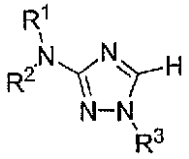
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成19年9月13日(2007.9.13)

【公表番号】特表2007-501257(P2007-501257A)
【公表日】平成19年1月25日(2007.1.25)
【年通号数】公開・登録公報2007-003
【出願番号】特願2006-522766(P2006-522766)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｄ 249/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/12 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/04 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 401/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 405/14 (2006.01)
Ｃ０７Ｄ 409/14 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4196 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4439 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4427 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/444 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/4545 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/496 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/551 (2006.01)
Ａ６１Ｋ 31/5377 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/28 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 11/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 25/18 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 29/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/04 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 1/16 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 7/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 13/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 31/18 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 9/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 17/14 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 3/12 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/10 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 19/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/06 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)
Ａ６１Ｐ 37/08 (2006.01)
【ＦＩ】

Ｃ０７Ｄ 249/14　　５０１
Ｃ０７Ｄ 405/12　　ＣＳＰ
Ｃ０７Ｄ 401/04
Ｃ０７Ｄ 401/14
Ｃ０７Ｄ 405/14
Ｃ０７Ｄ 409/14
Ａ６１Ｋ 31/4196
Ａ６１Ｋ 31/4439
Ａ６１Ｋ 31/4427
Ａ６１Ｋ 31/444
Ａ６１Ｋ 31/4545
Ａ６１Ｋ 31/496
Ａ６１Ｋ 31/551
Ａ６１Ｋ 31/5377
Ａ６１Ｐ 25/28
Ａ６１Ｐ 25/16
Ａ６１Ｐ 25/00
Ａ６１Ｐ 11/06
Ａ６１Ｐ 25/18
Ａ６１Ｐ 29/00
Ａ６１Ｐ 37/02
Ａ６１Ｐ 9/00
Ａ６１Ｐ 19/04
Ａ６１Ｐ 1/16
Ａ６１Ｐ 7/00
Ａ６１Ｐ 37/00
Ａ６１Ｐ 43/00　　１１１
Ａ６１Ｐ 35/00
Ａ６１Ｐ 13/12
Ａ６１Ｐ 31/12
Ａ６１Ｐ 31/18
Ａ６１Ｐ 17/06
Ａ６１Ｐ 9/10
Ａ６１Ｐ 17/14
Ａ６１Ｐ 3/12
Ａ６１Ｐ 19/10
Ａ６１Ｐ 19/02
Ａ６１Ｐ 37/06
Ａ６１Ｐ 29/00　　１０１
Ａ６１Ｐ 35/02
Ａ６１Ｐ 37/08

【手続補正書】
【提出日】平成19年7月30日(2007.7.30)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】

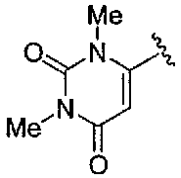
【請求項１】
式ＩＩ：
【化２６】



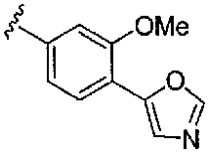
II

を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって
ここで、
R^1は、水素または$C_{1\sim6}$アルキルである；
R^2は、Ar^1またはCy^1であり、ここで、Ar^1は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式の環から選択されるアリール基であり、該アリール基は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてCy^1は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、Ar^1およびCy^1は、必要に応じて、Ｑ－R^Xの０個～５個の別個の存在で置換されている；ここで、Ｑの各別個の存在は、結合または$C_{1\sim6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｑの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、ＮＲＳＯＺＮＲ、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられる；そしてR^Xの各別個の存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、$N(R')_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、$NR'CO_2R'$、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、CO_2R'、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、ＮＲ’SO_2Ｒ’、ＮＲ’SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）Ｒ’または$C(O)CH_2C(O)R'$から選択される；
R^3は、Ar^2またはCy^2である；ここで、Ar^2は、必要に応じて置換したアリール基であり、該アリール基は、５員～６員の単環式または８員～１０員の二環式環から選択され、該環は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択される；そしてCy^2は、必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基は、３員～７員の飽和または部分不飽和単環式環系または８員～１０員の飽和または部分不飽和二環式環系から選択され、該単環式環系は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、そして該二環式環系は、０個～５個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、Ar^2およびCy^2は、それぞれ別個に、必要に応じて、Ｚ－R^Yから選択される５個までの置換基で置換されている；ここで、Ｚは、結合であるか、または$C_{1\sim6}$アルキリデン鎖であり、ここで、Ｚの２個までの非隣接メチレン単位は、必要に応じて、ＣＯ、CO_2、ＣＯＣＯ、ＣＯＮＲ、ＯＣＯＮＲ、ＮＲＮＲ、ＮＲＮＲＣＯ、ＮＲＣＯ、$NRCO_2$、ＮＲＣＯＮＲ、ＳＯ、SO_2、$NRSO_2$、SO_2NR、$NRSO_2NR$、Ｏ、ＳまたはＮＲで置き換えられている；そしてR^Yの各存在は、別個に、Ｒ’、ハロゲン、NO_2、ＣＮ、ＯＲ’、ＳＲ’、$N(R')_2$、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｒ’、ＮＲ’Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、$NR'CO_2R'$、Ｃ（Ｏ）Ｒ’、CO_2R'、ＯＣ（Ｏ）Ｒ’、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＳＯＲ’、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、ＮＲ’SO_2Ｒ’、ＮＲ’SO_2Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ

）Ｒ’またはＣ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｃ（Ｏ）Ｒ’から選択される；
Ｒの各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換したＣ$_{1\sim6}$脂肪族基から選択される；そしてＲ’の各存在は、別個に、水素または必要に応じて置換した基から選択され、該基は、Ｃ$_{1\sim8}$脂肪族、Ｃ$_{6\sim10}$アリール、５個～１０個の環原子を有するヘテロアリール環、または３個～１０個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、または、ここで、ＲおよびＲ’は、一緒になって、またはＲ’の２個の存在は、一緒になって、５員～８員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール環を形成し、該環は、０個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子は、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、
但し、
ｉ）Ｒ^{3}が、
【化３】



であり、そしてＲ^{1}が水素であるとき、Ｒ^{2}は、
【化４】



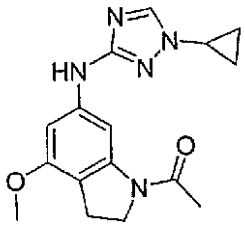
ではない；
ｉｉ）Ｒ^{3}が４，６－ジメトキシ２－ピリミジニルであり、そしてＲ^{1}が水素であるとき、Ｒ^{2}は、ｏ－Ｓ（Ｏ）Ｍｅフェニルではない；
ｉｉｉ）Ｒ^{3}が非置換フェニルであり、そしてＲ^{1}が水素であるとき、Ｒ^{2}は、非置換フェニルではない；
ｉｖ）Ｒ^{3}が２－メチル－フェニルまたは４－メチル－フェニルであり、そしてＲ^{1}が水素であるとき、Ｒ^{2}は、２－Ｍｅ－フェニルでも４－Ｍｅ－フェニルでもない；
ｖ）Ｒ^{1}がＨであり、そしてＲ^{2}が２－Ｃｌ－ベンジルであるとき、Ｒ^{3}は、４，６－Ｍｅ－ピリミジン－２－イルでも４－ＯＭｅ－６－ＮＭｅ$_2$－ピリミジン－２－イルでもない；
化合物。
【請求項２】
Ｒ^{1}が、水素であり；Ｒ^{2}が、必要に応じて置換したフェニルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、水素であり；Ｒ^{2}が、必要に応じて置換したシクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、またはシクロプロピルである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
ＱＲ^{X}またはＺＲ^{Y}の各存在が、別個に、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_2$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、Ｃ$_{1\sim4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－ＣＨ$_2$ＯＲ’、－ＳＲ’、－ＣＨ$_2$ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】

R^2が、フェニル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニルまたはシクロプロピルであり、必要に応じて、QR^Xの０個～３個の存在で置換されている、請求項１に記載の化合物。

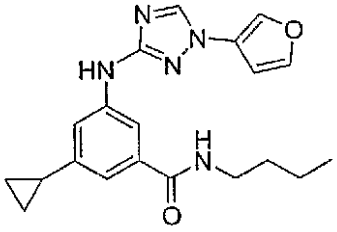
【請求項６】

以下の化合物の１つから選択される、化合物：

【化３８－１】

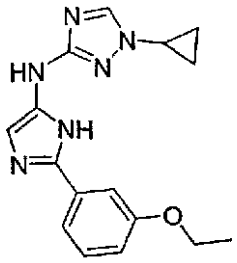


I-2

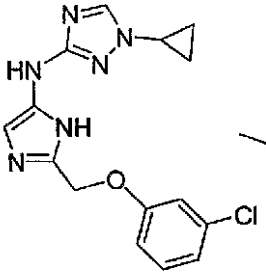


I-3

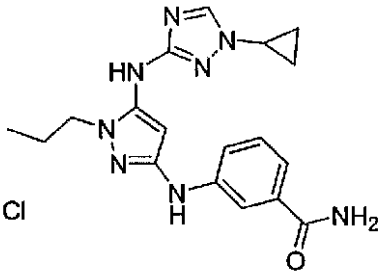
【化３８－２】



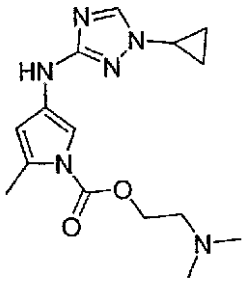
I-4



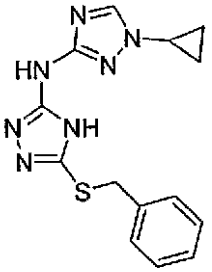
I-5



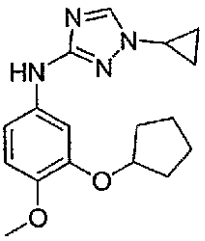
I-6



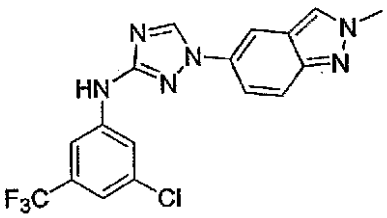
I-7



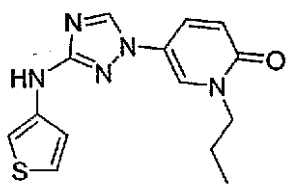
I-8



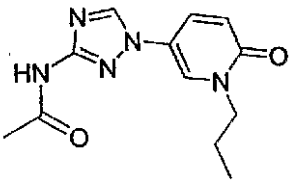
I-9



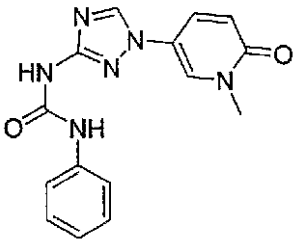
I-10



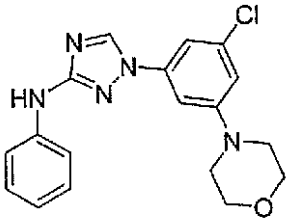
I-11



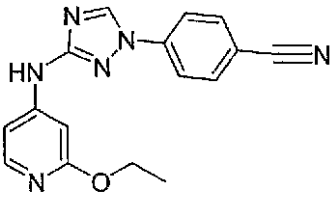
I-12



I-13

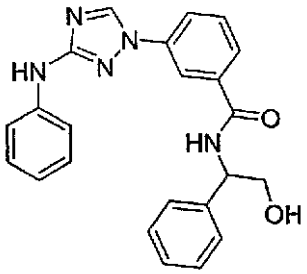


I-14

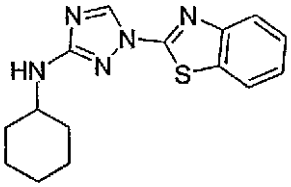


I-15

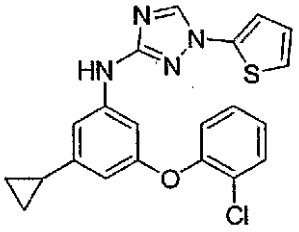
【化３８－３】



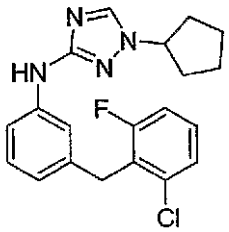
I-16



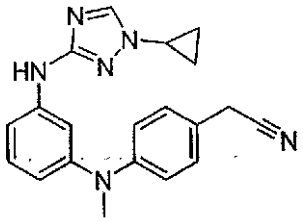
I-17



I-19

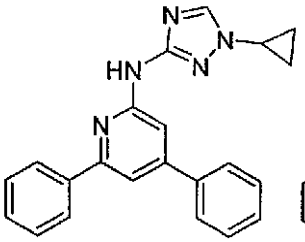


I-20

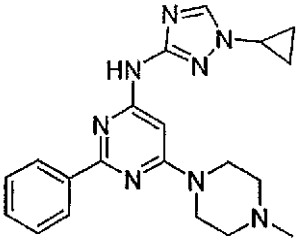


I-23

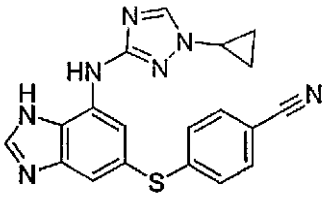
【化３８－４】



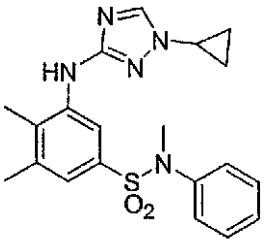
I-28



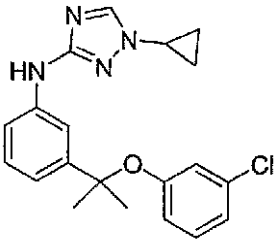
I-29



I-30

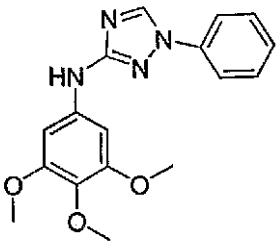


I-36

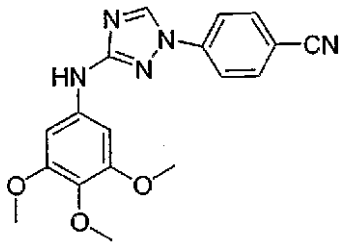


I-37

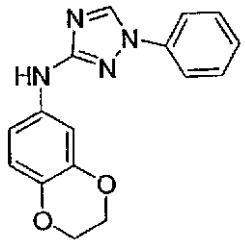
【化３８－５】



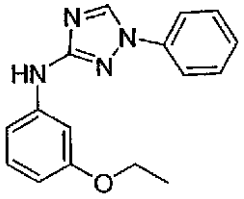
I-42



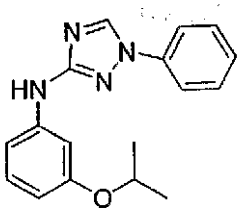
I-43



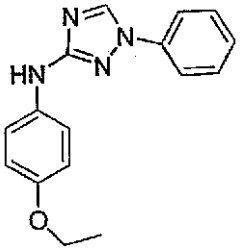
I-44



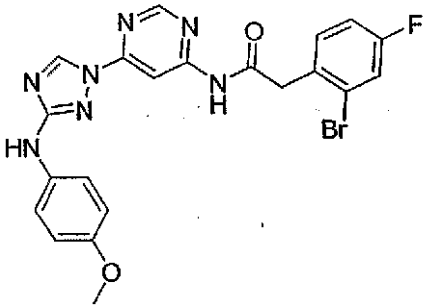
I-45



I-46



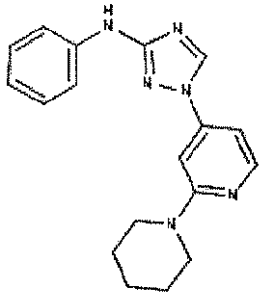
I-47



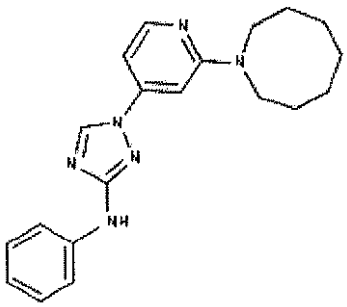
I-48.

【請求項７】
以下の化合物の１つから選択される、化合物：

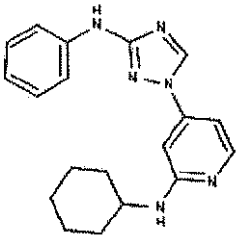
【化３９－１】



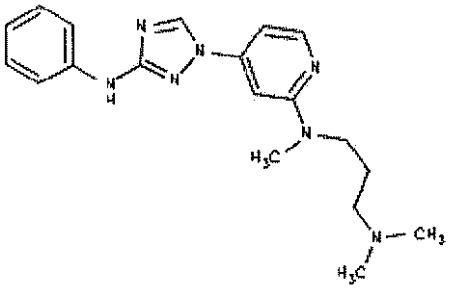
I-49



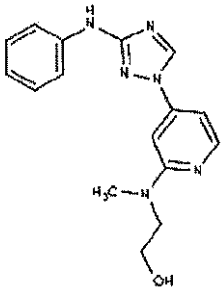
I-52



I-50

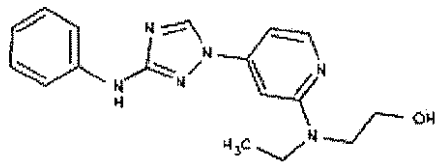


I-53

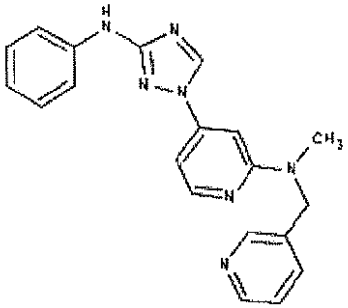


I-51

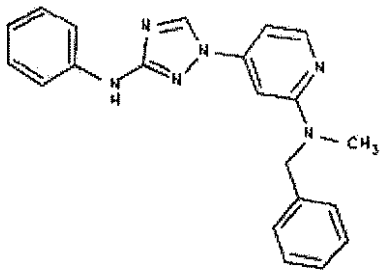
【化３９－２】



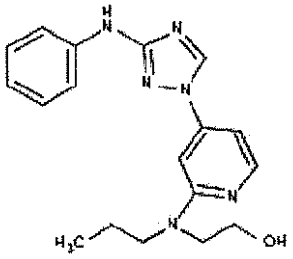
I-54



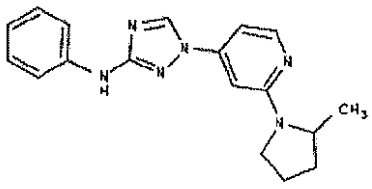
I-57



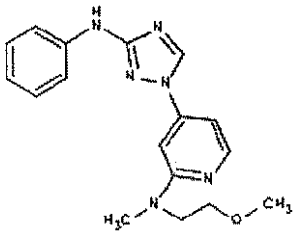
I-55



I-58

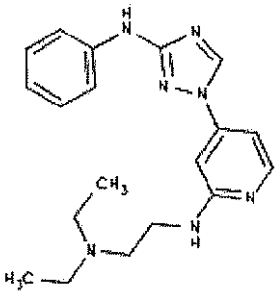


I-56

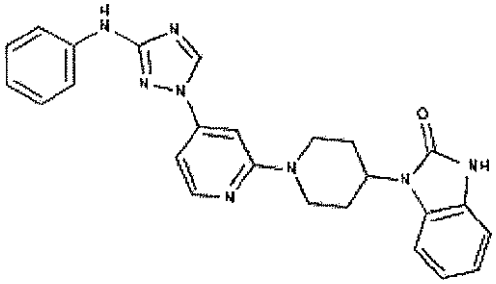


I-59

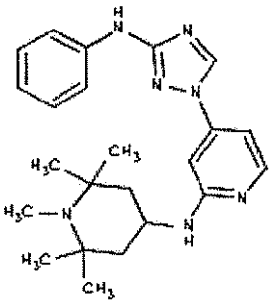
【化３９－３】



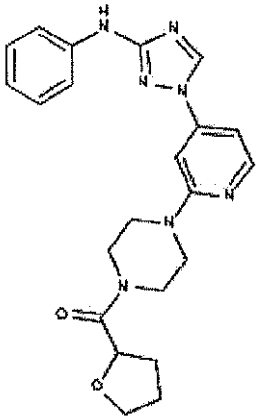
I-60



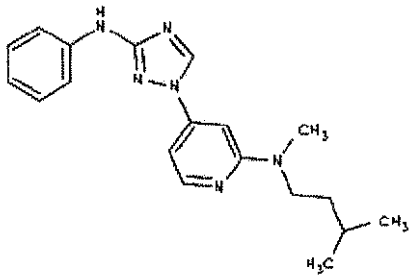
I-63



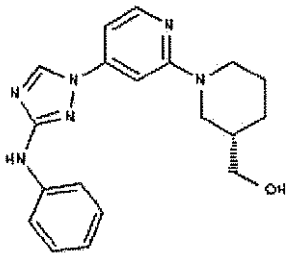
I-61



I-64

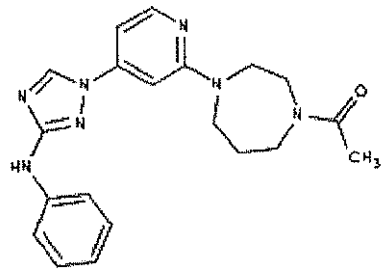


I-62

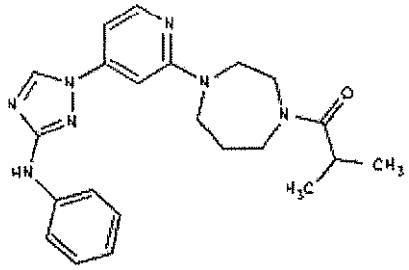


I-65

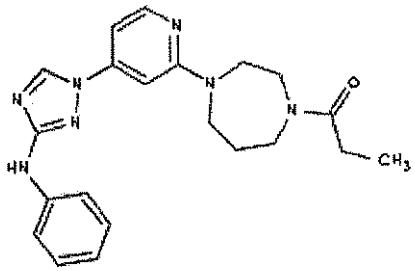
【化３９－４】



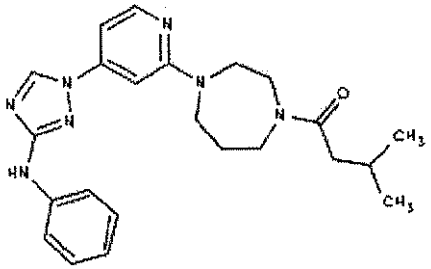
I-66



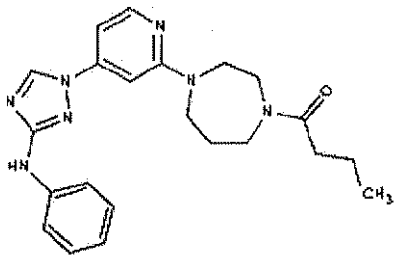
I-69



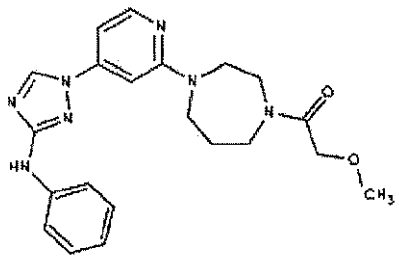
I-67



I-70

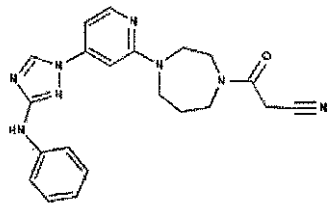


I-68

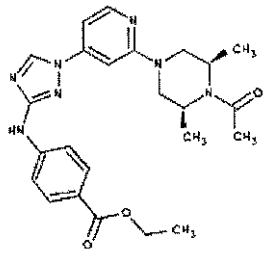


I-71

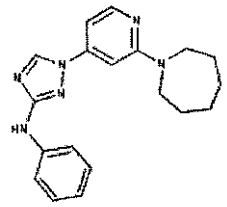
【化３９－５】



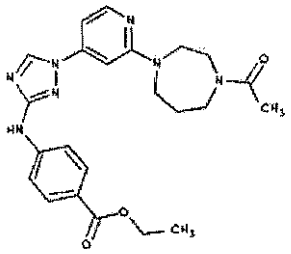
I-72



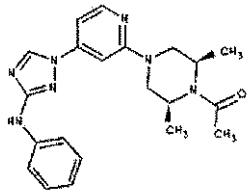
I-75



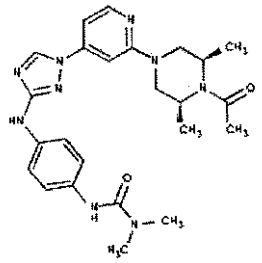
I-73



I-76

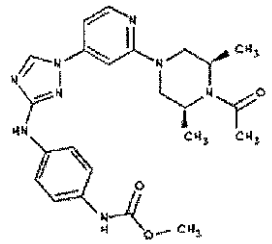


I-74

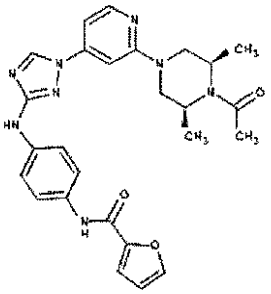


I-77

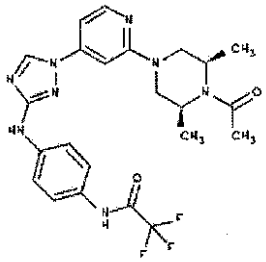
【化３９－６】



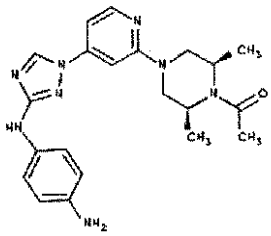
I-78



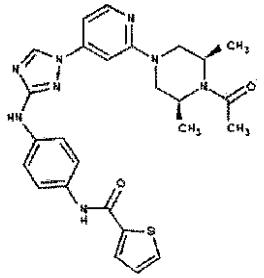
I-81



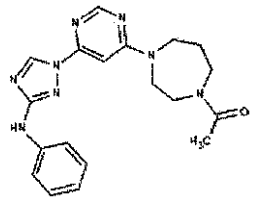
I-79



I-82

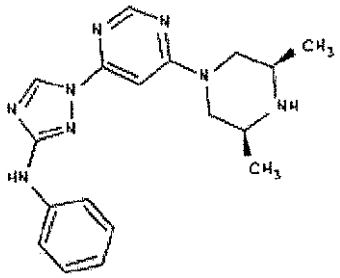


I-80

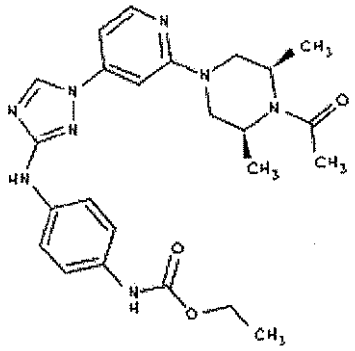


I-83

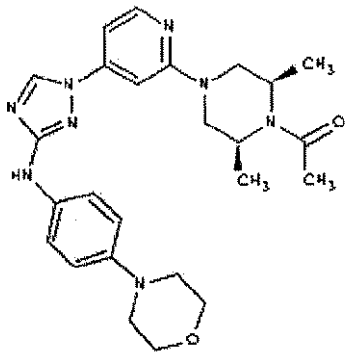
【化３９－７】



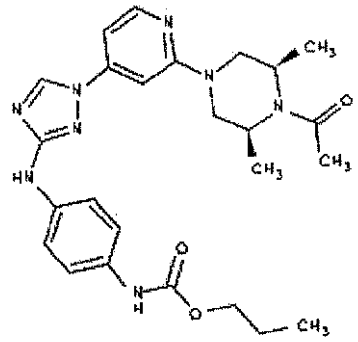
I-84



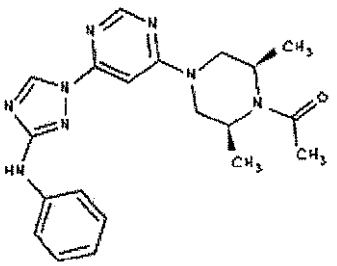
I-87



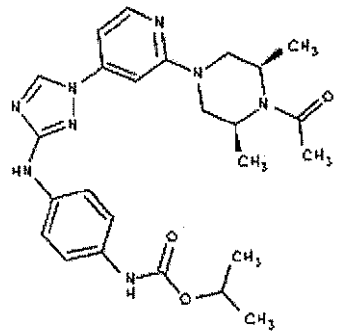
I-85



I-88

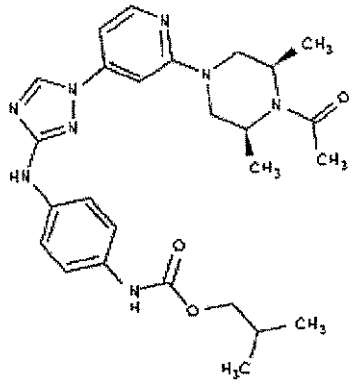


I-86

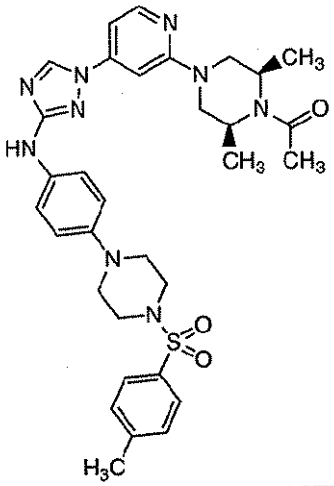


I-89

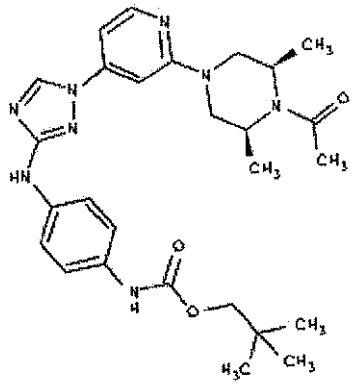
【化３９－８】



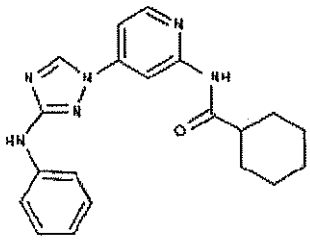
I-90



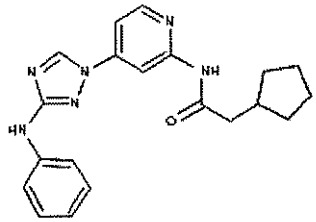
I-92



I-91

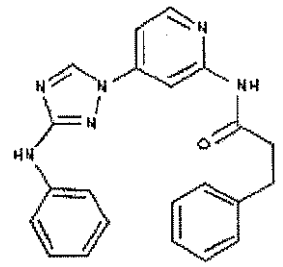


I-93

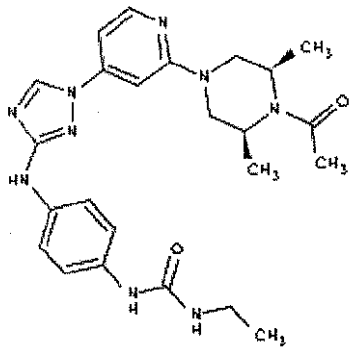


I-94

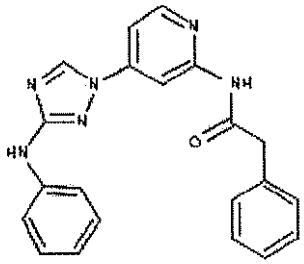
【化３９－９】



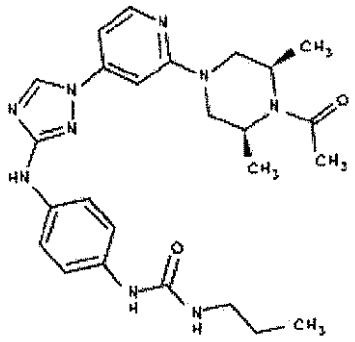
I-95



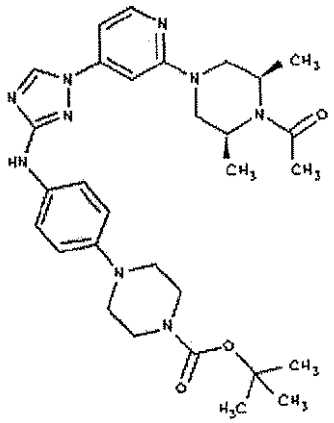
I-98



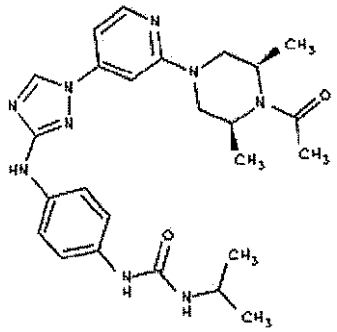
I-96



I-99

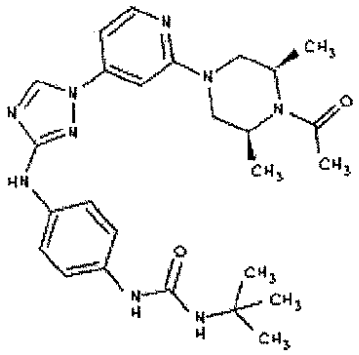


I-97



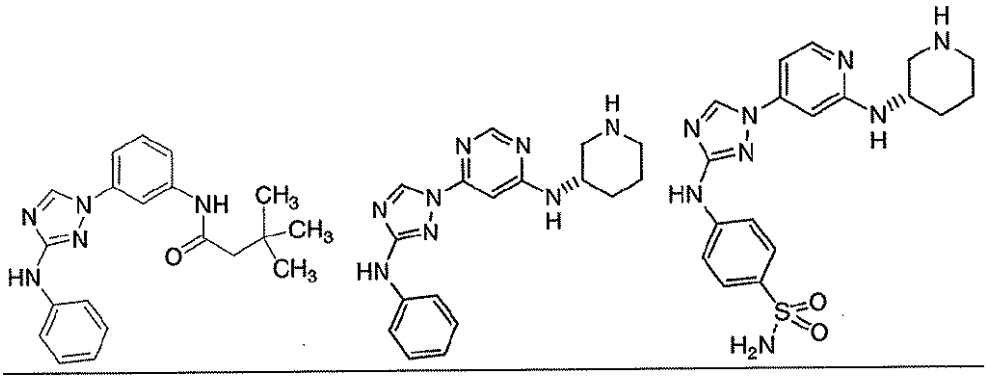
I-100

【化３９－１０】

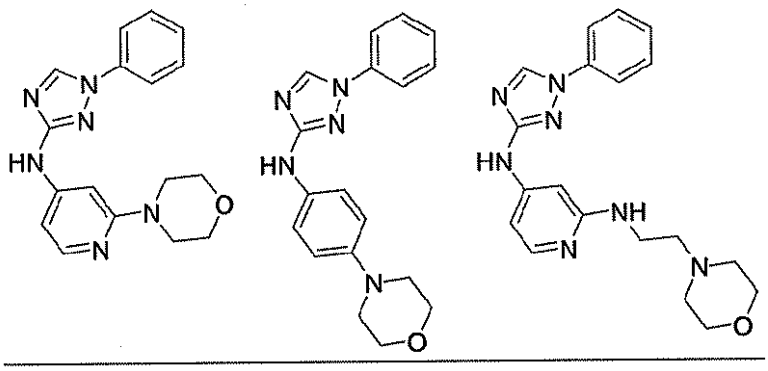


I-101

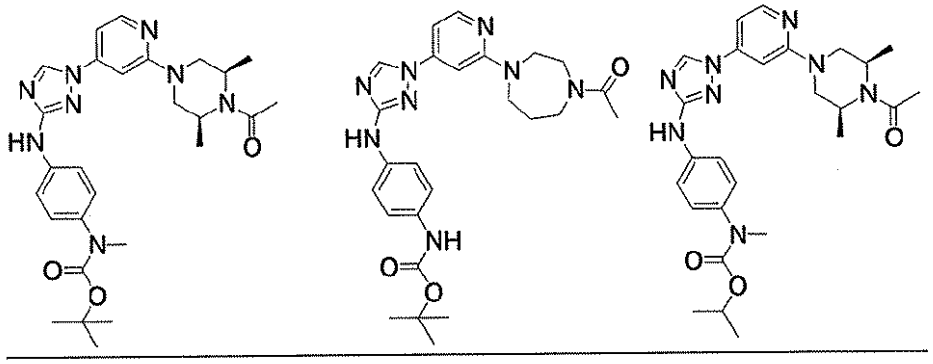
【化３９－１１】



I-102 I-103 I-104

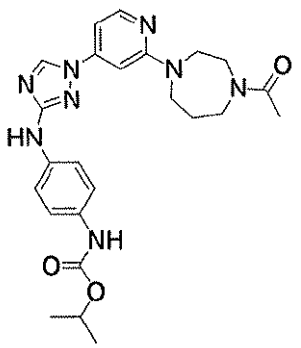


I-105 I-106 I-107

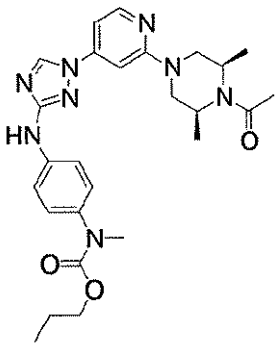


I-109 I-110 I-111

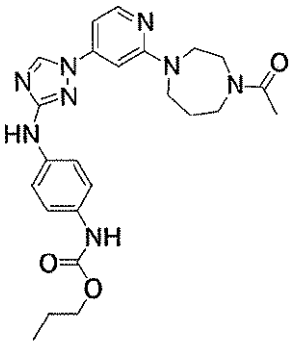
【化３９－１２】



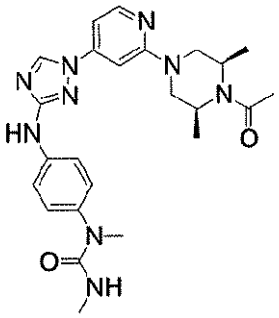
I-112



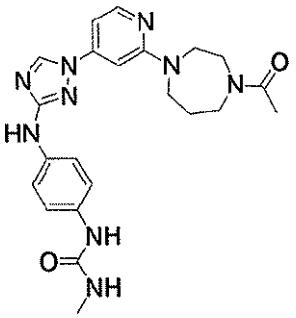
I-113



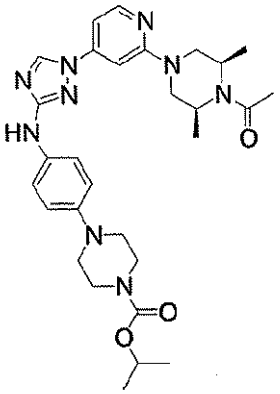
I-114



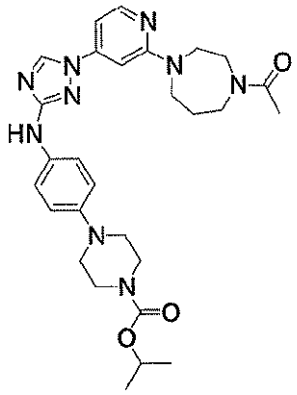
I-115



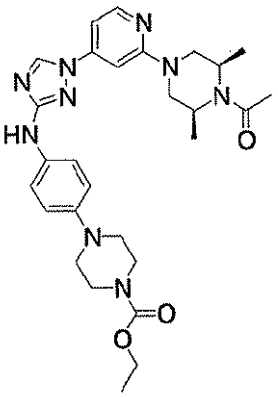
I-116



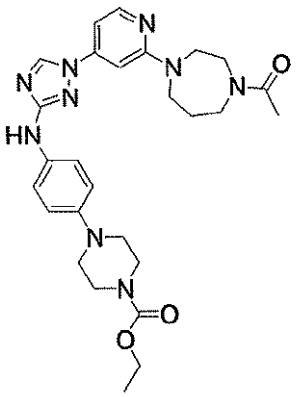
I-117



I-118

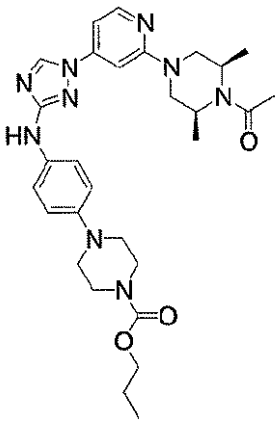


I-119

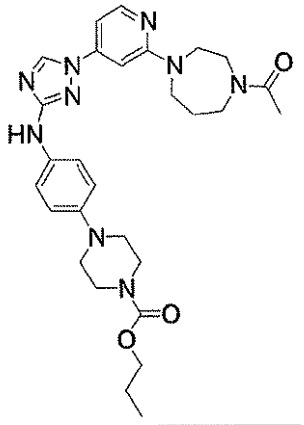


I-120

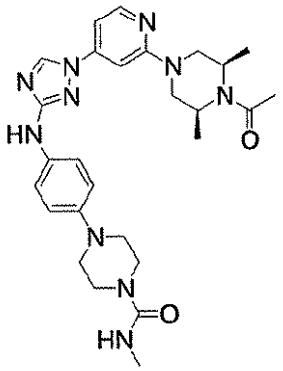
【化３９－１３】



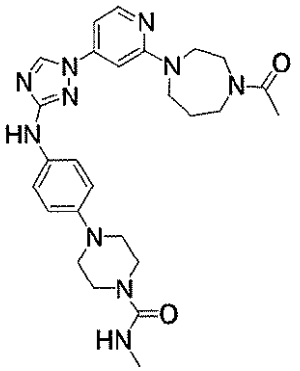
I-121



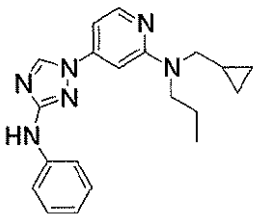
I-122



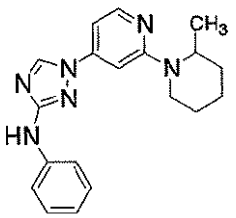
I-123



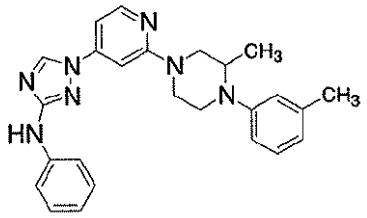
I-124



I-125

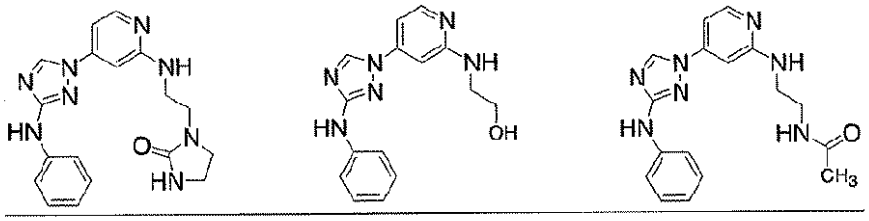


I-126

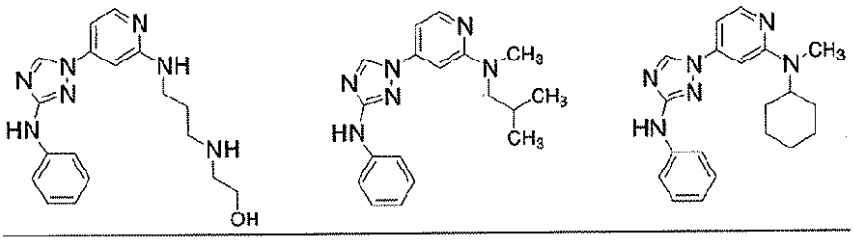


I-127

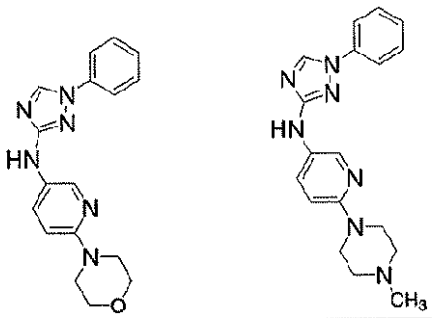
【化３９－１４】



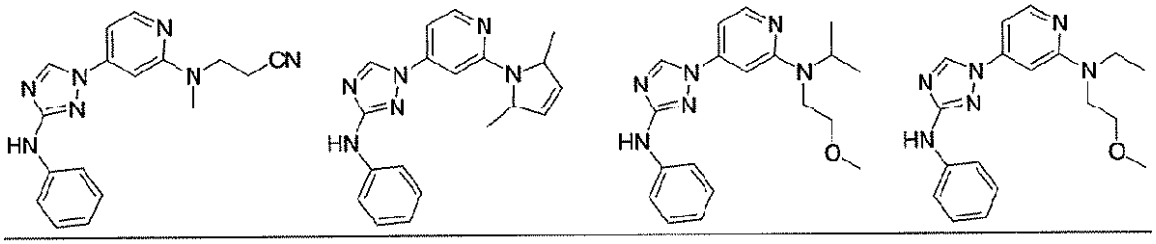
I-128 I-129 I-130



I-131 I-132 I-133

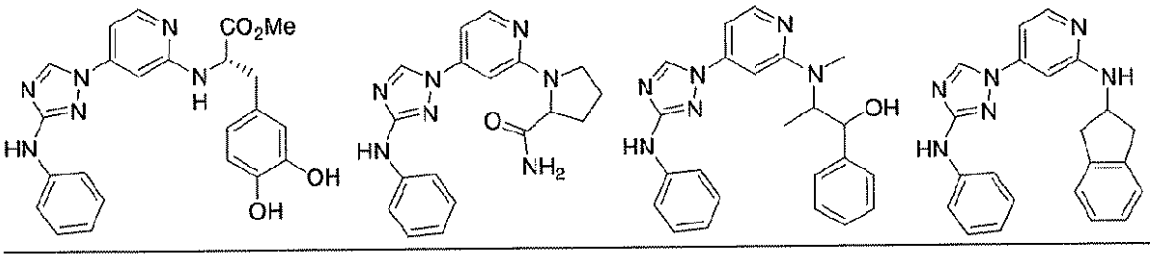


I-134 I-135

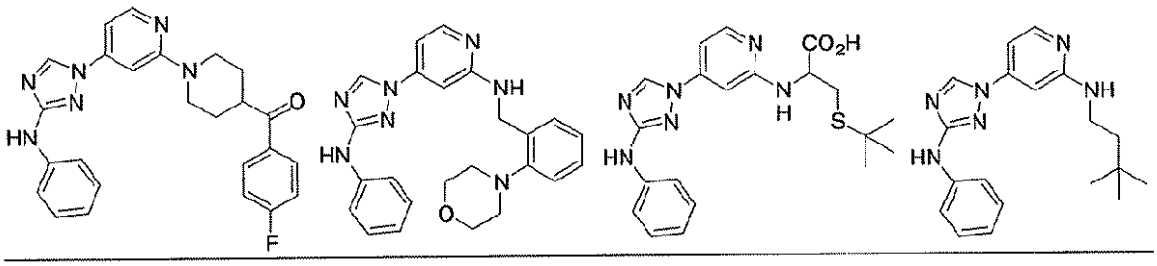


I-136 I-137 I-138 I-139

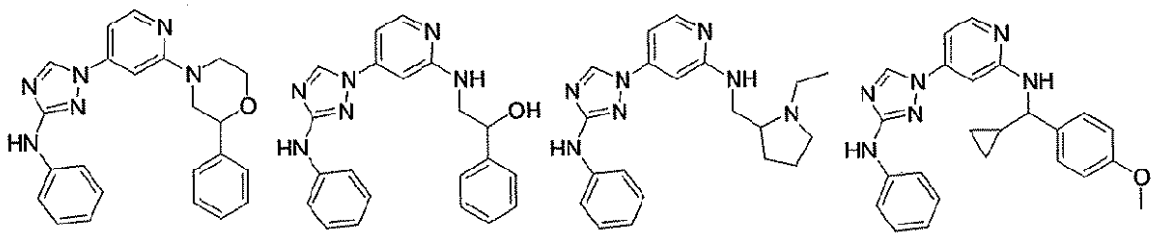
【化３９－１５】



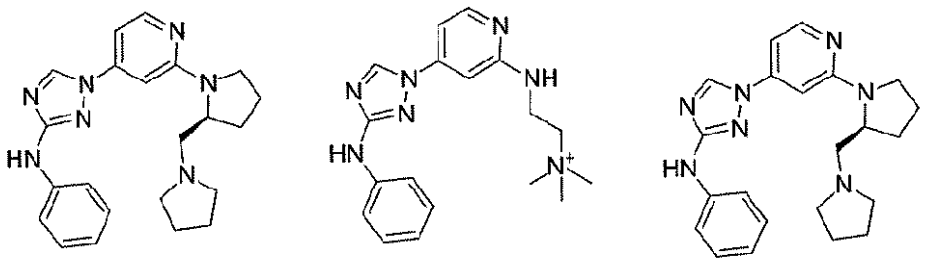
I-140 I-141 I-142 I-143



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

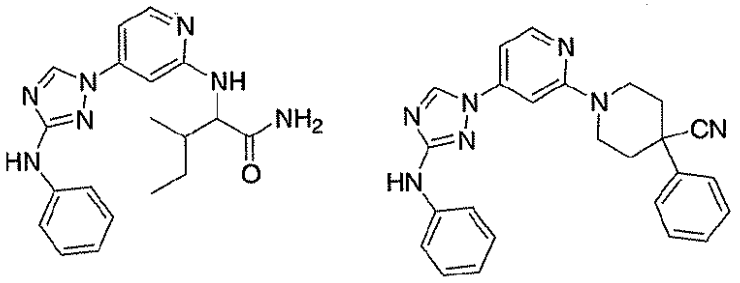


I-148 I-149 I-150 I-151



I-152 I-153 I-154

【化３９－１６】



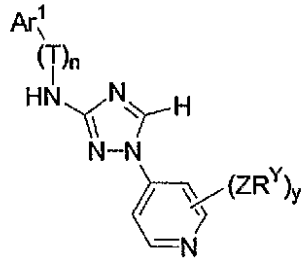
I-155 I-156.

。

【請求項８】

式ＩＩ－Ｘ－（ｉ）を有し、ｎが０である、請求項１に記載の化合物：

【化４５】

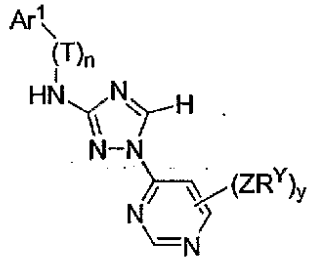


II-X-(i)

【請求項９】

式ＩＩ－Ｊ－（ｉ）を有し、ｎが０である、請求項１に記載の化合物：

【化４６】



II-J-(i)

【請求項１０】

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

【請求項１１】

各QR^Xが、それぞれ別個に、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｆ、CF_3、Ｍｅ、Ｅｔ、ＣＮ、－ＣＯＯＨ、$-N(CH_3)_2$、$-N(Et)_2$、$-N(iPr)_2$、$-O(CH_2)_2OCH_3$、$-CONH_2$、$-COOCH_3$、－ＯＨ、$-CH_2OH$、$-NHCOCH_3$、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）CH_3、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）OCH_3、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）Ｅｔ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）ＯＥｔ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ｉＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（

Ｏ）Ｏ－ｉＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ｎＰｒ、－Ｎ（Ｈ）Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｎＰｒ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジルまたはベンジルオキシから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

各ＱＲ^{X}が、別個に、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲＲ’、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、ピペリジニル、ピペリジニルまたはモルホリノであり、該ピペリジニル、ピペリジニル、モルホリノが、必要に応じて、－ＣＯＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換されており、ここで、ＱＲ^{X}内のＲの各存在が、別個に、ＨまたはＣ$_{1～6}$アルキルである、請求項１に記載の化合物。

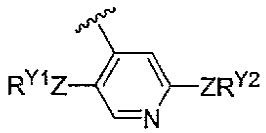
【請求項１３】

ＱＲ^{X}内のＲが、Ｈであり、そしてＱＲ^{X}内のＲ’が、Ｃ$_{1～6}$アルキルである、請求項１０～１２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１４】

Ａｒ^{2}が、次式を有する、請求項１に記載の化合物：

【化５１】



【請求項１５】

ＺＲ^{Y1}が、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、ＣＮまたはＮＯ$_2$である、請求項１４に記載の化合物。

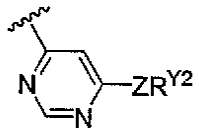
【請求項１６】

ＺＲ^{Y2}が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、Ｃ$_{1～4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－ＣＨ$_2$ＯＲ’、－ＳＲ’、－ＣＨ$_2$ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

Ａｒ^{2}が、次式を有する、請求項１に記載の化合物：

【化５２】



【請求項１８】

ＺＲ^{Y2}が、ハロゲン、Ｃ$_{1～6}$アルキル、ＣＮ、ＮＯ$_2$、または必要に応じて置換した基であり、該必要に応じて置換した基が、Ｃ$_{1～4}$アルキル、アリール、アラルキル、－Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$、－ＯＲ’、－ＣＨ$_2$ＯＲ’、－ＳＲ’、－ＣＨ$_2$ＳＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$から選択される、請求項１７に記載の化合物。

【請求項１９】

ＺＲ^{Y2}が、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｎ（Ｒ’）$_2$または－ＮＲＲ’であり、ここで、Ｒが、Ｈ

またはC$_{1\sim6}$アルキルであり、そしてR’が、C$_{1\sim6}$アルキルであり、ここで、該C$_{1\sim6}$アルキルが、必要に応じて、ハロ、ＣＮ、ＯＨまたは－ＯC$_{1\sim6}$アルキルで置換されている、請求項１８に記載の化合物。

【請求項２０】

ＺＲ^{Y2}が、－Ｎ（Ｒ’）$_2$であり、ここで、Ｒ’の各存在が、一緒になって、５員～１０員の複素環を形成し、該複素環が、１個～３個のヘテロ原子を有し、該ヘテロ原子が、別個に、窒素、酸素または硫黄から選択され、ここで、該複素環が、必要に応じて、ハロ、C$_{1\sim6}$アルキル、－ＣＯＲ’、－ＣＯＯＲ’、－ＣＯＮ（Ｒ’）$_2$、－ＮＲＣＯＲ’、－ＮＲＣＯＯＲ’、－ＮＲＣＯＮＲＲ’または－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ’）$_2$で置換され、ここで、Ｒの各存在が、水素またはC$_{1\sim6}$アルキルであり、そしてＲ’の各存在が、C$_{1\sim6}$アルキルである、請求項１９に記載の化合物。

【請求項２１】

Ｒが、水素である、請求項１８～２０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２２】

請求項１に記載の化合物と、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとを含有する、組成物。

【請求項２３】

さらに、追加治療薬を含有し、該追加治療薬が、化学療法薬、抗増殖薬、または血液疾患を治療する薬剤から選択される、請求項２２に記載の組成物。

【請求項２４】

生体試料中のＦＬＴ－３キナーゼ活性を阻害する方法であって、該生体試料は、細胞培養物、血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、またはその抽出物から選択され、該方法は、該生体試料を、請求項１に記載の化合物、または該化合物を含有する組成物と、インビトロで接触させる工程を包含する、方法。

【請求項２５】

患者において、増殖障害を治療するかその重症度を軽減するための、請求項２２に記載の薬学的組成物。

【請求項２６】

さらに、追加治療薬を含有し、該追加治療薬が、化学療法薬、抗増殖薬、または血液疾患を治療する薬剤から選択される、請求項２５に記載の組成物。

【請求項２７】

前記増殖障害が、癌である、請求項２５に記載の組成物。

【請求項２８】

前記癌が、以下の癌：乳房、卵巣、子宮頸管、前立腺、精巣、尿生殖器路、食道、喉頭、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、胃、皮膚、ケラトアカントーマ、肺、類表皮癌、大細胞癌、小細胞癌、肺腺癌、骨、大腸、腺腫、膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞性癌腫、未分化癌、乳頭癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌腫、肝臓癌腫および胆道、腎臓癌腫、骨髄性障害、リンパ様障害、ホジキン、有毛細胞、頬側口腔および咽頭（口）、唇、舌、口、咽頭、小腸、大腸－直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、および白血病のうちの１つから選択される、請求項２７に記載の組成物。

【請求項２９】

前記増殖障害が、造血障害、特に、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性－前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）および急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）から選択される、請求項２５に記載の組成物。