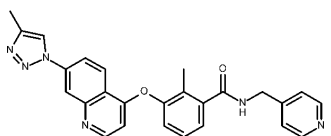


式 (CXCVIII-39)

30



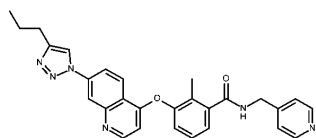
式 (CXCVIII-42)



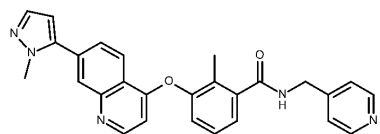
式 (CXCVIII-43)

40

50

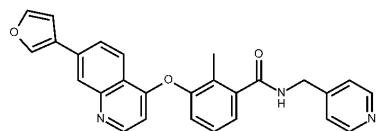


式 (CXCVIII-44)

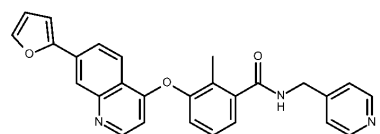


式 (CXCVIII-45)

10

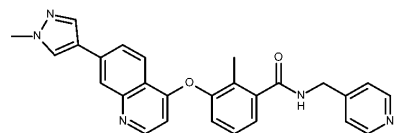


式 (CXCVIII-46)

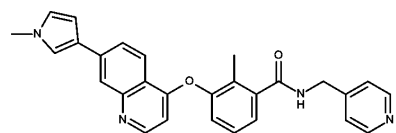


式 (CXCVIII-47)

20

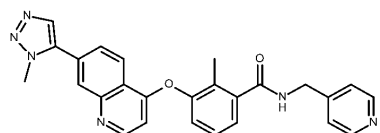


式 (CXCVIII-49)

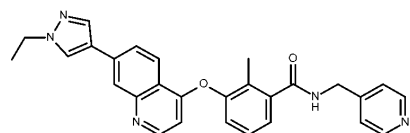


式 (CXCVIII-51)

30



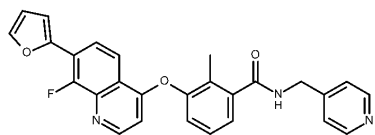
式 (CXCVIII-52)



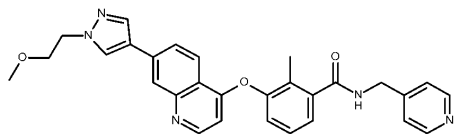
式 (CXCVIII-53)

40

50

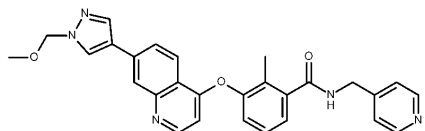


式 (CXCVIII-56)

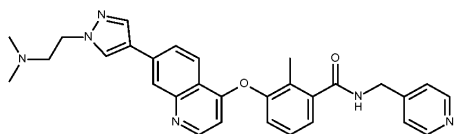


式 (CXCVIII-59)

10

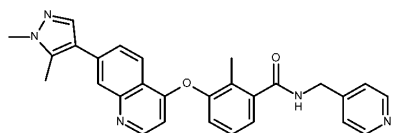


式 (CXCVIII-62)

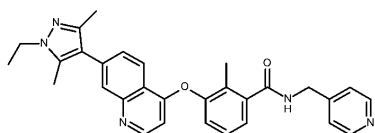


式 (CXCVIII-66)

20

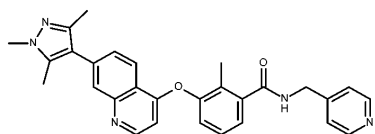


式 (CXCVIII-67)

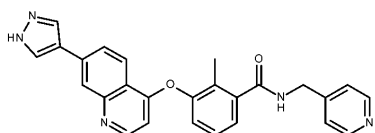


式 (CXCVIII-70)

30



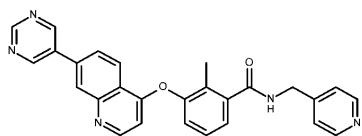
式 (CXCVIII-71)



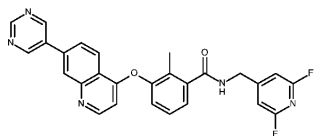
式 (CXCVIII-73)

40

50

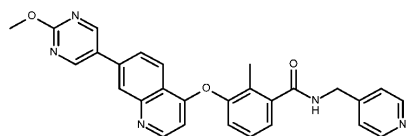


式 (CXCVIII-74)

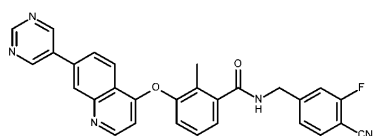


式 (CXCVIII-75)

10

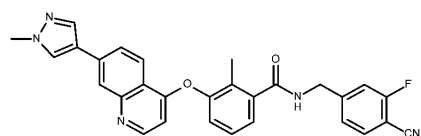


式 (CXCVIII-81)

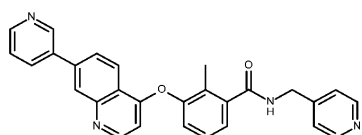


式 (CXCVIII-82)

20

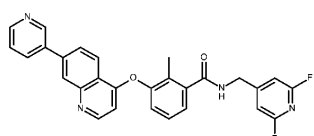


式 (CXCVIII-83)

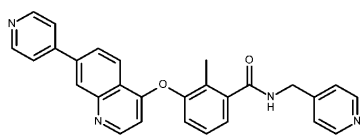


式 (CXCVIII-84)

30



式 (CXCVIII-85)



式 (CXCVIII-86)

40

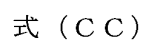
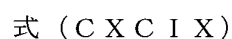
50



20

20

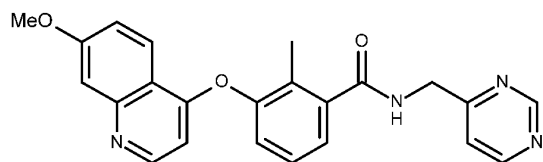
20



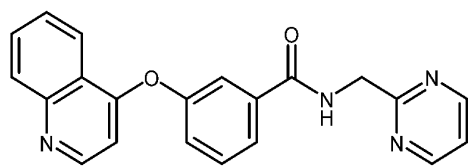
40

40

【化 29】



式 (CCII)



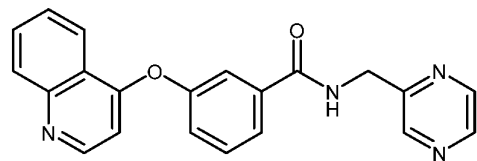
式 (CCIII)

10

【0106】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための本発明による一般式 (V Ia-1) の化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CCIV) の化合物である：

【化 30】



式 (CCIV)

20

【0107】

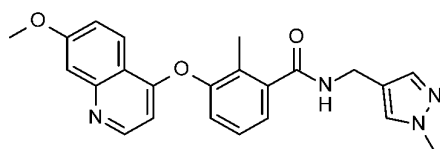
本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための本発明による一般式 (VII a-1) の化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CCIV-1) ~ (CCIV-6) の化合物である：

30

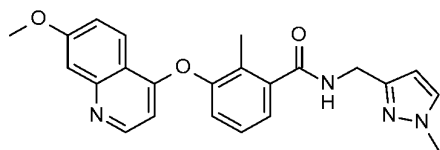
40

50

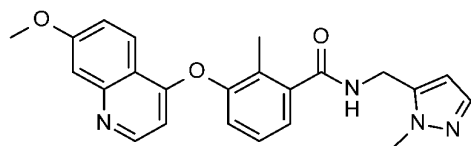
【化 3 1】



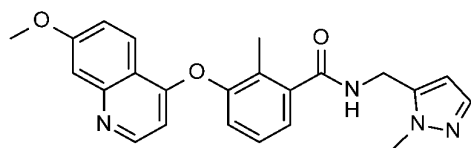
式 (CCIV-1)



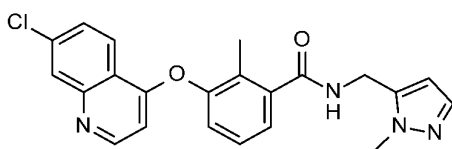
式 (CCIV-2)



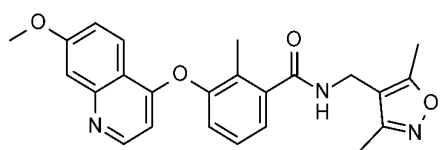
式 (CCIV-3)



式 (CCIV-4)



式 (CCIV-5)

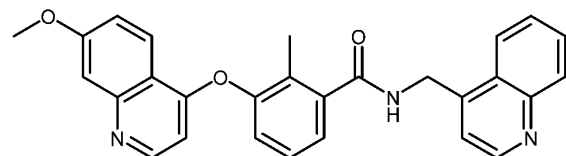


式 (CCIV-6)

【0108】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための本発明による一般式 (VIIa-1) の化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CCV) の化合物である：

【化 3 2】

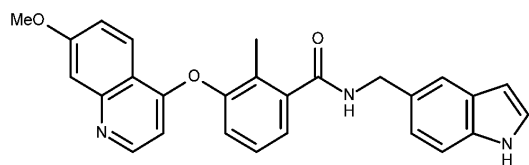


式 (CCV)

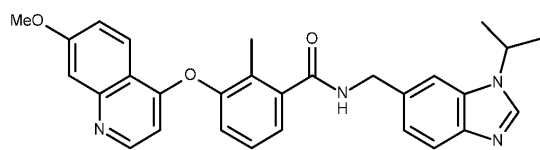
【0109】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (IXa-1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CCVI) ~ (CCXIV) の中から選択される化合物である：

【化 3 3】

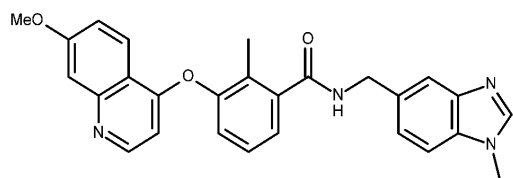


式 (CCVI)



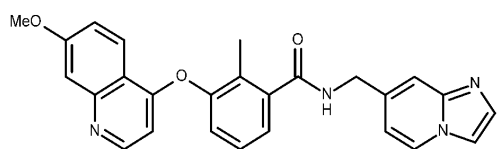
式 (CCVII)

10

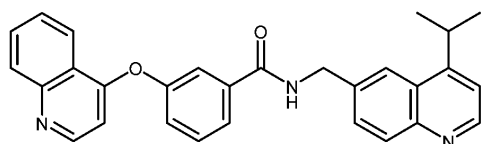


式 (CCVIII)

20

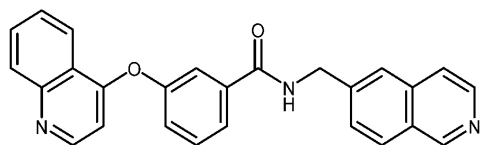


式 (CCIX)

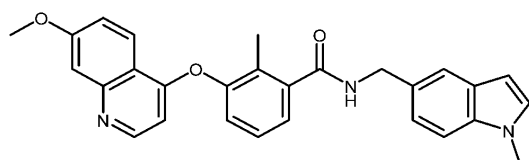


式 (CCX)

30



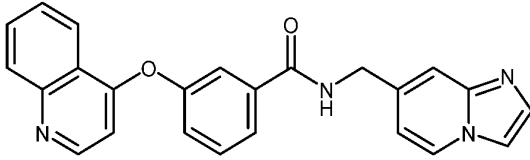
式 (CCXI)



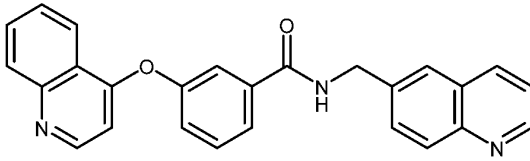
式 (CCXII)

40

50



式 (CCXIII)



式 (CCXIV)

10

【0110】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための本発明による一般式 (XIa-1) の化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CCXV) ~ (CCXIX) の中から選択される化合物である：

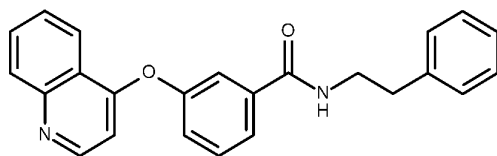
20

30

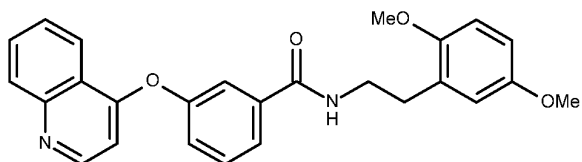
40

50

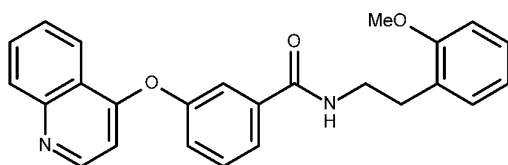
【化 3 4】



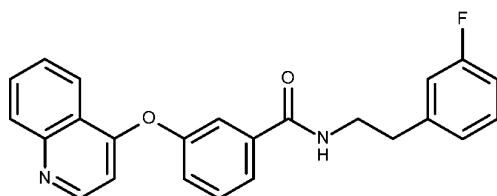
式 (CCXV)



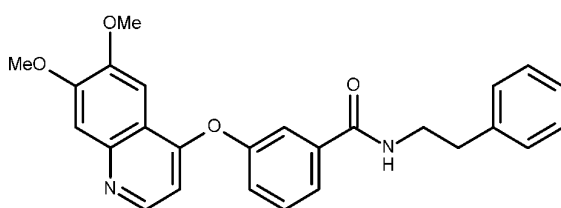
式 (CCXVI)



式 (CCXVII)



式 (CCXVIII)

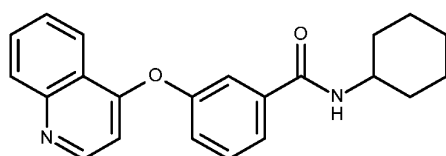


式 (CCXIX)

【0111】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (XVII Ia-1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CCX)

【化 3 5】



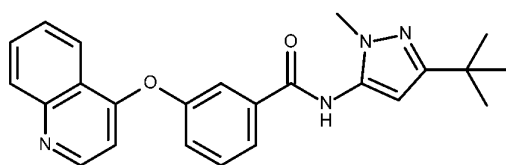
式 (CCX)

【0112】

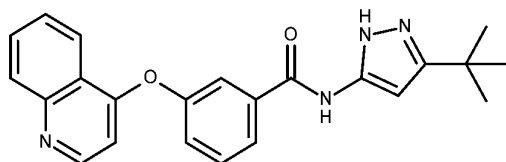
本発明の好ましい実施形態では、一般式 (XXI Ia-1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (CCX

X I) ~ (C C X X I V)の中から選択される化合物である：

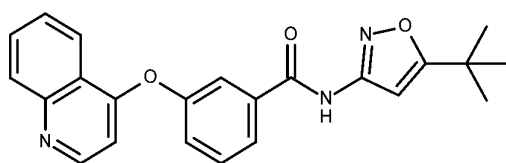
【化 3 6】



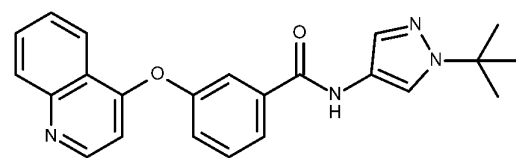
式 (C C X X I)



式 (C C X X I I)



式 (C C X X I I I)



式 (C C X X I V)

【 0 1 1 3 】

本発明の好ましい実施形態では、一般式 (X X I V a - 1) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (C C X X V) ~ (C C X X X I I)の中から選択される化合物である：

10

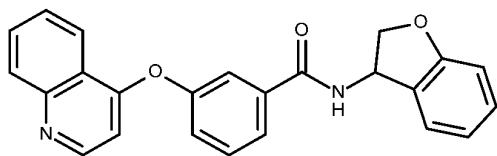
20

30

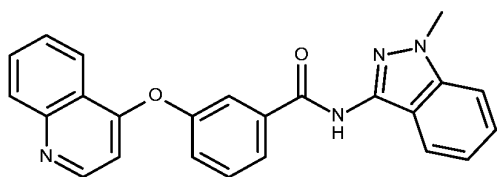
40

50

【化 3 7】

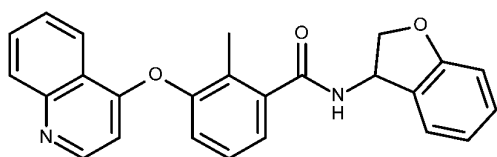


式 (CCXXV)



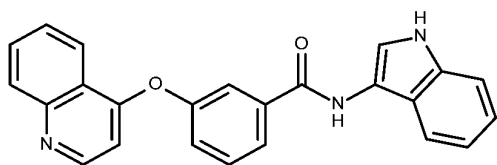
10

式 (CCXXVI)

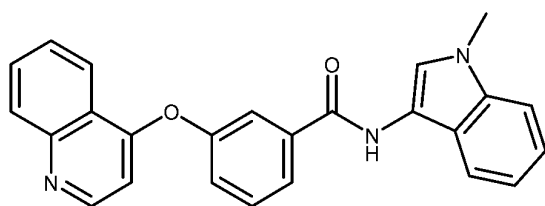


式 (CCXXVII)

20

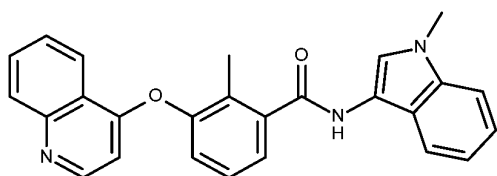


式 (CCXXVIII)



30

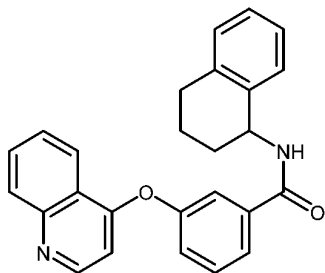
式 (CCXXIX)



式 (CCXXX)

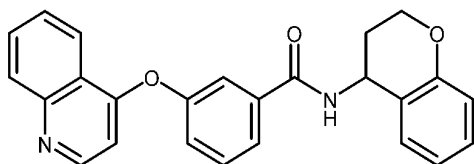
40

50



式 (C C X X X I)

10



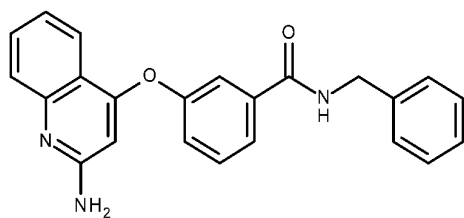
式 (C C X X X I I)

【0114】

本発明の好ましい実施形態では、キナーゼ阻害剤として使用するための本発明による一般式 (X X V I I a - 1) の化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (C C X X X I I I) の化合物である：

【化38】

20



式 (C C X X X I I I)

【0115】

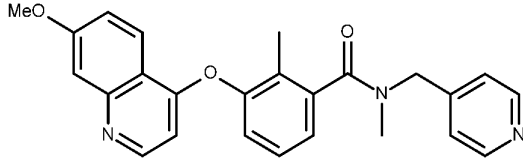
本発明の好ましい実施形態では、一般式 (I a) に従ったキナーゼ阻害剤として使用するための本発明による化合物 (C) は、本明細書において以下の式 (C C X X X I V) ~ (C C X X X V I I) の中から選択される化合物である：

30

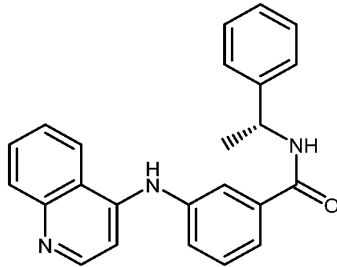
40

50

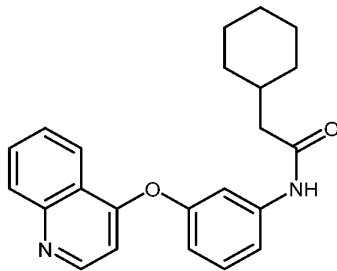
【化 3 9】



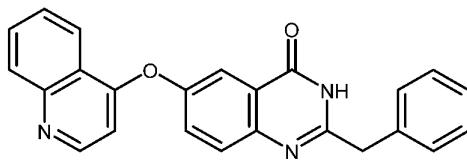
式 (CCXXXIV)



式 (CCXXXV)



式 (CCXXXVI)

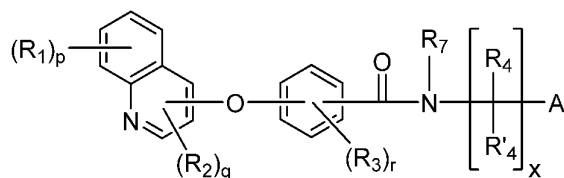


式 (CCXXXVII)

【0116】

本発明はさらに、プロテインキナーゼ活性を阻害するインビトロ方法であって、プロテインキナーゼと、上記で定義されるような式 (I' a) の化合物 [本明細書においてこれ以下、化合物 (C)]、またはその N-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体とを接触させることを含む方法に関する、

【化 4 0】



式 (I' a)

【0117】

式中、

—A は各々、水素、C₁–C₁₅ アルキル、C₂–C₁₅ アルケニル、C₂–C₁₅ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から独立して選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロ、NO₂、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール

、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 SO_2R_{12} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_{11}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{NR}_{11})\text{NHR}_{11}$ 、 COR_{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{CONR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{OCONR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、および $\text{OCON}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 NO_2 、アルキル、シクロアルキル、アリール、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 $\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 COR_{11} 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{NR}_{11}\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_{11}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 SR_{11} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 SO_2R_{12} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されている{式中、 R_{11} および R_{12} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 OR_{31} または $\text{N}(\text{R}_{32})_2$ で置換されている(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}；

— R_7 は、水素、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルから選択され、該 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 CN または OR_{11} によって置換されており{式中、 R_{11} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 OR_{31} または $\text{N}(\text{R}_{32})_2$ で置換されている(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}； s および t は各々、0または1に等しく；

— R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{21}$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $\text{OCON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $\text{NCON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{21})_2\text{O}$ および $\text{OC}(\text{R}_{21})_2\text{C}(\text{R}_{22})_2\text{O}$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており{式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、

10

20

30

40

50

アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)； p は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり； q は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり；

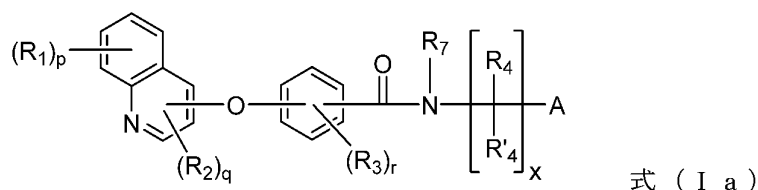
— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $N(R_{21})_2$ 、 $NC(O)R_{21}$ 、 $NCON(R_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $C(O)OR_{21}$ 、 $CON(R_{21})_2$ 、 $OC(O)R_{21}$ 、 $OCON(R_{21})_2$ 、 $OC(R_{21})_2O$ および $OC(R_{21})_2C(R_{22})_2O$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-15} アルキル、 CF_3 、 $N(R_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており{式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されており(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}； r は各々、 $0 \sim 3$ の範囲の整数であり；但し、 $R_3 = NR_{21}$ 、および $R_7 = H$ の場合、その場合は、 R_3 および NR_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく；

— R_4 および R'_4 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 CF_3 、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、該 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 OR_{13} 、 SR_{13} 、 $N(R_{13})_2$ 、 CF_3 または CN で置換されており{式中、各 R_{13} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、 OR_{31} または $N(R_{32})_2$ で置換されている C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルから選択され(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される)}； x は $0 \sim 7$ の範囲の整数であり、但し、 $x = 0$ の場合、その場合は、 A および R_7 は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよい。

【0118】

さらなる態様では、本発明は、プロテインキナーゼ活性を阻害するインビトロ方法であって、プロテインキナーゼと、上記で定義されるような式(Ia)の化合物[本明細書においてこれ以下、化合物(C)]、またはそのN-オキシド、薬学的に許容される塩、薬学的に許容される溶媒和物もしくは立体異性体とを接触させることを含む方法に関する、

【化41】



【0119】

式中、

— A は各々、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から

独立して選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルは、任意選択的にハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 OR_{11} 、 SR_{11} 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{11})_2\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 SO_2R_{12} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{NR}_{11}\text{C}(\text{NR}_{11})\text{NHR}_{11}$ 、 COR_{11} 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{CONR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{CO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{OCONR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、および $\text{OCON}(\text{R}_{11})_2$ からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール置換基は、任意選択的にハロ、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、アリール、 CF_3 、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 $\text{NR}_{11}\text{COR}_{12}$ 、 $\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 、 COR_{11} 、 $\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{NR}_{11}\text{CON}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_{12}$ 、 SO_2R_{12} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{11})_2$ 、 CN 、または OR_{11} でさらに置換されている {式中、 R_{11} および R_{12} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよび CF_3 からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルキルまたはアリールまたはヘテロアリールアミド、 OR_{31} または $\text{N}(\text{R}_{32})_2$ で置換されている (式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ;

— R_7 は各々、水素または C_{1-6} アルキルであり ;

— R_1 および R_2 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリール、 CF_3 、 CN 、 NO_2 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 COR_{21} 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{21}$ 、 $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $\text{OCON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $\text{NCON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{OC}(\text{R}_{21})_2\text{O}$ および $\text{OC}(\text{R}_{21})_2\text{C}(\text{R}_{22})_2\text{O}$ からなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールは、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 COR_{21} 、 $\text{CON}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 CN 、または OR_{21} から選択される1または複数の置換基で置換されており、各任意選択のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール置換基は、任意選択的にヘテロシクリル、 $\text{N}(\text{R}_{11})_2$ または OR_{11} でさらに置換されており {式中、 R_{21} および R_{22} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-5} アルケニル、 C_{2-5} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、 C_{1-6} アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 OR_{31} または $\text{N}(\text{R}_{32})_2$ で置換されており、(式中、 R_{31} および R_{32} は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素および C_{1-4} アルキルからなる群から選択される) } ; p は各々、 $0 \sim 4$ の範囲の整数であり ; q は各々、 $0 \sim 2$ の範囲の整数であり ;

— R_3 は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、ハロ、 C_{1-15} アルキル、 C_{2-15} アルケニル、 C_{2-15} アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 CF_3 、 CN 、 OR_{21} 、 SR_{21} 、 $\text{N}(\text{R}_{21})_2$ 、 $\text{NC}(\text{O})\text{R}_{21}$ 、 $\text{NCON}(\text{R}_{21})_2$ 、 C

10

20

30

40

50

OR₂₁、C(O)OR₂₁、CON(R₂₁)₂、OC(O)R₂₁、OCON(R₂₁)₂、OC(R₂₁)₂OおよびOC(R₂₁)₂C(R₂₂)₂Oからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、任意選択的にハロ、C₁₋₁₅アルキル、CF₃、N(R₂₁)₂、CN、またはOR₂₁から選択される1または複数の置換基で置換されており{式中、R₂₁およびR₂₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、C₂₋₁₅アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールおよびアラルキル置換基は、任意選択的にハロ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されており(式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される)}; rは各々、0~3の範囲の整数であり; 但し、R₃=NR₂₁、およびR₇=Hの場合、その場合は、R₃およびNR₇は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく;

10

-R₄およびR'₄は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素、CF₃、C₁₋₆アルキル、C₂₋₅アルケニル、C₂₋₅アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、該アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、OR₁₃、SR₁₃、N(R₁₃)₂、CF₃またはCNで置換されており{式中、R₁₃は各々、互いに独立して、水素、任意選択的にハロゲン原子、アリール基、アラルキル基、OR₃₁またはN(R₃₂)₂で置換されているC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリールまたはアラルキルから選択され(式中、R₃₁およびR₃₂は各々、互いに独立して、かつ出現ごとに、水素およびC₁₋₄アルキルからなる群から選択される)}; xは0~7の範囲の整数であり、但し、x=0の場合、その場合は、AおよびR₇は一緒に飽和または不飽和の環状部分を形成してもよく;

20

該シクロアルキルは、1つの環あたり3個~7個の環員の単環式、二環式または三環式環系であり、; 該ヘテロシクリルは、3~12個の炭素原子およびOまたはNから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を含む飽和、部分飽和または完全飽和の単環、二環または三環であり; 該アリールは、5~7個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式縮合したフェニル、ナフチルまたはアントラセニルであり; 該ヘテロアリールは、OもしくはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含む、5個もしくは6個の環原子を含む単環式環構造、または8個~10個の原子を有する二環式芳香族基である]。

30

【0120】

上記の化合物(C)について記載されたすべての定義および選好は、以下に記載されるように、この実施形態およびすべてのさらなる実施形態に等しく適用されることがさらに理解されよう。

【0121】

上記および下記で使用される場合、特に明記しない限り、以下の定義が適用される。

40

【0122】

単独または組み合わせでのハロという用語は、全てのハロゲン、すなわち、クロロ(Cl)、ブromo(Br)、フルオロ(F)、ヨード(I)を意味する。

【0123】

単独または組み合わせでのアルキルという用語は、特に明記しない限り、1~15個の炭素原子を含むアルカン由来の基を意味し、例えばC_{F-G}アルキルは、F~G個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基と定義し、例えばC₁₋₄アルキルは、例えばメチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-1-プロピルなどの1~4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキル基と定義する。アルキル基は、直鎖アルキルまたは分枝鎖アルキルであり得る。好ましくは、1~10個、

50

より好ましくは1～8個、さらにより好ましくは1～6個、最も好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 α -ブチルなどの1～4個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖アルキル基である。アルキルはまた、シクロアルキル部分を含むかまたはシクロアルキル部分が割り込んだ直鎖または分枝鎖アルキル基を含む。直鎖または分枝鎖アルキル基は、安定な化合物を生成するために任意の利用可能な点で結合される。この例としては、限定するものではないが、4-(イソプロピル)-シクロヘキシルエチルまたは2-メチル-シクロプロピルペンチルが挙げられる。

【0124】

単独または組み合わせでのアルケニルという用語は、特に明記しない限り、2～15個、より好ましくは2～10個、さらにより好ましくは2～8個、最も好ましくは2～4個の炭素原子と、少なくとも1個、好ましくは1～3個、より好ましくは1～2個、最も好ましくは1個の炭素間二重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキセニルアルキルなどが挙げられる。アルケニルはまた、シクロアルキル部分を含むかまたはシクロアルキル部分が割り込んだ直鎖または分枝鎖アルケニル基を含む。炭素間二重結合は、シクロプロピルを除いてシクロアルキル部分内、または直鎖もしくは分枝鎖部分内のいずれかに含まれ得る。

【0125】

単独または組み合わせでのアルキニルという用語は、特に明記しない限り、2～15個、より好ましくは2～10個、さらにより好ましくは2～8個、最も好ましくは2～4個の炭素原子を含み、少なくとも1個、好ましくは1個の炭素間三重結合を含む直鎖または分枝鎖炭化水素を意味する。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピニル、ブチニルなどが挙げられる。

【0126】

単独または組み合わせでのアリールという用語は、好ましくは5～7個、より好ましくは5～6個の環員のシクロアルキルまたはヘテロシクリルと任意選択的に炭素環式に縮合した、および/または1～5個の基もしくは置換基で任意選択的に置換されたフェニル、ナフチルまたはアントラセニルを意味する。アリールは任意選択的に置換されていてもよく、置換基はアリールに一点で結合するか、または置換基はアリールに2点で結合して二環系、例えばベンゾジオキソール、ベンゾジオキサン、ベンゾイミダゾールを形成する。

【0127】

単独または組み合わせでのヘテロアリールという用語は、群O、SおよびNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含み、1～5個の基または置換基で任意選択的に置換された、5または6個の環原子を含む単環式芳香族環構造、または8～10個の原子を有する二環式芳香族基を意味する。ヘテロアリールはまた、スルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN-オキシドなどの酸化されたSまたはNを含むことが意図される。炭素原子または窒素原子は、安定な芳香環が保持されるような、ヘテロアリール環構造の結合点である。より具体的には、ヘテロアリールという用語には、限定するものではないが、ピリジル、フラニル、チオフェニル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピラゾリル、ピリミジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ジベンゾフラン、およびベンゾジアゼピン-2-オン-5-イルなどが含まれる。

【0128】

単独または組み合わせでのヘテロシクリルという用語は、3個～12個の炭素原子を有し、それぞれ独立してO、S、PまたはNから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する飽和、部分不飽和または完全不飽和の単環、二環または三環を示すことを意図し、任意選択的にベンゾ縮合または縮合されている5～6個の環員のヘテロアリールであり、および/またはシクロアルキルの場合のように任意選択的に置換されている。ヘテロシク

10

20

30

40

50

リルはまた、スルフィニル、スルホニルおよび三級環窒素のN-オキシドなどの酸化されたSまたはNを含むことが意図される。結合点は、炭素原子または窒素原子にある。いずれの場合も、ヘテロシクリルはアリールと縮合して二環式環系を形成し得る。

【0129】

シクロアルキルという用語は、3～7個の炭素原子を含む環状または多環式アルキル基を指す。好ましくは、シクロアルキル基は、1環当たり3～6の環員の単環式、二環式または三環式環系、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、アダマンチルなどである。

【0130】

アラルキルという用語は、アルキル基が結合した芳香族核を含む有機化合物を指す。これらのアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、オクチルなどの基が含まれる。したがって、アラルキルという用語は、アルキルベンゼンおよび様々なアルキルナフタレンなどのアラルキル炭化水素を含むと考えられる。アラルキル化合物という用語のこの定義から、この用語は、ベンジル、キシリルの3つの異性体、トリメチルベンゼンの2つの異性体、エチルベンゼン、p-メチルビフェニル、a-メチルナフタレンなどの化合物を含むことが分かる。

【0131】

本発明はさらに、担体と、有効成分として、有効量の、本明細書で指定される式(Ia)もしくは(I'a)の化合物(C)、または本明細書で指定され、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される式(IIa)～(IXa)、(IIa-a)～(IXa-a)、(IIb)～(IXb)、(IIc)～(IXc)、(IIa-1)～(XXXIIIIa-1)および(IIa-a1)～(IXa-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物とを含む医薬組成物に関する。

【0132】

本発明は、医薬品として使用するための、本明細書で指定される式(Ia)もしくは(I'a)の化合物(C)、または本明細書で指定され、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される式(IIa)～(IXa)、(IIa-a)～(IXa-a)、(IIb)～(IXb)、(IIc)～(IXc)、(IIa-1)～(XXXIIIIa-1)および(IIa-a1)～(IXa-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物に関する。

【0133】

本発明は、がん、代謝障害(糖尿病など)、炎症性および自己免疫障害(例えば、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性肺疾患、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデスおよび乾癬および乾癬性関節炎)、神経障害(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、筋萎縮性側索硬化症およびてんかん)、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、シェーグレン症候群、腎同種移植拒絶、ウイルス誘発性疾患、循環性疾患、骨溶解および骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニア、ランゲルハンス細胞組織球症、脊髄損傷、子宮内膜症、喘息およびアレルギー性喘息、眼疾患(網膜症、加齢黄斑変性およびブドウ膜炎など)、慢性および神経障害性疼痛、ならびに線維増殖性疾患から選択される疾患の治療に使用するための、本明細書で指定される式(Ia)もしくは(I'a)の化合物(C)、または本明細書で指定され、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される式(IIa)～(IXa)、(IIa-a)～(IXa-a)、(IIb)～(IXb)、(IIc)～(IXc)、(IIa-1)～(XXXIIIIa-1)および(IIa-a1)～(IXa-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物に関する。

【0134】

本発明はさらに、温血動物においてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、キナーゼ阻害有効量の、本明細書で指定される式(Ia)もしくは(I'a)の化合物(C)、または本明細書で指定され、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つで定義される式(IIa)～(IXa)、(IIa-a)～(IXa-a)、(IIb)～(I

X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a-1) ~ (X X X I I I a-1) および (I I a-a 1) ~ (I X a-a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物を、それを必要とする動物に投与することを含む方法に関する。

【0135】

本発明はさらに、温血動物においてプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、キナーゼ阻害有効量の、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定され、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つによる式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a-a) ~ (I X a-a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a-1) ~ (X X X I I I a-1) および (I I a-a 1) ~ (I X a-a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物を、それを必要とする動物に投与することを含み、該プロテインキナーゼが、CSF1R、FLT3、Kit、PDGFRB (PDGFRベータ)、PDGFRA (PDGFRアルファ)、ABL1、ACVR1B (ALK4)、AKT1 (PKBアルファ)、AMPK A1/B1/G1、AURKA (Aurora A)、BTK、CDK1/cyclin B、CHEK1 (CHK1)、CSNK1G2 (CK1ガンマ2)、CSNK2A1 (CK2アルファ1)、DYRK3、EGFR (ErbB1)、EPHA2、ERBB2 (HER2)、FGFR1、FRAP1 (mTOR)、GSK3B (GSK3ベータ)、IGF1R、IKKB (IKKベータ)、INSR、IRAK4、JAK3、KDR (VEGFR2)、LCK、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K4 (HGK)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38アルファ)、MAPK3 (ERK1)、MAPK8 (JNK1)、MARK2、MET (cMet)、NEK1、PAK4、PHKG2、PIM1、PLK1、PRKACA (PKA)、PRKCB1 (PKCベータI)、ROCK1、RPS6KA3 (RSK2)、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SYK、およびTEK (Tie2) からなる群から選択される方法に関する。好ましくは、プロテインキナーゼは、CSF1R、FLT3、Kit、PDGFRB (PDGFRベータ)、PDGFRA (PDGFRアルファ) からなる群から選択される。

【0136】

本発明はさらに、温血動物において、がん、代謝障害（糖尿病など）、炎症性および自己免疫障害（例えば、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性肺疾患、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデスおよび乾癬および乾癬性関節炎）、神経障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、筋萎縮性側索硬化症およびてんかん）、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、シェーグレン症候群、腎同種移植拒絶、ウイルス誘発性疾患、循環性疾患、骨溶解および骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニア、ランゲルハンス細胞組織球症、脊髄損傷、子宮内膜症、喘息およびアレルギー性喘息、眼疾患（網膜症、加齢黄斑変性およびブドウ膜炎など）、慢性および神経障害性疼痛、ならびに線維増殖性疾患から選択される疾患を治療する方法であって、有効量の、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定され、本明細書に提示される実施形態のいずれか1つによる式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a-a) ~ (I X a-a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a-1) ~ (X X X I I I a-1) および (I I a-a 1) ~ (I X a-a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物を、それを必要とする動物に投与することを含む方法に関する。

【0137】

これらの定義で使用される任意の分子部分上の基の位置は、化学的に安定である限り、そのような部分上のどこであってもよいことに留意されたい。

【0138】

変数の定義で使用される基は、特に指示しない限り、全ての可能な異性体を含む。例えば、ピリジルには、2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルが含まれ、ペンチルは、1-ペンチル、2-ペンチルおよび3-ペンチルを含む。

【0139】

任意の構成要素において任意の変数が2回以上発生する場合、各定義は独立している。以下で使用される場合は常に、用語「式(I a)の化合物(C)」または「本化合物」または同様の用語は、式(I a)の全ての化合物(C)、N-オキシド、付加塩および立体化学異性体を含むことを意味する。一実施形態は、本明細書で指定される、式(I a)、(I' a)の化合物(C)、または式(II a)~(IX a)、(II a-a)~(IX a-a)、(II b)~(IX b)、(II c)~(IX c)、(II a-1)~(XXXIIII a-1)および(II a-a1)~(IX a-a1)の化合物のいずれかのサブグループ、ならびにそのN-オキシド、塩、可能な立体異性体型を含む。別の実施形態は、本明細書で指定される、式(I a)、(I' a)の化合物(C)、または式(II a)~(IX a)、(II a-a)~(IX a-a)、(II b)~(IX b)、(II c)~(IX c)、(II a-1)~(XXXIIII a-1)および(II a-a1)~(IX a-a1)の化合物のいずれかのサブグループ、ならびにその塩、可能な立体異性体型を含む。

【0140】

本明細書で指定される式(I a)もしくは(I' a)の化合物(C)、または本明細書で指定される式(II a)~(IX a)、(II a-a)~(IX a-a)、(II b)~(IX b)、(II c)~(IX c)、(II a-1)~(XXXIIII a-1)および(II a-a1)~(IX a-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物は、いくつかのキラル中心を有し、立体化学的異性体型として存在する。本明細書で使用される「立体化学的異性体型」という用語は、本明細書で指定される式(I a)の化合物(C)、または本明細書で指定される式(II a)~(IX a)、(II a-a)~(IX a-a)、(II b)~(IX b)、(II c)~(IX c)、(II a-1)~(XXXIIII a-1)および(II a-a1)~(IX a-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物が有し得る、同じ結合配列によって結合した同じ原子で構成されているが、交換不可能な異なる三次元構造を有するすべての可能な化合物を定義する。

【0141】

特に言及または指示しない限り、本明細書で指定される式(I a)もしくは(I' a)の化合物(C)、または本明細書で指定される式(II a)~(IX a)、(II a-a)~(IX a-a)、(II b)~(IX b)、(II c)~(IX c)、(II a-1)~(XXXIIII a-1)および(II a-a1)~(IX a-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物の化学名は、該化合物が有し得る全ての可能な立体化学的異性体型の混合物を包含する。該混合物は、該化合物の基本分子構造のすべてのジアステレオマーおよび/またはエナンチオマーを含み得る。純粋な形態または互いに混合された形態の本発明の化合物の全ての立体化学的異性体型は、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0142】

本明細書で指定される式(I a)もしくは(I' a)の化合物(C)、または本明細書で指定される式(II a)~(IX a)、(II a-a)~(IX a-a)、(II b)~(IX b)、(II c)~(IX c)、(II a-1)~(XXXIIII a-1)および(II a-a1)~(IX a-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物、および本明細書で言及される中間体の純粋な立体異性体型は、該化合物または中間体の同じ基本分子構造の他のエナンチオマーまたはジアステレオマー型を実質的に含まない異性体として定義される。特に「立体異性的に純粋」という用語は、少なくとも80%（すなわち、1つの異性体が最小90%および他の可能な異性体が最大10%）最大100%（すなわち、一方の異性体は100%であり、他方の異性体はない）の立体異性体過剰率を有する化合物または中間体、より具体的には90%~最大100%の立体異性体過剰率を有する、さらにより具体的には94%~最大100%の立体異性体過剰率を有する、最も具体的には97%~最大100%の立体異性体過剰率を有する化合物または中間体に関する。「エナンチオマー的に純粋な」および「ジアステレオマー的に純粋な」という用語は、同様の方法で理解されるべきであるが、問題の混合物のエナンチオマー過剰率およびジア

ステレオマー過剰率をそれぞれ考慮して理解されるべきである。

【0143】

本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性体は、当技術分野で公知の適用手順によって得ることができる。例えば、エナンチオマーは、光学活性な酸または塩基によるこれらのジアステレオマー塩の選択的結晶化によって互いに分離することができる。その例は、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸である。あるいは、エナンチオマーは、キラル固定相を使用するクロマトグラフィー技術によって分離することができる。該純粋な立体化学異性体はまた、反応が立体特異的に起こるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学異性体から誘導され得る。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、該化合物は、立体特異的な調製方法によって合成される。これらの方法は、エナンチオマー的に純粋な出発材料を有利に使用する。

10

【0144】

本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (II a) ~ (IX a)、(II a-a) ~ (IX a-a)、(II b) ~ (IX b)、(II c) ~ (IX c)、(II a-1) ~ (XXX III a-1) および (II a-a1) ~ (IX a-a1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物のジアステレオマーラセミ体は、既存の方法により別々に得ることができる。有利に使用され得る適切な物理的分離方法は、例えば、選択的結晶化およびクロマトグラフィー、例えばカラムクロマトグラフィーである。

20

【0145】

本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (II a) ~ (IX a)、(II a-a) ~ (IX a-a)、(II b) ~ (IX b)、(II c) ~ (IX c)、(II a-1) ~ (XXX III a-1) および (II a-a1) ~ (IX a-a1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物、N-オキシド、塩、溶媒和物およびその調製に使用される中間体について、絶対立体化学配置は実験的に決定されなかった。

【0146】

当業者は、例えばX線回折などの当技術分野で公知の方法を使用して、そのような化合物の絶対配置を決定することができる。

30

【0147】

本発明はさらに、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (II a) ~ (IX a)、(II a-a) ~ (IX a-a)、(II b) ~ (IX b)、(II c) ~ (IX c)、(II a-1) ~ (XXX III a-1) および (II a-a1) ~ (IX a-a1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物に出現する原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体には、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子が含まれる。一般的な限定されない例として、水素の同位体には、トリチウムおよび重水素が含まれる。炭素の同位体には、C-13およびC-14が含まれる。

【0148】

治療的使用のために、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (II a) ~ (IX a)、(II a-a) ~ (IX a-a)、(II b) ~ (IX b)、(II c) ~ (IX c)、(II a-1) ~ (XXX III a-1) および (II a-a1) ~ (IX a-a1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物の塩は、対イオンが薬学的に許容されるものであり、その塩は薬学的に許容される酸および塩基付加塩と呼ぶことができる。しかしながら、薬学的に許容されない酸および塩基の塩はまた、例えば、薬学的に許容される化合物の調製または精製において使用を見出すことができる。全ての塩は、薬学的に許容されるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に含まれる。

40

【0149】

50

上述の薬学的に許容される酸および塩基付加塩は、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物が形成することができる治療的に活性な非毒性の酸および塩基付加塩を含むことを意味する。薬学的に許容される酸付加塩は、塩基形態をアニオン型のそのような適切な酸で処理することによって好都合に得ることができる。適切なアニオンとしては、例えば、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カンシラート (c a m s y i a t e)、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イセチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシレート、硝酸塩、パモ酸塩 (エンボネート (e m b o n a t e))、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トリエチオジドなどが挙げられる。選択された対イオンは、イオン交換樹脂を使用して導入することができる。逆に、該塩形態は、適切な塩基での処理によって遊離塩基型に変換することができる。

【0150】

酸性プロトンを含む、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物も、カチオン型の適切な有機塩基および無機塩基での処理によって、それらの非毒性金属またはアミン付加塩形態に変換することができる。適切な塩基性塩は、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、プロカインなどの有機カチオンで形成されたもの、およびアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの金属カチオンで形成されたものを含む。逆に、該塩形態は、適切な酸での処理によって遊離型に変換することができる。

【0151】

本明細書の上記で使用される付加塩という用語は、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物、ならびにそれらの塩が形成し得る溶媒和物も含む。そのような溶媒和物は、例えば、水和物、アルコールなどである。

【0152】

本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物の N-オキシド型は、1 またはいくつかの窒素原子がいわゆる N-オキシドに酸化されている、式 (I) の化合物を含むことを意味する。

【0153】

本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) およ

び (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物は、金属結合、キレート化、錯体形成特性を有することができ、したがって、金属錯体または金属キレートとして存在してもよいことが理解されよう。本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I ' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物のこのような金属化誘導体は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0154】

本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I ' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物のいくつかもまた、それらの互変異性型として存在してもよい。上記の式に明示的に示されていなくても、そのような形態は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【0155】

さらなる態様では、本発明は、治療有効量の、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I ' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。本発明の文脈における治療有効量は、病気の対象または病気になるリスクのある対象において、プロテインキナーゼ、特に、CSF1R、FLT3、Kit、PDGFRB (PDGFRベータ)、PDGFRA (PDGFRアルファ)、ABL1、ACVR1B (ALK4)、AKT1 (PKBアルファ)、AMPK A1/B1/G1、AURKA (Aurora A)、BTK、CDK1/cyclin B、CHEK1 (CHK1)、CSNK1G2 (CK1ガンマ2)、CSNK2A1 (CK2アルファ1)、DYRK3、EGFR (ErbB1)、EPHA2、ERBB2 (HER2)、FGFR1、FRAP1 (mTOR)、GSK3B (GSK3ベータ)、IGF1R、IKKKB (IKKベータ)、INSR、IRAK4、JAK3、KDR (VEGFR2)、LCK、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K4 (HGK)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38アルファ)、MAPK3 (ERK1)、MAPK8 (JNK1)、MARK2、MET (cMet)、NEK1、PAK4、PHKG2、PIM1、PLK1、PRKACA (PKA)、PRKCB1 (PKCベータI)、ROCK1、RPS6KA3 (RSK2)、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SYK、およびTEK (Tie2) からなる群から選択されるプロテインキナーゼによって媒介される病気に対して予防的に作用する、病気を安定化または低減させるために十分な量である。好ましくは、プロテインキナーゼは、CSF1R、FLT3、Kit、PDGFRB (PDGFRベータ)、PDGFRA (PDGFRアルファ) からなる群から選択される。

【0156】

プロテインキナーゼによって媒介される病気の例としては、特に、がん、代謝障害 (糖尿病など)、炎症性および自己免疫障害 (例えば、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性肺疾患、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデスおよび乾癬および乾癬性関節炎)、神経障害 (例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、筋萎縮性側索硬化症およびてんかん)、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、シェーグレン症候群、腎同種移植拒絶、ウイルス誘発性疾患、循環性疾患、骨溶解および骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニア、ランゲルハンス細胞組織球症、脊髄損傷、子宮内膜症、喘息およびアレルギー性喘息、眼疾患 (網膜症、加齢黄斑変性およびブドウ膜炎など)、慢性および神経障害性疼痛、ならびに線維増殖性疾患が挙げられる。

【0157】

さらなる態様では、本発明は、本明細書で指定される医薬組成物の調製方法であって、薬学的に許容される担体と、治療有効量の、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物とを、緊密に混合することを含む方法に関する。

【0158】

したがって、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物は、投与目的のために様々な薬学的形態に製剤化することができる。適切な組成物としては、薬物を全身投与するために通常使用される全ての組成物を挙げることができる。本発明の医薬組成物を調製するために、有効成分として有効量の特定の化合物を、任意選択的に付加塩形態または金属錯体で、薬学的に許容される担体と緊密に混合して組み合わせられ、この担体は、投与に望ましい調製物の形態に応じて多種多様な形態をとることができる。これらの医薬組成物は、特に経口、直腸、経皮的投与、または非経口注射に適した単一剤形が望ましい。例えば、経口剤形の組成物を調製する際に、例えば、懸濁液、シロップ、エリキシル、エマルジョンおよび溶液などの経口液体調製物の場合、水、グリコール、油、アルコールなど、または粉末、丸剤、カプセル、および錠剤の場合、デンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体など、通常の医薬媒体のいずれかを使用することができる。

【0159】

投与が容易であるため、錠剤およびカプセルは最も有利な経口投薬単位形態を表し、この場合、固体医薬担体が明らかに使用される。非経口組成物の場合、担体は通常、少なくとも大部分が滅菌水を含むが、例えば溶解性を助けるための他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水、グルコース溶液または生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含む注射溶液を調製することができる。注射懸濁液も調製することができ、その場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを使用することができる。使用直前に液体形態の調製物に変換されることを意図した固体形態の調製物も含まれる。経皮投与に適した組成物では、担体は、任意選択的に浸透促進剤および/または適切な湿潤剤を含み、任意選択的に少量の任意の性質の適切な、皮膚に有意な有害作用を導入しない添加剤と組み合わせられる。

【0160】

本発明の、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物は、経口吸入または吹送方法を介して投与するための当技術分野で用いられる方法および製剤によって、この方法を介して投与することもできる。したがって、概して、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a) ~ (I X a - a)、(I I b) ~ (I X b)、(I I c) ~ (I X c)、(I I a - 1) ~ (X X X I I I a - 1) および (I I a - a 1) ~ (I X a - a 1) の化合物のいずれかのサブグループの化合物は、溶液、懸濁液または乾燥粉末の形態で、好ましくは溶液で肺に投与することができる。経口吸入または吹送を介した溶液、懸濁液または乾燥粉末の送達のために開発された任意の系が、本化合物の投与に適している。

【0161】

したがって、本発明はさらに、本明細書で指定される式 (I a) もしくは (I' a) の化合物 (C)、または本明細書で指定される式 (I I a) ~ (I X a)、(I I a - a)

～(IXa-a)、(IIb)～(IXb)、(IIc)～(IXc)、(IIa-1)～(XXXXIIa-1)および(IIa-a1)～(IXa-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、口を介した吸入または吹送による投与に適応させた医薬組成物を提供する。好ましくは、本発明の化合物は、溶液の吸入を介して噴霧用量またはエアロゾル用量で投与される。

【0162】

投与の容易さおよび投与量の均一性のために、上述の医薬組成物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される単位剤形は、単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要な薬学的担体と組み合わせて、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性成分を含有する。そのような単位剤形の例は、錠剤（刻み目が付けられた錠剤またはコーティングされた錠剤を含む）、カプセル、丸剤、坐剤、粉末パッケージ、ウエハー、注射溶液または懸濁液など、およびそれらの複数分割量（segregated multiple）である。

【0163】

本明細書で指定される式(IIa)もしくは(II'a)の化合物(C)、または本明細書で指定される式(IIa)～(IXa)、(IIa-a)～(IXa-a)、(IIb)～(IXb)、(IIc)～(IXc)、(IIa-1)～(XXXXIIa-1)および(IIa-a1)～(IXa-a1)の化合物のいずれかのサブグループの化合物は、キナーゼ阻害特性を示す。本発明の化合物および方法を使用して治療可能な病気及び疾患には、プロテインキナーゼによって媒介される疾患、例えば、がん、代謝障害（糖尿病など）、炎症性および自己免疫障害（例えば、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性肺疾患、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデスおよび乾癬および乾癬性関節炎）、神経障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、筋萎縮性側索硬化症およびてんかん）、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、シェーグレン症候群、腎同種移植拒絶、ウイルス誘発性疾患、循環性疾患、骨溶解および骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニア、ランゲルハンス細胞組織球症、脊髄損傷、子宮内膜症、喘息およびアレルギー性喘息、眼疾患（網膜症、加齢黄斑変性およびブドウ膜炎など）、慢性および神経障害性疼痛、ならびに線維増殖性疾患などが含まれる。本発明の化合物の多くは、好ましい薬物動態プロファイルを示し得、許容され得る半減期、AUC（曲線下面積）およびピーク値を含む生物学的利用能に関して魅力的な特性を有することができ、不十分な迅速発現および組織保持などの好ましくない現象がない。

【0164】

本発明の組み合わせは、医薬品として使用することができる。医薬または治療方法としての該使用は、病気の対象への病気に関連する状態に対抗するのに有効な量の全身投与を含む。結論として、本発明の組み合わせは、がん、代謝障害（糖尿病など）、炎症性および自己免疫障害（例えば、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、炎症性肺疾患、関節リウマチ、ループス腎炎、全身性エリテマトーデスおよび乾癬および乾癬性関節炎）、神経障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、筋萎縮性側索硬化症およびてんかん）、アテローム性動脈硬化症および心血管疾患、シェーグレン症候群、腎同種移植拒絶、ウイルス誘発性疾患、循環性疾患、骨溶解および骨粗鬆症、変形性関節症、サルコペニア、ランゲルハンス細胞組織球症、脊髄損傷、子宮内膜症、喘息およびアレルギー性喘息、眼疾患（網膜症、加齢黄斑変性およびブドウ膜炎など）、慢性および神経障害性疼痛、ならびに線維増殖性疾患を含む、プロテインキナーゼに関連する病気または疾患の治療、予防または対抗に有用な医薬品の製造に使用することができる。

【0165】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、治療される疾患の症状の緩和を含む、本発明に照らして研究者、獣医、医師または他の臨床医によって求められている組織、系、動物またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または成

分または医薬品の量を意味する。

【0166】

一般に、抗ウイルス有効1日量は、1日0.01mg～1500mg、より好ましくは1日0.1mg～50mgであると企図される。必要な用量を1日を通して適切な間隔で1、2、3、4またはそれ以上の（サブ）用量として投与することが適切であり得る。該（サブ）用量は、例えば、単位剤形あたり1～1000mg、特に5～200mgの活性成分を含有する単位剤形として製剤化され得る。

【0167】

正確な投与量および投与頻度は、使用される特定の、本明細書で指定される式（I a）もしくは（I' a）の化合物（C）、または本明細書で指定される式（II a）～（IX a）、（II a-a）～（IX a-a）、（II b）～（IX b）、（II c）～（IX c）、（II a-1）～（XXXIIII a-1）および（II a-a1）～（IX a-a1）の化合物のいずれかのサブグループの化合物、治療される特定の状態、治療される状態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および一般的な身体状態、ならびに個体が服用し得る他の薬物に依存し、このことは当業者には周知である。さらに、該有効1日量は、治療された対象の応答に応じて、および/または本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて低減または増加し得ることは明らかである。したがって、上記の有効1日量の範囲は指針にすぎない。

【実施例】

【0168】

実施例1：類似体3～76、205～210および247～265の一般的な合成手順

【0169】

以下の手順は、類似体3～76、205～210および247～265の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。方法Aでは、4-クロロキノリン誘導体と適切なエチルまたはメチル-3-ヒドロキシベンゾエート誘導体とのカップリングから合成を開始する。方法Bでは、カルボン酸をエチルまたはメチル-3-ヒドロキシベンゾエート誘導体の脱エステル化から調製する。方法C、DまたはEでは、3-（4-キノリルオキシ）ベンズアミドを対応する安息香酸から、DMAP（方法C、化合物3～67および205～210）、HOBt（方法D、化合物68～75）または2-クロロ-1-メチル-ピリジニウムヨード（方法E、化合物76）のいずれかによって活性化し、次いで適切なアミンR₈NH₂の反応によって調製する。最終化合物の構造の例は、表1に見出すことができる。

【0170】

10

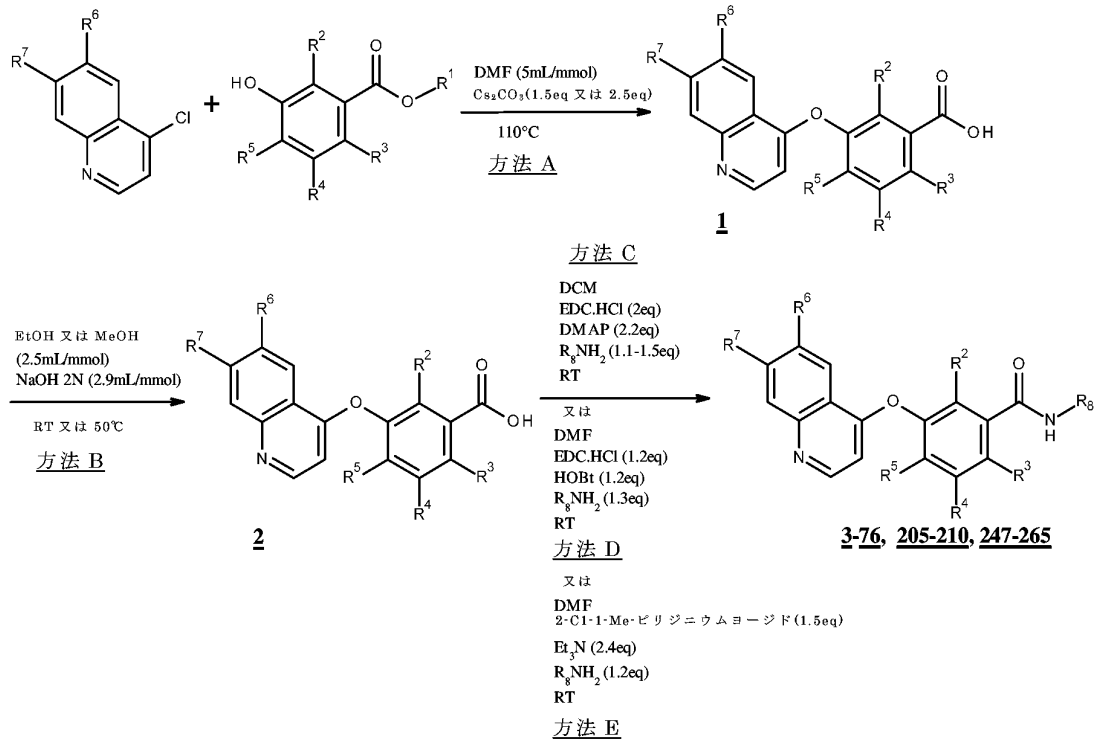
20

30

40

50

【化 4 2】



10

20

【0171】

方法A：エチルまたはメチルー3-ヒドロキシベンゾアート（1当量）のDMF（5mL/mmoll）中溶液に、窒素下で固体炭酸セシウム（2.5当量）、続いて4-クロロキノリン（1当量）を添加した。反応混合物を、110°Cで完了まで（2時間～一晩）撹拌した。NH₄Clの飽和溶液を添加し、水層をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン／EtOAc：0～50%）によって精製して、予想中間体1を得た。

30

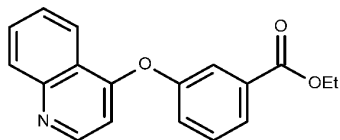
【0172】

以下の化合物1aは、方法Aを示す例である。

【0173】

エチル3-（4-キノリルオキシ）ベンゾエート（1a）の調製：

【化 4 3】



40

【0174】

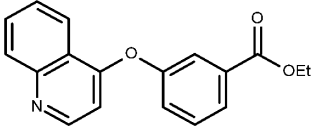
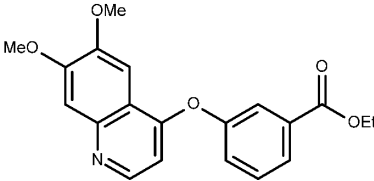
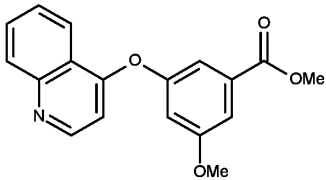
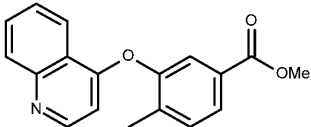
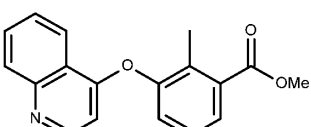
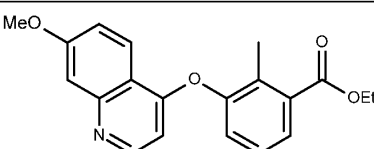
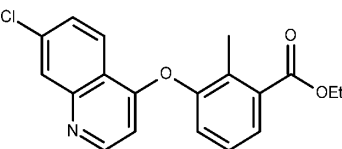
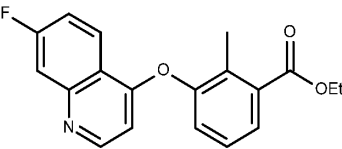
中間体1aを、一般方法Aに従って、エチルー3-ヒドロキシベンゾエート（6.02mmoll）および4-クロロキノリン（6.02mmoll）から77%の収率で無色油として合成した。

【0175】

以下の表は、方法Aにより調製された中間体1を示す：

【数 1】

50

中間体	構造	合成手順
化合物 1a		方法 A
化合物 1b		方法 A
化合物 1c		方法 A
化合物 1d		方法 A
化合物 1e		方法 A
化合物 1f		方法 A
化合物 1g		方法 A
化合物 1h		方法 A

【0176】

方法B：適切な中間体1（1当量）のEtOHまたはMeOH（2.5mL/mmoll）中溶液に、NaOH 2N（2.9mL/mmoll）の溶液を添加した。反応混合物を、50℃またはrtで完了まで攪拌した。EtOHまたはMeOHを除去し、粗生成物をpH=2~3になるまでHCl 1Nで酸性化した。沈殿物を濾別し、水で洗浄し、真空デシケータ中でP₂O₅上により脱水して、予想中間体2を得た。

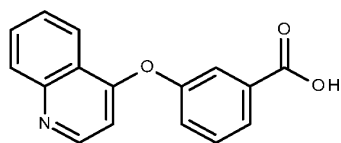
【0177】

以下の化合物2aは、方法Bを示す例である。

【0178】

3-（4-キノリルオキシ）安息香酸（2a）の調製：

【化44】



【0179】

中間体2aを、一般方法Bに従って、中間体1a（5.28mmol）から89%の収率で白色粉末として合成した。

10

【0180】

以下の表は、方法Bにより調製された中間体2を示す：

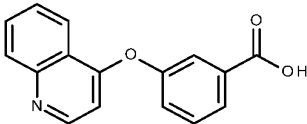
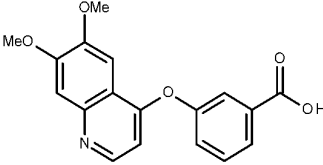
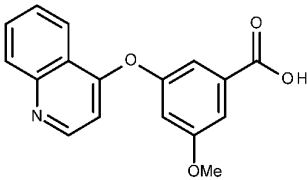
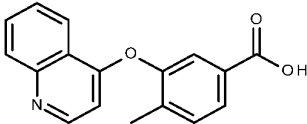
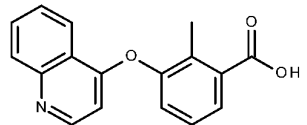
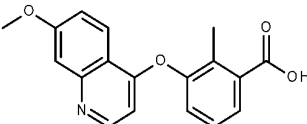
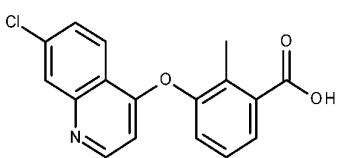
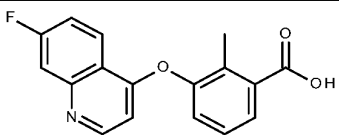
【数2】

20

30

40

50

中間体	構造	合成手順
化合物 2a		方法 B
化合物 2b		方法 B
化合物 2c		方法 B
化合物 2d		方法 B
化合物 2e		方法 B
化合物 2f		方法 B
化合物 2g		方法 B
化合物 2h		方法 B

【0181】

方法C：適切な中間体2（1当量）のDCM（10mL／mmol）中懸濁液に、窒素下でDMAP（2.2当量）、EDC・HCl（2当量）および適切なアミン（1.1～1.5当量）を添加した。反応混合物を、室温で完了まで（1時間～一晩）撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、NH₄Clの飽和溶液で2回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH：0～10％）および逆相クロマトグラフィー（H₂O／MeOH：0～100％）によって精製して、予想化合物を得た。

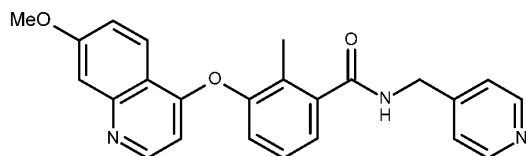
【0182】

以下の化合物 32 は、方法 C を示す例である：

【0183】

3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(32)の調製：

【化45】



10

【0184】

化合物 32 を、一般方法 C に従って、中間体 2e (0.30 mmol) および 4-(アミノメチル)ピリジン (0.33 mmol) から 81% の収率 (97 mg) で白色固体として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.05 (t, J = 5.86 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 8.54–8.52 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.07 Hz, 1H), 7.45–7.43 (m, 3H), 7.36–7.31 (m, 4H), 6.32 (d, J = 5.15 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 6.07 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺) : m/z = 400.20 (MH⁺).

20

【0185】

方法 D : 適切な中間体 2 (1 当量) の DMF (5 mL / mmol) 中懸濁液に、窒素下で EDC·HCl (1.2 当量)、HOBt (1.2 当量) を添加し、反応混合物を室温で 5 分間攪拌した。適切なアミン (1.3 当量) を添加し、反応混合物を室温で一晩 (または週末のすべて) 攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH : 0 ~ 5%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O / MeOH : 0 ~ 100%) によって精製して、予想化合物を得た。

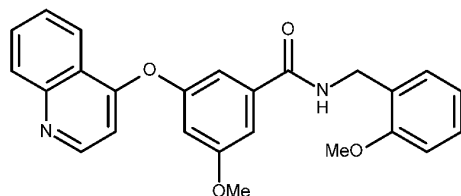
【0186】

以下の化合物 68 は、方法 D を示す例である：

30

3-メトキシ-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]-5-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド(68)の調製：

【化46】



40

【0187】

化合物 68 を、一般方法 D に従って、中間体 2c (0.237 mmol) および 2-メトキシベンジルアミン (0.308 mmol) から 56% の収率 (55 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.70 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 0.95 Hz 及び J = 8.40 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.79–7.75 (m, 1H), 7.60–7.56 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 1.55 Hz 及び J = 7.38 Hz, 1H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.11–7.10 (m, 1H), 6.95–6.91 (m, 1H), 6.89–6.87 (m, 1H), 6.85–6.84 (m, 1H), 6.64 (br s, 1H), 6.61 (d, J = 5.18 Hz, 1H)

50

, 4.62 (d, $J=5.74$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z=415.4$ (MH^+).

【0188】

方法E: 適切な中間体2 (1当量) のDMF (10 mL / mmol) 中懸濁液に、窒素下でトリエチルアミン (2.4当量)、適切なアミン (1.2当量)、次いで2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (1.5当量) を添加した。反応混合物を、室温で5分間攪拌した。適切なアミン (1.3当量) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、有機層をブラインで洗浄した。水層をDCMで1回抽出した。併せた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotaでフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH: 0~5%) および逆相クロマトグラフィー (H_2O / MeOH: 0~100%) によって精製して、予想化合物を得た。

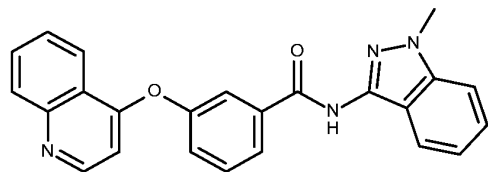
【0189】

以下の化合物76は、方法Eを示す例である:

【0190】

N-(1-メチルインダゾール-3-イル)-3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド
(76) の調製:

【化47】



【0191】

化合物76を、一般方法Eに従って、中間体2a (0.186 mmol) および1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン (0.226 mmol) から65%の収率 (48 mg) で白色粉末として合成した。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.9 (s, 1H), 8.74 (d, $J=5.12$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J=8.22$ Hz 及び $J=0.8$ Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 3H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.75 (d, $J=5.23$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z=395.10$ (MH^+).

【0192】

実施例2: 類似体84~110および211の一般的な調製手順

【0193】

以下の手順は、類似体84~110および211の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。合成を、HOBt、EDC・HClおよびTEA (方法F)、PyBOPおよびDIEA (方法G) またはEDC・HCl (方法H) のいずれかによる活性化を介した適切なアミン工程 (以下、方法F、GまたはH) による、適切な3-ヒドロキシ安息香酸のアミド化から開始する。方法Iの最後の工程では、3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド類似体84~110および211の調製が、対応する4-クロロキノリン誘導体から達成された。最終化合物の構造の例は、表1に見出すことができる。

【0194】

10

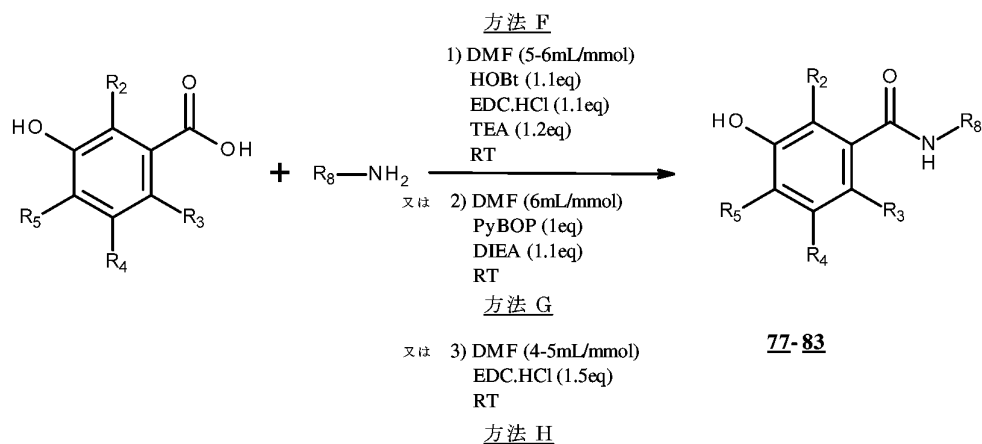
20

30

40

50

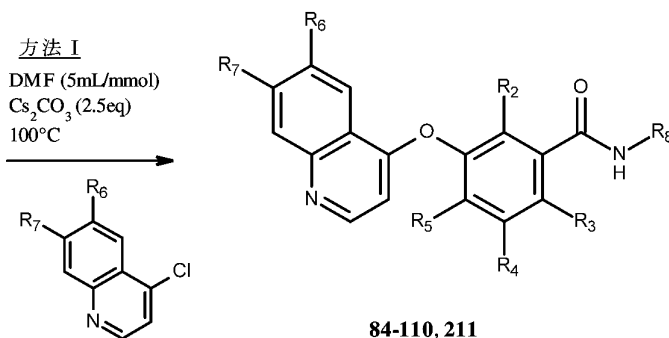
【化 4 8】



10

方法 I

DMF (5mL/mmol)
Cs₂CO₃ (2.5eq)
100°C



20

【0195】

方法 F：適切なカルボン酸（1 当量）の DMF（5～6 mL/mm ol）中溶液に、窒素下で適切なアミン（1.3 当量）、トリエチルアミン（1.2 当量）、HOBt（1.1 当量）、次いで EDC.HCl（1.1 当量）を添加した。反応混合物を、室温で一晩（または終末の全て）攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 3 回洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（DCM/MeOH：0～2.5%）によって精製するか、または Et₂O 中でトリチュレーションして、予想中間体を得た。

30

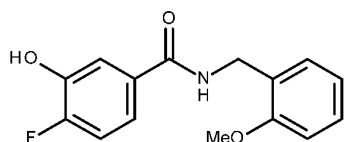
【0196】

以下の化合物 77a は、方法 F を示す例である。

【0197】

4-フルオロ-3-ヒドロキシー-N-[(2-メトキシフェニル)メチル]ベンズアミド (77a) の調製：

【化 4 9】



40

【0198】

中間体 77a を、一般方法 F に従って、4-フルオロ-3-ヒドロキシー安息香酸（0.641 mmol）および 2-メトキシベンジルアミン（0.833 mmol）から 94% の収率で黄色の油として合成した。

【0199】

方法 G：適切なカルボン酸（1 当量）の DMF（6 mL/mm ol）中攪拌溶液に、窒素下で DIEA（1.1 当量）、PyBOP（1 当量）および適切なアミン（1.5 当量

50

）を添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を減圧下でトルエンと共蒸発させた。油を逆相クロマトグラフィー（ $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ：0～100%）によって精製して、予想中間体を得た。

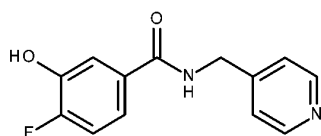
【0200】

以下の化合物77gは、方法Gを示す例である。

【0201】

4-フルオロ-3-ヒドロキシ-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(77g)の調製：

【化50】



10

【0202】

中間体77gを、一般方法Gに従って、4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸（3.0mmol）および4-(アミノメチル)ピリジン（4.50mmol）から35%の収率で白色粉末として合成した。

【0203】

方法H：適切なカルボン酸（1当量）のDMF（4～5mL/mmole）中攪拌溶液に、窒素下で適切なアミン（1.2当量）およびEDC・HCl（1.5当量）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、水を添加した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。組成物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM/MeOH：0～5%）によって精製して、予想中間体を得た。

20

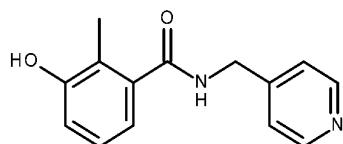
【0204】

以下の化合物81eは、方法Hを示す例である：

【0205】

3-ヒドロキシ-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(81e)の調製：

【化51】



30

【0206】

中間体81eを、一般方法Hに従って、2-メチル-3-ヒドロキシ安息香酸（2.00mmol）および4-(アミノメチル)ピリジン（2.00mmol）から80%の収率で白色粉末として合成した。MS（ESI，EI⁺）： m/z = 243.3（MH⁺）。

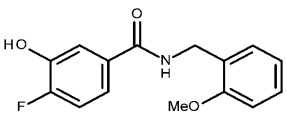
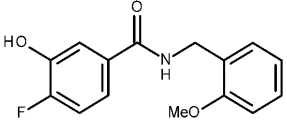
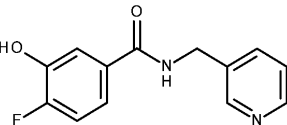
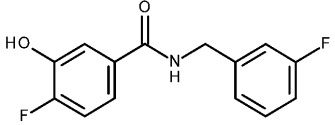
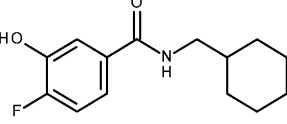
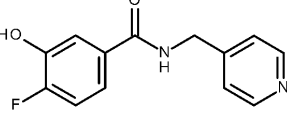
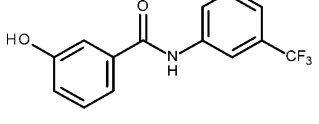
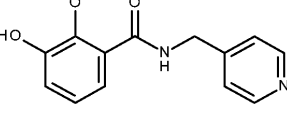
40

【0207】

以下の表は、方法F、GまたはHにより調製された中間体77～83を示す：

【数3】

50

中間体	構造	合成手順
化合物 77a		方法 F
化合物 77b		方法 F
化合物 77c		方法 F
化合物 77d		方法 F
化合物 77e		方法 F
化合物 77g		方法 G
化合物 78a		方法 F
化合物 79a		方法 F

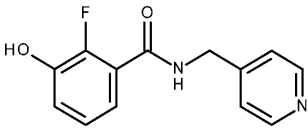
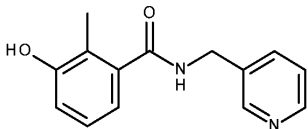
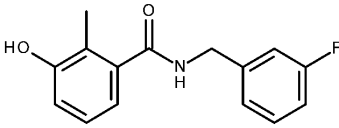
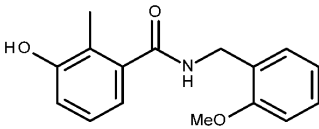
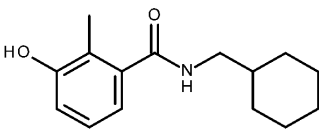
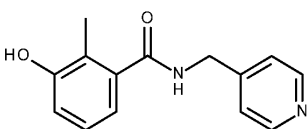
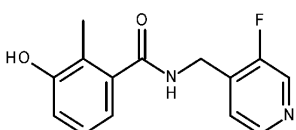
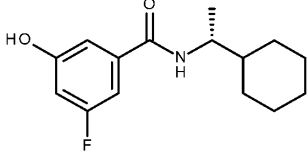
10

20

30

40

50

化合物 80a		方法 F
化合物 81a		方法 G
化合物 81b		方法 G
化合物 81c		方法 G
化合物 81d		方法 G
化合物 81e		方法 H
化合物 81f		方法 F
化合物 82a		方法 G

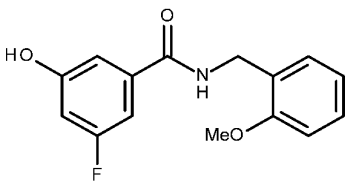
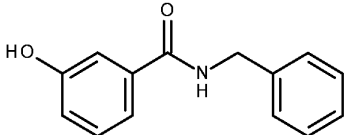
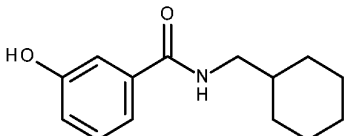
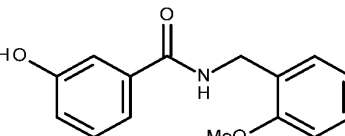
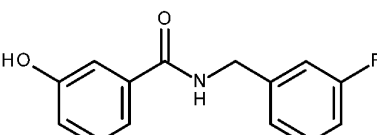
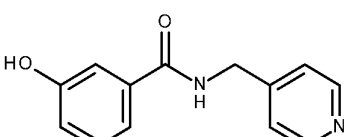
10

20

30

40

50

化合物 82b		方法 G
化合物 83a		方法 H
化合物 83b		方法 H
化合物 83c		方法 H
化合物 83d		方法 H
化合物 83e		方法 H

【0208】

方法I：オーブンで乾燥させたスクリュキャップ試験管中で、適切なキノリン（1当量）および炭酸セシウム（2.5当量）を、適切なヒドロキシルベンズアミド（1当量または1.1当量）のDMF（5mL/mmole）中溶液に添加した。反応混合物を、90～100℃で完了まで（1時間～一晚）攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（DCM/MeOH：0～5%）および逆相クロマトグラフィー（H₂O/MeOH：0～100%）によって精製して、予想化合物を得た。

【0209】

以下の化合物108は、方法Iを示す例である：

【0210】

3-[(7-クロロ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(108)の調製：

10

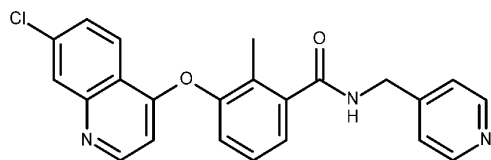
20

30

40

50

【化52】



【0211】

化合物108を、一般方法Hに従って、中間体81e (0.20 mmol) および4,7-ジクロロキノリン (0.20 mmol) から41%の収率 (33 mg) で白色固体として合成した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.05 (t, J = 6.03 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.15 Hz, 1H), 8.54–8.53 (m, 2H), 8.41 (d, J = 9.03 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.08 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.85 及び 1.97 Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 3H), 6.49 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.90 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 402.2 (MH⁺).

【0212】

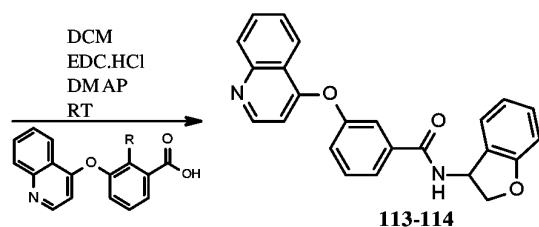
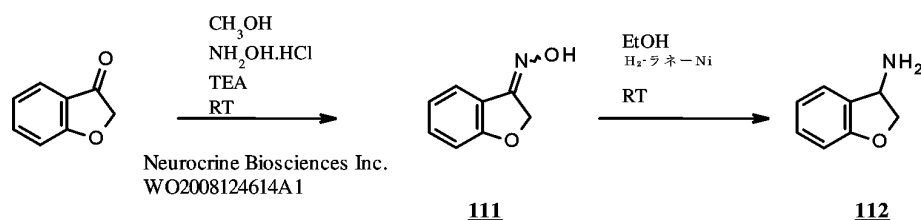
実施例3: 類似体113~114の一般的な調製手順

【0213】

以下の手順は、類似体113~114の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。最終化合物の構造の例は、表1に見出すことができる。

【0214】

【化53】



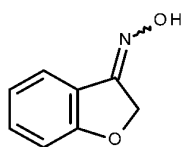
【0215】

以下の化合物113は、これらの手順を示す例である。

【0216】

ベンゾフラン-3-オンオキシム (111) の調製:

【化54】



【0217】

2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン (1.86 mmol) の MeOH (2.5 m

10

20

30

40

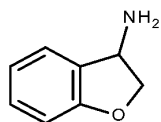
50

L / mmol) 中溶液に、TEA (3.73 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.73 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。出発物質は常に存在したので、TEA (1.86 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.86 mmol) を添加し、反応混合物を16時間再び攪拌した。溶媒を除去し、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で3回洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、予想中間体111を93%の収率で黄色固体として得た。MS (ESI, EI⁺) : m/z = 150 (MH⁺) .

【0218】

2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-アミン (112) の調製:

【化55】



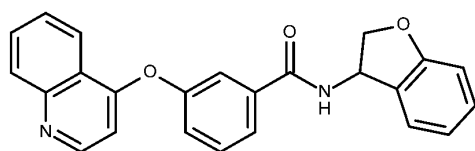
【0219】

中間体111 (1.74 mmol) のEtOH (7 mL / mmol) 中溶液に、水中50%のラネーNi (500 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩水素化した。粗生成物をセライトパッドで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、固体を真空下で乾燥させて、予想中間体112を90%の収率で橙色の暗色ゴムとして得た。

【0220】

N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル)-3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド (113) の調製:

【化56】



【0221】

中間体2a (0.226 mmol) および中間体112 (0.34 mmol) のDCM (2.5 mL) 中溶液に、固体DMAP (0.497 mmol)、次いでEDC·HCl (0.452 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下で室温において一晩攪拌した。粗生成物をDCMで希釈し、水で洗浄した。水相を抽出し、併せた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH : 0 ~ 10%) によって精製して、予想化合物113を27%の収率 (23 mg) で白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 8.68 (d, J = 5.30 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.39 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.39 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.72-7.53 (m, 4H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.59-6.56 (m, 2H), 5.82-5.76 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.50-4.46 (m, 1H); MS (ESI, EI⁺) : m/z = 383 (MH⁺) .

【0222】

実施例4 : N-(1-tert-ブチルピラゾール-4-イル)-3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド117の調製手順

【0223】

以下の手順は、N-(1-tert-ブチルピラゾール-4-イル)-3-(4-キノ

10

20

30

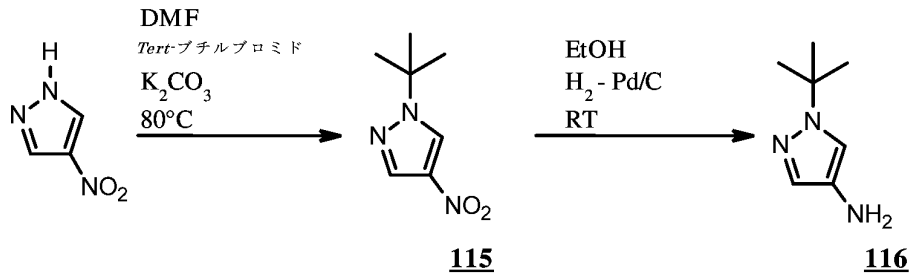
40

50

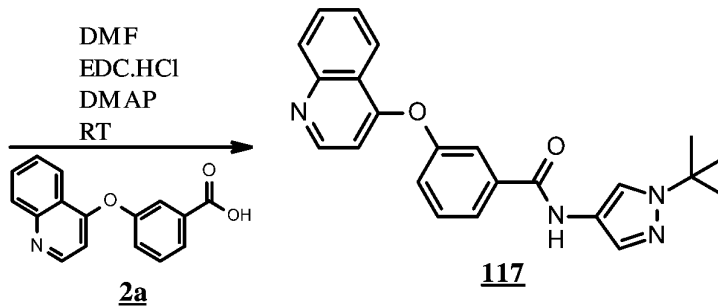
リルオキシ) ベンズアミド 117 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。

【0224】

【化57】



10

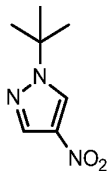


20

【0225】

1-tert-ブチル-4-ニトロピラゾール (115) の調製：

【化58】



30

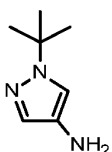
【0226】

4-ニトロピロール (8.84 mmol) およびtert-ブチルブロミド (115 mmol) のDMF (44 mL) 中攪拌溶液に、窒素下で炭酸カリウム (141.5 mmol) を添加した。反応混合物を一晩80°Cに加熱した。DMFを除去し、粗混合物をDCMで溶解し、ブラインで2回洗浄した。水相を1回抽出し、併せた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン/EtOAc: 0~30%) によって精製して、予想化合物115を49%の収率 (730 mg) で白色固体として得た。MS (ESI, E⁺): m/z = 170 (MH⁺) .

【0227】

1-tert-ブチルピラゾール-4-アミン (116) の調製：

【化59】



40

【0228】

中間体115 (4.30 mmol) のEtOH (7 mL/mmole) 中溶液に、10% Pd/C (80 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩水素化した。粗生成物をセラ

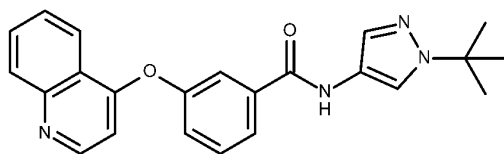
50

イトパッドで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、固体を真空下で乾燥させて、予想中間体 116 を定量的収率で暗色ゴムとして得た。MS (ESI, E I⁺) : m/z = 140 (MH⁺) .

【0229】

N-(1-tert-ブチルピラゾール-4-イル)-3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド(117)の調製:

【化60】



10

【0230】

中間体 2a (0.188 mmol) および中間体 116 (0.282 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、固体 DMAP (0.415 mmol)、次いで EDC・HCl (0.376 mmol) を添加した。反応混合物を窒素下で室温において一晩攪拌した。粗生成物を DCM で希釈し、水で洗浄した。水相を抽出し、併せた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~5%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH: 0~100%) によって精製して、予想化合物 117 を 54% の収率 (39 mg) で白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.51 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.09 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.30 Hz 及び J = 0.91 Hz, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.77-7.58 (m, 4H), 6.77 (d, J = 5.01 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ESI, E I⁺) : m/z = 385 (MH⁺) .

20

【0231】

実施例 5: 類似体 122~124 の一般的な調製手順

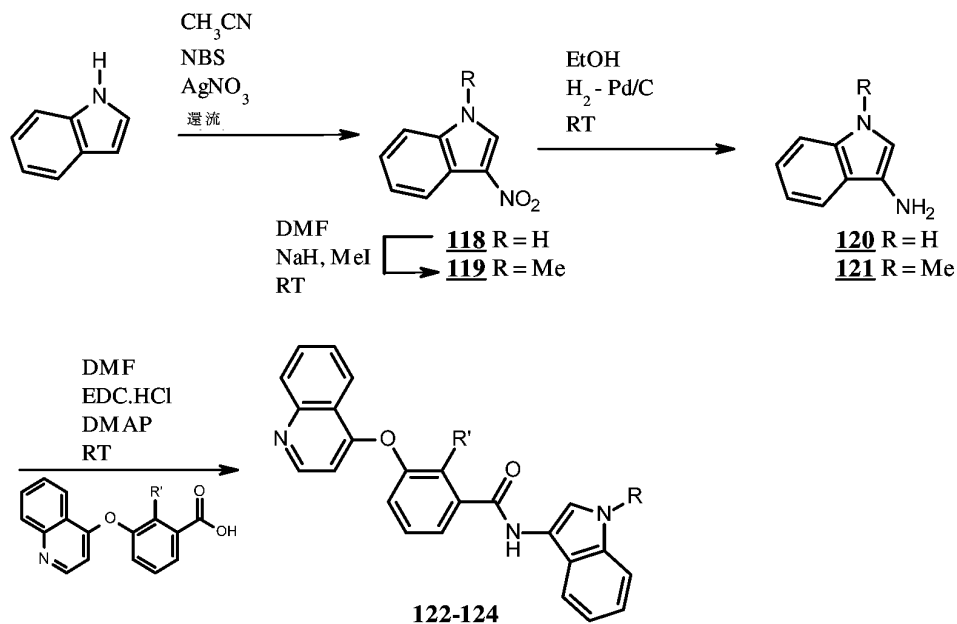
【0232】

以下の手順は、類似体 122~124 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。最終化合物の構造の例は、表 1 に見出すことができる。

30

【0233】

【化61】



40

50

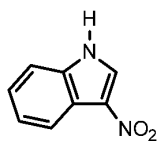
【0234】

以下の化合物122は、これらの手順を示す例である。

【0235】

3-ニトロ-1H-インドール(118)の調製：

【化62】



10

【0236】

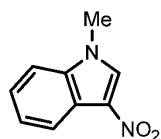
NBS (21.34 mmol) の CH_3CN (43 mL) 中搅拌溶液に、 AgNO_3 (21.34 mmol) を窒素下で固体として添加した。反応混合物を5分間加熱還流し、インドール (21.34 mmol) を添加した。反応混合物を70℃で3時間搅拌し、次いで、DCMで希釈し、重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄した。水相を1回抽出し、併せた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~3%) によって精製して、予想化合物118を24%の収率で褐色固体として得た。MS (ESI, EI^+): $m/z = 163$ (MH^+) .

【0237】

20

1-メチル-3-ニトロインドール(119)の調製：

【化63】



【0238】

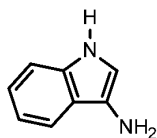
中間体118 (2.46 mmol) のDMF (12 mL) 中溶液に、鉱油中60%の水素化ナトリウム (3.70 mmol) を添加した。反応混合物を、50℃で1時間搅拌した。次いで、メチルインドール (9.86 mmol) を室温で添加し、反応混合物を1時間搅拌した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、塩化アンモニウムの飽和溶液で洗浄した。水相を1回抽出し、併せた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~2%) によって精製して、予想化合物119を定量的収率でベージュ固体として得た。MS (ESI, EI^+): $m/z = 177$ (MH^+) .

30

【0239】

1H-インドール-3-アミン(120)の調製：

【化64】



40

【0240】

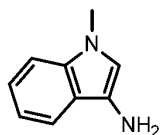
中間体118 (1.31 mmol) のEtOH (10 mL) 中溶液に、10% Pd/C (25 mg) を添加した。反応混合物を室温で一晩水素化した。粗生成物をセライトパッドで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、固体を真空下で乾燥させて、予想中間体120を定量的収率で暗色固体として得た。MS (ESI, EI^+): $m/z = 133$ (MH^+) .

50

【0241】

1-メチルインドール-3-アミン(121)の調製:

【化65】



【0242】

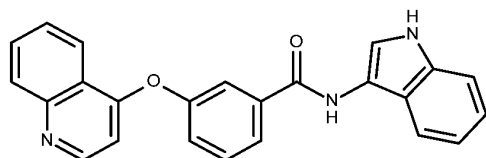
前の手順を中間体120(2.48mmol)および10%Pd/C(50mg)と共に使用し中間体121を75%の収率で赤色ゴムとして得た。MS(ESI, EI⁺): m/z=147(MH⁺)。

10

【0243】

N-(1H-インドール-3-イル)-3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド(122)の調製:

【化66】



20

【0244】

中間体2a(0.188mmol)および中間体120(0.282mmol)のDMF(2mL)中溶液に、固体DMAP(0.415mmol)、次いでEDC·HCl(0.376mmol)を添加した。反応混合物を窒素下で室温において一晩攪拌した。粗生成物をDCMで希釈し、水で洗浄した。水相を抽出し、併せた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH:0~9%)および逆相クロマトグラフィー(H₂O/MeOH:0~100%)によって精製して、予想化合物122を13%の収率(9mg)でベージュ固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.92(s, 1H), 10.23(s, 1H), 8.74(d, J=5.19Hz, 1H), 8.35(dd, J=8.16Hz及びJ=0.86Hz, 1H), 8.08-8.05(m, 1H), 8.01-7.99(m, 1H), 7.95-7.94(m, 1H), 7.88-7.77(m, 3H), 7.72-7.67(m, 2H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.36-7.35(m, 1H), 7.11-7.08(m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.73(d, J=5.09Hz, 1H); MS(ESI, EI⁺): m/z=380.10(MH⁺)。

30

【0245】

実施例6: 3-[(2-アミノ-4-キノリル)オキシ]-N-ベンジル-ベンズアミド127の調製手順

40

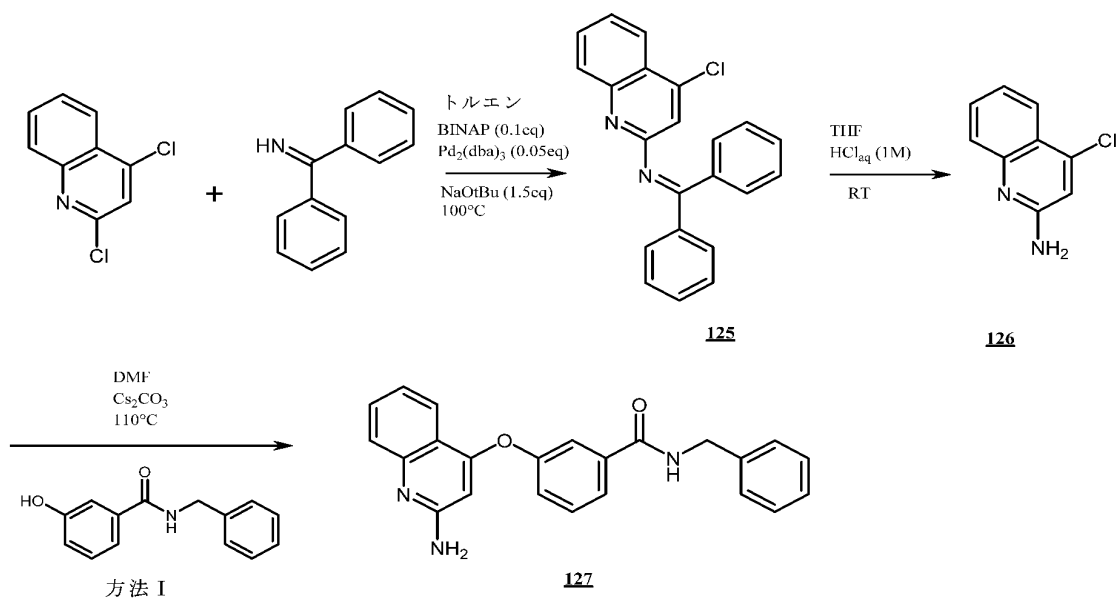
【0246】

以下の手順は、3-[(2-アミノ-4-キノリル)オキシ]-N-ベンジル-ベンズアミド類似体127の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。

【0247】

50

【化 6 7】



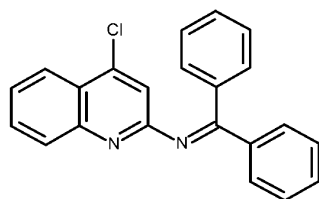
10

【 0 2 4 8】

N-(4-クロロ-2-キノリル)-1,1-ジフェニルメタンイミン (125) の調製:

20

【化 6 8】



【 0 2 4 9】

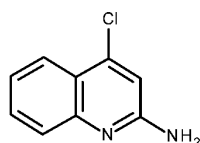
2,4-ジクロロキノリン (1.51 mmol) の乾燥トルエン (15 mL) 中溶液に、NaOtBu (2.27 mmol)、BINAP (0.15 mmol) および Pd₂(dba)₃ (0.076 mmol) を添加し、反応混合物を室温で5分間攪拌した。最後に、ジフェニルメタンアミン (1.51 mmol) を添加し、反応混合物を100°Cで4時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を酢酸エチルおよび水で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濃縮し、予想中間体125を褐色固体として得て、精製せずに次の工程に使用した。

30

【 0 2 5 0】

4-クロロキノリン-2-アミン (126) の調製:

【化 6 9】



40

【 0 2 5 1】

中間体125 (1.514 mmol) のTHF (5 mL) 中溶液に、HCl (1N) (1.5 mL) の水溶液を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した後、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ

50

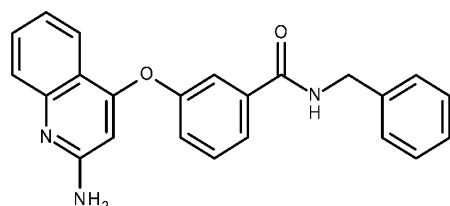
ー (DCM/MeOH: 0~3%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH: 0~100%) によって精製して、予想化合物 126 を 57% の収率 (2 工程にわたって) で白色固体として得た。MS (ESI, EI⁺): m/z = 179.1 (MH⁺) .

【0252】

3-[(2-アミノ-4-キノリル)オキシ]-N-ベンジル-ベンズアミド (127)

の調製:

【化70】



10

【0253】

化合物 127 を、一般方法 I に従って、中間体 83a (0.308 mmol) および中間体 126 (0.280 mmol) から 19% の収率 (20 mg) で黄色固体として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.00 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 7.63–7.60 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 3H), 7.44–7.41 (m, 1H), 7.27–7.26 (m, 4H), 7.24–7.20 (m, 3H), 6.46–6.43 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.55 (s, 2H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 370.1 (MH⁺) .

20

【0254】

実施例 7: 7-アミノキノリン類似体 134~153 および 266~272 の調製手順

【0255】

以下の手順は、7-アミノキノリン類似体 134~153 および 266~272 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。

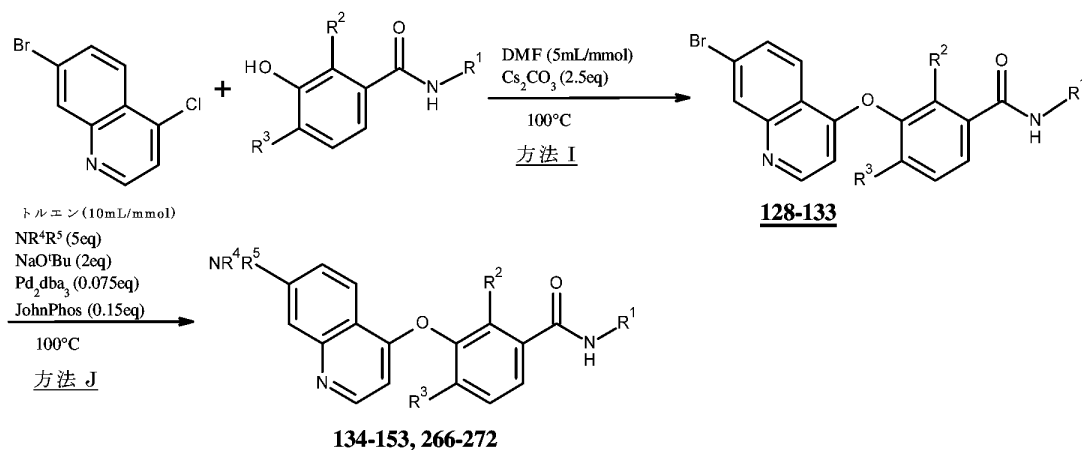
【0256】

合成は、実施例 2 に記載の方法 I に従って、7-ブロモ-4-クロロキノリンと中間体 83a、83e、77g、77d、81e または 81b とのカップリングから開始する。方法 J では、ブロモ位のアミノ化による類似体 134~153 および 266~272 の調製が達成された。最終化合物の構造の例は、表 1 に見出すことができる。

30

【0257】

【化71】



40

【0258】

方法 J: 適切な中間体 (1 当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (

50

0.05～0.075当量)、JohnPhos(0.10～0.15当量)およびナトリウムtert-ブトキシド(2当量)を、オーブンで乾燥させたスクリュキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした(このシーケンスを3回繰り返した)。トルエン(10mL/mmole)および適切なアミン(5当量)を添加した。反応混合物を、100℃で一晩攪拌および加熱した。次いで混合物を濃縮し、Biotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH:0～10%)および逆相クロマトグラフィー(H₂O/MeOH:0～100%)によって精製して、予想化合物を得た。

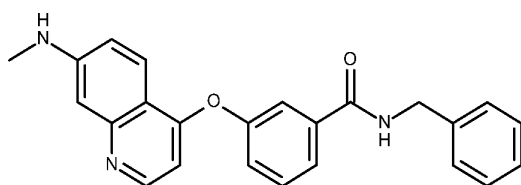
【0259】

以下の化合物134は、方法Jを示す例である：

【0260】

N-ベンジル-3-[[7-(メチルアミノ)-4-キノリル]オキシ]ベンズアミド(134)の調製：

【化72】



【0261】

化合物134を、一般方法Jに従って、中間体128(0.20mmole)およびメチルアミン(THF中2M、1.00mmole)から50%の収率(35mg)で黄色粉末として合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.12(t, J=5.65Hz, 1H), 8.46(d, J=5.21Hz, 1H), 7.95(d, J=9.04Hz, 1H), 7.86-7.84(m, 1H), 7.73(t, J=1.88Hz, 1H), 7.61(t, J=7.91Hz, 1H), 7.43-7.40(m, 1H), 7.35-7.30(m, 4H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.04(dd, J=9.08及び2.23Hz, 1H), 6.78(d, J=2.24Hz, 1H), 6.46(q, J=4.83Hz, 1H), 6.30(d, J=5.26Hz, 1H), 4.47(d, J=5.91Hz, 2H), 2.81(d, J=5.18Hz, 3H); MS(ESI, EI⁺): m/z=429.2(MH⁺).

【0262】

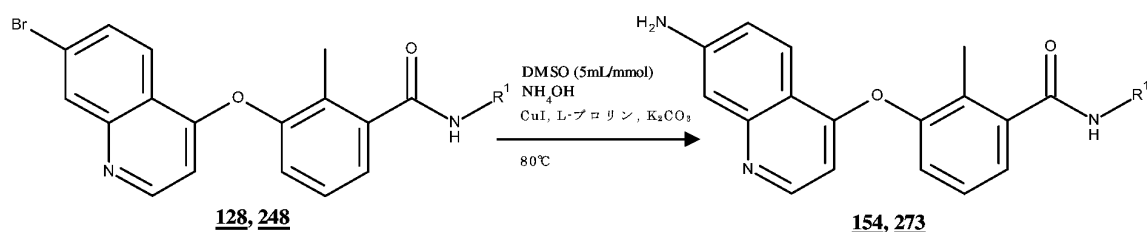
実施例8：7-アミノキノリン類似体154および273の調製手順

【0263】

以下の手順は、7-アミノキノリン類似体154および273の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。最終化合物の構造の例は、表1に見出すことができる。

【0264】

【化73】



【0265】

以下の化合物154は、この手順を示す例である。

【0266】

中間体 128 (1 当量)、CuI (0.2 当量)、L-プロリン (0.40 当量) および炭酸カリウム (3 当量) を、オーブンで乾燥させたスクリーキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした (このシーケンスを 3 回繰り返した)。DMSO (10 mL / mmol) および水酸化アンモニウム (0.6 mL / mmol) を添加した。反応混合物を、80°C で 40 時間攪拌および加熱した。次いで、混合物を DCM と塩化アンモニウムの飽和溶液との間で分配 (partitioned) した。水相を DCM で 2 回抽出し、併せた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (H₂O / MeOH : 0 ~ 100%) によって精製して、予想化合物 154 を 11% の収率 (8 mg) で黄色粉末として得た。MS (ESI, EI+) : m/z = 370.1 (MH+) .

10

【0267】

実施例 9 : アルキル及びアリアルキノリン類似体 155 および 344 ~ 387 の調製手順

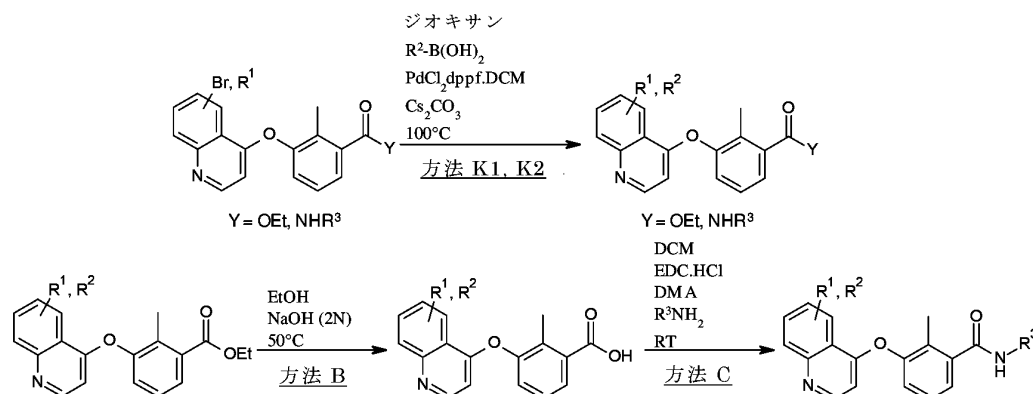
【0268】

以下の手順は、方法 K1 (化合物 155、344 ~ 372) または方法 K2 (化合物 373 ~ 387) に従った Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応によるアルキルおよびアリアルキノリン類似体 155 および 344 ~ 387 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。エステル誘導体を用いて反応を行う場合、実施例 1 に記載の一般方法 B に従った鹼化および一般方法 C に従ったペプチドカップリングが、最終化合物を得るために必要である。最終化合物の構造の例は、表 1 に見出すことができる。

【0269】

20

【化 74】



30

【0270】

方法 K1 : 適切な中間体 (1 当量)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)、DCM (0.10 当量)、アルキルまたはアリアルボロン酸またはピナコールエステル (1.2 当量)、および炭酸セシウム (2.4 当量) を、オーブンで乾燥させたスクリーキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした (このシーケンスを 3 回繰り返した)。ジオキサン (10 mL / mmol) を添加した。反応混合物を、100°C で完了まで (1 時間 ~ 1 晩) 攪拌および加熱した。次いで混合物を濃縮し、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH : 0 ~ 10%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O / MeOH : 0 ~ 100%) によって精製して、予想化合物を得た。

40

【0271】

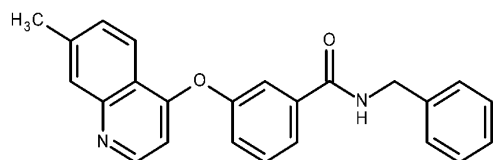
以下の化合物 155 は、方法 k1 を示す例である :

【0272】

N-ベンジル-3-[(7-メチル-4-キノリル)オキシ]ベンズアミド (155) の調製 :

50

【化 7 5】



【0 2 7 3】

化合物 1 5 5 を、一般方法 k 1 に従って、中間体 1 2 8 (0.20 mmol) およびメチルボロン酸 (0.24 mmol) から 77% の収率 (56 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.13 (t, J = 5.92 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.15 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.89–7.84 (m, 2H), 7.78–7.77 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.98 Hz, 1H), 7.53–7.46 (m, 2H), 7.32–7.30 (m, 4H), 7.26–7.21 (m, 1H), 6.61 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.93 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 369.2 (MH⁺).

【0 2 7 4】

方法 K 2: 適切な中間体 (1 当量)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)、DCM (0.10 当量)、およびアリアルボロン酸またはピナコールエステル (1.2 当量) を、オーブンで乾燥させたスクリュウキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした (このシーケンスを 3 回繰り返した)。窒素雰囲気下でジオキサン (10 mL / mmol) および炭酸セシウム (1 M 水溶液、3 当量) を添加した。反応混合物を、100°C で完了まで (1 時間〜一晩) 攪拌および加熱した。次いで混合物を濃縮し、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH: 0 ~ 10%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O / MeOH: 0 ~ 100%) によって精製して、予想化合物を得た。

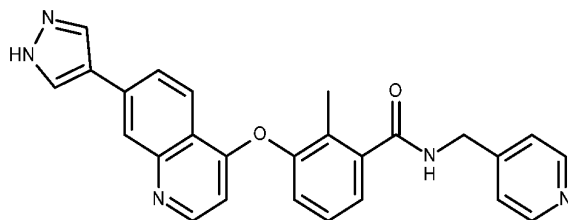
【0 2 7 5】

以下の化合物 3 7 3 は、方法 k 2 を示す例である:

【0 2 7 6】

2-メチル-3-[[7-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-キノリル]オキシ]-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド (3 7 3) の調製:

【化 7 6】



【0 2 7 7】

化合物 3 7 3 を、一般方法 k 2 に従って、中間体 1 3 2 (0.09 mmol) および 1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (0.13 mmol) から 28% の収率 (10 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.0 (bs, 1H), 9.07 (t, J = 5.93 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 8.54–8.53 (m, 2H), 8.35–8.27 (m, 4H), 7.98 (dd, J = 8.68 及び 1.64 Hz, 1H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 3H), 6.37 (d, J = 4.97 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.97 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 436.30 (MH⁺).

【0278】

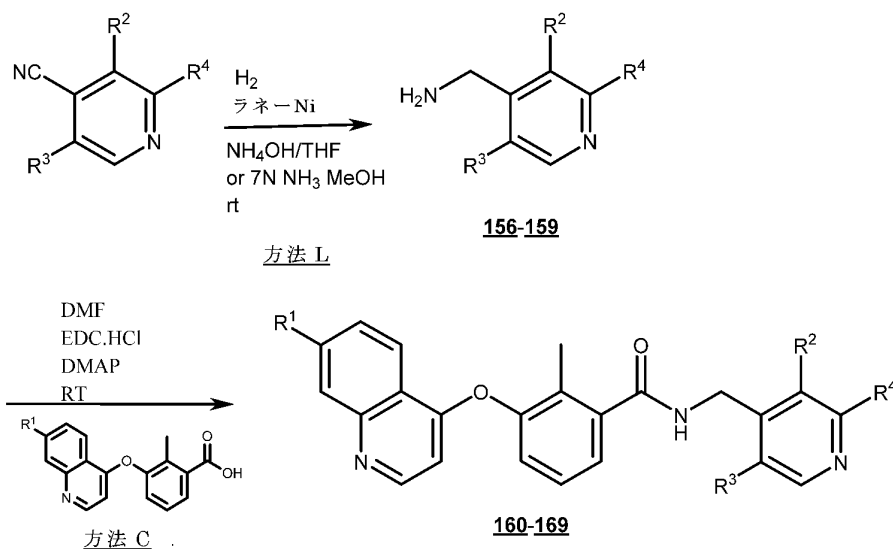
実施例10：類似体160～169の調製手順

【0279】

以下の手順は、類似体160～169の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。適切なアミンの調製は、市販の対応するニトリルの還元水素化によって達成される（方法L）。実施例1に記載の一般方法Cに従った最終的なペプチドカップリングにより、類似体160～169が得られる。最終化合物の構造の例は、表1に見出すことができる。

【0280】

【化77】



【0281】

以下の化合物160は、これらの手順を示す例である。

【0282】

方法L：適切なニトリル誘導体（1当量）を、窒素雰囲気下で、7Nのメタノール性アンモニア（5mL/mmole）またはTHF/NH₄OH（1/1、5mL/mmole）の混合物に溶解した。Ni/ラネー（水中50%、500mg/mmole）を添加し、反応混合物を完了まで室温で水素化した。粗生成物をセライトパッドで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、固体を真空中で乾燥させて、予想アミンを得て、これをさらに精製することなく使用した。

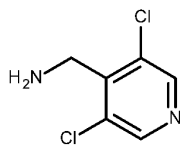
【0283】

以下の化合物156は、方法Lを示す例である：

【0284】

3, 5-ジクロロ-4-ピリジル）メタンアミン（156）の調製：

【化78】



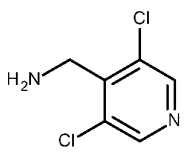
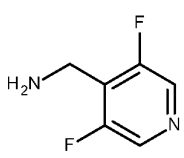
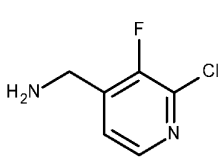
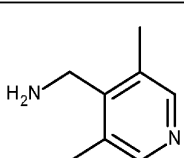
【0285】

アミン156を、一般方法Lに従って、3, 5-ジクロロイソニコチンニトリル（2.00mmole）から定量的収率で暗緑色固体として合成した。MS（ESI, EI⁺）：m/z = 177.20（MH⁺）。

【0286】

以下の表は、方法Lにより調製された中间体156～159を示す：

【数 4】

中間体	構造	合成手順
化合物 156		方法 L
化合物 157		方法 L
化合物 158		方法 L
化合物 159		方法 L

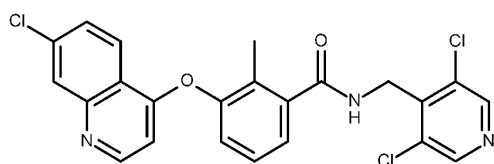
10

20

【0287】

3-[(7-クロロ-4-キノリル)オキシ]-N-[(3,5-ジクロロ-4-ピリジル)メチル]-2-メチルベンズアミド(160)の調製:

【化79】



30

【0288】

化合物160を、一般方法Cに従って、中間体2g(0.10mmol)およびアミン156(0.25mmol)から40%の収率(19mg)で白色粉末として合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8.92(t, J=4.74Hz, 1H), 8.78(d, J=8.77Hz, 1H), 8.71(s, 2H), 8.47(d, J=8.93Hz, 1H), 8.17(d, J=1.99Hz, 1H), 7.78(dd, J=2.28及び9.02Hz, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.41-7.39(m, 2H), 6.50(d, J=5.06Hz, 1H), 4.74(d, J=4.80Hz, 2H), 2.18(s, 3H); MS(ESI, EI⁺): m/z=474.15(MH⁺).

40

【0289】

実施例11: 2-アリールピリジンキノリン類似体170および388~394の調製手順【0290】

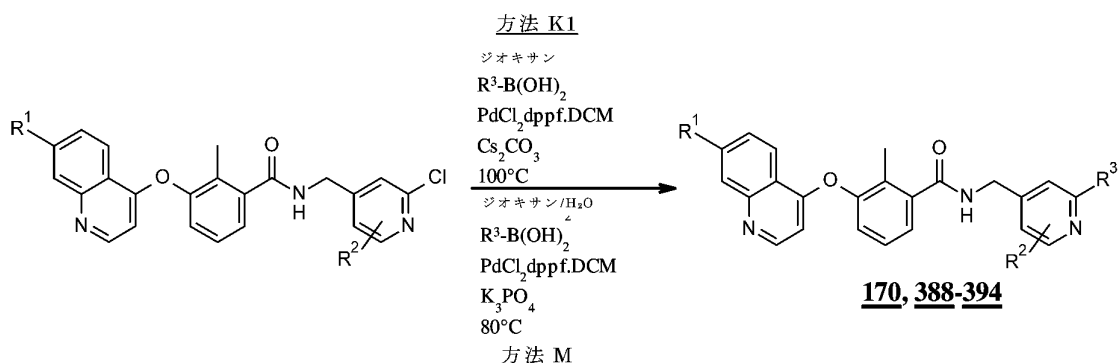
以下の手順は、方法M(化合物170)または実施例9に記載の方法K1(化合物388~394)に従ったSuzuki-Miyauraクロスカップリング反応による2-

50

アルキルおよびアリアルピリジンキノリン類似体 170 および 388～394 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。合成スキームを下記に概説する。最終化合物の構造の例は、表 1 に見出すことができる。

【0291】

【化80】



【0292】

方法M：適切な中間体（1当量）を、窒素雰囲気下、オープンで乾燥させたスクリュウキャップ試験管中でジオキサン/水（4／1、10mL／mmol）の混合物に溶解した。次いで、アリアルボロン酸（1.2当量）およびリン酸カリウム（2.0当量）を添加し、管を減圧脱気し、窒素をバックフィル（このシーケンスを3回繰り返した）した後、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）、DCM（0.08当量）を添加した。反応混合物を、80℃で一晩攪拌および加熱した。次いで混合物を濃縮し、Biotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM／MeOH：0～10％）および逆相クロマトグラフィー（ H_2O ／MeOH：0～100％）によって精製して、予想化合物を得た。

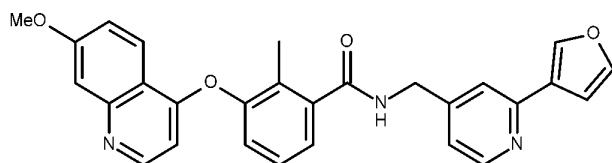
【0293】

以下の化合物 170 は、方法Mを示す例である：

【0294】

N-[[2-(3-フリル)-4-ピリジル]メチル]-3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルベンズアミド(170)の調製：

【化81】



【0295】

化合物 170 を、一般方法Mに従って、化合物 40（0.115mmol）およびフラン-3-ボロン酸（0.138mmol）から52％の収率（28mg）で橙色粉末として合成した。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ （ppm）：9.06（t， $J=6.11\text{Hz}$ ，1H），8.61（d， $J=5.70\text{Hz}$ ，1H），8.52（d， $J=5.10\text{Hz}$ ，1H），8.31-8.26（m，2H），7.78（t， $J=1.66\text{Hz}$ ，1H），7.67（bs，1H），7.47-7.42（m，3H），7.35-7.31（m，2H），7.25-7.23（m，1H），7.02-7.01（m，1H），6.32（d， $J=5.20\text{Hz}$ ，1H），4.52（d， $J=5.94\text{Hz}$ ，2H），3.95（s，3H），2.15（s，3H）；MS（ESI， EI^+ ）： $m/z=466.25$ （ MH^+ ）。

【0296】

10

20

30

40

50

実施例 12：2-シアノピリジンおよび2-ケトンキノリン類似体 171～179 および 317 の調製手順

【0297】

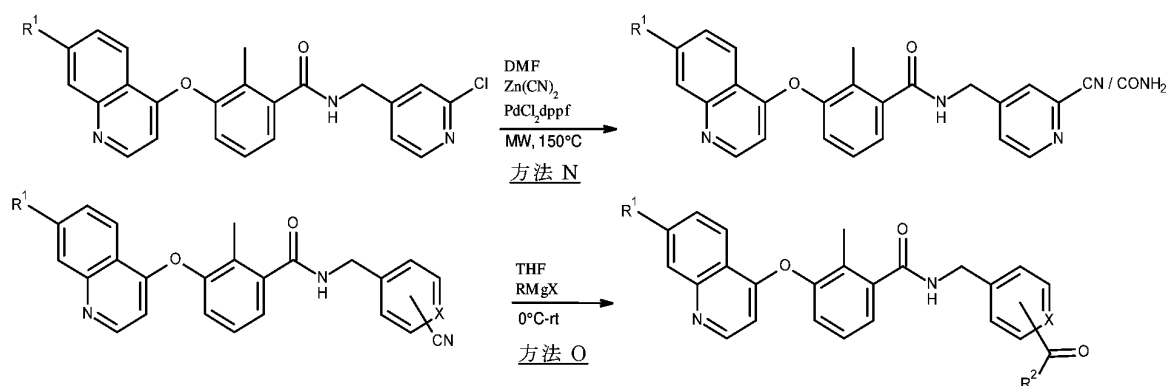
以下の手順は、2-シアノピリジンおよび2-ケトン類似体 171～179 および 317 の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。

【0298】

合成は、方法 N に従って、実施例 1 に記載の適切なクロロキノリン誘導体から 2-シアノピリジンキノリン類似体 171～175 および 317 を調製することから始まる。方法 O では、2-ケトンピリジン類似体 176～179 の合成をアルキルマグネシウムハライドの添加により達成した。最終化合物の構造の例は、表 1 に見出すことができる。

【0299】

【化 82】



【0300】

方法 N：適切な化合物（1 当量）およびシアン化亜鉛（1.2 当量）を、窒素雰囲気下で、オーブンで乾燥させたスクリュウキャップ試験管中で DMF（10 mL / mmol）に溶解した。管を減圧脱気し、窒素をバックフィル（このシーケンスを 3 回繰り返した）した後、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（0.3 当量）を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下で 150°C において 1 時間、攪拌および加熱した。混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。水相を DCM で 3 回抽出し、併せた有機層を冷水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM / MeOH：0～10%）および逆相クロマトグラフィー（H₂O / MeOH：0～100%）によって精製して、予想ニトリル化合物およびカルボキサミド副生成物を得た。

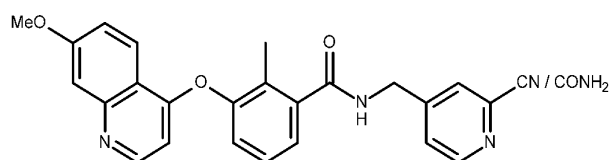
【0301】

以下の化合物 171～172 は、方法 N を示す例である：

【0302】

3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-N-[(2-シアノ-4-ピリジル)メチル]ベンズアミド (171) および 4-[[3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]メチルピリジン-2-カルボキサミド (172) の調製：

【化 83】



【0303】

10

20

30

40

50

化合物 171 を、一般方法 N に従って、化合物 40 (0.37 mmol) から 55% の収率 (86 mg) でベージュの粉末として、カルボキサミド副生成物 172 (11 mg) と併せて合成した。

【0304】

化合物 171: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.12 (t, $J=5.82$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=5.13$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.14$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.14$ Hz, 1H), 8.01–8.00 (m, 1H), 7.71–7.70 (m, 1H), 7.51–7.43 (m, 3H), 7.36–7.31 (m, 2H), 6.31 (d, $J=5.10$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=5.83$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z=425.35$ (MH^+).

10

【0305】

化合物 172: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.15 (t, $J=5.94$ Hz, 1H), 8.62–8.59 (m, 2H), 8.27 (d, $J=9.08$ Hz, 1H), 8.12 (bs, 1H), 8.05 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.55 (dd, $J=1.79$ 及び 5.10 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 3H), 7.35–7.31 (m, 2H), 6.32 (d, $J=5.21$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.10$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS (ESI, EI^+): $m/z=443.35$ (MH^+).

20

【0306】

方法 O: 適切なニトリル (1 当量) を、窒素雰囲気下で THF (10 mL / mmol) に溶解した。混合物を 0°C に冷却し、適切なアルキルマグネシウムハライド (5 当量) を滴下した。反応混合物を室温 (アルキルマグネシウムブロミドの場合) または 60°C (アルキルマグネシウムクロリドの場合) に加温し、一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、冷水で洗浄した。水相を酢酸エチルで 1 回抽出し、併せた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を Biota ge でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH: 0~10%) および逆相クロマトグラフィー (H_2O / MeOH: 0~100%) によって精製して、予想化合物を得た。

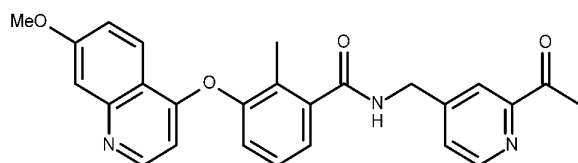
【0307】

以下の化合物 176 は、方法 O を示す例である:

【0308】

N-[(2-アセチル-4-ピリジル)メチル]-3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルベンズアミド (176) の調製:

【化 84】



40

【0309】

化合物 176 を、一般方法 O に従って、化合物 171 (0.15 mmol) およびメチルマグネシウムブロミド (エーテル中 3N、0.76 mmol) から 27% の収率 (18 mg) で白色粉末として合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.15 (t, $J=6.19$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=5.05$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=5.30$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=9.16$ Hz, 1H), 7.96–7.95 (m, 1H), 7.63 (dd, $J=1.80$ 及び 5.05 Hz, 1H), 7.48–7.41 (m, 3H), 7.36–7.31 (m, 2H), 6.32 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=6.09$ Hz, 2H), 3

50

. 95 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS (ESI, E⁺): m/z = 442.35 (MH⁺).

【0310】

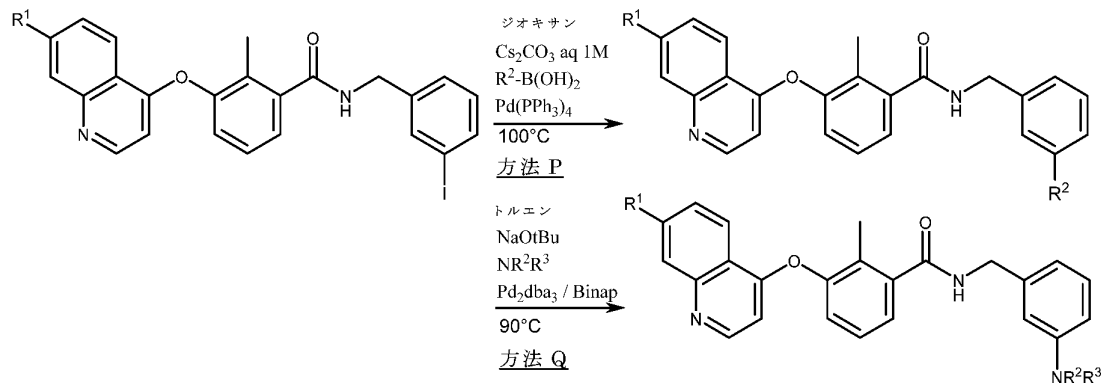
実施例13：3-アリールおよび3-アミノアリールキノリン類似体の調製手順

【0311】

以下の手順は、3-アリールおよび3-アミノアリールキノリン類似体の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。最終化合物の構造の例は、表1に見出すことができる。

【0312】

【化85】



【0313】

方法P：ヨード化合物43（1当量）、アリールボロン酸（1.2当量）、炭酸セシウム（1M水溶液、2当量）を、窒素雰囲気下で、オーブンで乾燥させたスクリーキャップ試験管中でジオキサン（10mL/mmole）に溶解した。管を減圧脱気し、窒素をバックフィル（このシーケンスを3回繰り返した）した後、パラジウムテトラキストリフェニルホスフィン（0.1当量）を添加した。反応混合物を、100℃で一晩攪拌および加熱した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、Biotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH：0～10%）および逆相クロマトグラフィー（H₂O/MeOH：0～100%）によって精製して、予想化合物を得た。

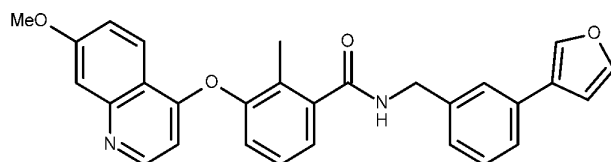
【0314】

以下の化合物180は、方法Pを示す例である：

【0315】

N-[「3-(3-フリル)フェニル」メチル]-3-「(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ」-2-メチルベンズアミド(180)の調製：

【化86】



【0316】

化合物180を、一般方法Pに従って、化合物43（0.08mmole）およびフラン-3-ボロン酸（0.096mmole）から68%の収率（25mg）で白色粉末として合成した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）：9.03（t, J=6.16Hz, 1H）, 8.66（d, J=5.15Hz, 1H）, 8.33（d, J=9.17Hz, 1H）, 8.21（bs, 1H）, 7.80（t, J=1.54, 1H）, 7.64（bs, 1H）, 7.58-7.31（m, 8H）, 6.98-6.97

(m, 1H), 6.37 (d, J=5.23 Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.58 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 465.25 (MH⁺).

【0317】

方法Q: ヨード化合物43 (1当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0.1当量)、Binap (0.20当量) およびナトリウムtert-ブトキシド (5当量) を、オーブンで乾燥させたスクリーキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした(このシーケンスを3回繰り返した)。トルエン (10 mL / mmol) および適切なアミン (10当量) を添加した。反応混合物を、90 °Cで一晩攪拌および加熱した。次いで混合物を濃縮し、Biotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH: 0 ~ 10%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O / MeOH: 0 ~ 100%) によって精製して、予想化合物を得た。

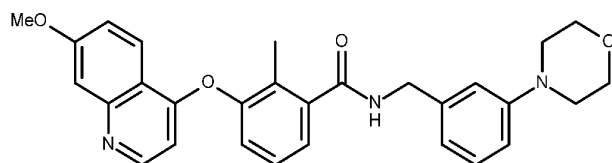
【0318】

以下の化合物181は、方法Qを示す例である:

【0319】

3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-N-[(3-モルホリノフェニル)メチル]ベンズアミド(181)の調製:

【化87】



【0320】

化合物181を、一般方法Qに従って、化合物43 (0.10 mmol) およびモルホリン (1.00 mmol) から69%の収率 (33 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.95 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.14 Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.31 Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 5H), 7.26 (t, J=7.85 Hz, 1H), 6.98 (bs, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.37 (d, J=5.28 Hz, 1H), 4.48 (d, J=6.08 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.80-3.78 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 484.35 (MH⁺).

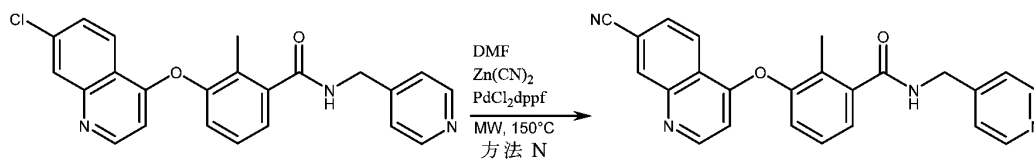
【0321】

実施例14: 7-シアノキノリン類似体182の調製手順

【0322】

以下の手順は、類似体182の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。

【化88】



【0323】

3-[(7-シアノ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(182)の調製:

10

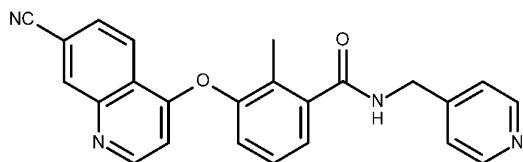
20

30

40

50

【化 89】



【0324】

化合物 182 を、実施例 12 に記載の一般方法 N に従って、化合物 108 (0.18 mol) から 66% の収率 (46 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.07 (t, J = 6.11 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.17 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.12 Hz, 1H), 8.57 (bs, 1H), 8.55–8.53 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 1.58 及び 8.56 Hz, 1H), 7.49–7.34 (m, 5H), 6.61 (d, J = 5.26 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.88 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 395.40 (MH⁺).

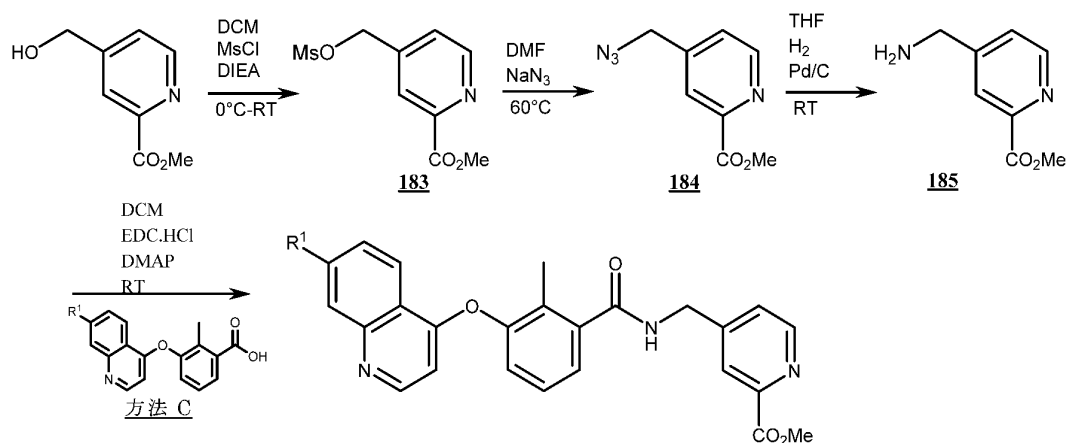
【0325】

実施例 15: 類似体 186 の調製手順

【0326】

以下の手順は、類似体 186 の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。

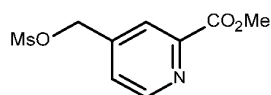
【化 90】



【0327】

エチル 4-(メチルスルホニルオキシメチル)ピリジン-2-カルボキシレート (183) の調製:

【化 91】



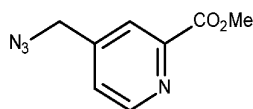
【0328】

メチル 4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-カルボキシレート (2.99 mmol) の DCM (15 mL) 中攪拌溶液に、窒素下で 0°C において、DIEA (8.97 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (3.58 mmol) を滴下した。反応混合物を室温に置き、45 分間攪拌した。次いで、混合物を DCM で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、予想化合物 183 を得て、これを精製せずに使用した。

【0329】

メチル 4-(アジドメチル)ピリジン-2-カルボキシレート (184) の調製:

【化 9 2】



【0330】

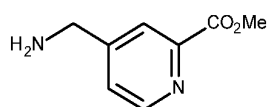
中間体 183 (2.99 mmol) の DMF (9 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (3.59 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 3 時間攪拌し、次いで、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~5%) によって精製して、予想化合物 184 を 87% の収率で黄褐色の油として得た。MS (ESI, EI⁺): m/z = 193.20 (MH⁺) .

10

【0331】

メチル 4-(アミノメチル)ピリジン-2-カルボキシレート (185) の調製:

【化 9 3】



20

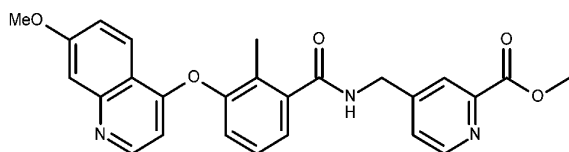
【0332】

中間体 184 (2.60 mmol) の THF (15 mL) 中溶液に、窒素化で 10% Pd/C (100 mg) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間水素化した。粗生成物をセライトパッドで濾過し、THF で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、予想中間体 185 を定量的収率で黄色の油として得た。MS (ESI, EI⁺): m/z = 167.25 (MH⁺) .

【0333】

メチル 4-[[(3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルベンゾイル]アミノ]メチル]ピリジン-2-カルボキシレート (186) の調製:

【化 9 4】



30

【0334】

化合物 186 を、一般方法 C に従って、中間体 2f (1.61 mmol) およびアミン 185 (1.78 mmol) から 82% の収率 (604 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.14 (t, J = 6.05 Hz, 1H), 8.69–8.60 (m, 2H), 8.27 (d, J = 9.35 Hz, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.62–7.60 (m, 1H), 7.47–7.31 (m, 5H), 6.31 (d, J = 5.34 Hz, 1H), 4.59–4.57 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 458.25 (MH⁺) .

40

【0335】

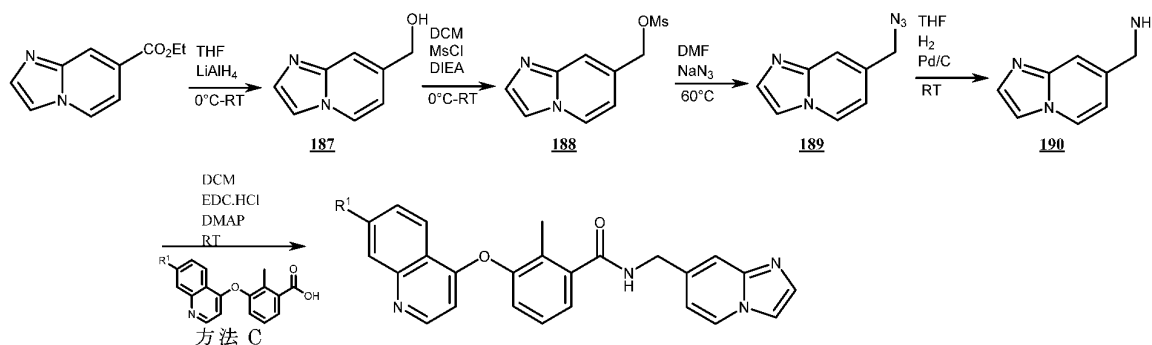
実施例 16: 類似体 191 の調製手順

【0336】

以下の手順は、類似体 191 の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。

50

【化 9 5】

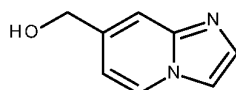


10

【0 3 3 7】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルメタノール (187) の調製：

【化 9 6】



【0 3 3 8】

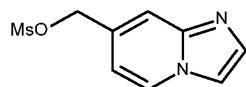
エチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-カルボキシレート (2.00 mmol) の THF (20 mL) 中攪拌溶液に、窒素下で 0°C において、水素化リチウムアルミニウム (THF 中 1 M、3 mL) を滴加した。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。次いで、反応物を 0°C に冷却し、水酸化ナトリウム水溶液 (3%) で反応停止させ、10 分間攪拌した。得られた混合物をセライトパッドで濾過し、酢酸エチルで洗浄して、減圧下で濃縮した。粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~20%) によって精製して、予想化合物 187 を 68% の収率で白色粉末として得た。MS (ESI, EI⁺): m/z = 149.25 (MH⁺)。

20

【0 3 3 9】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルメチルメタンスルホネート (188) の調製：

【化 9 7】



30

【0 3 4 0】

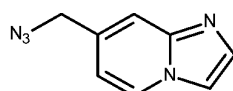
中間体 187 (1.36 mmol) の DCM (8 mL) 中攪拌溶液に、窒素下で 0°C において、DIEA (4.08 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (1.63 mmol) を滴下した。反応混合物を室温に置き、1 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮し、予想化合物 188 を得て、これを精製せずに使用した。

40

【0 3 4 1】

7-(アジドメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (189) の調製：

【化 9 8】



【0 3 4 2】

中間体 188 (1.36 mmol) の DMF (4 mL) 中溶液に、アジ化ナトリウム (1.63 mmol) を添加した。反応混合物を 60°C で一晩攪拌し、次いで、EtOAc

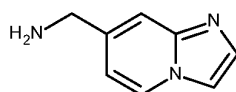
50

で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH : 0~5%) によって精製して、予想化合物 189 を 42% の収率で褐色の油として得た。MS (ESI, EI⁺) : $m/z = 174.25$ (MH⁺) .

【0343】

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルメタンアミン (190) の調製:

【化99】



10

【0344】

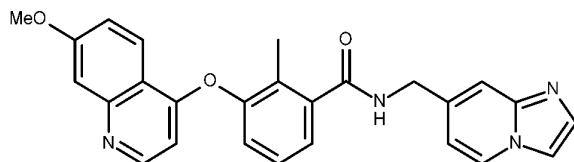
中間体 189 (0.58 mmol) の酢酸エチル (6 mL) 中溶液に、窒素化で 10% Pd/C (30 mg) を添加した。反応混合物を室温で 48 時間水素化した。粗生成物をセライトパッドで濾過し、THF で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、予想中間体 190 を 87% の収率で黄色の油として得た。MS (ESI, EI⁺) : $m/z = 148.25$ (MH⁺) .

【0345】

N-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-7-イルメチル)-3-[(7-メトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-メチルベンズアミド (191) の調製:

20

【化100】



【0346】

化合物 191 を、一般方法 C に従って、中間体 2f (1.61 mmol) およびアミン 190 (1.78 mmol) から 52% の収率 (23 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.23 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 7.90 (bs, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 1.49 及び 6.81 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.06 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.99 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺) : $m/z = 439.30$ (MH⁺) .

30

【0347】

実施例 17 : 2-アミドピリジンおよび 4-アミドアリールキノリン類似体 195~204 の調製手順

40

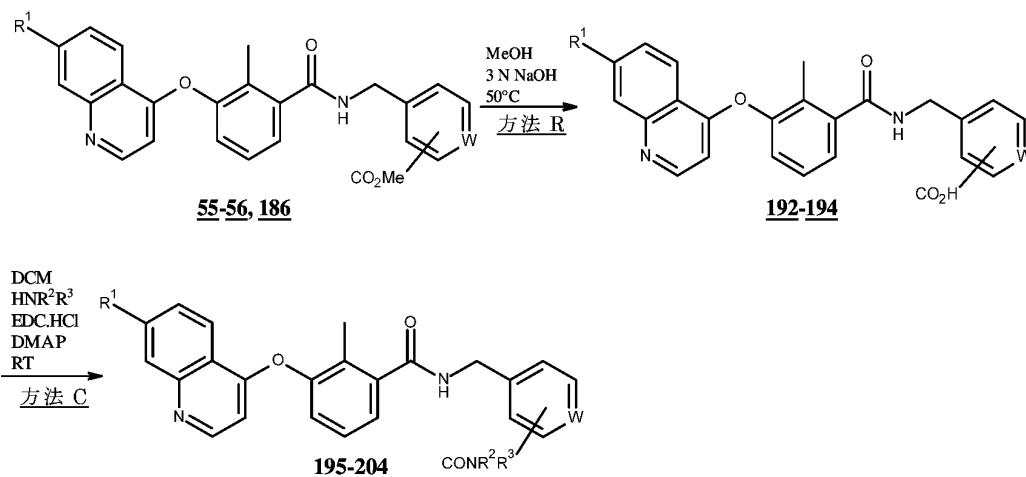
【0348】

以下の手順は、2-アミドピリジンおよび 4-アミドアリールキノリン類似体 195~204 の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。合成は、適切なメチルエステル類似体の鹼化から開始する (方法 R、化合物 192~194)。アミドピリジンまたはアリール誘導体 195~204 の調製を、実施例 1 に記載の一般方法 C に従ったペプチドカップリング反応により達成した。最終化合物の構造の例は、下記の表 1 に見出すことができる。

【0349】

50

【化 101】



10

【0350】

以下の化合物 195 は、これらの手順を示す例である。

【0351】

方法 R：適切なエステル化合物（1 当量）のメタノール（5 mL / mmol）中溶液に、水酸化ナトリウム（2 N、5 mL / mmol）を添加した。反応混合物を、50°C で 6 時間攪拌および加熱した。MeOH を減圧下で除去した。次いで、混合物を HCl 1 N 水溶液によって pH 2 ~ 3 に酸性化し、濃縮した。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（H₂O / MeOH : 0 ~ 100 %）によって精製して、予想化合物を得た。

20

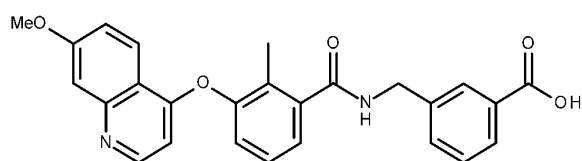
【0352】

以下の化合物 192 は、方法 R を示す例である：

【0353】

3-[[[3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]メチル]安息香酸(192)の調製：

【化 102】



30

【0354】

化合物 192 を、一般方法 R に従って、化合物 55（0.10 mmol）から 64 % の収率（28 mg）で白色粉末として合成した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）：9.04（t, J = 6.53 Hz, 1H），8.61（d, J = 5.12 Hz, 1H），8.27（d, J = 9.21 Hz, 1H），7.96（bs, 1H），7.85-7.82（m, 1H），7.61-7.58（m, 1H），7.50-7.30（m, 6H），6.31（d, J = 5.29 Hz, 1H），4.52（d, J = 6.12 Hz, 2H），3.95（s, 3H），2.14（s, 3H）；MS（ESI, EI⁺）：m/z = 443.25（MH⁺）。

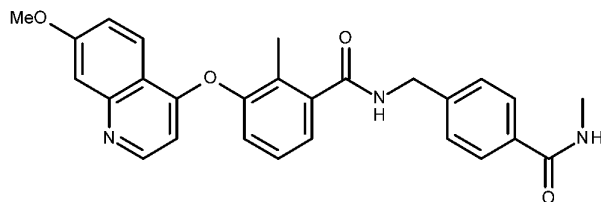
40

【0355】

3-[(7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-N-[[4-(メチルカルバモイル)フェニル]メチル]ベンズアミド(195)の調製：

50

【化 103】



【0356】

化合物 195 を、一般方法 C に従って、化合物 193 (0.10 mmol) およびメチルアミン (THF 中 2 M, 0.11 mmol) から 44% の収率 (20 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.00 (t, J = 6.52 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 8.41–8.38 (m, 1H), 8.26 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.45–7.38 (m, 5H), 7.33–7.30 (m, 2H), 6.31 (d, J = 5.22 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.02 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.78 (d, J = 4.58 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H); MS (ESI, E⁺): m/z = 456.40 (MH⁺).

【0357】

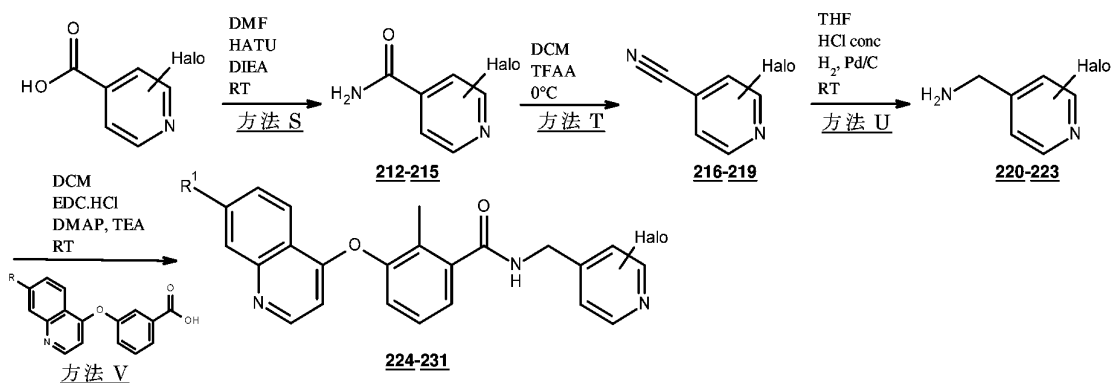
実施例 18: 多置換ハロ-4-ピリジンキノリン類似体 224~231 の調製手順

【0358】

以下の手順は、多置換ハロ-4-ピリジンキノリン類似体 224~231 の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。合成は、置換ハロピリジン-4-カルボン酸の対応するカルボキサミド誘導体への変換 (方法 S) から開始する。得られた置換ハロピリジン-4-カルボキサミド類似体を無水トリフルオロ酢酸の存在下で脱水して、ニトリル化合物を得た (方法 T)。還元水素化により、対応する置換ハロ-4-ピリジルメタンアミンを得た (方法 U)。キノリン誘導体との最終的なペプチドカップリング反応 (方法 V) を達成した。最終化合物の構造の例は、表 1 に見出すことができる。

【0359】

【化 104】



【0360】

方法 S: 適切なピリジン-4-カルボン酸化合物 (1 当量) の DMF (1.5 mL / mmol) 中溶液に、窒素雰囲気下で、ジイソプロピルエチルアミン (3 当量)、HATU (1.3 当量) および塩化アンモニウム (1.3 当量) を添加した。反応混合物を、室温で 2 時間攪拌した。DMF を減圧下で除去し、粗生成物を Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン / EtOAc: 0~100%) によって精製して、予想化合物を得た。

【0361】

以下の化合物 214 は、方法 S を示す例である:

10

20

30

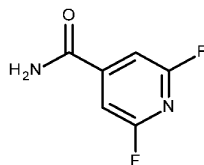
40

50

【0362】

2, 6-ジフルオロピリジン-4-カルボキサミド (214) の調製:

【化105】



【0363】

中間体 214 を、一般方法 S に従って、2, 6-ジフルオロピリジン-4-カルボン酸 (1.61 mmol) および塩化アンモニウム (2.09 mmol) から定量的収率 (274 mg) で黄色固体として合成した。MS (ESI, EI⁺): m/z = 159.25 (MH⁺)。

【0364】

以下の表は、方法 S により調製された中間体 212 ~ 215 を示す:

【数5】

中間体	構造	合成手順
化合物 212		方法 S
化合物 213		方法 S
化合物 214		方法 S
化合物 215		方法 S

【0365】

方法 T: 適切なピリジン-4-カルボン酸化合物 (1 当量) の DCM (5 mL / mmol) 中溶液に、0 °C において窒素雰囲気下で、ジイソプロピルエチルアミン (3 当量) および TFAA (2 当量) を添加した。反応混合物を 0 °C で完了まで (30 分 ~ 2 時間) 攪拌し、次いで、DCM で希釈し、ブラインで洗浄した。得られた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、慎重に濃縮して (浴温度 = 30 °C、最終圧力 = 550 mbar)、ニトリル化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。

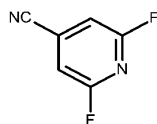
【0366】

以下の化合物 218 は、方法 T を示す例である:

【0367】

2, 6-ジフルオロピリジン-4-カルボニトリル (218) の調製:

【化 1 0 6】



【 0 3 6 8】

化合物 2 1 8 を、一般方法 T に従って、中間体 2 1 4 (1 . 7 3 m m o l) および T F A A (3 . 4 6 m m o l) から定量的収率 (2 4 3 m g 、粗生成物) で黄色の油として合成した。

【 0 3 6 9】

以下の表は、方法 T により調製された中間体 2 1 6 ~ 2 1 9 を示す：

【数 6】

中間体	構造	合成手順
化合物 216		方法 T
化合物 217		方法 T
化合物 218		方法 T
化合物 219		方法 T

【 0 3 7 0】

方法 U：適切なピリジン-4-カルボニトリル化合物 (1 当量) の T H F (5 m L / m m o l) 中溶液に、窒素雰囲気下で、濃塩酸 (3 7 % 、 0 . 5 m L / m m o l) 、次いで 1 0 % P d / C (1 0 0 % 質量) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間 ~ 6 時間 3 0 分水素化した。粗生成物をセライトパッドで濾過し、T H F で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、予想中間体を塩酸塩として得た。

【 0 3 7 1】

以下の化合物 2 2 2 は、方法 U を示す例である：

【 0 3 7 2】

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) メタンアミン (2 2 2) の調製：

10

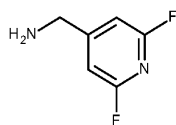
20

30

40

50

【化 1 0 7】



【0 3 7 3】

化合物 2 2 2 を、一般方法 U に従って、中間体 2 1 8 (1.73 mmol) および 10 % Pd / C (243 mg) から黄色ゴム (493 mg、粗生成物) として合成した。MS (ESI, EI⁺) : m/z = 145.30 (MH⁺)。

【0 3 7 4】

以下の表は、方法 U により調製された中間体 2 1 6 ~ 2 1 9 を示す：

【数 7】

中間体	構造	合成手順
化合物 220		方法 U
化合物 221		方法 U
化合物 222		方法 U
化合物 223		方法 U

【0 3 7 5】

方法 V : 適切な中間体 2 (1 当量) の DCM (10 mL / mmol) 中懸濁液に、窒素下で DMAP (2.2 当量)、EDC・HCl (2 当量)、トリエタノールアミン (5 当量) および適切なアミン (過剰量) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、NH₄Cl の飽和溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC-MS (カラム : Shim-pack GIS C18、5 μm、100 × 30 mm) で H₂O + 0.1 % HCOOH 中 30 % ~ 100 % の CH₃CN + 0.1 % HCOOH の直線勾配を使用することによって精製し、予想化合物を得た。

【0 3 7 6】

以下の化合物 2 2 8 は、方法 V を示す例である：

【0 3 7 7】

N - [(2, 6 - ジフルオロ - 4 - ピリジル) メチル] - 3 - [(7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - メチル - ベンズアミド (2 2 8) の調製：

10

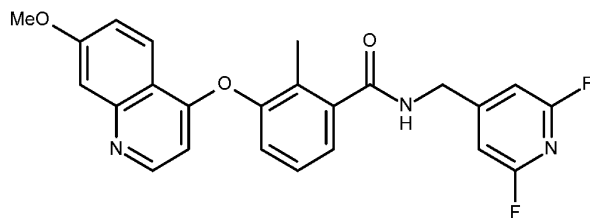
20

30

40

50

【化 1 0 8】



【 0 3 7 8】

化合物 2 2 8 を、一般方法 V に従って、中間体 2 f (0 . 1 5 m m o l) および粗中間体 2 2 2 (2 1 8 m m o l) から 5 6 % の収率 (3 6 m g) で灰色の粉末として合成した。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ (p p m) : 9 . 1 2 (t , J = 5 . 8 8 H z , 1 H) , 8 . 6 4 (d , J = 5 . 3 3 H z , 1 H) , 8 . 2 9 (d , J = 9 . 0 9 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 4 4 (m , 3 H) , 7 . 3 7 - 7 . 3 3 (m , 2 H) , 7 . 1 4 (b s , 2 H) , 6 . 3 4 (d , J = 5 . 3 2 H z , 1 H) , 4 . 5 9 (d , J = 6 . 0 1 H z , 2 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) ; ¹⁹F NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ (p p m) : - 7 1 . 2 2 ; MS (ESI , EI⁺) : m / z = 4 3 6 . 2 5 (MH⁺) .

【 0 3 7 9】

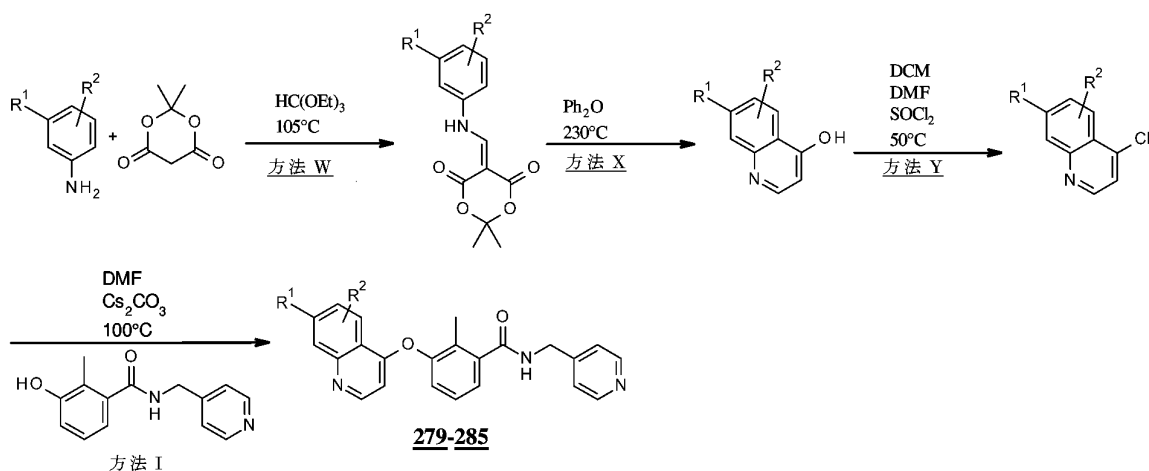
実施例 1 9 : 多置換キノリン類似体 2 7 9 ~ 2 8 5 の調製手順

【 0 3 8 0】

以下の手順は、類似体 2 7 9 ~ 2 8 5 の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。合成は、メルドラム酸、オルトギ酸トリエチルおよび置換アニリンの縮合 (方法 W) 、次に続く D o w t h e r m で の 熱 分 解 (方法 X) から開始する。塩化チオニルおよび触媒量の DMF の存在下での塩素化により、4-クロロキノリン類似体を得た (方法 Y) 。最後に、3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド誘導体 2 7 9 ~ 2 8 5 の調製は、実施例 2 に記載の一般的方法 I に従って達成される。最終化合物の例は、表 1 に見出すことができる。

【 0 3 8 1】

【化 1 0 9】



【 0 3 8 2】

方法 W : メルドラム酸 (1 当量) のオルトギ酸トリエチル (1 0 当量) 中溶液を、窒素かで 1 0 5 ° C に 1 時間加熱した。次いで、適切な置換アニリン (1 当量) を添加し、反応混合物を 1 0 5 ° C でさらに 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、固体が現れ、ペンタンを添加した。固体を濾過し、ペンタンで洗浄し、真空中で乾燥させて予想中間体を得、これをさらに精製することなく使用した。

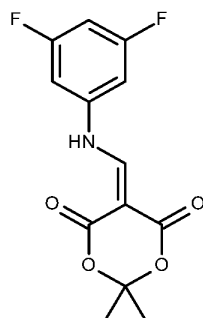
【0383】

以下の化合物276は、方法Wを示す例である：

【0384】

5-[(3,5-ジフルオロアニリノ)メチレン]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(276)の調製：

【化110】



10

【0385】

化合物276を、一般方法Wに従って、3,5-ジフルオロアニリノ(7.74 mmol)から96%の収率で白色固体として合成した。MS(ESI, EI+) : m/z = 284.3 (MH+)。

20

【0386】

方法X：適切な中間体(1当量)のジフェニルエーテル(2.5 mL / mmol)中溶液を、230℃で1時間加熱した。室温に冷却した後、固体が現れ、ペントンを添加した。固体を濾過し、ペントンで洗浄し、真空下で乾燥させて予想中間体を得、これをさらに精製することなく使用した。

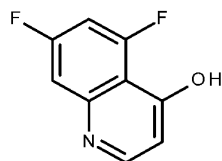
【0387】

以下の化合物277は、方法Xを示す例である：

【0388】

5,7-ジフルオロキノリン-4-オール(277)の調製：

【化111】



30

【0389】

中間体277を、一般方法Xに従って、化合物276(7.45 mmol)から65%の収率でベージュの粉末として合成した。MS(ESI, EI+) : m/z = 182.2 (MH+)。

40

【0390】

方法Y：適切な中間体(1当量)のジクロロメタン中攪拌溶液に、窒素下で塩化チオニル(10当量)および2滴のDMFを添加した。反応混合物を、80℃で1時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで、メタノール中7Nのアンモニア溶液でpH=10になるまでゆっくり反応停止させた。混合物を濃縮し、トルエンと2回共蒸発させた。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM / MeOH : 0~5%)によって精製して、予想中間体を得た。

【0391】

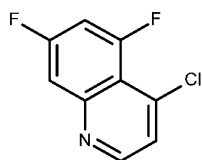
以下の化合物278は、方法Yを示す例である：

【0392】

50

4-クロロ-5,7-ジフルオロキノリン(278)の調製:

【化112】



【0393】

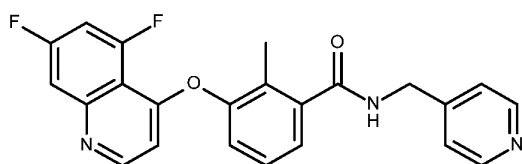
中間体278を、一般方法Yに従って、化合物277(1.10mmol)から67%の収率で白色粉末として合成した。MS(ESI, EI+): $m/z = 280.3$ (MH+).

10

【0394】

3-[(5,7-ジフルオロ-4-キノリル)オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(279)の調製:

【化113】



20

【0395】

化合物279を、一般方法Iに従って、中間体278(0.15mmol)および中間体81e(0.15mmol)から20%の収率(12mg)で白色粉末として合成した。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.05 (t, $J = 5.80\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J = 5.33\text{ Hz}$, 1H), 8.54–8.53 (m, 2H), 7.70–7.67 (m, 1H), 7.64–7.58 (m, 1H), 7.46–7.44 (m, 2H), 7.36–7.34 (m, 3H), 6.51 (d, $J = 5.30\text{ Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 6.02\text{ Hz}$, 2H), 2.16 (s, 3H); MS(ESI, EI+): $m/z = 406.20$ (MH+).

30

【0396】

実施例20: 7-置換キノリン類似体288~291の調製手順

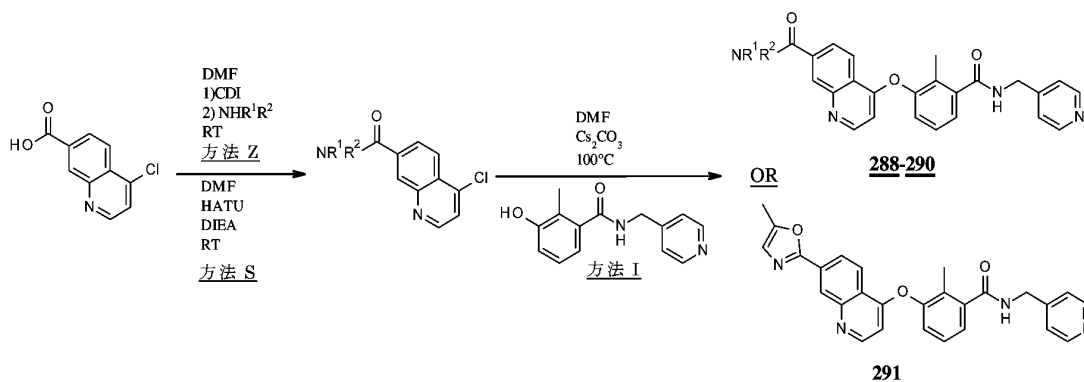
【0397】

以下の手順は、類似体288~291の調製を例示する。合成スキームを下記に概説する。合成は、4-クロロキノリン-7-カルボン酸と適切なアミンとの間のペプチドカップリング反応から開始する(方法Z)。4-クロロキノリン-7-カルボキサミドの合成には、実施例18に記載の方法Sを使用した。7-置換3-(4-キノリルオキシ)ベンズアミド誘導体288~291の調製は、実施例2に記載の一般方法Iに従って達成される。最終化合物の例は、表1に見出すことができる。

【0398】

40

【化 1 1 4】



10

【0 3 9 9】

方法 Z：4-クロロキノリン-7-カルボン酸（1 当量）の DMF（10 mL/mm o l）中攪拌溶液に、窒素下でカルボニルジイミダゾール（1.2 当量）を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、適切なアミン（1.2 当量）を添加し、一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、減圧下でトルエンと 2 回共蒸発させて、予想中間体を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0 4 0 0】

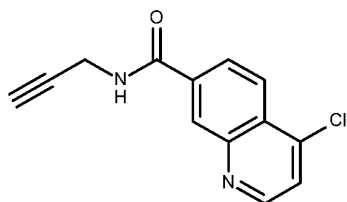
20

以下の化合物 286～287 は、方法 Z を示す例である。

【0 4 0 1】

4-クロロ-N-プロパ-2-イニル-キノリン-7-カルボキサミド（286）の調製

【化 1 1 5】



30

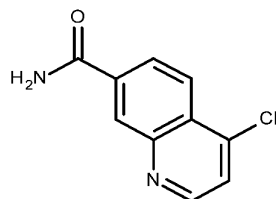
【0 4 0 2】

中間体 286 を、一般方法 Z に従って、4-クロロキノリン-7-カルボン酸（0.15 mm o l）およびプロパルギルアミン（0.17 mm o l）から無色ゴムとして定量的収率で合成した。

【0 4 0 3】

4-クロロキノリン-7-カルボキサミド（287）の調製

【化 1 1 6】



40

【0 4 0 4】

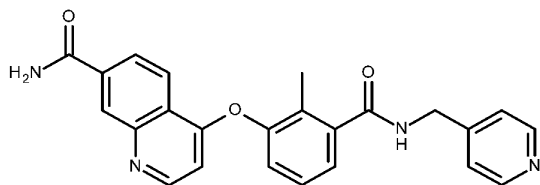
中間体 287 を、一般方法 S に従って、4-クロロキノリン-7-カルボン酸（0.50 mm o l）および塩化アンモニウム（0.65 mm o l）から定量的収率でベージュの固体として合成した。

【0 4 0 5】

50

4-〔2-メチル-3-(4-ピリジルメチルカルバモイル)フェノキシ〕キノリン-7-カルボキサミド(288)の調製

【化117】



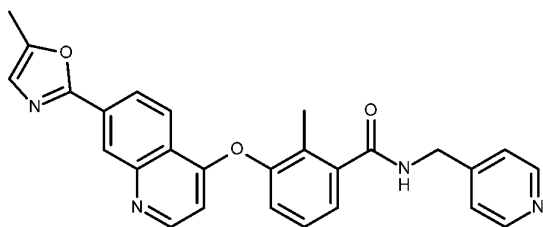
【0406】

化合物288を、一般方法Iに従って、中間体287(0.50mmol)および中間体81e(0.50mmol)から25%の収率(50mg)で白色粉末として合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.06(t, J=6.11Hz, 1H), 8.77(d, J=5.10Hz, 1H), 8.60-8.59(m, 1H), 8.55-8.53(m, 2H), 8.44(d, J=8.74Hz, 1H), 8.33(bs, 1H), 8.13(dd, J=8.74及び1.64Hz, 1H), 7.63(bs, 1H), 7.47-7.46(m, 2H), 7.40-7.36(m, 3H), 6.52(d, J=5.22Hz, 1H), 4.50(d, J=6.10Hz, 2H), 2.16(s, 3H); MS(ESI, EI+): m/z=413.15(MH+).

【0407】

2-メチル-3-〔〔7-(5-メチルオキサゾール-2-イル)-4-キノリル〕オキシ〕-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(291)の調製

【化118】



【0408】

化合物291を、一般方法Iに従って、中間体286(0.15mmol)および中間体81e(0.15mmol)から14%の収率(9mg)で白色粉末として合成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.07(t, J=6.05Hz, 1H), 8.77(d, J=5.15Hz, 1H), 8.55-8.51(m, 4H), 8.23(dd, J=8.75及び1.44Hz, 1H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.41-7.36(m, 3H), 7.14(d, J=1.25Hz, 1H), 6.50(d, J=5.17Hz, 1H), 4.50(d, J=5.96Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.18(s, 3H); MS(ESI, EI+): m/z=451.15(MH+).

【0409】

実施例21: 7-ヘテロアリアルキノリン類似体293~294の調製手順

【0410】

以下の手順は、類似体293~294の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。

10

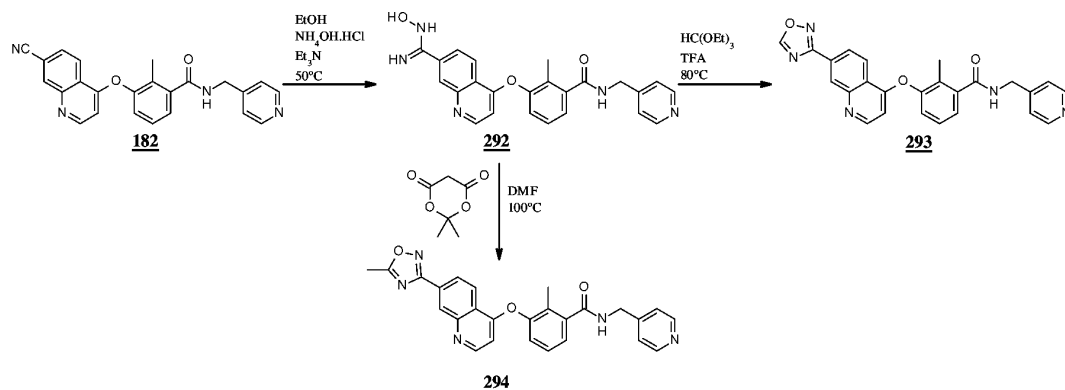
20

30

40

50

【化 1 1 9】

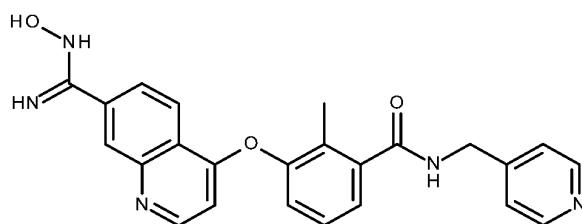


10

【 0 4 1 1】

3-[[7-(N-ヒドロキシカルバムイミドイル)-4-キノリル]オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(292)の調製

【化 1 2 0】



20

【 0 4 1 2】

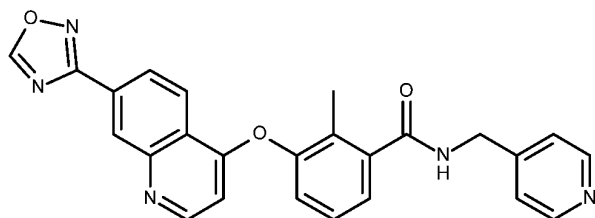
化合物182(0.38mmol)のエタノール(4mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でヒドロキシルアミン塩酸塩(1.14mmol)およびトリエチルアミン(1.14mmol)を添加した。反応混合物を50℃で1時間30分加熱し、次いで、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥させて、予想中間体292を定量的収率で白色粉末として得て、さらに精製することなく使用した。MS(ESI, EI+):m/z=428.15(MH+).

30

【 0 4 1 3】

2-メチル-3-[[7-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-キノリル]オキシ]-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(293)の調製

【化 1 2 1】



40

【 0 4 1 4】

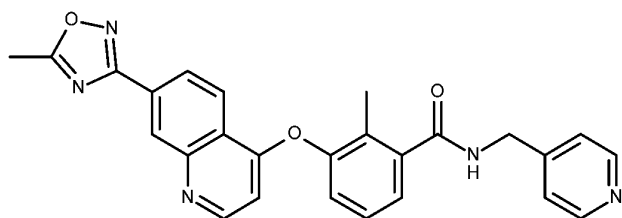
化合物292(0.12mmol)のオルトギ酸トリエチル(1mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でトリフルオロ酢酸(2滴)を添加した。反応混合物を、60℃で2時間、および80℃で2時間加熱した。次いで、反応混合物をDCMで希釈し、有機層を塩化アンモニウムの飽和溶液で洗浄した。水層をDCMで1回抽出した。併せた有機層をNa2SO4で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH:0~10%)および逆相クロマトグラフィー(H2O/MeOH:0~100%)によって精製して、予想化合物293を18%

50

の収率（9 mg）で白色粉末として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ （ppm）：9.85（bs, 1H）, 9.08（t, $J=6.02$ Hz, 1H）, 8.81（d, $J=5.15$ Hz, 1H）, 8.69（bs, 1H）, 8.59（d, $J=8.83$ Hz, 1H）, 8.54（d, $J=4.34$ Hz, 2H）, 8.30（d, $J=8.56$ Hz, 1H）, 7.48–7.45（m, 2H）, 7.42–7.36（m, 3H）, 6.56（d, $J=5.08$ Hz, 1H）, 4.50（d, $J=5.59$ Hz, 2H）, 2.18（s, 3H）；MS（ESI, EI $^+$ ）： $m/z=438.05$ （MH $^+$ ）。

【0415】

2-メチル-3-[[7-(5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-キノリル]オキシ]-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(294)の調製
【化122】



【0416】

化合物292（0.16 mmol）のDMF（2 mL）中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でメルドラム酸（0.24 mmol）を添加した。反応混合物を、100℃で1時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をBiotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH：0～10%）、および分取HPLC-MS（カラム：Shim-pack GIS C18、5 μ m、100×30 mm）でH₂O+0.1% HCOOH中5%～60%のCH₃CN+0.1% HCOOHの直線勾配を使用することによって精製し、予想化合物294を18%の収率（13 mg）で白色粉末として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ （ppm）：9.07（t, $J=5.96$ Hz, 1H）, 8.80（d, $J=5.18$ Hz, 1H）, 8.64（d, $J=1.28$ Hz, 1H）, 8.58–8.53（m, 3H）, 8.26（dd, $J=8.64$ 及び1.56 Hz, 1H）, 7.48–7.45（m, 2H）, 7.42–7.35（m, 3H）, 6.56（d, $J=5.15$ Hz, 1H）, 4.50（d, $J=6.00$ Hz, 2H）, 2.75（s, 3H）, 2.18（s, 3H）；MS（ESI, EI $^+$ ）： $m/z=452.10$ （MH $^+$ ）。

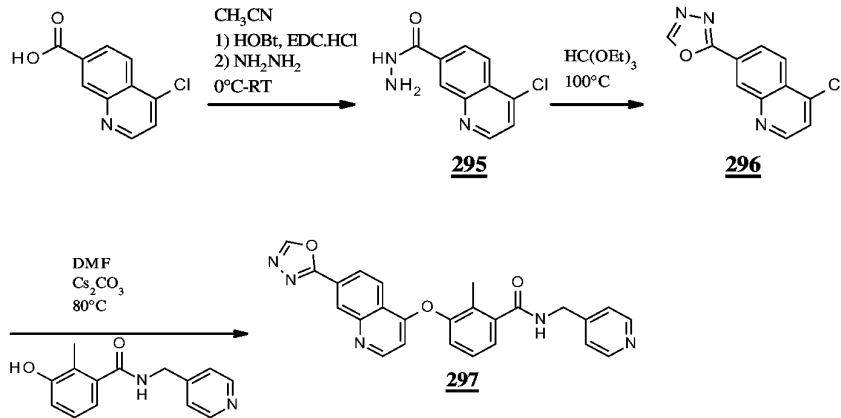
【0417】

実施例22：7-ヘテロアリアルキノリン類似体297の調製手順

【0418】

以下の手順は、類似体297の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。

【化 1 2 3】

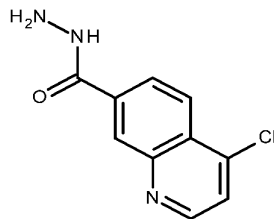


10

【0 4 1 9】

4-クロロキノリン-7-カルボヒドラジド (295) の調製

【化 1 2 4】



20

【0 4 2 0】

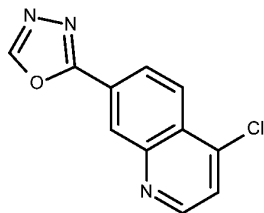
4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (0.19 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下で EDC.HCl (0.23 mmol) および HOBt (0.23 mmol) を添加した。反応混合物を、室温で1時間30分攪拌した。0°Cに冷却した後、ヒドラジン (THF中1 M、0.39 mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。アセトニトリルを減圧下で除去し、粗生成物を水に溶解して固体を得て、これを濾過し、水で洗浄し、真空デシケータ内で P_2O_5 で脱水し、予想中間体 **295** を86%の収率で白色粉末として得て、さらに精製することなく使用した。

30

【0 4 2 1】

2-(4-クロロ-7-キノリル)-1,3,4-オキサジアゾール (296) の調製

【化 1 2 5】



40

【0 4 2 2】

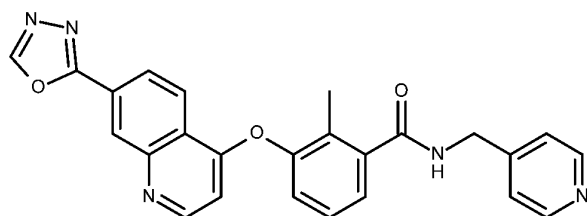
中間体 **295** (0.16 mmol) のオルトギ酸トリエチル (1.5 mL) 中攪拌溶液を 100°C で1時間30分加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、予想中間体 **296** を定量的収率で白色粉末として得て、さらに精製することなく使用した。MS (ESI, EI+): $m/z = 232.05$ (MH+).

【0 4 2 3】

2-メチル-3-[7-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-キノリル]オキシ-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド (297) の調製

50

【化 1 2 6】



【0 4 2 4】

化合物 296 (0.09 mmol) の DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下で中間体 81e (0.09 mmol) および炭酸セシウム (0.13 mmol) を添加した。反応混合物を、80℃で1時間30分加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、Biotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~10%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH: 0~100%) によって精製して、予想化合物 297 を 8% の収率 (3 mg) で白色粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.48 (s, 1H), 9.08 (t, J = 5.83 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 8.64–8.61 (m, 2H), 8.54–8.53 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 8.78 及び 1.63 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.43–7.36 (m, 3H), 6.58 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.02 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI, EI+): m/z = 438.10 (MH+).

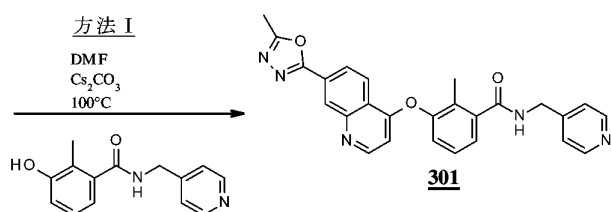
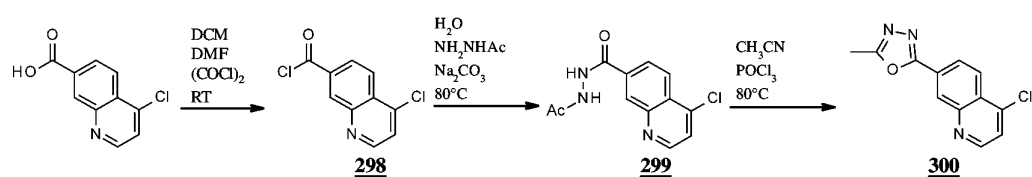
【0 4 2 5】

実施例 23: 7-ヘテロアリールキノリン類似体 301 の調製手順

【0 4 2 6】

以下の手順は、類似体 301 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。

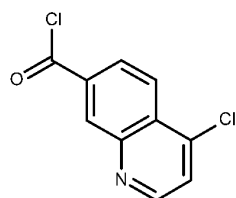
【化 1 2 7】



【0 4 2 7】

4-クロロキノリン-7-カルボニルクロリド (298) の調製

【化 1 2 8】



10

20

30

40

50

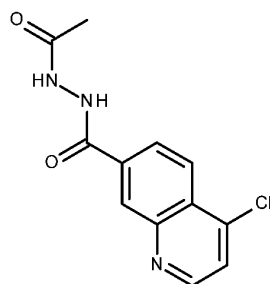
【0428】

4-クロロキノリン-7-カルボン酸 (0.24 mmol) の DCM (2.5 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下で塩化オキサリル (0.48 mmol) および DMF (2 滴) を添加した。反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、予想中間体 298 を定量的収率で白色粉末として得て、さらに精製することなく使用した。

【0429】

N'-アセチル-4-クロロキノリン-7-カルボヒドラジド (299) の調製

【化129】



10

【0430】

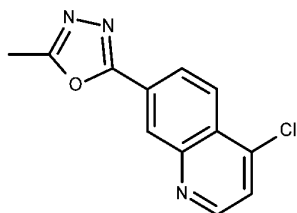
アセチルヒドラジン (0.24 mmol) および炭酸ナトリウム (0.24) の水 (2 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下で中間体 298 (0.24 mmol) を 0 °C において添加した。次いで、反応混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~15%) によって精製して、予想中間体 299 を 89% の収率で白色粉末として得た。MS (ESI, EI+): m/z = 264.05 (MH+).

20

【0431】

2-(4-クロロ-7-キノリル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール (300) の調製

【化130】



30

【0432】

中間体 299 (0.15 mmol) のアセトニトリル (4 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下で POCl₃ (0.30 mmol) を添加した。反応混合物を、80 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~10%) によって精製して、予想中間体 300 を 60% の収率で白色粉末として得た。MS (ESI, EI+): m/z = 246.05 (MH+).

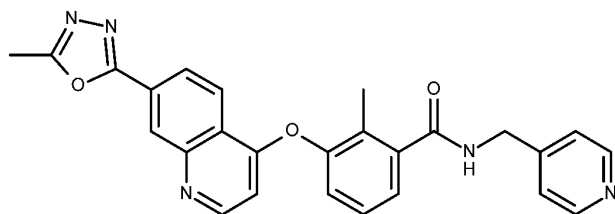
40

【0433】

2-メチル-3-[[7-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-キノリル]オキシ]-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド (301) の調製

50

【化 1 3 1】



【0 4 3 4】

化合物 3 0 1 を、一般方法 I に従って、中間体 3 0 0 (0.09 mmol) および中間体 8 1 e (0.09 mmol) から 33% の収率 (13 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.08 (t, J = 6.00 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.19 Hz, 1H), 8.61–8.53 (m, 4H), 8.26 (dd, J = 8.70 及び 1.69 Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 3H), 6.57 (d, J = 5.11 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6.05 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI, EI+): m/z = 452.15 (MH+).

【0 4 3 5】

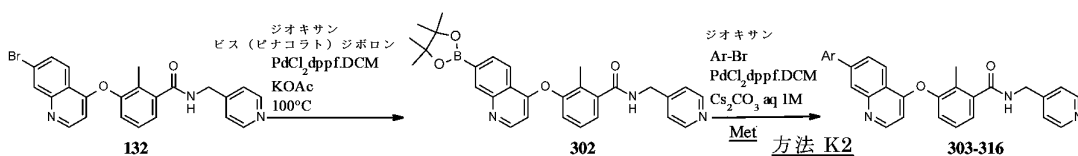
実施例 2 4: 7-ヘテロアリールキノリン類似体 3 0 3 ~ 3 1 6 の調製手順

【0 4 3 6】

以下の手順は、類似体 3 0 3 ~ 3 1 6 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。合成は、7-ボロン酸キノリンピナコールエステル誘導体 3 0 2 の調製から開始し、次いで、実施例 9 に記載の一般手順 K 2 に従って、鈴木-宮浦クロスカップリング反応により類似体 3 0 3 ~ 3 1 6 を得る。最終化合物の例は、表 1 に見出すことができる。

【0 4 3 7】

【化 1 3 2】



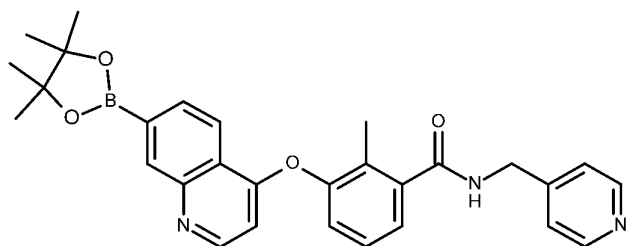
【0 4 3 8】

以下の化合物 3 0 3 は、これらの手順を示す例である。

【0 4 3 9】

2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)-3-[[7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4-キノリル]オキシ]ベンズアミド (3 0 2) の調製

【化 1 3 3】



【0 4 4 0】

中間体 1 3 2 (0.10 mmol) のジオキサン (1 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気

10

20

30

40

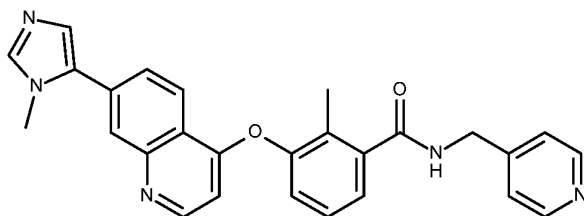
50

下でビス（ピナコラト）ジボロン（ 0.15 mmol ）、酢酸カリウム（ 0.30 mmol ）および1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）、DCM（ 0.10 当量）を添加した。反応混合物を、 100°C で1時間加熱した。次いで、反応混合物をDCMで希釈し、有機層をブラインで洗浄した。水層をDCMで3回抽出し、併せた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、予想中間体302を定量的収率で褐色ゴムとして得て、さらに精製することなく使用した。

【0441】

2-メチル-3-[[7-(3-メチルイミダゾール-4-イル)-4-キノリル]オキシ]-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(303)の調製

【化134】



【0442】

化合物303を、一般方法K2に従って、中間体302（ 0.10 mmol ）および5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール（ 0.10 mmol ）から42%の収率（ 19 mg ）で緑色粉末として合成した。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ （ppm）：9.07（t, $J=6.31\text{ Hz}$, 1H）, 8.73（d, $J=4.98\text{ Hz}$, 1H）, 8.54（d, $J=5.76\text{ Hz}$, 2H）, 8.43（d, $J=8.67\text{ Hz}$, 1H）, 8.15（bs, 1H）, 7.87–7.83（m, 2H）, 7.47–7.33（m, 6H）, 6.47（d, $J=5.20\text{ Hz}$, 1H）, 4.50（d, $J=6.02\text{ Hz}$, 2H）, 3.85（s, 3H）, 2.18（s, 3H）；MS（ESI, EI+）： $m/z=450.15$ （MH+）。

【0443】

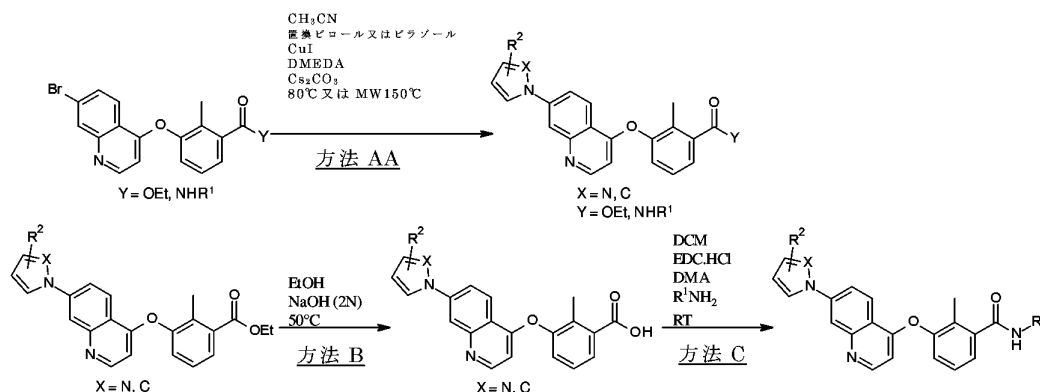
実施例25：7-ヘテロアリアルキノリン類似体318～334の調製手順

【0444】

以下の手順は、類似体318～334の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。適切な7-ブロモキノリン誘導体および（置換）ピロールまたはピラゾールとの銅クロスカップリング反応が達成され、予想される7-ピロールまたはピラゾール類似体を得られる。エステル誘導体を用いて反応を行う場合、実施例1に記載の一般方法Bに従った鹼化および一般方法Cに従ったペプチドカップリングが、最終化合物を得るために必要である。最終化合物の例は、表1に見出すことができる。

【0445】

【化135】



10

20

30

40

50

【0446】

方法AA：適切な7-ブロモキノリン誘導体（1当量）、ヨウ化銅（2.2当量）および炭酸セシウム（4当量）を、オーブンで乾燥させたスクリーキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした（このシーケンスを3回繰り返した）。アセトニトリル（10 mL / mmol）、DMEDA（3.5当量）および適切な（置換）ピロールまたはピラゾール（2.1当量）を添加した。反応混合物を、80℃において一晩加熱するか、またはマイクロ波照射下で150℃において1時間30分加熱した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、Biotageでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM / MeOH : 0 ~ 10%）およびアミド誘導体の場合逆相クロマトグラフィー（H₂O / MeOH : 0 ~ 100%）によって精製して、予想化合物を得た。

10

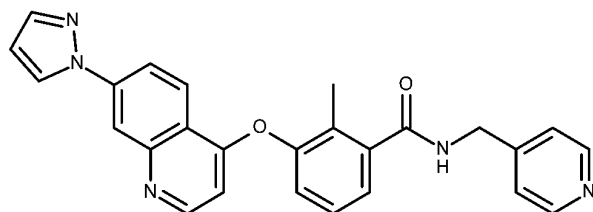
【0447】

以下の化合物318は、方法AAを示す例である：

【0448】

2-メチル-3-[(7-ピラゾール-1-イル-4-キノリル)オキシ]-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド(318)の調製

【化136】



20

【0449】

化合物318を、一般方法AAに従って、中間体132（0.22 mmol）および1H-ピラゾール（0.47 mmol）から47%の収率（45 mg）で白色粉末として合成した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）：9.07（t, J = 6.09 Hz, 1H）, 8.82（d, J = 2.57 Hz, 1H）, 8.73（d, J = 5.16 Hz, 1H）, 8.55–8.47（m, 4H）, 8.30（dd, J = 9.10及び2.29 Hz, 1H）, 7.88（d, J = 1.63 Hz, 1H）, 7.47–7.35（m, 5H）, 6.66–6.65（m, 1H）, 6.44（d, J = 5.15 Hz, 1H）, 4.50（d, J = 5.98 Hz, 2H）, 2.18（s, 3H）；MS（ESI, EI⁺）：m/z = 436.10（MH⁺）。

30

【0450】

実施例26：7-トリアゾールキノリン類似体336～338の調製手順

【0451】

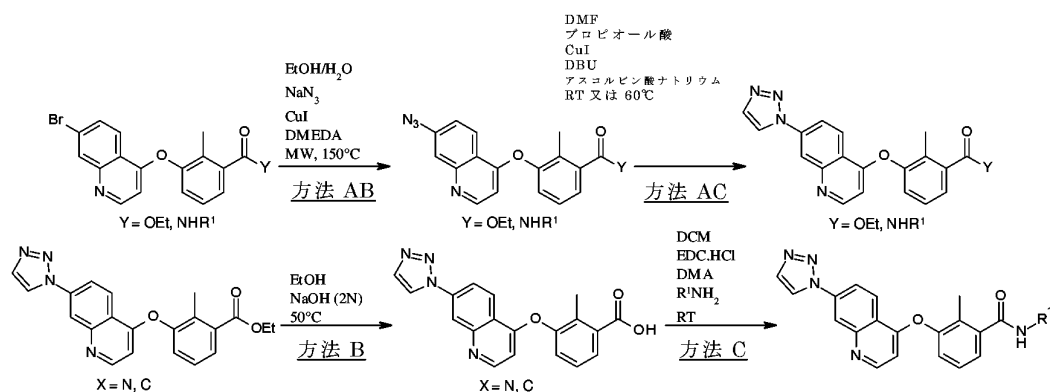
以下の手順は、類似体336～338の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。合成は、7-アジドキノリン誘導体の調製（方法AB）から開始する。銅触媒アジドアルキン環化付加は、予想トリアゾール誘導体をもたらす（方法AC）。エステル誘導体を用いて反応を行う場合、実施例1に記載の一般方法Bに従った鹼化および一般方法Cに従ったペプチドカップリングが、最終化合物を得るために必要である。最終化合物の例は、表1に見出すことができる。

40

【0452】

50

【化 1 3 7】



10

【0 4 5 3】

方法 A B：適切な 7-ブロモキノリン誘導体（1 当量）、アジ化ナトリウム（2.5 当量）およびヨウ化銅（0.3 当量）を、オーブンで乾燥させたスクリュウキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした（このシーケンスを 3 回繰り返した）。EtOH/H₂O（7/3、4 mL/mmole）および DMEDA（0.6 当量）を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下で 100°C において 15 分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH：0～10%）によって精製して、予想化合物を得た。

20

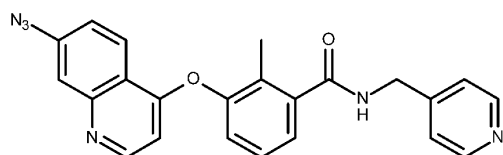
【0 4 5 4】

以下の化合物 335 は、方法 A B を示す例である：

【0 4 5 5】

3-[(7-アジド-4-キノリル)オキシ]-N-[(4-ピリジル)メチル]-2-メチルベンズアミド (335) の調製

【化 1 3 8】



30

【0 4 5 6】

化合物 335 を、一般方法 A B に従って、中間体 132（0.07 mmole）から 7% の収率で黄色の油として合成した。MS（ESI, EI⁺）：m/z = 447.15（MH⁺）。

【0 4 5 7】

方法 A C：適切な 7-アジドキノリン誘導体（1 当量）の DMF（10 mL/mmole）中攪拌溶液に、窒素雰囲気下でヨウ化銅（0.2 当量）、アスコルビン酸ナトリウム（0.4 当量）、プロピオール酸（2 当量）および DBU（0.5～1 当量）を添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌するか、または 60°C で 1 時間加熱した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエンと共に 2 回共蒸発させ、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH：0～10%）およびアミド誘導体の場合逆相クロマトグラフィー（H₂O/MeOH：0～100%）によって精製して、予想化合物を得た。

40

【0 4 5 8】

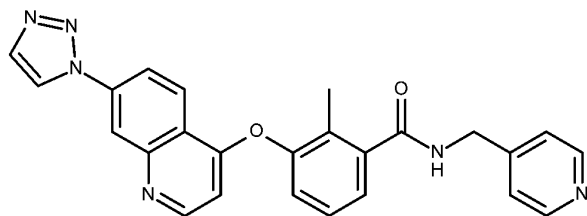
以下の化合物 336 は、方法 A C を示す例である：

【0 4 5 9】

2-メチル-N-[(4-ピリジル)メチル]-3-[[7-(トリアゾール-1-イル)-4-キノリル]オキシ]ベンズアミド (336) の調製

50

【化 1 3 9】



【0 4 6 0】

化合物 3 3 6 を、一般方法 A C に従って、中間体 3 3 5 (0.05 mmol) およびプロピオール酸 (0.10 mmol) から 63% の収率 (13 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.16 (d, J = 1.19 Hz, 1H), 9.07 (t, J = 5.89 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.61–8.60 (m, 1H), 8.54–8.53 (m, 2H), 8.35 (dd, J = 8.99 及び 2.26 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.15 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 5H), 6.52 (d, J = 5.30 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.94 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H); MS (ESI, EI+): m/z = 437.10 (MH+).

【0 4 6 1】

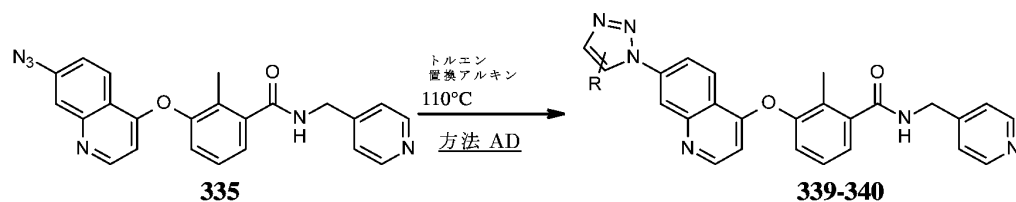
実施例 27: 7-トリアゾールキノリン類似体 3 3 9 ~ 3 4 0 の調製手順

【0 4 6 2】

以下の手順は、類似体 3 3 9 ~ 3 4 0 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。最終化合物の例は、表 1 に見出すことができる。

【0 4 6 3】

【化 1 4 0】



【0 4 6 4】

方法 A D: 7-アジドキノリン誘導体 (1 当量) のトルエン (20 mol/mol) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下で適切なアルキン (20 当量) を、オーブンで乾燥させたスクリーキャップ試験管中で添加した。反応混合物を 100°C で 24 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮し、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~10%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH: 0~100%) によって精製して、予想化合物を得た。化合物 3 4 0 の場合、トリメチルシリル保護アルキンを使用したので、THF 中の TBAF (1.1 当量) でトリメチルシリル基を脱保護するための追加の合成工程が必要であった。

【0 4 6 5】

以下の化合物 3 3 9 は、方法 A D を示す例である:

【0 4 6 6】

3-[[7-(4,5-ジメチル-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-キノリル]オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド (3 3 9) の調製

10

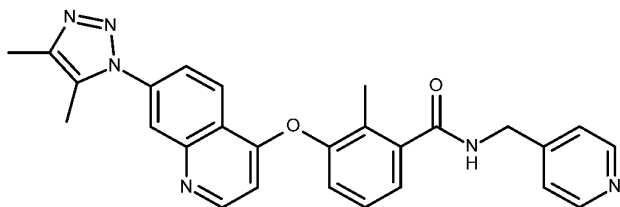
20

30

40

50

【化 1 4 1】



【0 4 6 7】

化合物 3 3 9 を、一般方法 A D に従って、中間体 3 3 5 (0.08 mmol) および 2-ブチン (1.66 mmol) から 18% の収率 (7 mg) で白色粉末として合成した。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.08 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=5.21$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=8.83$ Hz, 1H), 8.55–8.53 (m, 2H), 8.24 (d, $J=2.09$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=8.88$ 及び 2.03 Hz, 1H), 7.49–7.36 (m, 5H), 6.56 (d, $J=5.28$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J=5.95$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H);
 MS (ESI, EI+): $m/z = 465.15$ (MH+).

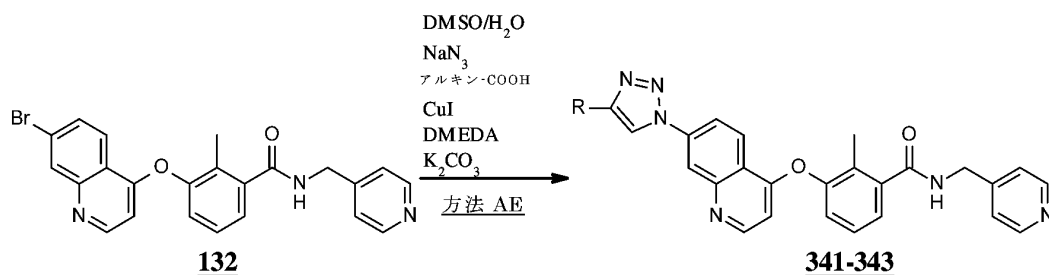
【0 4 6 8】

実施例 28: 7-トリアゾールキノリン類似体 3 4 1 ~ 3 4 3 の調製手順

【0 4 6 9】

以下の手順は、類似体 3 4 1 ~ 3 4 3 の調製を例示し、合成スキームを下記に概説する。最終化合物の例は、表 1 に見出すことができる。

【化 1 4 2】



【0 4 7 0】

方法 A E: 7-ブロモキノリン誘導体 (1 当量)、アジ化ナトリウム (2.5 当量)、適切なアルキンカルボン酸 (1.5 当量)、ヨウ化銅 (0.3 当量) および炭酸カリウム (1.5 当量) を、オーブンで乾燥させたスクリーキャップ試験管に入れた。次いで、管を減圧脱気し、窒素をバックフィルした (このシーケンスを 3 回繰り返した)。DMSO/H₂O (7/3, 4 mL/mmol) および DMEDA (0.6 当量) を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射下で 100°C において 45 分間加熱した。次いで、水を添加し、得られた沈殿物を濾過し、真空デシケータ内で P₂O₅ により脱水した。固体を、Biotage でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH: 0~10%) および逆相クロマトグラフィー (H₂O/MeOH: 0~100%) によって精製して、予想化合物を得た。

【0 4 7 1】

以下の化合物 3 4 1 は、方法 A E を示す例である：
 3-[[7-(4-エチルトリアゾール-1-イル)-4-キノリル]オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド (3 4 1) の調製

10

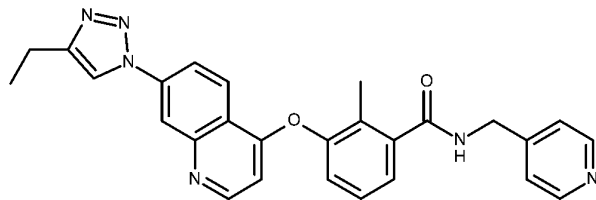
20

30

40

50

【化 1 4 3】



【0 4 7 2】

化合物 3 4 1 を、一般方法 A E に従って、中間体 1 3 2 (0.10 mmol) および 2-ペンチン酸 (0.15 mmol) から 61% の収率 (28 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.07 (t, J = 6.13 Hz, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.80 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 8.55–8.53 (m, 3H), 8.32 (dd, J = 9.08 及び 2.13 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 4.47 Hz, 2H), 7.41 (q, J = 4.90 Hz, 1H), 7.37–7.36 (m, 2H), 6.51 (d, J = 5.14 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 6.04 Hz, 2H), 2.80 (q, J = 7.66 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.70 Hz, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 465.15 (MH⁺).

【0 4 7 3】

10

20

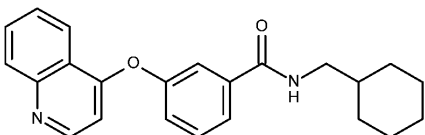
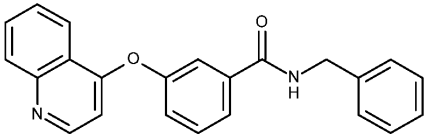
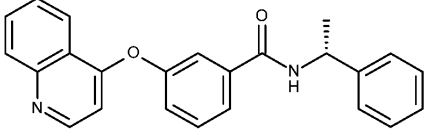
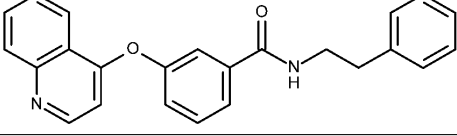
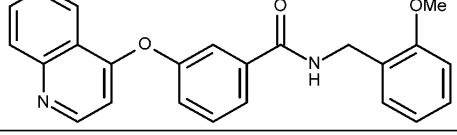
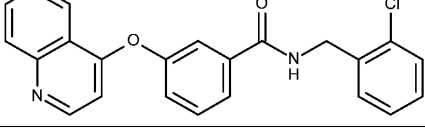
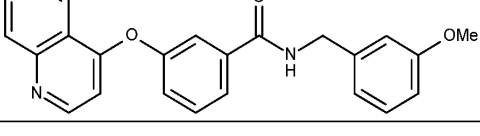
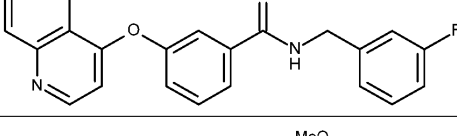
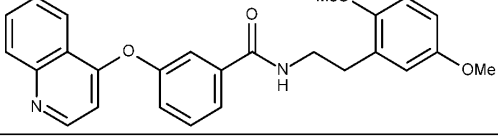
30

40

50

【表 1】

表 1：本発明による化合物の例

3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

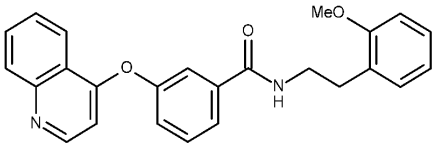
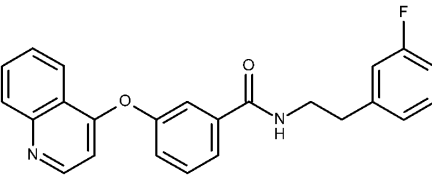
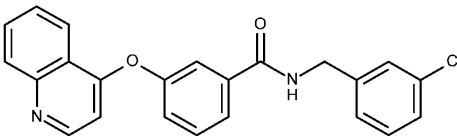
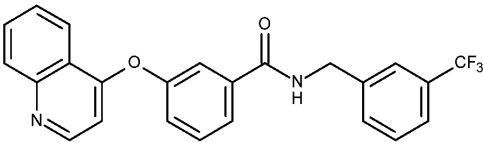
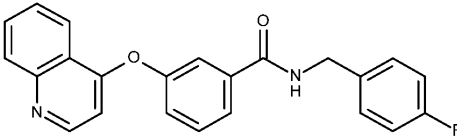
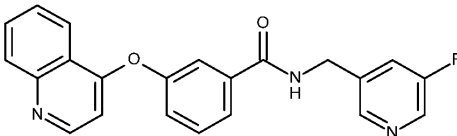
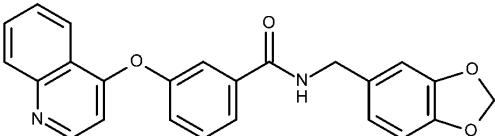
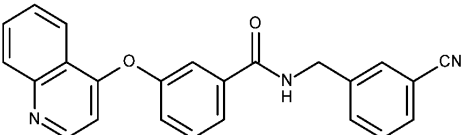
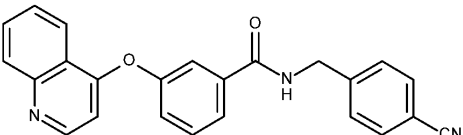
10

20

30

40

50

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

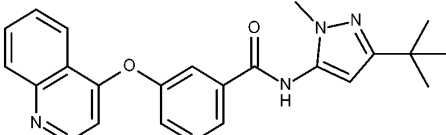
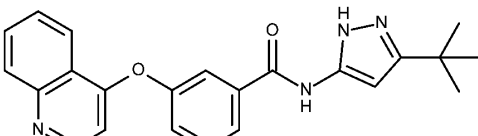
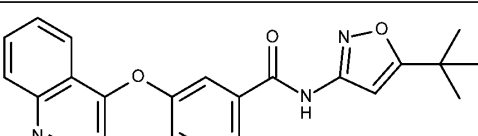
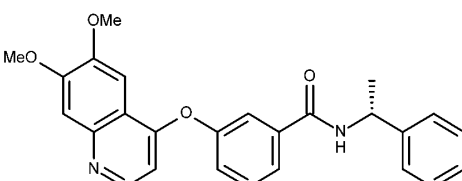
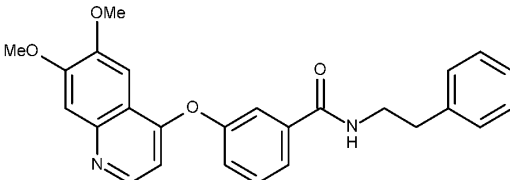
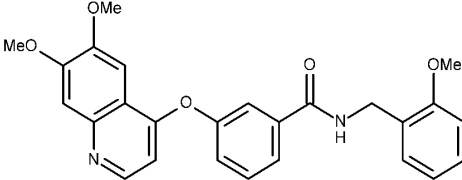
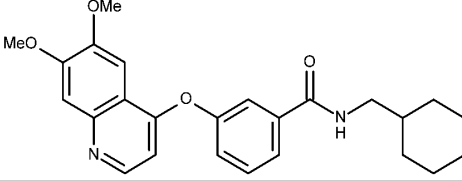
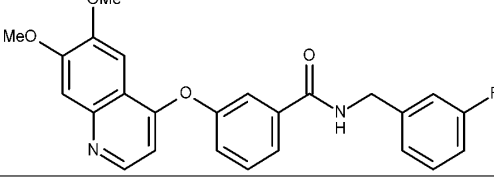
10

20

30

40

50

21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

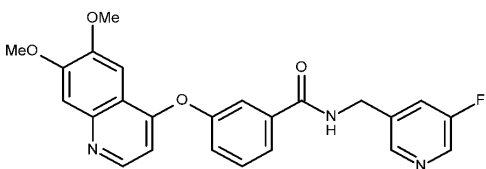
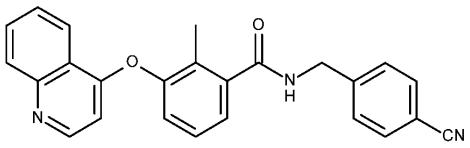
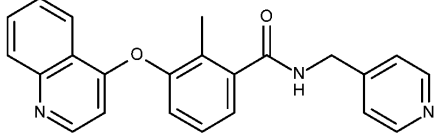
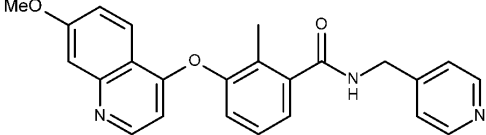
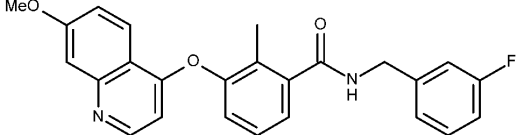
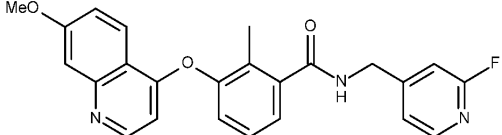
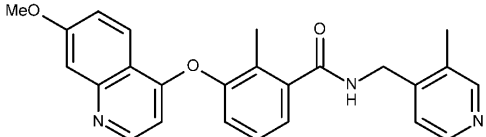
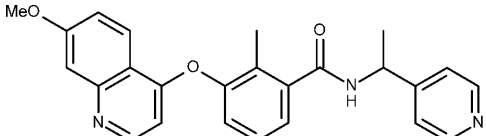
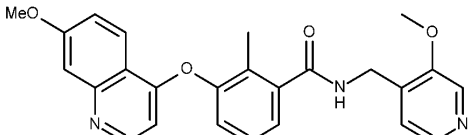
10

20

30

40

50

29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

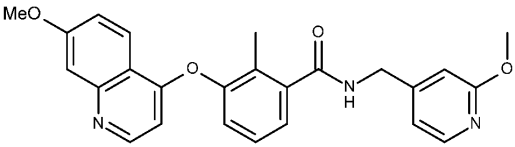
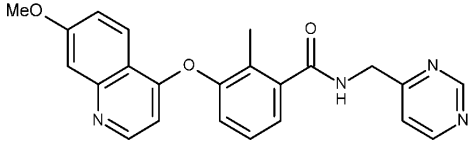
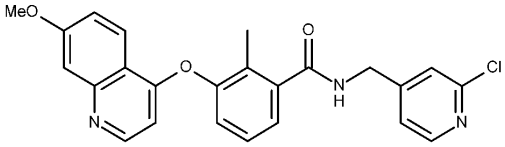
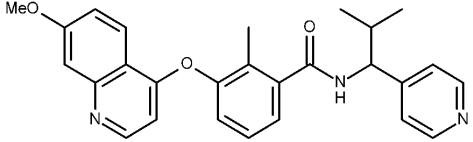
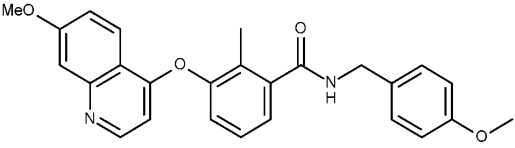
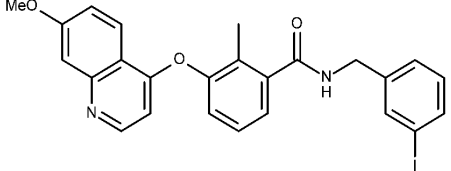
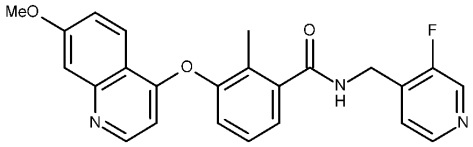
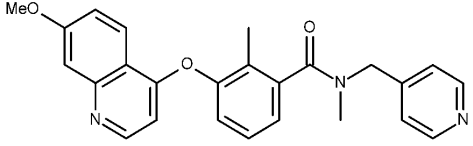
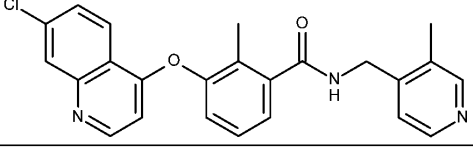
10

20

30

40

50

38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

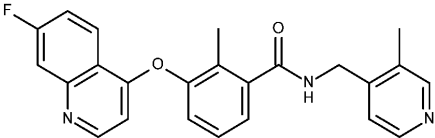
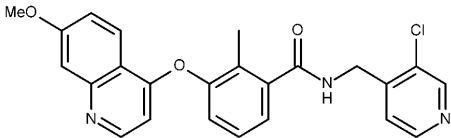
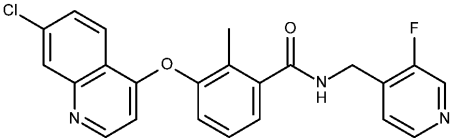
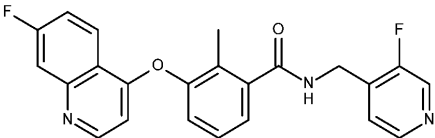
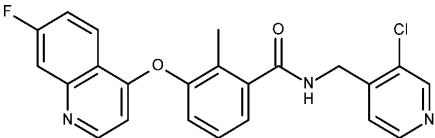
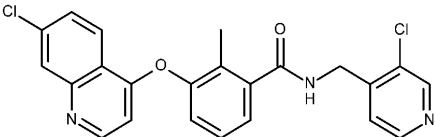
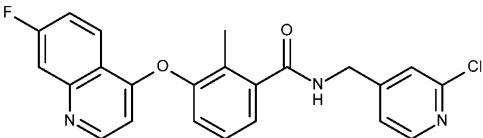
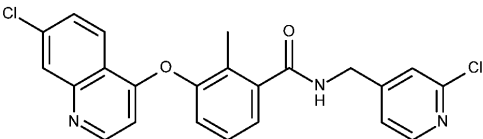
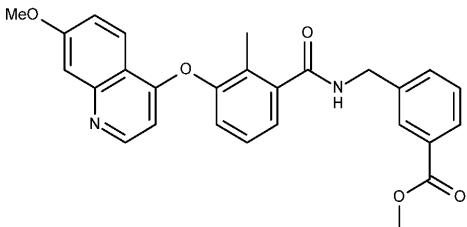
10

20

30

40

50

47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

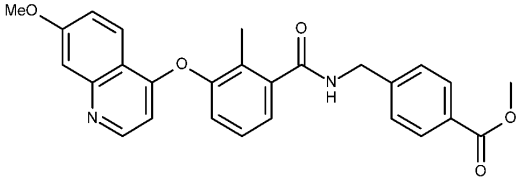
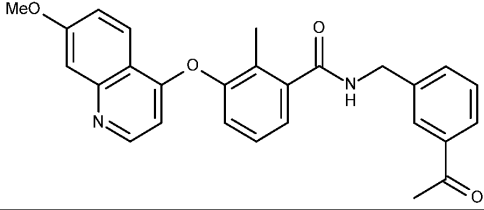
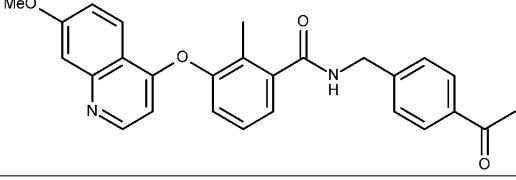
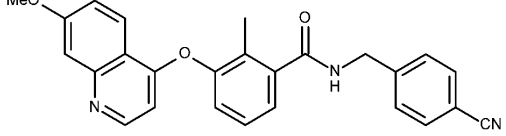
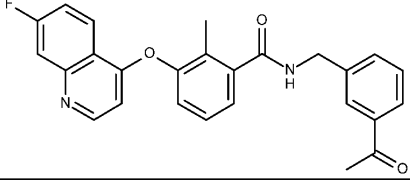
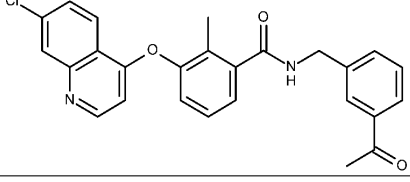
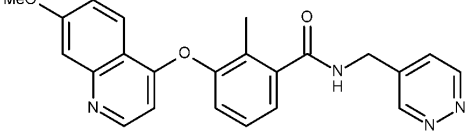
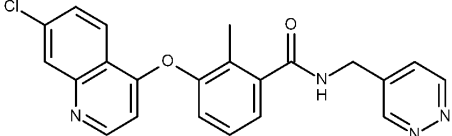
10

20

30

40

50

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

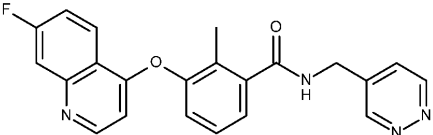
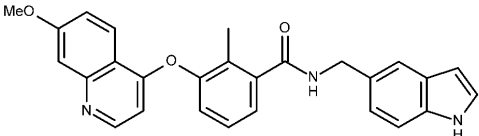
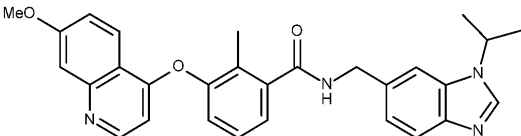
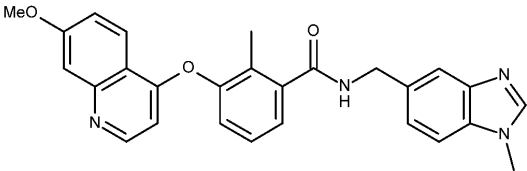
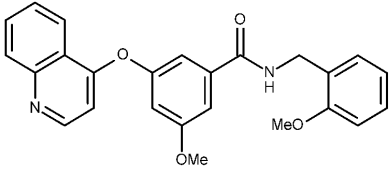
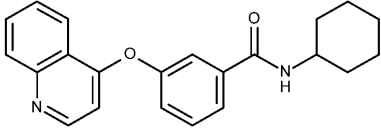
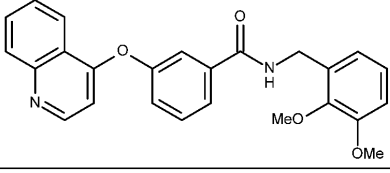
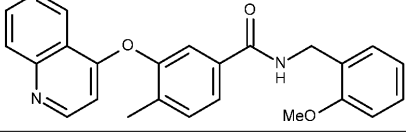
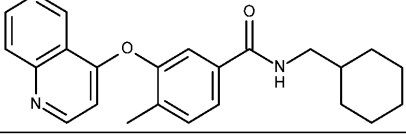
10

20

30

40

50

64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	

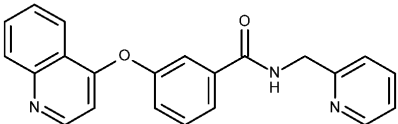
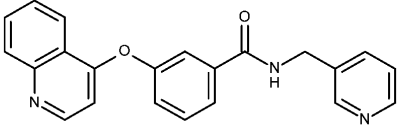
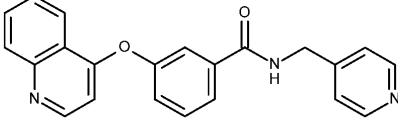
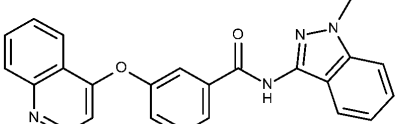
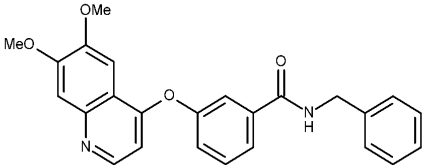
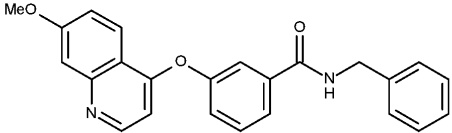
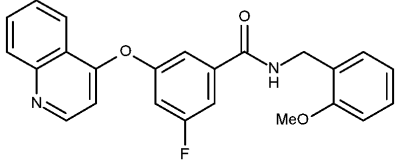
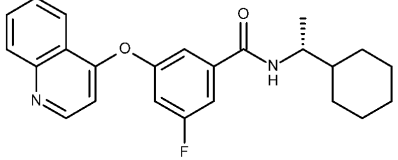
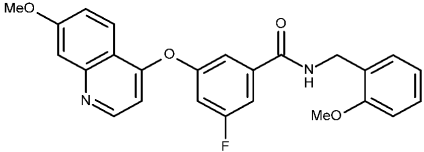
10

20

30

40

50

73	
74	
75	
76	
84	
85	
86	
87	
88	

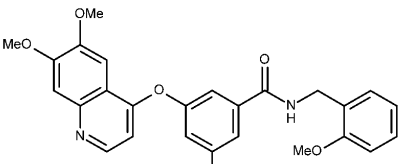
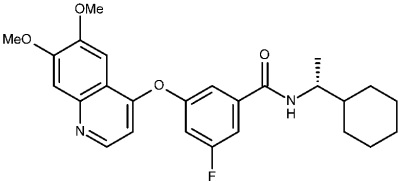
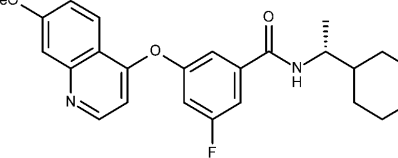
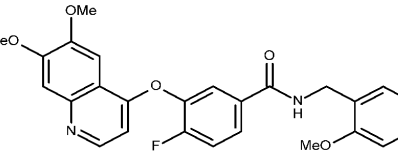
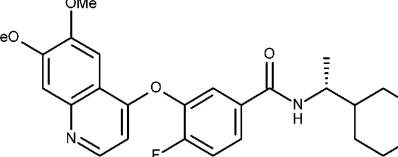
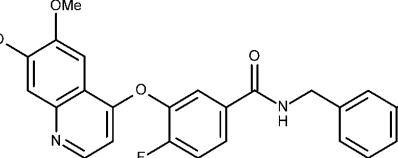
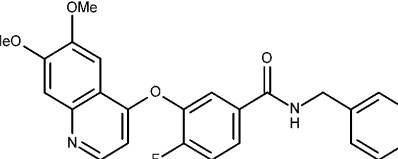
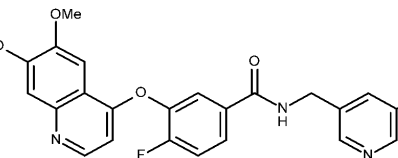
10

20

30

40

50

89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	

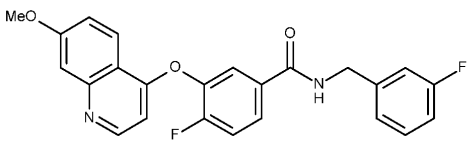
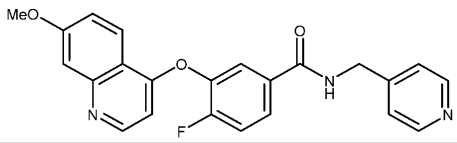
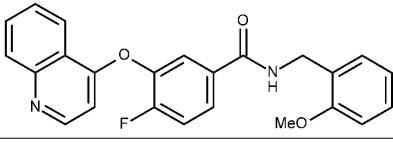
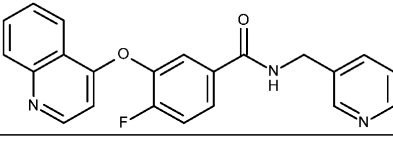
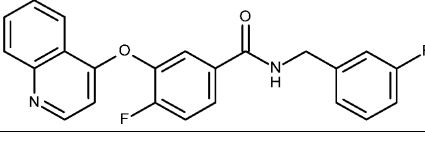
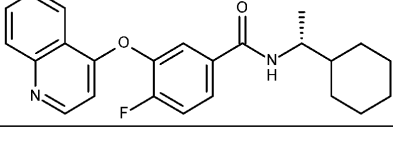
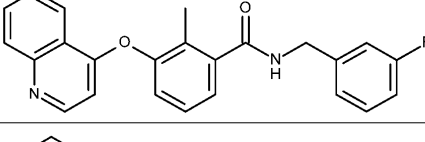
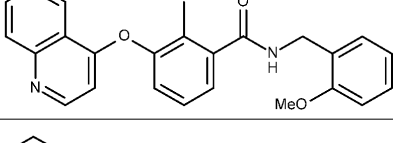
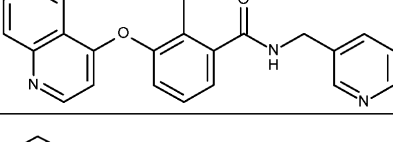
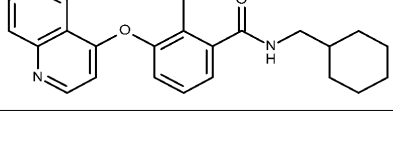
10

20

30

40

50

97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

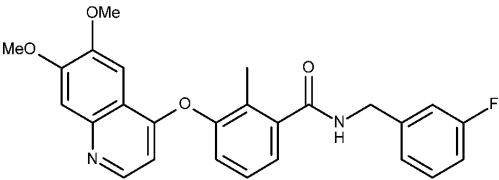
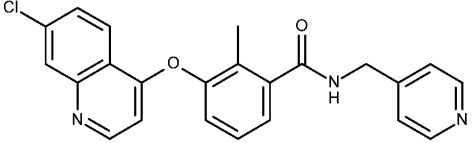
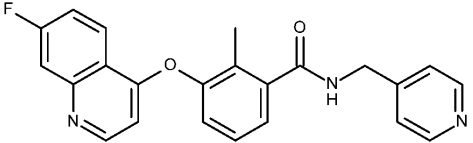
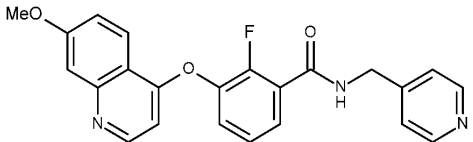
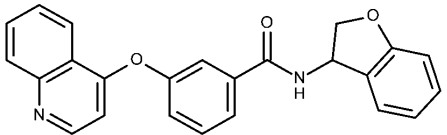
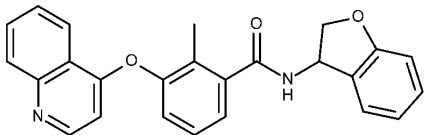
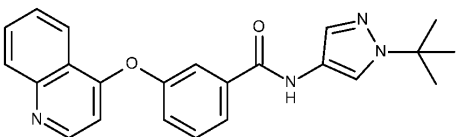
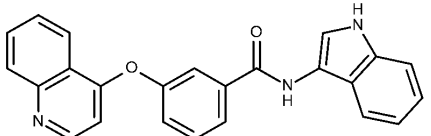
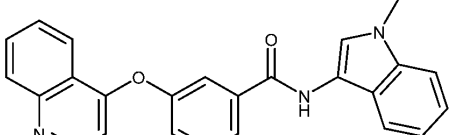
10

20

30

40

50

107	
108	
109	
110	
113	
114	
117	
122	
123	

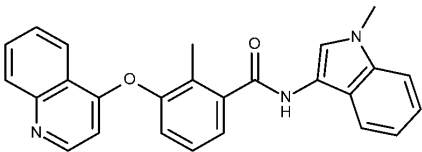
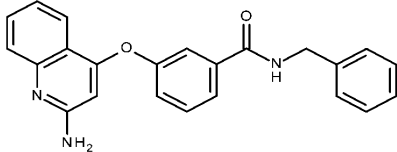
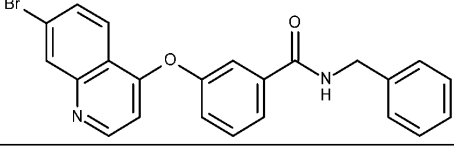
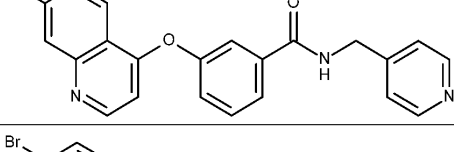
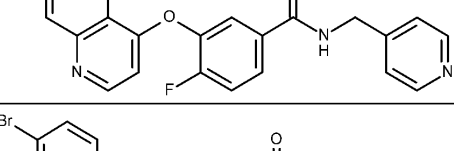
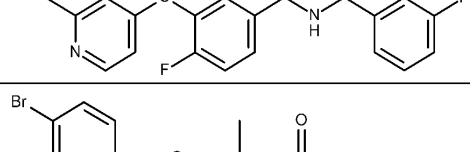
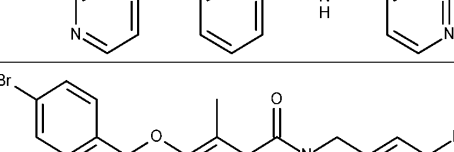
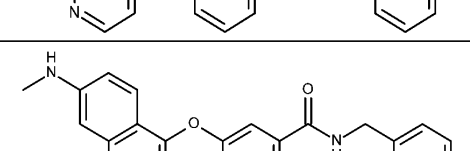
10

20

30

40

50

124	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

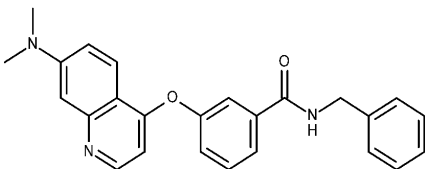
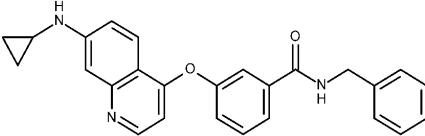
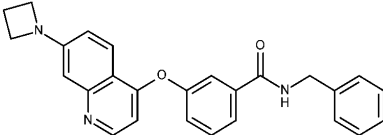
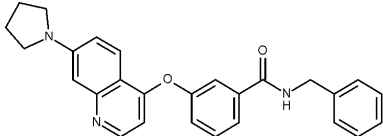
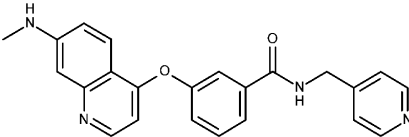
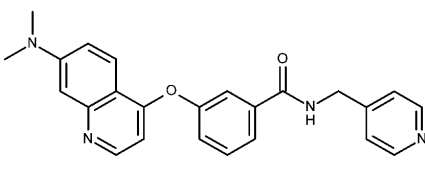
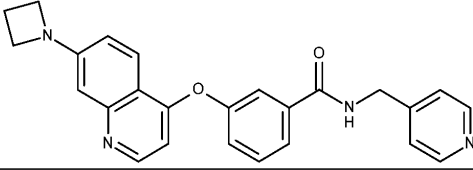
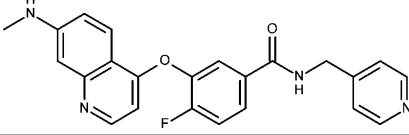
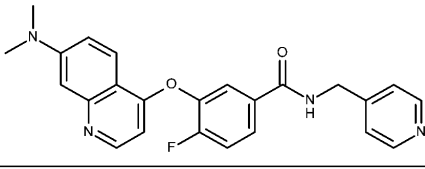
10

20

30

40

50

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

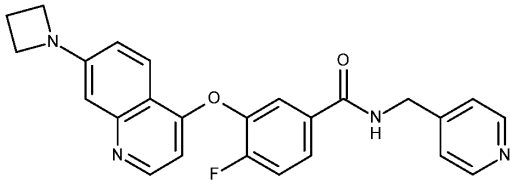
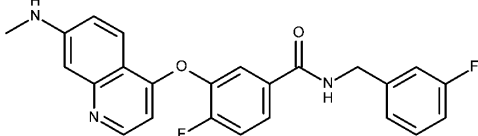
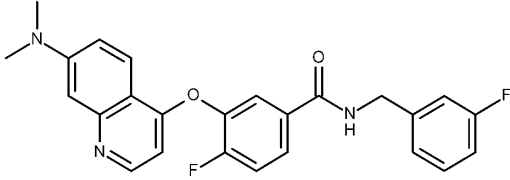
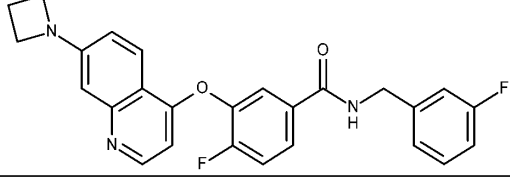
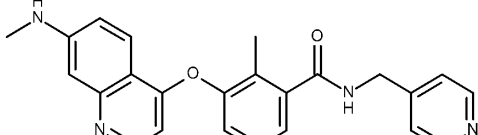
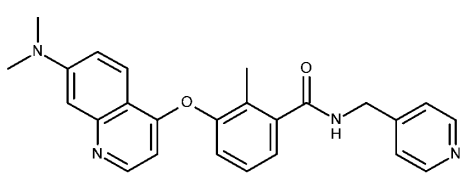
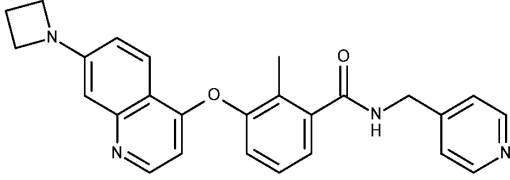
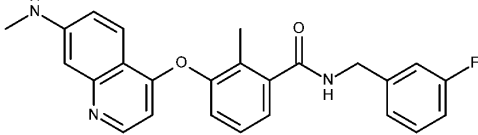
10

20

30

40

50

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

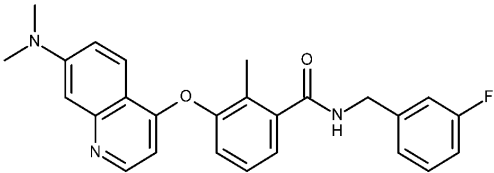
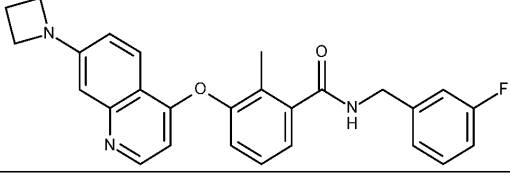
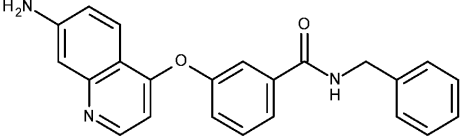
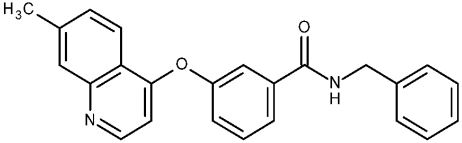
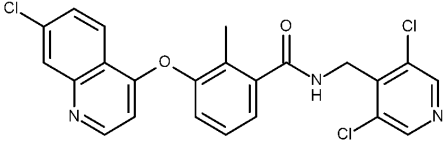
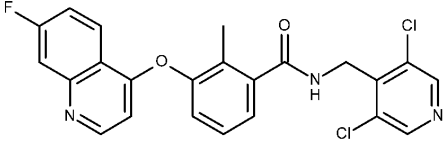
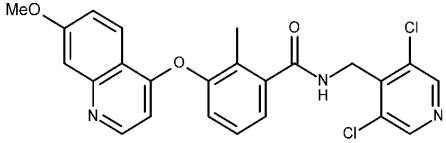
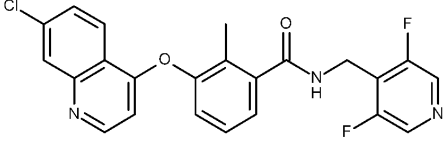
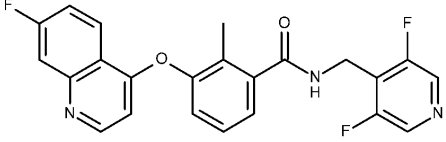
10

20

30

40

50

152	
153	
154	
155	
160	
161	
162	
163	
164	

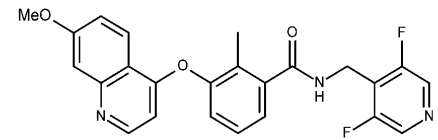
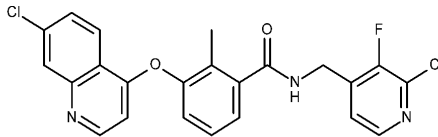
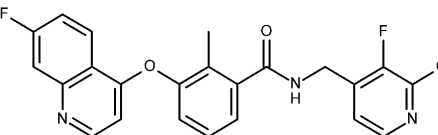
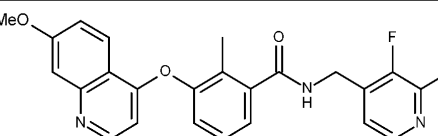
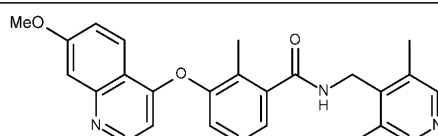
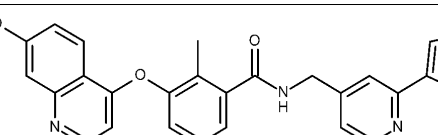
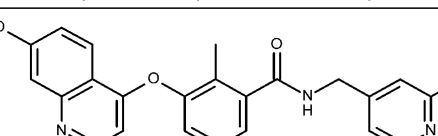
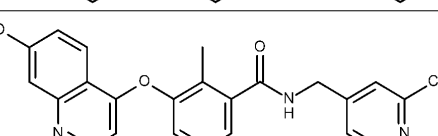
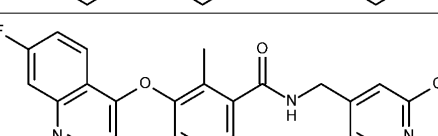
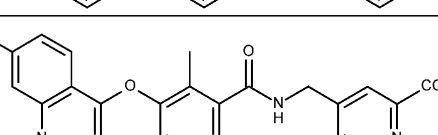
10

20

30

40

50

165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

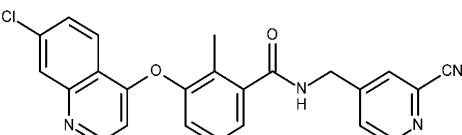
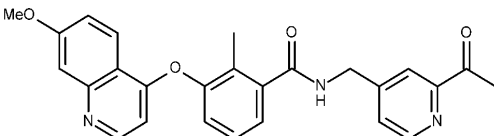
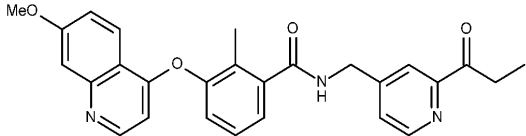
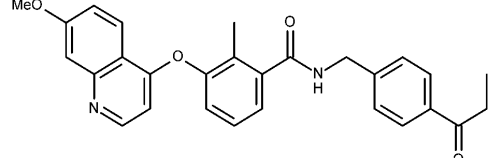
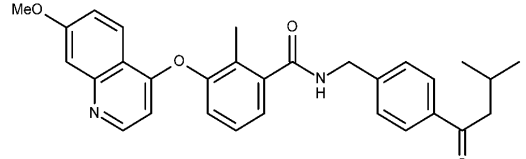
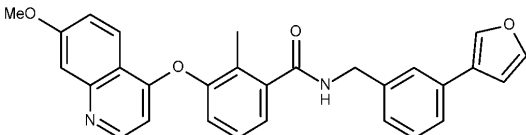
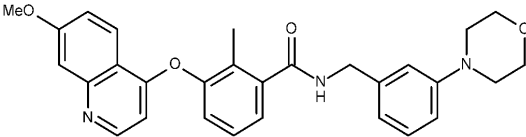
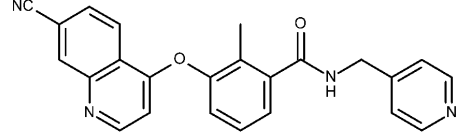
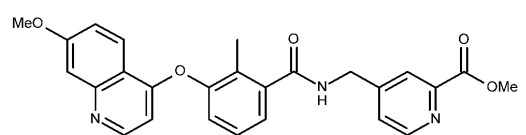
10

20

30

40

50

175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
186	

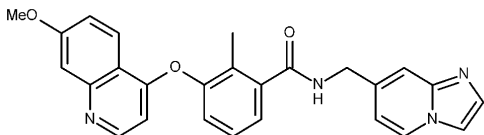
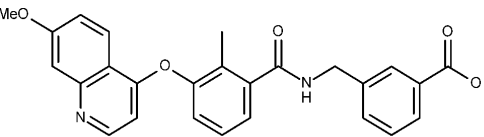
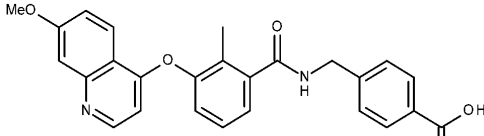
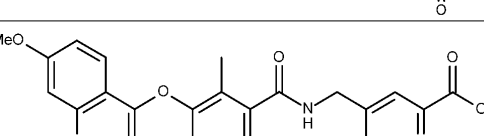
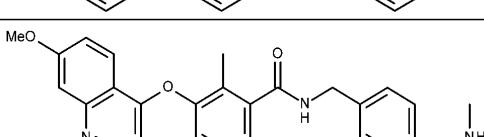
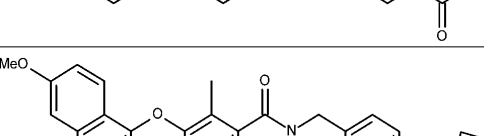
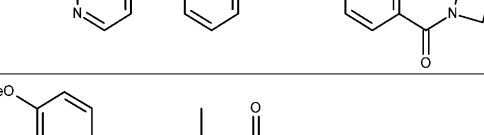
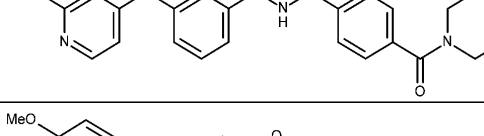
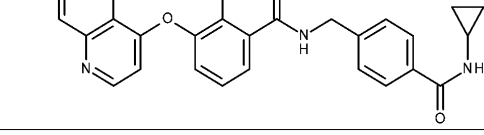
10

20

30

40

50

191	
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	

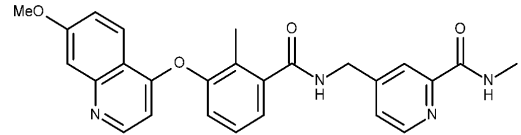
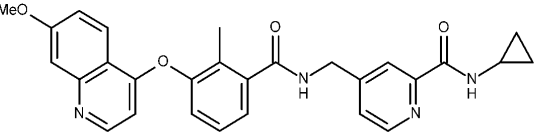
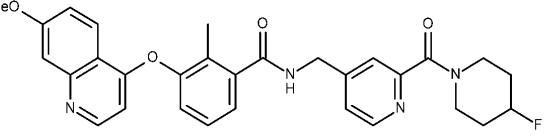
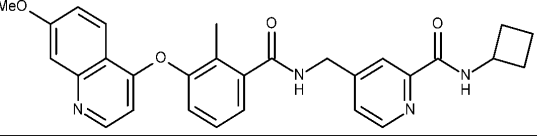
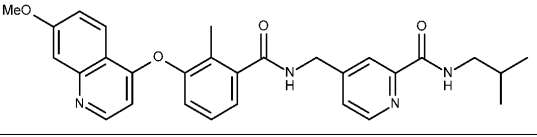
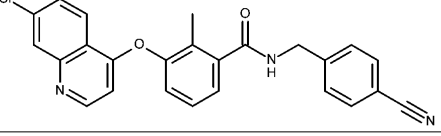
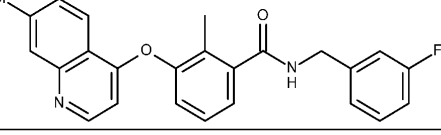
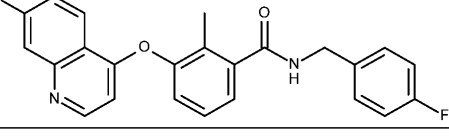
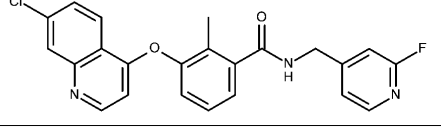
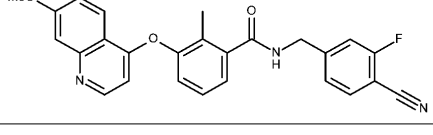
10

20

30

40

50

200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

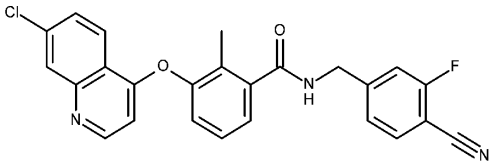
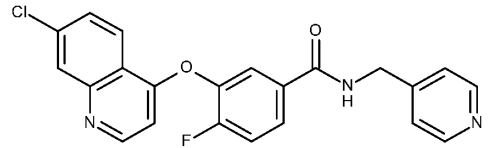
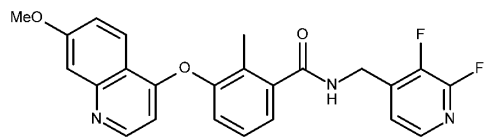
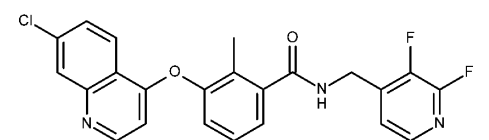
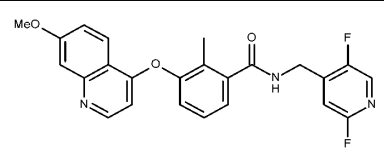
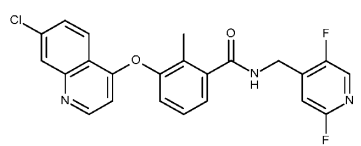
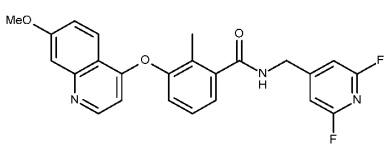
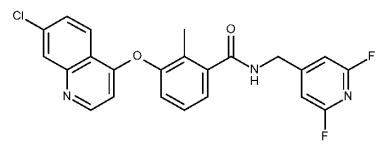
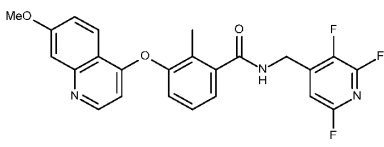
10

20

30

40

50

210	
211	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

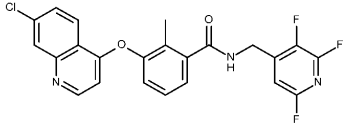
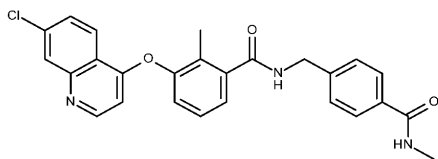
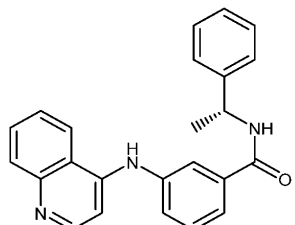
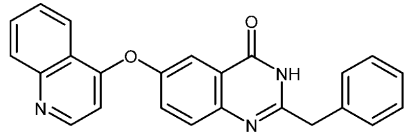
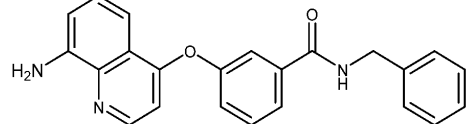
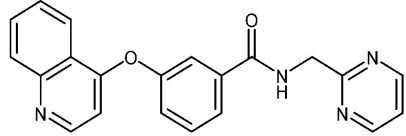
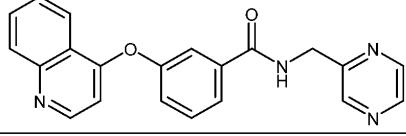
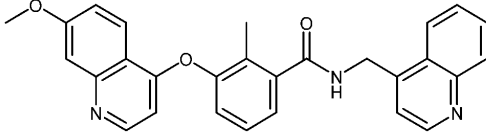
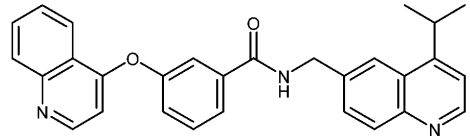
10

20

30

40

50

231	
232	
233	
235	
236	
237	
238	
239	
240	

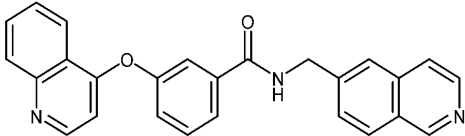
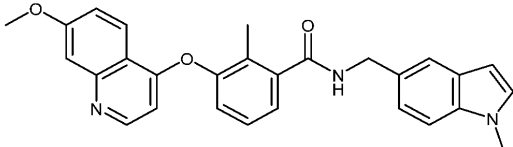
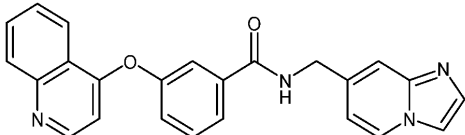
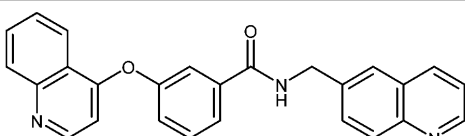
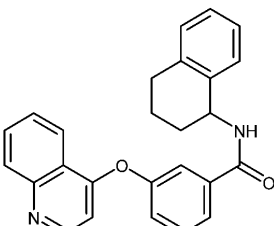
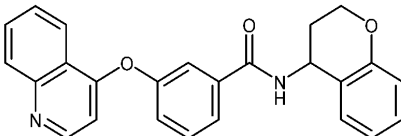
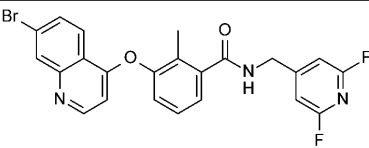
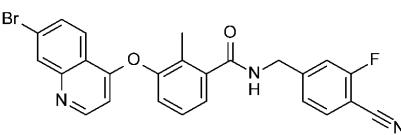
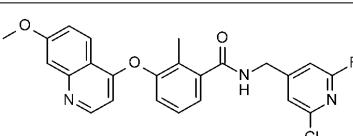
10

20

30

40

50

241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	
249	

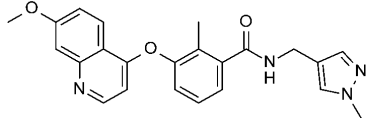
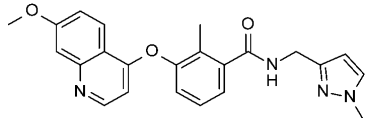
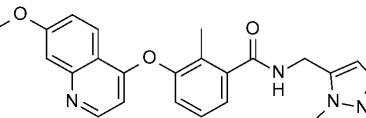
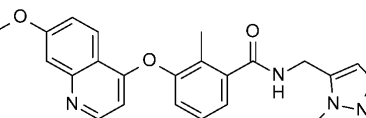
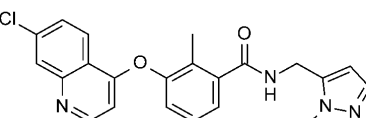
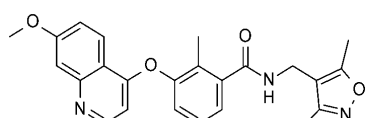
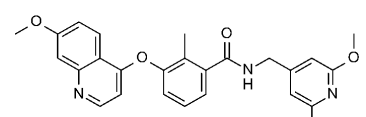
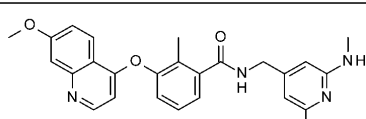
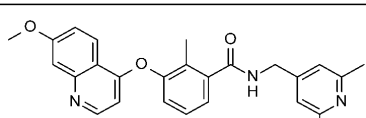
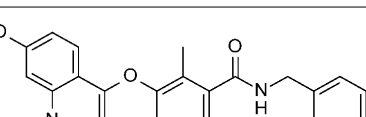
10

20

30

40

50

250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	
257	
258	
259	

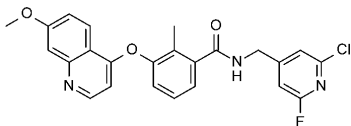
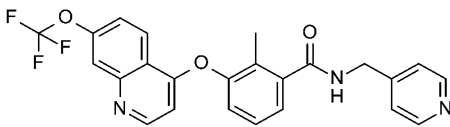
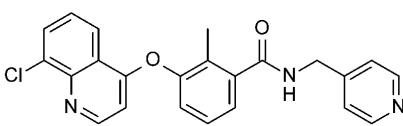
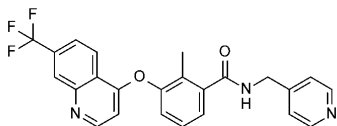
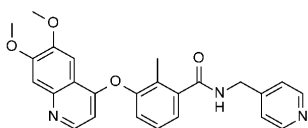
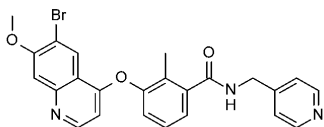
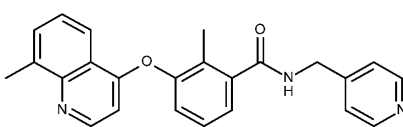
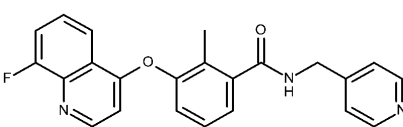
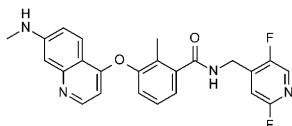
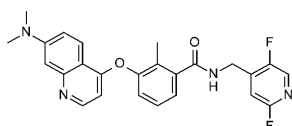
10

20

30

40

50

260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

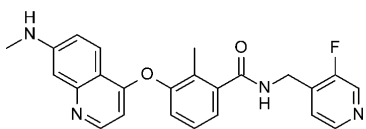
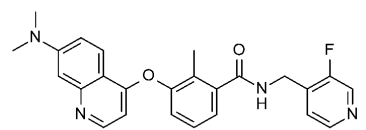
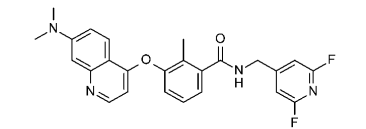
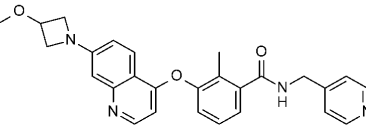
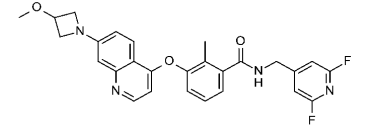
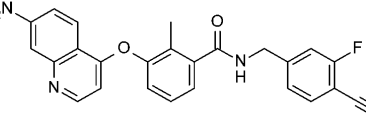
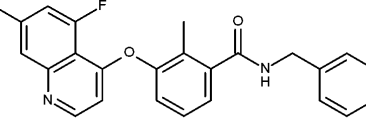
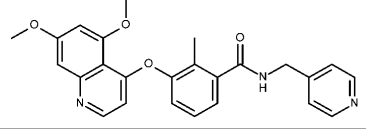
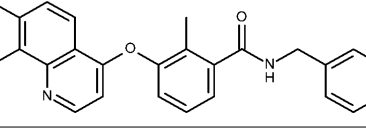
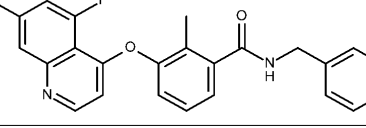
10

20

30

40

50

270	
271	
272	
273	
274	
275	
279	
280	
281	
282	

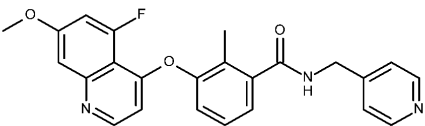
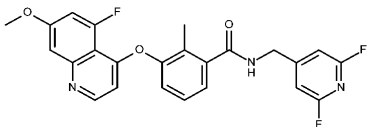
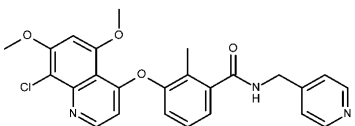
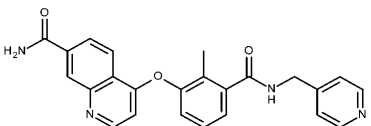
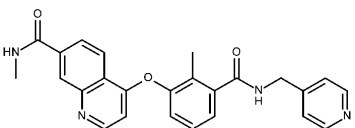
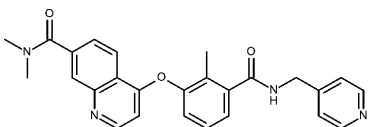
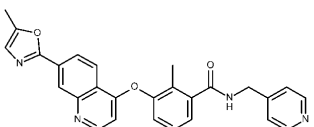
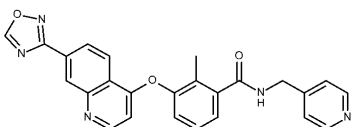
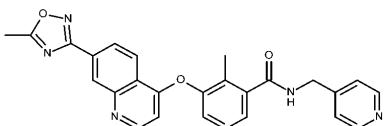
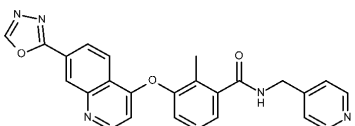
10

20

30

40

50

283	
284	
285	
288	
289	
290	
291	
293	
294	
297	

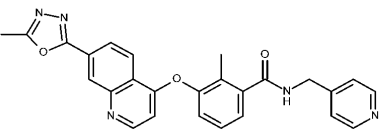
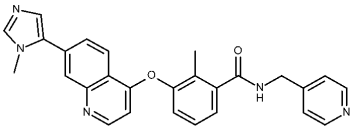
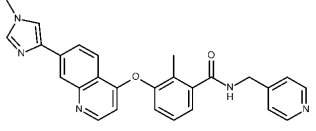
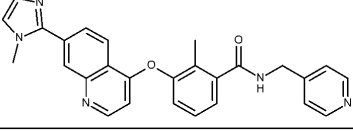
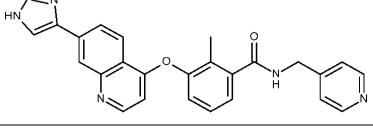
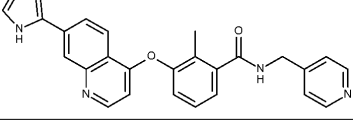
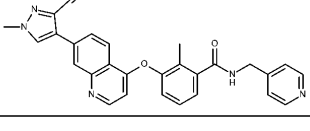
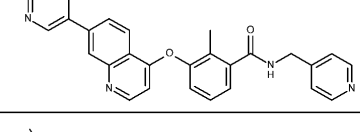
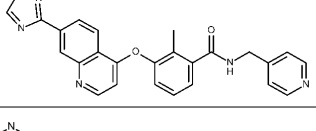
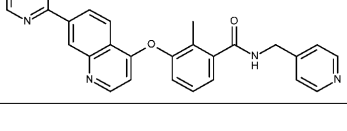
10

20

30

40

50

301	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	
310	
311	

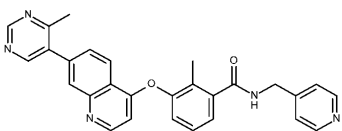
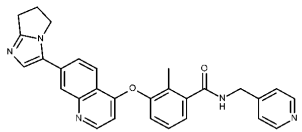
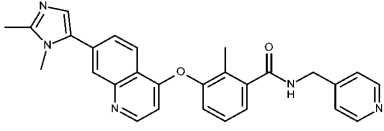
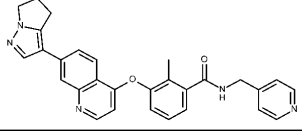
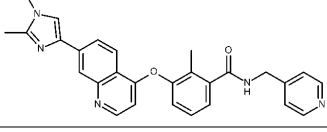
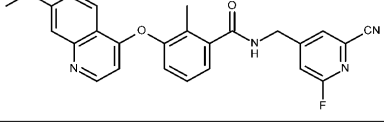
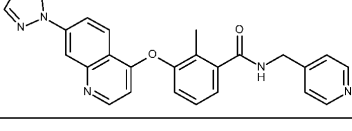
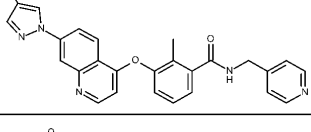
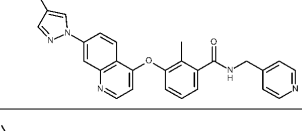
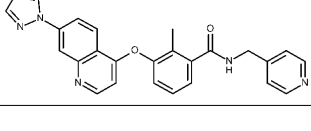
10

20

30

40

50

312	
313	
314	
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

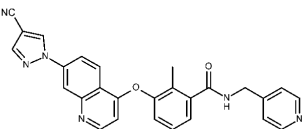
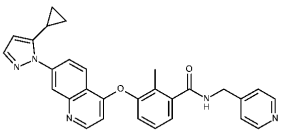
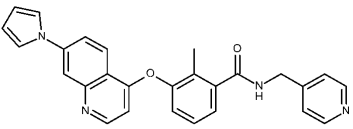
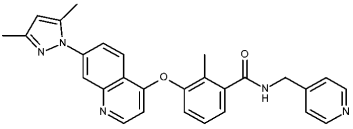
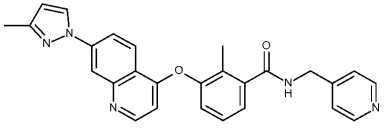
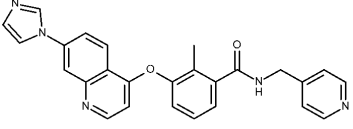
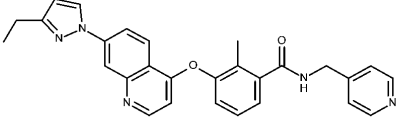
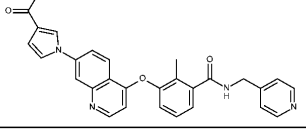
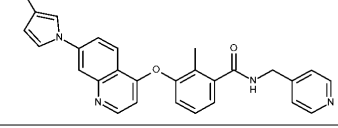
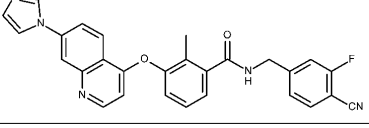
10

20

30

40

50

322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	

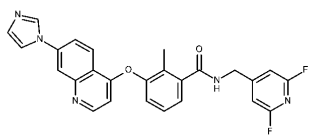
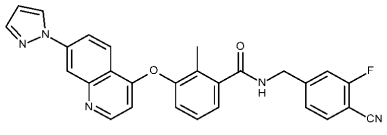
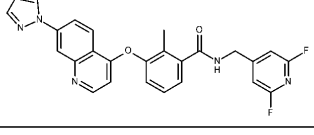
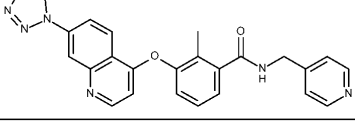
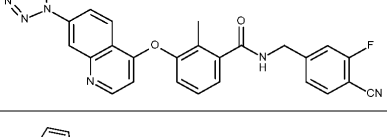
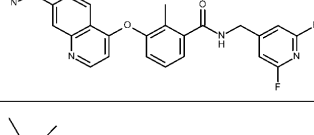
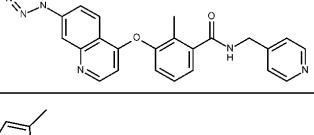
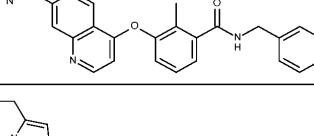
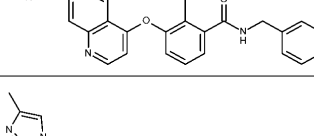
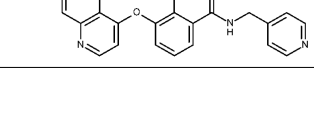
10

20

30

40

50

332	
333	
334	
336	
337	
338	
339	
340	
341	
342	

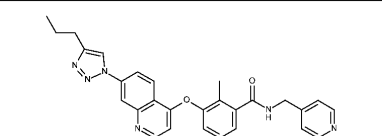
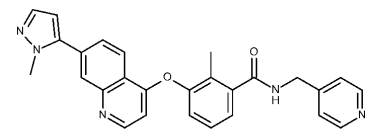
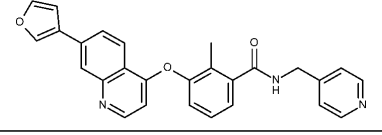
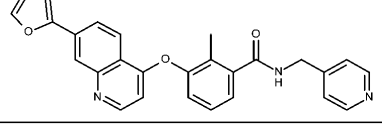
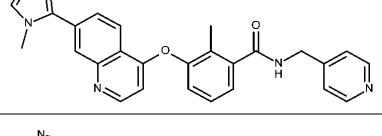
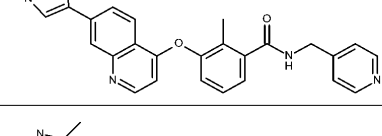
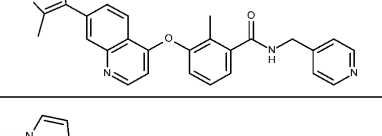
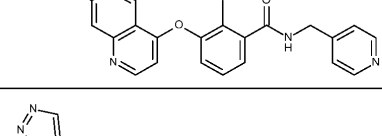
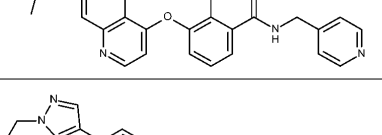
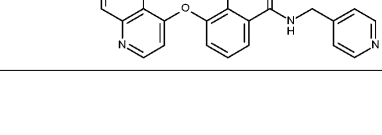
10

20

30

40

50

343	
344	
345	
346	
347	
348	
349	
350	
351	
352	

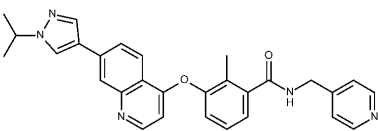
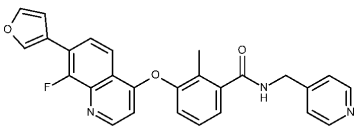
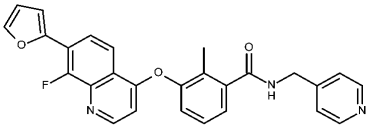
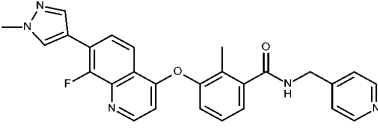
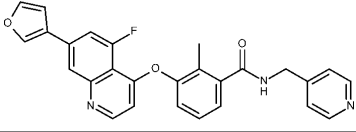
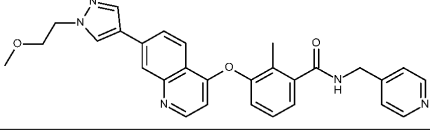
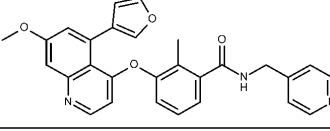
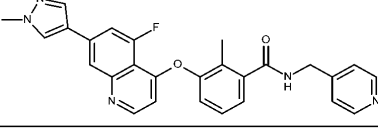
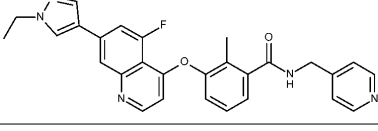
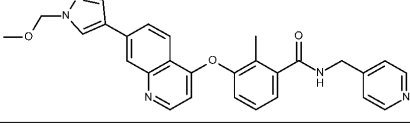
10

20

30

40

50

353	
354	
355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	
362	

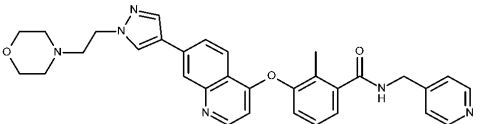
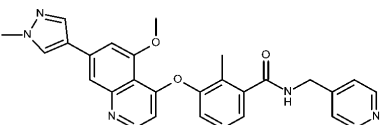
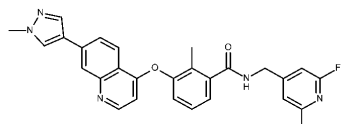
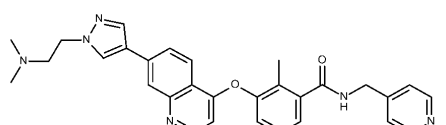
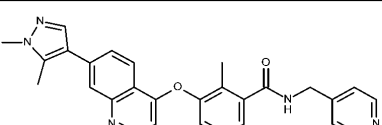
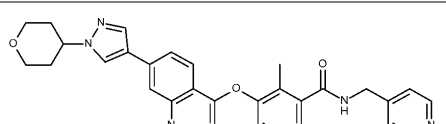
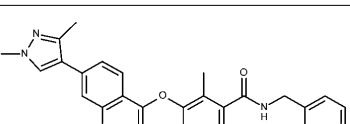
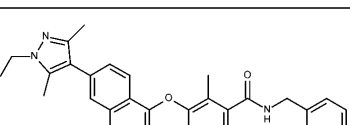
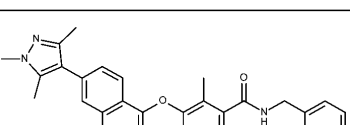
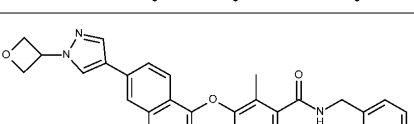
10

20

30

40

50

363	
364	
365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	

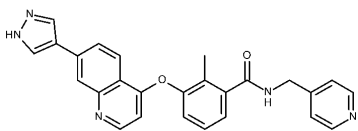
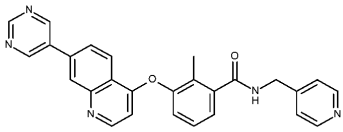
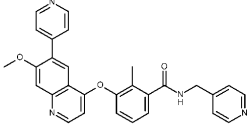
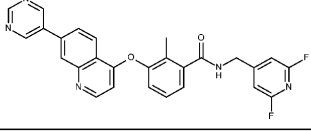
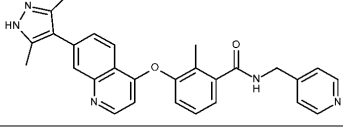
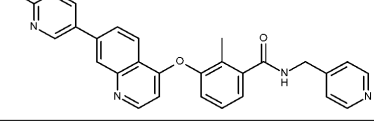
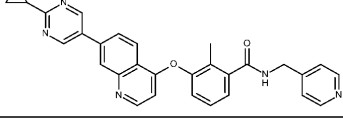
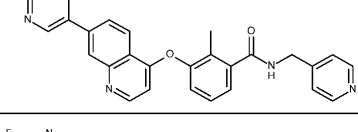
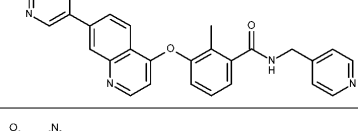
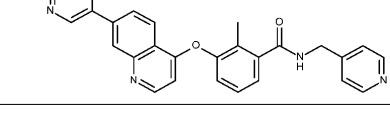
10

20

30

40

50

373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	
380	
381	
382	

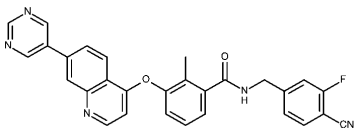
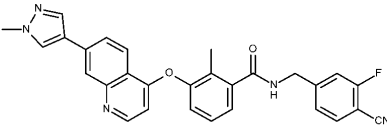
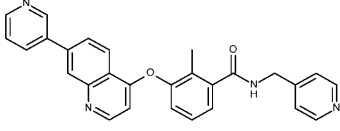
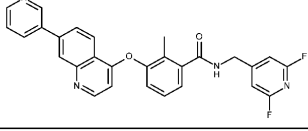
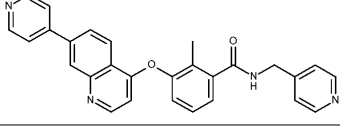
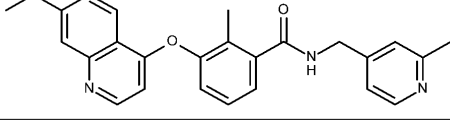
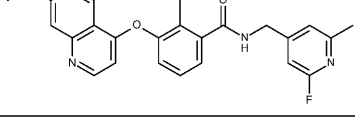
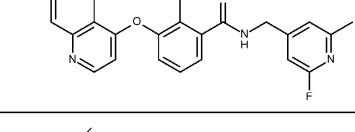
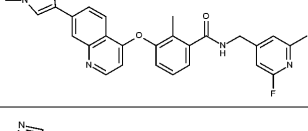
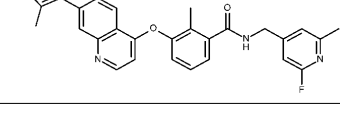
10

20

30

40

50

383	
384	
385	
386	
387	
388	
389	
390	
391	
392	

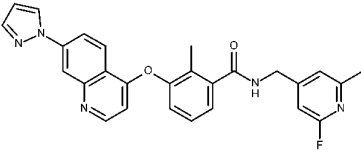
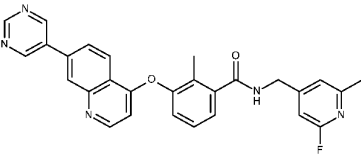
10

20

30

40

50

393	
394	

10

【0474】

実施例29：細胞ベースアッセイ：白血病細胞株における細胞増殖を測定する生物学的アッセイ

【0475】

化合物を、様々な白血病細胞株（MOLM-13、MV4-11、HL-60およびM-NFS-60）において評価した。それぞれについて、細胞増殖を測定した。これらのアッセイのプロトコルを以下に記載する。

【0476】

MV4.11：指数増殖MV4.11細胞（DSMZ、ACC-102）を、200 μ lの完全培地あたり 2×10^4 で播種した。20 μ lの試験化合物希釈物を各ウェルに添加し、プレートを37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。未処理細胞および陽性対照（0.5%トリトンX-100、最後の15分間に対して）は、最大および最小生存率の基準として機能した。インキュベーションの最後に、100 μ lの上清を取り除き、10 μ lのWST-1溶液（細胞増殖試薬WST-1、Roche Applied Science）と置き換えた。37℃、5%CO₂において3時間インキュベートした後、光学密度を、マイクロプレートリーダー（Envision2105、PerkinElmer）でバックグラウンドについて450 nmおよび620 nmで測定した。

20

【0477】

MOLM-13：指数増殖MOLM-13細胞（DSMZ、ACC-554）を、200 μ lの完全培地あたり 2×10^4 で播種した。20 μ lの試験化合物希釈物を各ウェルに添加し、プレートを37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。未処理細胞および陽性対照（0.5%トリトンX-100、最後の15分間に対して）は、最大および最小生存率の基準として機能した。インキュベーションの最後に、100 μ lの上清を取り除き、10 μ lのWST-1溶液（細胞増殖試薬WST-1、Roche Applied Science）と置き換えた。37℃、5%CO₂において3時間インキュベートした後、光学密度を、マイクロプレートリーダー（Envision2105、PerkinElmer）でバックグラウンドについて450 nmおよび620 nmで測定した。

30

【0478】

M-NFS-60：指数増殖M-NFS-60細胞（ATCC、CRL-1838）を、 β -メルカプトエタノールおよびM-CSF（62 ng/mL）またはIL34（500 ng/mL）を含む完全培地200 μ lあたり 10^4 で播種した。20 μ lの試験化合物希釈物を各ウェルに添加し、プレートを37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。未処理細胞および陽性対照（0.5%トリトンX-100、最後の15分間に対して）は、最大および最小生存率の基準として機能した。インキュベーションの最後に、100 μ lの上清を取り除き、10 μ lのWST-1溶液（細胞増殖試薬WST-1、Roche Applied Science）と置き換えた。37℃、5%CO₂において3時間インキュベートした後、光学密度を、マイクロプレートリーダー（Envision2105、PerkinElmer）でバックグラウンドについて450 nmおよび6

40

50

20 nmで測定した。

【0479】

HL-60：指数増殖HL-60細胞（DSMZ、ACC-3）を、200 μ lの完全RPMI培地あたり 2.10^4 で播種した。20 μ lの試験化合物希釈物を各ウェルに添加し、プレートを37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。未処理細胞および陽性対照（0.5%トリトンX-100、最後の15分間に対して）は、最大および最小生存率の基準として機能した。インキュベーションの最後に、100 μ lの上清を取り除き、10 μ lのWST-1溶液（細胞増殖試薬WST-1、Roche Applied Science）と置き換えた。37℃、5%CO₂において3時間インキュベートした後、光学密度を、マイクロプレートリーダー（Envision2105、PerkinElmer）でバックグラウンドについて450 nmおよび620 nmで測定した。

10

【0480】

IC₅₀を測定し、実験を少なくとも2連で行った。これらのアッセイのいくつかの生物学的結果を以下の表に提示する。

【0481】

NB IC₅₀を以下のように報告する

【数8】

> 1000 nM

200-1000 nM

< 200 nM

20

【0482】

30

40

50

【表 2】

表 2：白血病細胞株における細胞増殖を測定する生物学的細胞ベース
アッセイの結果

化合物	MV4.11	MOLM-13	M-NFS-60	HL-60
3				
4				
5				
6				
7				
8				
10				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
25				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				
42				
44				
45				
46				
47				
48				
49				
50				

10

20

30

40

50

51				
52				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
68				
71				
72				
74				
75				
76				
84				
85				
86				
87				
88				
89				
90				
91				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
100				
101				
102				
103				
104				
105				
106				
107				

10

20

30

40

50

108				
109				
110				
113				
114				
117				
122				
123				
124				
127				
132				
134				
135				
136				
137				
138				
139				
140				
141				
142				
143				
144				
145				
146				
147				
148				
149				
150				
151				
152				
153				
154				
155				
160				
161				
162				
163				
164				
165				
166				
167				
168				
169				
170				
171				
172				

10

20

30

40

50

173				
174				
175				
176				
177				
178				
179				
180				
181				
182				
186				
191				
192				
193				
194				
195				
196				
197				
198				
199				
200				
201				
202				
203				
204				
205				
206				
207				
208				
209				
210				
211				
224				
225				
226				
227				
228				
229				
232				
250				
251				
252				
253				
254				
257				
258				

10

20

30

40

50

259				
261				
262				
263				
264				
266				
267				
268				
269				
270				
271				
272				
273				
274				
275				
279				
280				
283				
284				
285				
288				
289				
290				
291				
293				
294				
297				
301				
303				
304				
305				
306				
307				
308				
309				
310				
311				
312				
313				
314				
315				
316				
317				
318				
319				
320				

10

20

30

40

50

321				
322				
323				
324				
325				
326				
327				
328				
329				
330				
331				
332				
333				
334				
336				
337				
338				
339				
340				
341				
342				
343				
344				
345				
346				
347				
348				
349				
350				
351				
352				
353				
354				
355				
356				
357				
358				
359				
360				
361				
352				
363				
364				
365				
366				
367				

10

20

30

40

50

368				
369				
370				
371				
372				
373				
374				
375				
376				
377				
378				
379				
378				
379				
380				
381				
382				
383				
384				
385				
386				
387				
388				
389				
390				
391				
392				
393				
394				

10

20

30

【0483】

実施例30：細胞ベースアッセイ：非がん細胞株における細胞増殖を測定する生物学的アッセイ

【0484】

CSF1R受容体は、以下のプロトコルに従ってHEK細胞株で発現されている。

【0485】

HEK-CSF1R-STAT5-Luc：ヒトCSF1R受容体（Origene）を異所性発現する指数増殖HEK293T細胞（ATCC（登録商標）CRL-3216（商標））およびルシフェラーゼレポータの転写を駆動するSTAT5応答エレメント（STAT5 RE、プロメガ）の5コピーを、完全DMEM培地20μlあたり5.10³で播種した。翌日、2.25μLの試験化合物希釈物を各ウェルに添加し、600ng/mlのM-CSFで刺激した。プレートを37℃、5%CO₂で24時間インキュベートした。未刺激細胞および刺激細胞は、最大誘導および最小誘導の基準として機能した。インキュベーションの最後に、25μlのSteady-Glo（登録商標）ルシフェラーゼアッセイシステム（Promega）を溶解の5分後に添加し、発光をマイクロプレートリーダー（Envision2105、Perkinelmer）で測定した。

40

【0486】

HEK-CSF1R-SRE-Luc：ヒトCSF1R受容体（Origene）を異

50

所性発現する指数増殖HEK293T細胞（ATCC（登録商標）CRL-3216（商標））およびルシフェラーゼレポータの転写を駆動する血清応答エレメント（SRE、プロメガ）を、完全DMEM培地20μlあたり 5×10^3 で播種した。翌日、2.25μlの試験化合物希釈物を各ウェルに添加し、600ng/mlのM-CSFで刺激した。プレートを37℃、5%CO₂で24時間インキュベートした。未刺激細胞および刺激細胞は、最大誘導および最小誘導の基準として機能した。インキュベーションの最後に、25μlのSteady-Glo（登録商標）ルシフェラーゼアッセイシステム（Promega）を溶解の5分後に添加し、発光をマイクロプレートリーダー（Envision 2105, PerkinElmer）で測定した。

【0487】

HEK-CSF1R-WST-1：指数増殖HEK293T細胞（ATCC（登録商標）CRL-3216（商標））を、200μlの完全DMEM培地あたり 5×10^3 で播種した。翌日、20μlの試験化合物希釈物を各ウェルに添加し、プレートを37℃、5%CO₂で72時間インキュベートした。未処理細胞および陽性対照（0.5%トリトンX-100、最後の15分間に対して）は、最大および最小生存率の基準として機能した。インキュベーションの最後に、100μlの上清を取り除き、10μlのWST-1溶液（細胞増殖試薬WST-1、Roche Applied Science）と置き換えた。37℃、5%CO₂において3時間インキュベートした後、光学密度を、マイクロプレートリーダー（Envision 2105, PerkinElmer）でバックグラウンドについて450nmおよび620nmで測定した。

【0488】

IC₅₀を測定し、実験を少なくとも2連で行った。これらのアッセイのいくつかの生物学的結果を以下の表に提示する。

【0489】

NB IC₅₀を以下のように報告する

【数9】

> 500 nM

100-500 nM

< 100 nM

【0490】

【表 3】

表 3：非がん細胞株における細胞増殖を測定する生物学的細胞ベース
アッセイの結果

化合物	HEK-CSF1R- STAT5 ルシフェラーゼ	HEK-CSF1R- STAT5 WST-1	HEK-CSF1R- SRE ルシフェラーゼ	HEK-CSF1R- SRE WST-1
17				
23				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
40				
44				
48				
49				
50				
54				
56				
58				
59				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
84				
88				
89				
90				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
101				
103				
105				
107				

10

20

30

40

50

108				
109				
113				
134				
135				
136				
137				
138				
139				
140				
143				
145				
146				
147				
148				
149				
150				
151				
152				
153				
154				
163				
165				
168				
171				
172				
173				
174				
175				
176				
177				
178				
179				
182				
186				
191				
194				
195				
196				
197				
198				
199				
200				
201				
202				
203				

10

20

30

40

50

204				
205				
206				
207				
208				
209				
210				
211				
224				
225				
226				
227				
228				
229				
232				
250				
251				
252				
253				
254				
255				
256				
257				
258				
259				
261				
262				
263				
264				
266				
267				
268				
269				
270				
271				
272				
273				
274				
275				
279				
280				
283				
284				
285				
288				
289				

10

20

30

40

50

290				
291				
293				
294				
297				
301				
303				
304				
305				
306				
307				
308				
309				
310				
311				
312				
313				
314				
315				
316				
317				
318				
319				
320				
321				
322				
323				
324				
325				
326				
327				
328				
329				
330				
331				
332				
333				
334				
336				
337				
338				
339				
340				
341				
342				
343				

10

20

30

40

50

344				
345				
346				
347				
348				
349				
350				
351				
352				
353				
354				
355				
356				
357				
358				
359				
360				
361				
362				
363				
364				
365				
366				
367				
368				
369				
370				
371				
372				
373				
374				
375				
376				
377				
378				
379				
380				
381				
382				
383				
384				
385				
386				
387				
388				
389				

10

20

30

40

390				
391				
392				
393				
394				

実施例 31：標的ベースアッセイ：プロテインキナーゼ阻害を測定する生物学的アッセイ
【0492】

生化学的アッセイを、プロテインキナーゼ阻害を測定するために行った。キナーゼ結合アッセイを、SelectScreen Biochemical Kinase Profiling Service（登録商標）プラットフォーム（ThermoFisher Scientific）を使用して異なるキナーゼに対して行った。すべてのキナーゼについて、Z'-Lyte（登録商標）生化学キナーゼアッセイ技術を使用した。阻害を各化合物について 50 nM で二連で測定し、百分率で報告する。いくつかのデータを以下の表に提示する。

【0493】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4：生物学的標的ベースアッセイの結果

化合物	CSF1R	FLT3	キット	PDGFRA	PDGFRB
3	71	6	7	18	27
7	85	14	20	16	22
10	71	18	11	17	24
16	81	7	15	23	24
17	83	-4	14	15	12
24	97	44	29	24	34
25	95	48	32	27	39
26	102	47	32	35	50
27	93	39	26	23	44
29	93	2	17	21	28
30	72	10	8	8	11
32	96	8	2	2	6
33	78	16	4	10	14
74	83	25	20	7	12
75	79	16	20	-1	10
84	91	37	34	16	54
85	85	26	31	22	28
88	85	29	30	31	53
89	86	36	21	49	48
90	77	26	9	28	28
92	94	50	13	24	60
93	82	3	2	23	24
94	93	27	32	30	45
98	79	6	5	6	23
99	75	26	0	17	20
101	81	37	27	25	40
103	73	8	7	-5	13
107	85	19	11	22	25
108	88	6	10	11	13
140	83	8	3	11	19
142	61	9	13	11	9
143	77	3	8	14	32
148	75	7	0	4	12
150	81	12	3	8	15
151	79	0	4	9	21
152	77	13	3	10	25

【0494】

実施例 32：ストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害性疼痛モデルにおける化合物 32 の有効性

【0495】

実験を、8 週齢の雄 C57BL/6J マウス（Charles River 製）で行った。この試験では、1 群あたり 6 匹のマウスを使用した。

【0496】

糖尿病を、200 µg/mL のストレプトゾトシン溶液の単回 IP 注射（100 µL / 10 g）によって誘発している。血糖を、注射の前、注射後 D+3 および D+7 に試験した。注射した全てのマウスは、D+7 において 350 mg/dL 未満の血中グルコース濃

度を示し、次いで、化合物の鎮痛試験に使用した。

【0497】

化合物32をCapryol 90溶液中6mg/mLで経口投与し（50μL/10g）、プレガバリンをリン酸緩衝液中0.5mg/mLでD+14およびD+16に皮下注射した（100μL/10g）。化合物投与後、時間経過測定を+1時間、+2時間、+4時間および+6時間に行った。

【0498】

マウスの機械的応答閾値を、操作者には見えないアップ/ダウン法を使用して、較正されたVon Freyフィラメントを用いて測定した。ストレプトゾトシン注射前および14日後に測定を行った。

【0499】

統計分析は、SigmaPlot 12.5ソフトウェアを使用して行った。最大可能効果のパーセンテージは以下のように計算される。

$$MPE\% = [(\text{試験値} - \text{試験前値}) / (\text{カットオフ} - \text{試験前値})] * 100$$

【0500】

カットオフ、試験および試験前の値は、それぞれベースライン測定値、投与後時点の測定値および投与前の測定値に対応する。

【0501】

【表5】

表5：ベースラインの%として表した投与後の化合物32の鎮痛効果

処置	ベースライン	薬物投与前	+1 時間	+2 時間	+4 時間	+6 時間
ビヒクル (Capryol 90)	100.0 ±6.0	20.8 ±3.6	18.0 ±2.1	18.9 ±1.9	13.3 ±2.1	13.9 ±1.2
プレガバリン	100.0 ±3.7	17.5 ±3.1	81.2 ±7.9	86.0 ±9.1	45.0 ±5.3	23.5 ±2.1
化合物32	100.0 ±5.9	26.6 ±3.5	59.3 ±7.2	58.2 ±12.0	37.9 ±5.3	22.2 ±2.3

【0502】

【表6】

表6：MPE%として表した投与後の化合物32の鎮痛効果

処置	+1 時間	+2 時間	+4 時間	+6 時間
ビヒクル (Capryol 90)	-6.2±6.1	-4.9±5.6	-12.4±6.4	-11.9±6.9
プレガバリン	80.7±10.8	84.6±10.6	33.9±5.8	5.9±4.3
化合物32	46.9±8.9	48.2±18.1	15.4±7.4	4.4±3.6

【0503】

実施例33：ストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害性疼痛モデルにおける化合物108の有効性

【0504】

実験を、8週齢の雄C57BL6Jマウス（Charles River製）で行った。この試験では、1群あたり10匹のマウスを使用した。

【0505】

糖尿病を、200μg/mLのストレプトゾトシン溶液の単回IP注射（100μL/10g）によって誘発している。血糖を、注射の前、注射後D+3およびD+7に試験した。注射した全てのマウスは、D+7において350mg/dL未満の血中グルコース濃度を示し、次いで、化合物の鎮痛試験に使用した。

【0506】

化合物 108 を 0.9% NaCl 溶液中 2、5 および 10 mg/mL で経口投与し（50 μ L / 10 g）、プレガバリンをリン酸緩衝液中 0.5 mg/mL で D+14 および D+17 に皮下注射した（100 μ L / 10 g）。化合物投与後、時間経過測定を +1 時間、+2 時間、+4 時間および +6 時間に行った。

【0507】

マウスの機械的応答閾値を、操作者には見えないアップ/ダウン法を使用して、校正された Von Frey フィラメントを用いて測定した。ストレプトゾトシン注射前および 14 日後に測定を行った。

【0508】

統計分析は、SigmaPlot 12.5 ソフトウェアを使用して行った。最大可能効果のパーセンテージは以下のように計算される。

$$MPE\% = [(\text{試験値} - \text{試験前値}) / (\text{カットオフ} - \text{試験前値})] \times 100$$

【0509】

カットオフ、試験および試験前の値は、それぞれベースライン測定値、投与後時点の測定値および投与前の測定値に対応する。

【0510】

【表 7】

表 7：ベースラインの%として表した投与後の化合物 108 の鎮痛効果

処置	ベースライン	薬物投与前	+1 時間	+2 時間	+4 時間	+6 時間
ビヒクル (0.9% NaCl)	100.0 ± 8.6	23.9 ± 3.5	19.8 ± 2.9	22.7 ± 3.1	17.0 ± 2.8	24.7 ± 3.6
プレガバリン	100.0 ± 8.2	21.2 ± 3.4	80.6 ± 12.4	85.7 ± 10.7	45.6 ± 13.0	30.3 ± 4.8
化合物 108、 2 mg/mL	100.0 ± 5.7	27.8 ± 3.8	74.6 ± 9.1	66.2 ± 9.0	48.9 ± 6.9	27.6 ± 3.5
化合物 108、 5 mg/mL	100.0 ± 4.2	22.3 ± 2.9	65.2 ± 7.0	80.1 ± 11.4	48.3 ± 7.0	29.6 ± 3.5
化合物 108、 10 mg/mL	100.0 ± 6.6	20.4 ± 2.7	103.5 ± 14.9	112.9 ± 19.1	58.9 ± 11.6	41.0 ± 8.9

【0511】

【表 8】

表 8：MPE%として表した投与後の化合物 108 の鎮痛効果

処置	+1 時間	+2 時間	+4 時間	+6 時間
ビヒクル (0.9% NaCl)	-5.9 $\pm$ 3.2	-2.5 $\pm$ 4.9	-10.0 $\pm$ 4.8	-0.9 $\pm$ 9.4
プレガバリン	76.6 $\pm$ 15.4	79.5 $\pm$ 13.7	31.0 $\pm$ 17.0	10.9 $\pm$ 7.5
化合物 108、 2 mg/mL	63.5 $\pm$ 12.5	58.7 $\pm$ 12.4	29.7 $\pm$ 9.3	1.6 $\pm$ 8.6
化合物 108、 5 mg/mL	53.5 $\pm$ 9.2	68.9 $\pm$ 14.1	33.2 $\pm$ 9.6	16.9 $\pm$ 6.5
化合物 108、 10 mg/mL	105.6 $\pm$ 19.1	117.4 $\pm$ 20.7	42.3 $\pm$ 10.8	20.36 $\pm$ 8.8

【0512】

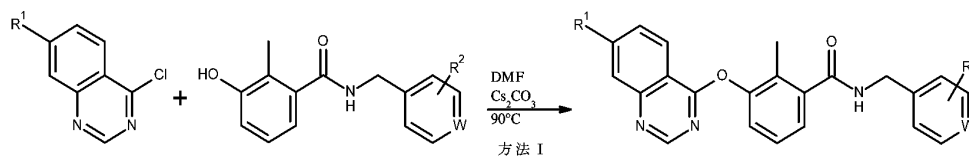
比較例 34：キナゾリン系類似体 395～397（すなわち、比較化合物 395～397、すなわち CC395、CC396 および CC397）の調製手順

【0513】

以下の手順は、実施例 2 に記載の方法 I に従ったキナゾリン系比較化合物の調製を例示

する。合成スキームを下記に概説する。

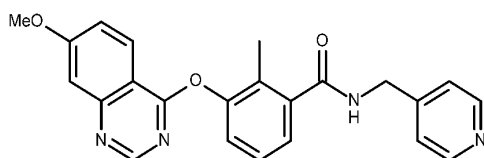
【化 1 4 4】



【0 5 1 4】

3-[(7-メトキシキナゾリン-4-イル)オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド (CC395) の調製：

【化 1 4 5】



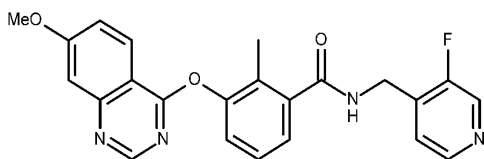
【0 5 1 5】

化合物 CC395 を、一般方法 I に従って、中間体 81e (0.20 mmol) および 4-クロロ-7-メトキシキナゾリン (0.20 mmol) から 65% の収率 (52 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.08 (t, J = 5.93 Hz, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.54–8.52 (m, 2H), 8.34–8.32 (m, 1H), 7.42–7.34 (m, 7H), 4.49 (d, J = 5.94 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺) : m/z = 401.35 (MH⁺).

【0 5 1 6】

N-[(3-フルオロ-4-ピリジル)メチル]-3-(7-メトキシキナゾリン-4-イル)オキシ-2-メチルベンズアミド (CC396) の調製：

【化 1 4 6】



【0 5 1 7】

化合物 CC396 を、一般方法 I に従って、中間体 81f (0.20 mmol) および 4-クロロ-7-メトキシキナゾリン (0.20 mmol) から 44% の収率 (37 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 9.10 (t, J = 5.73 Hz, 1H), 8.63 (bs, 1H), 8.54 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 8.43–8.42 (m, 1H), 8.34–8.32 (m, 1H), 7.47–7.36 (m, 6H), 4.55 (d, J = 5.92 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺) : m/z = 419.35 (MH⁺).

【0 5 1 8】

3-[(7-クロロキナゾリン-4-イル)オキシ]-2-メチル-N-(4-ピリジルメチル)ベンズアミド (CC397) の調製：

10

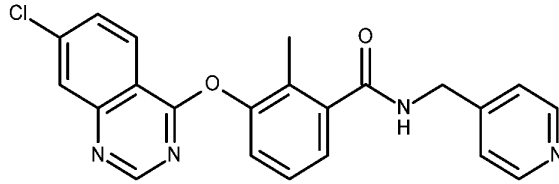
20

30

40

50

【化 1 4 7】



【0 5 1 9】

化合物 C C 3 9 7 を、一般方法 I に従って、中間体 8 1 e (0.30 mmol) および 4,7-ジクロロキナゾリン (0.30 mmol) から 57% の収率 (69 mg) で白色粉末として合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.10 (t, J = 6.13 Hz, 1H), 8.75 (bs, 1H), 8.55–8.53 (m, 2H), 8.47 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.97 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.99 及び 8.66 Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 3H), 7.37–7.35 (m, 2H), 4.49 (d, J = 6.03 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 405.25 (M H⁺).

【0 5 2 0】

比較例 3 5: 化合物 3 2、4 4、1 0 8 とキナゾリン系比較化合物 C C 3 9 5 ~ C C 3 9 7 との間の細胞ベースアッセイの比較

【0 5 2 1】

M-NFS-60 および HEK-CSF1R に対する上記の化合物 C C 3 9 5 ~ C C 3 9 7 の細胞ベースアッセイを実施例 2 9 および 3 0 に記載の手順に従って行い、それらのキノリン類似体 3 2、4 4 および 1 0 8 と比較した。IC₅₀ を以下の表 9 に提示する:

【0 5 2 2】

10

20

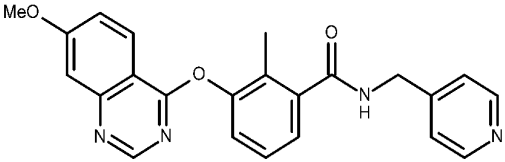
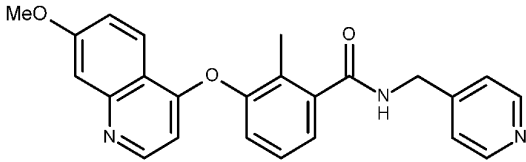
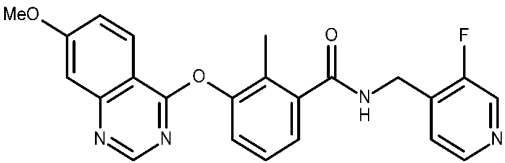
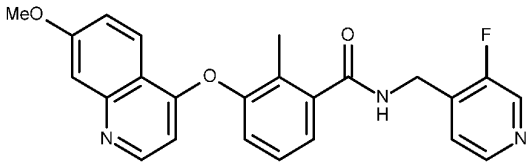
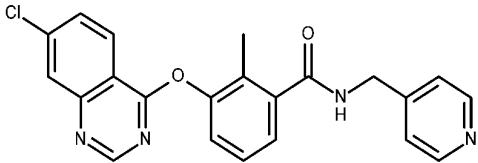
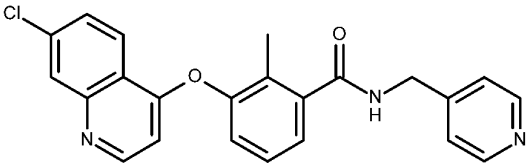
30

40

50

【表 9】

表 9：がん細胞株および非がん細胞株における細胞増殖を測定する生物学的細胞ベースアッセイの結果

	構造	M-NFS-60	HEK-CSF1R-STAT5
		IC 50 (nM)	
CC 395		636	926
32		34	26
CC 396		415	600
44		19	7
CC 397		1260	4147
108		58	29

【0523】

キノリン類似体 32、44 および 108 は、比較例のキナゾリン系比較化合物 CC 395、CC 396 および CC 397 と比較して、それぞれ M-NFS-60 に対する IC 50 が 19 倍、22 倍および 22 倍の低下、ならびに HEK-CSF1R-STAT5 に対する IC 50 が 36 倍、86 倍および 145 倍の低下を示し、したがって、がん M-NFS-60 細胞株および非がん HEK-CSF1R-STAT5 細胞株に対する本発明の化合物の優れた阻害効果を示すことが見出された。

【0524】

比較例 36：類似体 398～401（すなわち、化合物 398 および比較化合物 399～401、すなわち CC 399、CC 400 および CC 401）

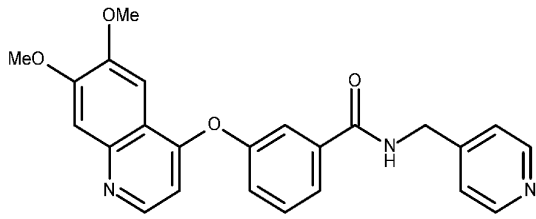
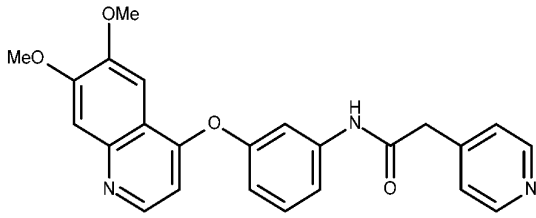
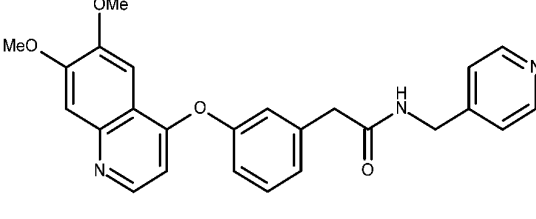
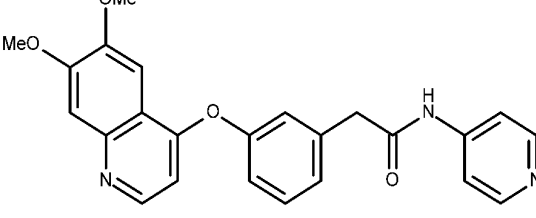
【0525】

架橋基 CONH の非等価性を説明するために、類似体 398～401 を調製した。生物学的結果を以下の表に報告する。

【0526】

【表10】

表10：がん細胞株および非がん細胞株における細胞増殖を測定する生物学的細胞ベースアッセイの結果

	構造	M-NFS-60	HEK-CSF1R-STAT5
		IC 50 (nM)	
398		198	58
CC399		5213	3539
CC400		4215	2266
CC401		7512	3846

【0527】

カルボキサミド 398 は、比較化合物 CC399、CC400 および CC401 と比較して、それぞれ M-NFS-60 に対する IC50 が 26 倍、21 倍および 38 倍の低下、ならびに HEK-CSF1R-STAT5 に対する IC50 が 61 倍、39 倍および 67 倍の低下を示し、したがって、がん M-NFS-60 細胞株および非がん HEK-CSF1R-STAT5 細胞株に対する本発明の化合物の優れた阻害効果を示すことが見出された。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/10 (2006.01)	A 6 1 P	19/10
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
C 0 7 D	215/38 (2006.01)	C 0 7 D	215/38
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04
			1 0 8 A
			1 3 8

- (72)発明者 デュドネ, フランソワ・グザヴィエ
フランス共和国 フレピヨン 9 5 7 4 0, リュ ド ラ リベラシオン 1 7 ビス
- (72)発明者 ルア, ティエリー
ベルギー王国 ウグレ 4 1 0 2, 3 ボアット 5 1, リュ デュ トラバーユ
- (72)発明者 ドゥルー, サブリナ
フランス共和国 ルシー ル ヴィラージュ 5 7 3 3 0, グラン リュ 2 9
- (72)発明者 ギュイヨン, レミ
フランス共和国 モンタルノー 3 4 5 7 0, メール ジョルジュ サンド 8 8

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表 2 0 0 8 - 5 3 9 2 7 5 (J P, A)
特表 2 0 1 2 - 5 0 4 6 0 6 (J P, A)
特表 2 0 1 8 - 5 1 3 1 5 0 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 7 / 0 4 9 4 6 2 (W O, A 1)
国際公開第 2 0 1 9 / 0 5 1 0 6 3 (W O, A 1)
国際公開第 2 0 1 6 / 0 5 5 9 8 2 (W O, A 1)
Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2011年, 11(11), 920-946
Journal of Medicinal Chemistry, 2019年, 62(13), 6083-6101
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003年, 11(23), 5117-5133
Journal of Medicinal Chemistry, 2008年, 51(6), 1649-1667
Journal of Medicinal Chemistry, 2016年, 59(18), 8456-8472

- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)