

【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25年2月21日(2013.2.21)

【公表番号】特表2012-514044(P2012-514044A)

【公表日】平成24年6月21日(2012.6.21)

【年通号数】公開・登録公報2012-024

【出願番号】特願2011-544601(P2011-544601)

【国際特許分類】

C 0 7 D	261/18	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	19/00	(2006.01)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	1/04	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 P	13/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/08	(2006.01)
A 6 1 P	13/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	25/28	(2006.01)
C 0 7 D	471/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)
A 6 1 K	31/444	(2006.01)
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)
C 0 7 D	417/14	(2006.01)
C 0 7 D	417/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/498	(2006.01)
C 0 7 D	413/12	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/538	(2006.01)
C 0 7 D	277/62	(2006.01)
A 6 1 K	31/428	(2006.01)
A 6 1 K	31/427	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
C 0 7 D	487/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/5025	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)

C 0 7 D 513/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)
A 6 1 K 31/42 (2006.01)
C 0 7 D 409/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/52 (2006.01)
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 261/18	C S P
A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 25/28	
C 0 7 D 471/04	1 0 7 E
A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4439	
C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/538	
C 0 7 D 277/62	
A 6 1 K 31/428	
C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z

C 0 7 D 487/04 1 4 4
 A 6 1 K 31/5025
 A 6 1 K 31/519
 C 0 7 D 513/04 3 3 1
 C 0 7 D 487/04 1 5 0
 A 6 1 K 31/55
 C 0 7 D 487/04 1 3 6
 C 0 7 D 487/04 1 5 3
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/42
 C 0 7 D 409/12
 C 0 7 D 487/04 1 4 0
 A 6 1 K 31/52
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 H
 C 0 7 D 513/04 3 4 3
 C 0 7 D 487/04 1 4 2
 A 6 1 K 31/4985
 A 6 1 K 31/53

【手続補正書】

【提出日】平成24年12月27日(2012.12.27)

【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

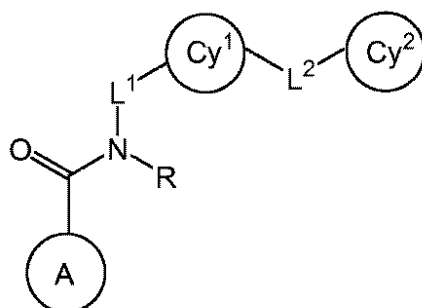
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 1 4 5】



I

[式中、

Cy^1 は、フェニレン、5～6員の飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する5～6員の飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレン環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレン環、8～10員の二環式アリーレン、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリーレン環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリーレン環であり、ここで：

Cy^1 は、ハロゲン、 $-R^c$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)_2$ および $-SR^c$ から独立に選択される 1 つまたは 2 つの基で置換されていてもよく、ここで、 R^c はそれぞれ独立に、水素またはハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ および $-CN$ から独立に選択される 1 ~ 3 つの基で置換されていてもよい C_{1-2} アルキル基であり；

Cy^2 は、フェニル、5 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、7 ~ 10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8 ~ 10 員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

L^1 は、置換されていてもよい直鎖または分岐の二価 C_{1-6} アルキレン鎖であり；

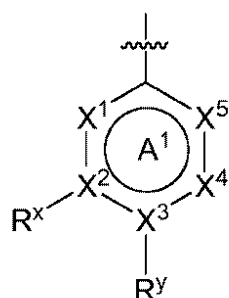
L^2 は、 $-NR^1$ - または $-C(O)NR^1$ - であり；

R および R^1 は独立に、水素または置換されていてもよい C_{1-6} 脂肪族基であり；

環 A は、環 A^1 、環 A^2 、環 A^3 、環 A^4 および環 A^5 からなる群から選択される芳香環であり、ここで：

(a) 環 A^1 は下式であり：

【化 1 4 6】



(ここで：

X^1 、 X^4 および X^5 は独立に、 CR^4 または N であり；

X^2 は、 C または N であるが、但し、 X^2 が N である場合、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、縮合ヘテロ芳香環を形成しており；

X^3 は、 C であり；

R^x および R^y は独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であるか；あるいは

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成しており、ここで：

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な炭素は、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)NR^3$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-$

$N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく、

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2-C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく；

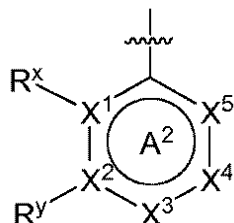
R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

R^3 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ であるか、または同じ窒素の上の2つの R^3 は、該窒素と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～8員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

R^4 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ である；

(b) 環 A^2 は、下式であり；

【化147】



(ここで；

X^1 および X^2 は独立に、 C または N であるが、但し、 X^1 または X^2 が N である場合、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒に、縮合ヘテロ芳香環を形成しており；

X^3 、 X^4 および X^5 は独立に、 CR^4 または N であり；

R^x および R^y は独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であるか；あるいは

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する5～7員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成しており；ここで；

R^x および R^y により形成されている前記環の任意の置換可能な炭素は、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、

- CO₂R²、- C(O)C(O)R²、- C(O)CH₂C(O)R²、- S(O)R²、- S(O)₂R²、- C(O)N(R³)₂、- SO₂N(R³)₂、- OC(O)R²、- N(R³)C(O)R²、- N(R³)N(R³)₂、- C=NN(R³)₂、- C=NOR²、- N(R³)C(O)NR³)₂、- N(R³)SO₂N(R³)₂、- N(R³)SO₂R²、または- OC(O)N(R³)₂で置換されていてもよく、

R^xおよびR^yにより形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、- R²、- C(O)R²、- CO₂R²、- C(O)C(O)R²、- C(O)CH₂-C(O)R²、- S(O)R²、- S(O)₂R²、- C(O)N(R³)₂、- SO₂N(R³)₂、- OC(O)R²または- OC(O)N(R³)₂で置換されていてもよく；

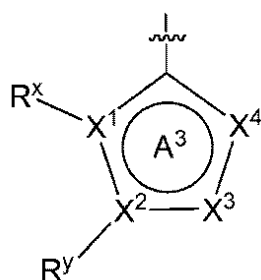
R²はそれぞれ独立に、水素、あるいはC₁~6脂肪族、フェニル、3~8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1~2個のヘテロ原子を有する4~8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する7~10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8~10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する8~10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

R³はそれぞれ独立に、- R²であるか、または同じ窒素の上の2つのR³は、該窒素と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1~4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5~8員の飽和または部分不飽和を形成しており；

R⁴はそれぞれ独立に、- R²、オキソ、ハロ、- NO₂、- CN、- OR²、- SR²、- N(R³)₂、- C(O)R²、- CO₂R²、- C(O)C(O)R²、- C(O)CH₂C(O)R²、- S(O)R²、- S(O)₂R²、- C(O)N(R³)₂、- SO₂N(R³)₂、- OC(O)R²、- N(R³)C(O)R²、- N(R³)N(R³)₂、- N(R³)C(=NR³)N(R³)₂、- C(=NR³)N(R³)₂、- C=NOR²、- N(R³)C(O)N(R³)₂、- N(R³)SO₂N(R³)₂、- N(R³)SO₂R²、または- OC(O)N(R³)₂である)；

(c) 環A³は、下式であり；

【化148】



(ここで；

X¹およびX²は独立に、CまたはNであり；

X³およびX⁴は独立に、原子価が許す限りCR⁴、NR⁵、N、OまたはSであり；

R^xおよびR^yは独立に、- R²、オキソ、ハロ、- NO₂、- CN、- OR²、- SR²、- N(R³)₂、- C(O)R²、- CO₂R²、- C(O)C(O)R²、- C(O)CH₂C(O)R²、- S(O)R²、- S(O)₂R²、- C(O)N(R³)₂、- SO₂N(R³)₂、- OC(O)R²、- N(R³)C(O)R²、- N(R³)N(R³)₂、- N(R³)C(=NR³)N(R³)₂、- C(=NR³)N(R³)₂、- C=NOR²、- N(R³)C(O)N(R³)₂、- N(R³)SO₂N(R³)₂、- N(R³)SO₂R²、または- OC(O)N(R³)₂であるか；あるいは

R^xおよびR^yはそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される0~3個の環ヘテロ原子を有する5~7員の部分不飽和または芳香族縮合環を

形成しており：

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な炭素は、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく、

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく；

R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

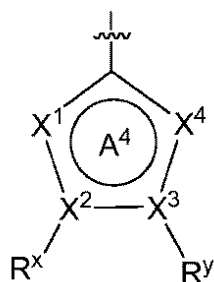
R^3 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ であるか、または同じ窒素の上の2つの R^3 は、該窒素と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～8員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

R^4 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であり；

R^5 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ である)；

(d) 環 A^4 は、下式であり：

【化149】



(ここで：

X^1 および X^4 は独立に、原子価が許す限り CR^4 、 NR^5 、 N 、 O または S であり；

X^2 および X^3 は独立に、C または N であり；

R^x および R^y は独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であるか；または R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成しており；

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な炭素は、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく、

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく；

R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8 ~ 10 員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

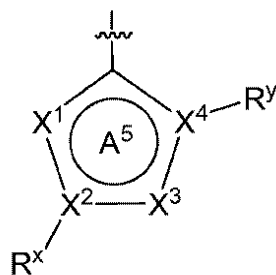
R^3 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ であるか、または同じ窒素の上の 2 つの R^3 は、該窒素と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 8 員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

R^4 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であり、

R^5 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ である)；

(e) 環 A^5 は下式である：

【化 1 5 0】



(ここで：

X^1 および X^3 は独立に、原子価が許す限り CR^4 、 NR^5 、 N 、 O または S であり；

X^2 および X^4 は独立に、 C または N であり；

R^x および R^y は独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であり；

R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

R^3 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ であるか、または同じ窒素の上の2つの R^3 は、該窒素と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～8員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

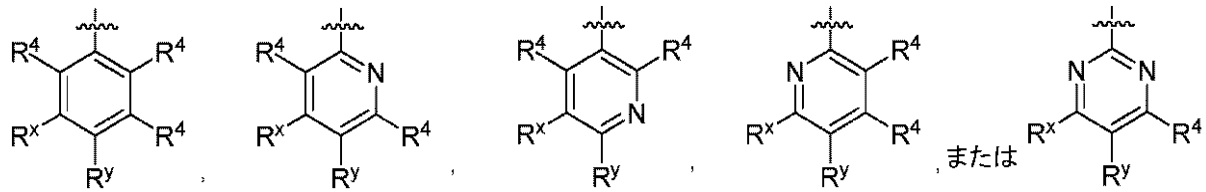
R^4 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であり；

R^5 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ である)]。

【請求項 2】

環 A が環 A^1 であり、環 A^1 が下式：

【化 1 5 1】

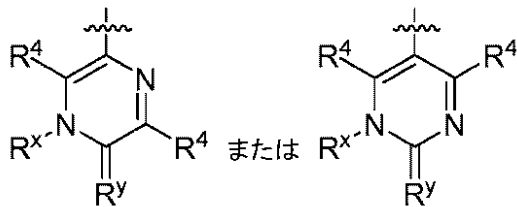


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A が環 A¹ であり、環 A¹ が下式：

【化 1 5 2】



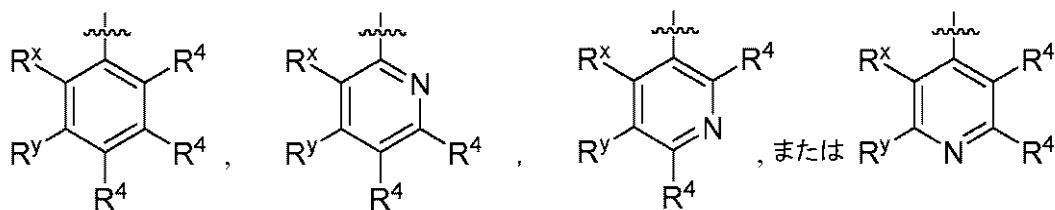
である、請求項 1 に記載の化合物

[式中、 R^x および R^y は一緒になって、縮合ヘテロ芳香環を形成している]。

【請求項 4】

環 A が環 A² であり、環 A² が下式：

【化 1 5 3】

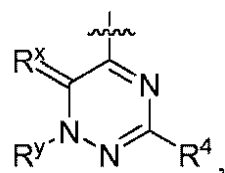


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

環 A が環 A² であり、環 A² が下式：

【化 1 5 4】



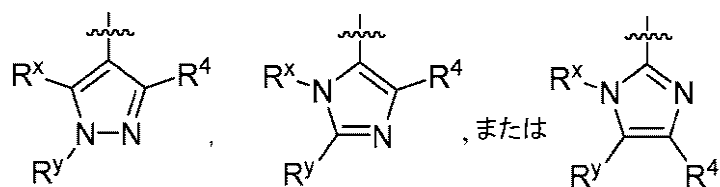
である、請求項 1 に記載の化合物

[式中、 R^x および R^y は一緒になって、縮合ヘテロ芳香環を形成している]。

【請求項 6】

環 A が環 A³ であり、環 A³ が下式：

【化 1 5 5】

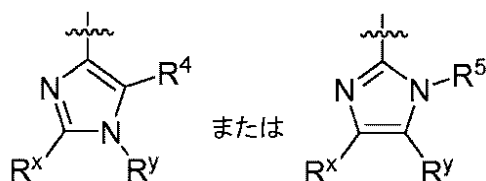


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

環 A が環 A⁴ であり、環 A⁴ が下式：

【化 1 5 6】

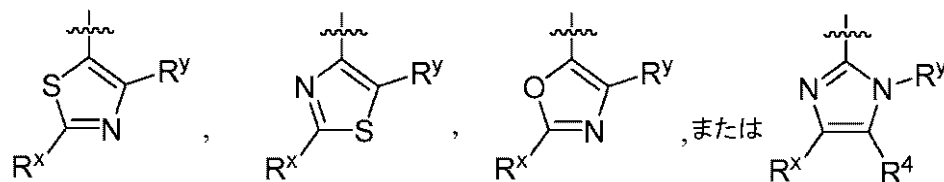


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

環 A が環 A⁵ であり、環 A⁵ が下式：

【化 1 5 7】

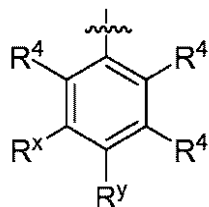


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

環 A が：

【化 1 5 8】



であり、R^x、R^y および R⁴ のうちの少なくとも 1 つが -OH、-OCH₃ または -NH₂ である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^x および R^y が独立に、-R²、ハロ、-CN、-OR²、-N(R³)₂ または -N(R³)C(O)R² である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^x および R^y の少なくとも一方が、置換されていてもよい C₁ - 6 脂肪族、ハロ、-CN、-OCH₃、-NH₂、-NHCH(O)CH₃、-NH(C₁ - 6 アルキル) または -N(C₁ - 6 アルキル)₂ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^x および R^y の少なくとも一方が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^x および R^y の一方が：

- (a) 窒素、酸素または硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員の飽和複素環；
 - (b) 窒素、酸素または硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール環；
 - (c) 置換されていてもよい 8 ~ 10 員の飽和または部分不飽和二環式炭素環；
 - (d) 置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式アリール環；
 - (e) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8 ~ 10 員の飽和または部分不飽和二環式複素環；および
 - (f) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環
- からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^x および R^y の一方が、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、モルホリニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアジオリル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジル、プリニル、インダゾリル、ピロピリジル、キナゾリニルおよびキノキサリニルから選択される置換されていてもよい基である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、ピロリジノ -、イミダゾリジノ -、イミダゾリドノ -、ピロロ -、ピラゾロ -、イミダゾロ -、トリアゾロ -、チエノ -、フロ -、チアゾロ -、イソチアゾロ -、チアジアゾロ -、オキサゾロ -、イソオキサゾロ - またはオキサジアジオロ縮合環を形成している、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、ジオキサノ -、モルホリノ -、モルホリノノ -、テトラヒドロピリミジノ -、ピペラジノ -、ピペリジノ -、ピラジノ -、ピリド -、ピリミジノ - またはピリダジノ縮合環を形成している、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、縮合ベンゼン環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和縮合環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、アゼピノ - 、ジアゼピノ - 、アゼピノノ - またはジアゼピノノ縮合環を形成している、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^x および R^y により形成されている前記環が、-NH₂、-CH₃、-OH、-CF₃ または -SH で置換されている、請求項 15、17、19 または 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

環 A が、表 1 に示されている基のいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 24】

環 A が、表 1 に示されている次の基：vi、vii、x、xxi、xxii、xxvi、xviii、xxviii、xxxii、xxxiii、xxxiv、xxxv、xliiii、xliiv、xlv、xlvii、xlviii、l、li、liv、lv、lxviii、lxxi、lxxii、lxiii、lxxv、lxxxii、lxxxiii、lxxxiv、lxxxvii、lxxxviii、xc、xciii、xcix、c、cxii、cxvi、cxcv、cxcvii、cxcx、cxcxvii、clx、clxvii、clxviii、または clxxxv の 1 つである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

R が水素であり、L¹ が、置換されていてもよい直鎖または分岐 C₁ - ₄ アルキレン鎖である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 27】

Cy¹ が、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリーレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 28】

Cy¹ がチアゾリレンまたはピラジニレンである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

Cy¹ がフェニレンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 30】

L² が -NH- である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 31】

L² が -C(O)NH- である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 32】

Cy¹ がフェニレンであり、L² が -C(O)NR¹- である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 33】

Cy² が：

- (a) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員のヘテロアリール環；
 - (b) 置換されていてもよいフェニル；
 - (c) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 6 員のヘテロアリール環；
 - (d) 置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式アリール環；および
 - (e) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環
- からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 34】

Cy² が、フェニル、ピリジル、ピラジニルおよびピリミジニルから選択される置換されていてもよい基である、請求項 33 に記載の化合物。

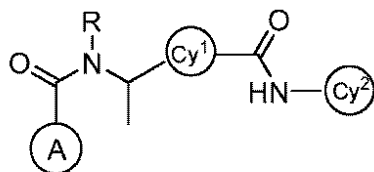
【請求項 35】

Cy² が、表 2 に示されている基のいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 36】

式 I I の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 159】



II

である、請求項 1 に記載の化合物

[式中、

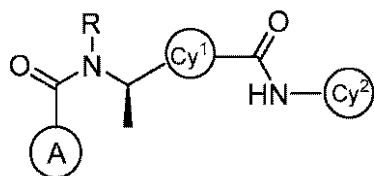
Cy¹ は、フェニレンまたは窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリーレンであり、ここで、Cy¹ は、ハロゲン、C₁ ~ 2 アルキル、C₁ ~ 2 ハロアルキル、-CN、-NO₂、-OH、-O(C₁ ~ 2 アルキル)、-NH₂、-NH(C₁ ~ 2 アルキル)、-N(C₁ ~ 2 アルキル)₂、-SH または -S(C₁ ~ 2 アルキル) から選択される 1 ~ 2 つの基で置換されていてもよく；

Cy² は、置換されていてもよいフェニルまたは 1 ~ 3 個の窒素を有する置換されていてもよい 6 員のヘテロアリアル環である]。

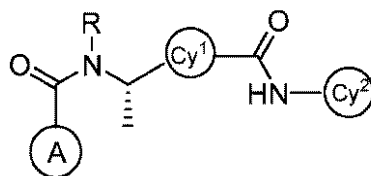
【請求項 37】

式 I I - a または I I - b の化合物：

【化 160】



II-a



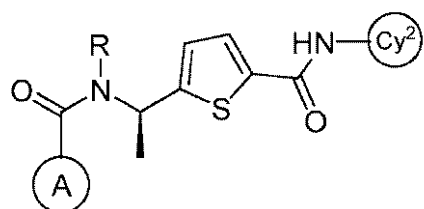
II-b.

である、請求項 36 に記載の化合物。

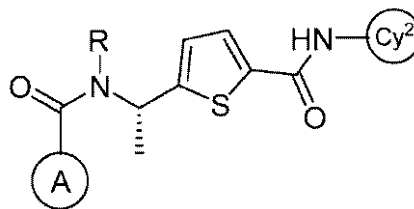
【請求項 38】

下記の式：

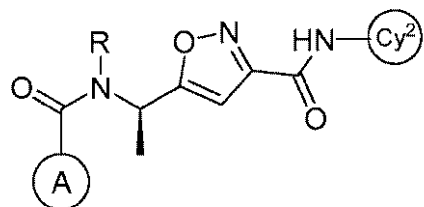
【化 1 6 1】



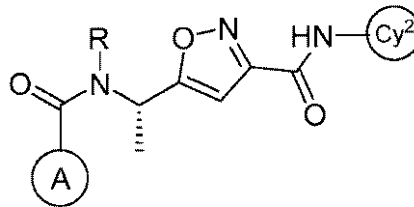
III-a



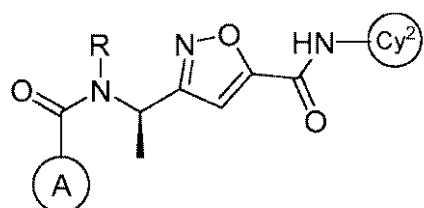
III-b



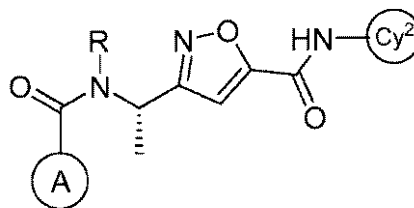
IV-a



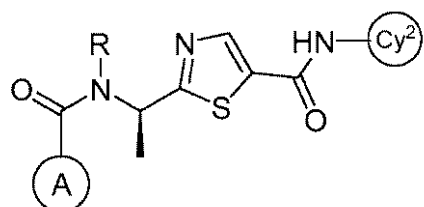
IV-b



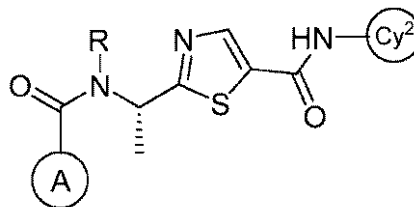
V-a



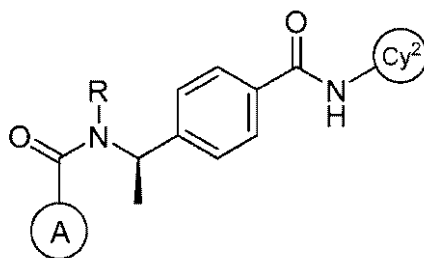
V-b



VI-a

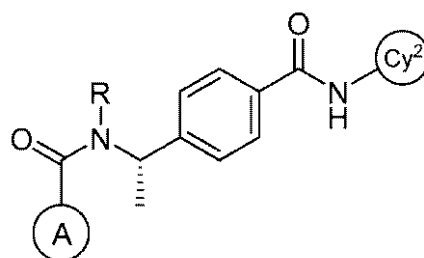


VI-b



VII-a

または



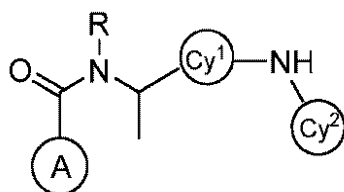
VII-b

の 1 つを有する、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

式 VII の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 1 6 2】



VIII

である、請求項 1 に記載の化合物

[式中、

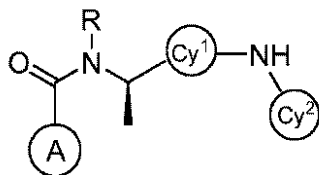
Cy¹ は、フェニレン、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンまたは窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリーレンであり、ここで、Cy¹ は、ハロゲン、C₁ ~ 2 アルキル、C₁ ~ 2 ハロアルキル、- C N、- NO₂、- OH、- O (C₁ ~ 2 アルキル)、- NH₂、- NH (C₁ ~ 2 アルキル)、- N (C₁ ~ 2 アルキル)₂、- SH または - S (C₁ ~ 2 アルキル) から選択される 1 ~ 2 つの基で置換されていてもよく；

Cy² は、置換されていてもよいフェニルまたは 1 ~ 3 個の窒素を有する置換されていてもよい 6 員のヘテロアリアル環である]。

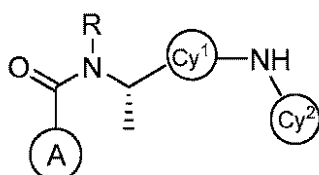
【請求項 4 0】

式 V I I I - a または V I I I - b の化合物：

【化 1 6 3】



VIII-a



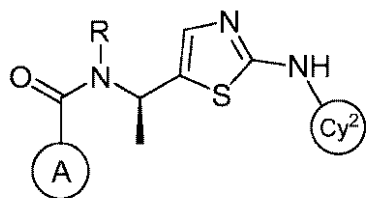
VIII-b.

である、請求項 3 9 に記載の化合物。

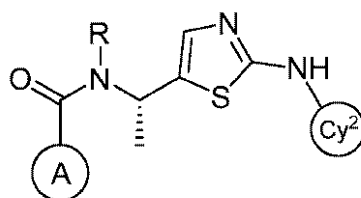
【請求項 4 1】

式 I X - a、I X - b、X - a または X - b の化合物：

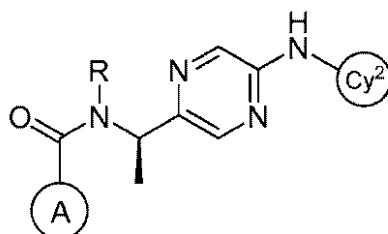
【化 1 6 4】



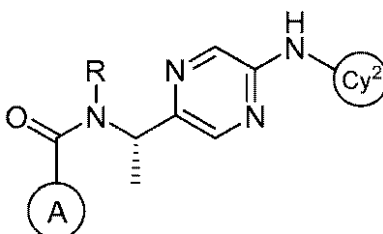
IX-a



IX-b



X-a



X-b.

である、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

表 3 に示されている化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 43】

表 3 に示されている次の化合物：2、4、6、9、12、13、14、15、19、20、28、30、35、37、38、40、42、199、203、205、208、224、232、236、240、241、243、244、245、269、274、297、268、274、297、174、176、180、183、188、201、292、267、265 a、265 b、345、346、348、298、または 287 のうちの 1 つである、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

請求項 1 に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む医薬組成物。

【請求項 45】

化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤または免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬と組み合わされている、請求項 44 に記載の組成物。

【請求項 46】

患者または生物学的試料において R a f キナーゼ活性を阻害するための組成物であって、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬組成物を含む組成物。

【請求項 47】

R a f 媒介障害に罹患している哺乳動物において R a f 媒介障害を治療するか、またはその重症度を軽減するための組成物であって、該障害は、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫媒介障害、ウイルス性疾患または骨障害から選択され、該組成物は、請求項 1 に記載の化合物またはその医薬組成物を含む組成物。

【請求項 48】

前記障害が、黒色腫、白血病、結腸癌、乳癌、胃 (gastric) 癌、卵巣癌、肺癌、脳癌、喉頭癌、子宮頸癌、腎臓癌、リンパ系の癌、尿生殖路の癌 (膀胱癌および前立腺癌を包含)、胃 (stomach) 癌、骨癌、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺乳頭癌、神経芽細胞腫およ

び膵臓癌から選択される、請求項 47 に記載の組成物。

【請求項 49】

化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤または免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される追加的な治療薬を含み、ここで、

該追加的な治療薬が、治療される疾患に適切であること；および

該追加的な治療薬を、単一剤形として前記組成物と一緒に投与するか、または複数の剤形の一部として該組成物とは別に投与することを特徴とする、請求項 47 に記載の組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

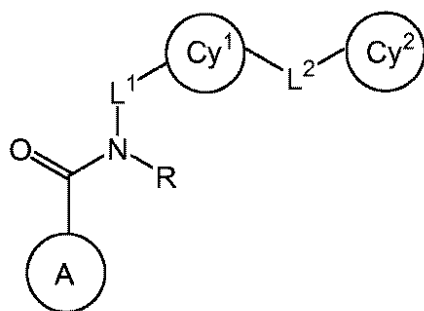
さらに他の態様では、本発明は、患者または生物学的試料においてキナーゼ（例えば、Raf）活性を阻害する方法を提供し、この方法は、有効な阻害量の本発明の化合物を該患者に投与するか、またはそれと該生物学的試料とを接触させることを含む。いっそう他の態様では、本発明は、Raf 活性が関与している任意の障害を治療する方法を提供し、この方法は、それを必要とする被験体に、治療的有效量の本発明の化合物を投与することを含む。

本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目 1）

式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 145】



I

[式中、

Cy¹ は、フェニレン、5～6 員の飽和もしくは部分不飽和カルボシクリレン、7～10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式カルボシクリレン、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレン環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロシクリレン環、8～10 員の二環式アリーレン、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリーレン環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式ヘテロアリーレン環であり、ここで：

Cy¹ は、ハロゲン、-R^c、-CN、-NO₂、-OR^c、-N(R^c)₂ および -SR^c から独立に選択される 1 つまたは 2 つの基で置換されていてもよく、ここで、R^c はそれぞれ独立に、水素またはハロゲン、-OH、-NH₂、-SH および -CN から独

立に選択される 1 ~ 3 つの基で置換されていてもよい $C_{1 \sim 2}$ アルキル基であり；

C_{y^2} は、フェニル、5 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、7 ~ 10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 ~ 10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8 ~ 10 員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

L^1 は、置換されていてもよい直鎖または分岐の二価 $C_{1 \sim 6}$ アルキレン鎖であり；

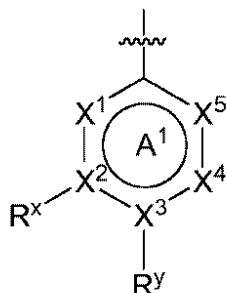
L^2 は、 $-NR^1-$ または $-C(O)NR^1-$ であり；

R および R^1 は独立に、水素または置換されていてもよい $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基であり；

環 A は、環 A^1 、環 A^2 、環 A^3 、環 A^4 および環 A^5 からなる群から選択される芳香環であり、ここで：

(a) 環 A^1 は下式であり：

【化 1 4 6】



(ここで：

X^1 、 X^4 および X^5 は独立に、 CR^4 または N であり；

X^2 は、 C または N であるが、但し、 X^2 が N である場合、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、縮合ヘテロ芳香環を形成しており；

X^3 は、 C であり；

R^x および R^y は独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であるか；あるいは

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 0 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成しており、ここで：

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な炭素は、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)NR^3$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく、

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、

- $S(O)R^2$ 、- $S(O)_2R^2$ 、- $C(O)N(R^3)_2$ 、- $SO_2N(R^3)_2$ 、
- $OC(O)R^2$ または - $OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく；

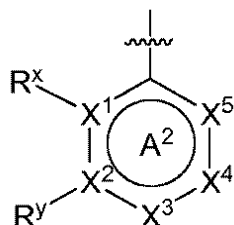
R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

R^3 はそれぞれ独立に、- R^2 であるか、または同じ窒素の上の2つの R^3 は、該窒素と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～8員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

R^4 はそれぞれ独立に、- R^2 、オキソ、ハロ、- NO_2 、- CN 、- OR^2 、- SR^2 、- $N(R^3)_2$ 、- $C(O)R^2$ 、- CO_2R^2 、- $C(O)C(O)R^2$ 、- $C(O)CH_2C(O)R^2$ 、- $S(O)R^2$ 、- $S(O)_2R^2$ 、- $C(O)N(R^3)_2$ 、- $SO_2N(R^3)_2$ 、- $OC(O)R^2$ 、- $N(R^3)C(O)R^2$ 、- $N(R^3)N(R^3)_2$ 、- $N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、- $C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、- $C=NO_2$ 、- $N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、- $N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、- $N(R^3)SO_2R^2$ 、または - $OC(O)N(R^3)_2$ である；

(b) 環 A^2 は、下式であり；

【化147】



(ここで；

X^1 および X^2 は独立に、 C または N であるが、但し、 X^1 または X^2 が N である場合、 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、縮合ヘテロ芳香環を形成しており；

X^3 、 X^4 および X^5 は独立に、 C または N であり；

R^x および R^y は独立に、- R^2 、オキソ、ハロ、- NO_2 、- CN 、- OR^2 、- SR^2 、- $N(R^3)_2$ 、- $C(O)R^2$ 、- CO_2R^2 、- $C(O)C(O)R^2$ 、- $C(O)CH_2C(O)R^2$ 、- $S(O)R^2$ 、- $S(O)_2R^2$ 、- $C(O)N(R^3)_2$ 、- $SO_2N(R^3)_2$ 、- $OC(O)R^2$ 、- $N(R^3)C(O)R^2$ 、- $N(R^3)N(R^3)_2$ 、- $N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、- $C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、- $C=NO_2$ 、- $N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、- $N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、- $N(R^3)SO_2R^2$ 、または - $OC(O)N(R^3)_2$ であるか；あるいは

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する5～7員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成しており；ここで；

R^x および R^y により形成されている前記環の任意の置換可能な炭素は、- R^2 、オキソ、ハロ、- NO_2 、- CN 、- OR^2 、- SR^2 、- $N(R^3)_2$ 、- $C(O)R^2$ 、- CO_2R^2 、- $C(O)C(O)R^2$ 、- $C(O)CH_2C(O)R^2$ 、- $S(O)R^2$ 、- $S(O)_2R^2$ 、- $C(O)N(R^3)_2$ 、- $SO_2N(R^3)_2$ 、- $OC(O)R^2$ 、- $N(R^3)C(O)R^2$ 、- $N(R^3)N(R^3)_2$ 、- $C=NN(R^3)_2$ 、

- $C = NOR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)NR^3$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく、 R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2-C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく；

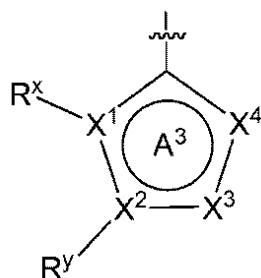
R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

R^3 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ であるか、または同じ窒素の上の2つの R^3 は、該窒素と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～8員の飽和または部分不飽和を形成しており；

R^4 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ である)；

(c) 環 A^3 は、下式であり；

【化148】



(ここで；

X^1 および X^2 は独立に、 C または N であり；

X^3 および X^4 は独立に、原子価が許す限り CR^4 、 NR^5 、 N 、 O または S であり；

R^x および R^y は独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NR^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であるか；あるいは

R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する5～7員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成しており；

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な炭素は、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-$

CO_2R^2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NN}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ で置換されていてもよく、

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ または $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ で置換されていてもよく；

R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは $\text{C}_{1\sim6}$ 脂肪族、フェニル、3～8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

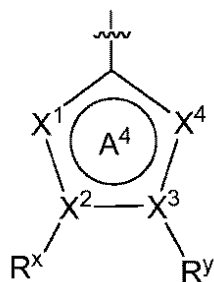
R^3 はそれぞれ独立に、 $-\text{R}^2$ であるか、または同じ窒素の上の2つの R^3 は、該窒素と一緒に、窒素、酸素または硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～8員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

R^4 はそれぞれ独立に、 $-\text{R}^2$ 、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ であり；

R^5 はそれぞれ独立に、 $-\text{R}^2$ 、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^3)\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}=\text{NOR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{SO}_2\text{R}^2$ 、または $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ である)；

(d) 環 A^4 は、下式であり；

【化149】



(ここで；

X^1 および X^4 は独立に、原子価が許す限り CR^4 、 NR^5 、 N 、 O または S であり；

X^2 および X^3 は独立に、 C または N であり；

R^x および R^y は独立に、 $-\text{R}^2$ 、オキソ、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}$

$(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であるか；または
 R^x および R^y はそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される0～3個の環ヘテロ原子を有する5～7員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成しており；

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な炭素は、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NN(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく、

R^x および R^y により形成されている該環の任意の置換可能な窒素は、 $-R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ または $-OC(O)N(R^3)_2$ で置換されていてもよく；

R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～8員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～8員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する7～10員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する8～10員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

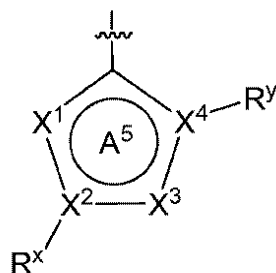
R^3 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ であるか、または同じ窒素の上の2つの R^3 は、該窒素と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1～4個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい5～8員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

R^4 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であり、

R^5 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ である)；

(e) 環 A^5 は下式である：

【化 1 5 0】



(ここで：

X^1 および X^3 は独立に、原子価が許す限り CR^4 、 NR^5 、 N 、 O または S であり；

X^2 および X^4 は独立に、 C または N であり；

R^x および R^y は独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であり；

R^2 はそれぞれ独立に、水素、あるいは C_{1-6} 脂肪族、フェニル、3～8 員の飽和もしくは部分不飽和炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～2 個のヘテロ原子を有する 4～8 員の飽和もしくは部分不飽和複素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 7～10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式複素環、8～10 員の二環式アリール環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～3 個のヘテロ原子を有する 5～6 員のヘテロアリール環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する 8～10 員の二環式ヘテロアリール環から選択される置換されていてもよい基であり；

R^3 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ であるか、または同じ窒素の上の 2 つの R^3 は、該窒素と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1～4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5～8 員の飽和または部分不飽和環を形成しており；

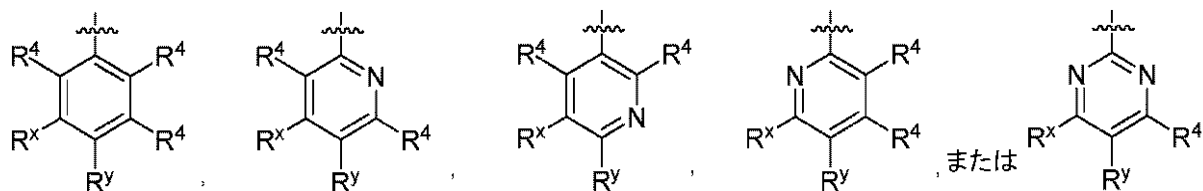
R^4 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、オキソ、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ であり；

R^5 はそれぞれ独立に、 $-R^2$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)C(O)R^2$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^2$ 、 $-S(O)R^2$ 、 $-S(O)_2R^2$ 、 $-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-SO_2N(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-N(R^3)C(O)R^2$ 、 $-N(R^3)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C(=NR^3)N(R^3)_2$ 、 $-C=NO_2$ 、 $-N(R^3)C(O)N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)SO_2R^2$ 、または $-OC(O)N(R^3)_2$ である)]。

(項目 2)

環 A が環 A¹ であり、環 A¹ が下式：

【化 1 5 1】



である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

環 A が環 A¹ であり、環 A¹ が下式：

【化 1 5 2】



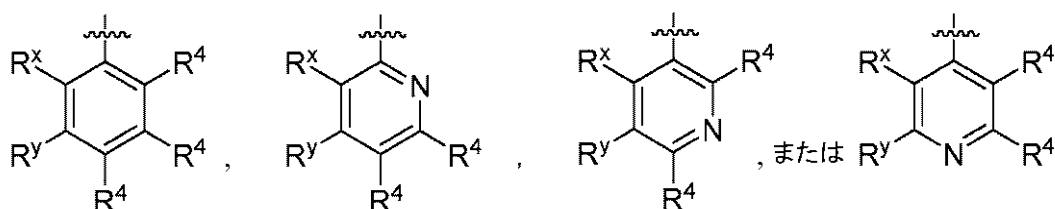
である、項目 1 に記載の化合物

[式中、R^x および R^y は一緒になって、縮合ヘテロ芳香環を形成している]。

(項目 4)

環 A が環 A² であり、環 A² が下式：

【化 1 5 3】

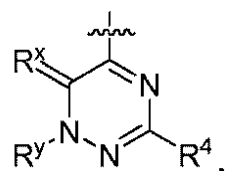


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

環 A が環 A² であり、環 A² が下式：

【化 1 5 4】



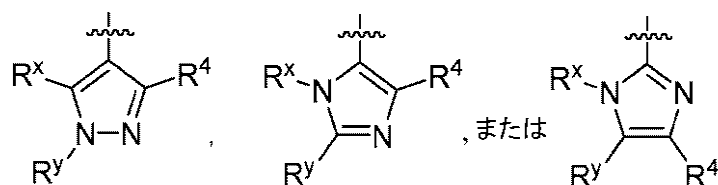
である、項目 1 に記載の化合物

[式中、R^x および R^y は一緒になって、縮合ヘテロ芳香環を形成している]。

(項目 6)

環 A が環 A³ であり、環 A³ が下式：

【化 1 5 5】

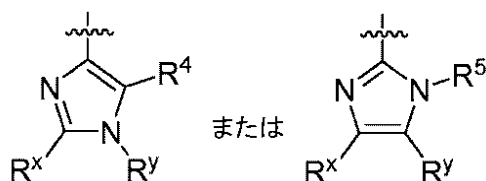


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

環 A が環 A⁴ であり、環 A⁴ が下式：

【化 1 5 6】

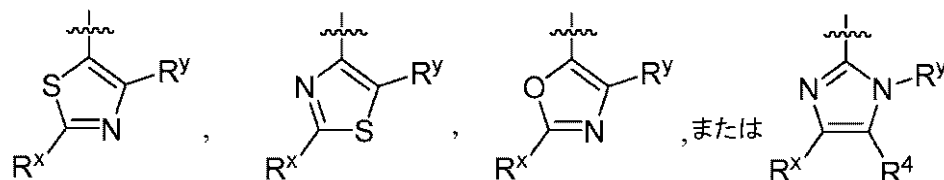


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 8)

環 A が環 A⁵ であり、環 A⁵ が下式：

【化 1 5 7】

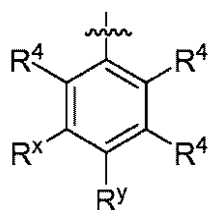


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

環 A が：

【化 1 5 8】



であり、R^x、R^y および R⁴ のうちの少なくとも 1 つが -OH、-OCH₃ または -NH₂ である、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 0)

R^x および R^y が独立に、-R²、ハロ、-CN、-OR²、-N(R³)₂ または -N(R³)C(O)R² である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 1)

R^x および R^y の少なくとも一方が、置換されていてもよい C₁₋₆ 脂肪族、ハロ、-CN、-OCH₃、-NH₂、-NHCH(O)CH₃、-NH(C₁₋₆ アルキル) または -N(C₁₋₆ アルキル)₂ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 2)

R^x および R^y の少なくとも一方が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

R^x および R^y の一方が：

(a) 窒素、酸素または硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員の飽和複素環；

(b) 窒素、酸素または硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール環；

(c) 置換されていてもよい 8 ~ 10 員の飽和または部分不飽和二環式炭素環；

(d) 置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式アリール環；

(e) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8 ~ 10 員の飽和または部分不飽和二環式複素環；および

(f) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環
からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R^x および R^y の一方が、フェニル、イミダゾリル、ピリジル、モルホリニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアジオリル、ピリダジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾピリジル、プリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、キナゾリニルおよびキノキサリニルから選択される置換されていてもよい基である、項目 1 3 に記載の化合物。

(項目 1 5)

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 6)

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、ピロリジノ -、イミダゾリジノ -、イミダゾリドノ -、ピロロ -、ピラゾロ -、イミダゾロ -、トリアゾロ -、チエノ -、フロ -、チアゾロ -、イソチアゾロ -、チアジアゾロ -、オキサゾロ -、イソオキサゾロ - またはオキサジアジオロ縮合環を形成している、項目 1 5 に記載の化合物。

(項目 1 7)

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 6 員の部分不飽和または芳香族縮合環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 8)

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、ジオキサノ -、モルホリノ -、モルホリノノ -、テトラヒドロピリミジノ -、ピペラジノ -、ピペリジノ -、ピラジノ -、ピリド -、ピリミジノ - またはピリダジノ縮合環を形成している、項目 1 7 に記載の化合物。

(項目 1 9)

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、縮合ベンゼン環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 0)

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 7 員の部分不飽和縮合環を形成している、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 1)

R^x および R^y がそれらの介在原子と一緒にあって、アゼピノ -、ジアゼピノ -、アゼピノノ - またはジアゼピノノ縮合環を形成している、項目 20 に記載の化合物。

(項目 22)

R^x および R^y により形成されている前記環が、 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ または $-SH$ で置換されている、項目 15、17、19 または 20 に記載の化合物。

(項目 23)

環 A が、表 1 に示されている基のいずれか 1 つである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 24)

環 A が、表 1 に示されている次の基： vi 、 vii 、 x 、 xxi 、 $xxii$ 、 $xxvi$ 、 $xxviii$ 、 $xxxii$ 、 $xxxiii$ 、 $xxxiv$ 、 $xxxv$ 、 $xliii$ 、 $xliiv$ 、 xlv 、 $xlvii$ 、 $xlviii$ 、 l 、 li 、 liv 、 lv 、 $lxviii$ 、 $lxxi$ 、 $lxxii$ 、 $lxiii$ 、 $lxxv$ 、 $lxxxii$ 、 $lxxxiii$ 、 $lxxxiv$ 、 $lxxxvii$ 、 $lxxxviii$ 、 xc 、 $xciii$ 、 $xcix$ 、 c 、 cxi 、 $cxvi$ 、 cxv 、 $cxvii$ 、 $cxix$ 、 $cxixvii$ 、 clx 、 $clxvii$ 、 $clxviii$ 、または $clxxxv$ の 1 つである、項目 23 に記載の化合物。

(項目 25)

R が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 26)

R が水素であり、 L^1 が、置換されていてもよい直鎖または分岐 C_{1-4} アルキレン鎖である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 27)

Cy^1 が、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリーレンである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 28)

Cy^1 がチアゾリレンまたはピラジニレンである、項目 39 に記載の化合物。

(項目 29)

Cy^1 がフェニレンである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 30)

L^2 が $-NH-$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 31)

L^2 が $-C(O)NH-$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 32)

Cy^1 がフェニレンであり、 L^2 が $-C(O)NR^1-$ である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 33)

Cy^2 が：

(a) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 5 員のヘテロアリール環；

(b) 置換されていてもよいフェニル；

(c) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 6 員のヘテロアリール環；

(d) 置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式アリール環；および

(e) 窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を有する置換されていてもよい 8 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 34)

Cy^2 が、フェニル、ピリジル、ピラジニルおよびピリミジニルから選択される置換されていてもよい基である、項目 33 に記載の化合物。

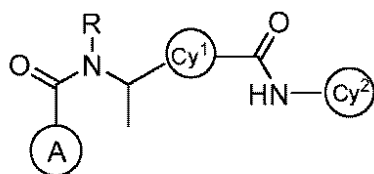
(項目 35)

Cy^2 が、表 2 に示されている基のいずれか 1 つである、項目 1 に記載の化合物。

(項 目 3 6)

式 I I の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 1 5 9】



II

である、項目 1 に記載の化合物

[式中、

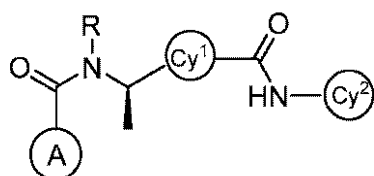
Cy¹ は、フェニレンまたは窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリーレンであり、ここで、Cy¹ は、ハロゲン、C₁ ~ 2 アルキル、C₁ ~ 2 ハロアルキル、-CN、-NO₂、-OH、-O(C₁ ~ 2 アルキル)、-NH₂、-NH(C₁ ~ 2 アルキル)、-N(C₁ ~ 2 アルキル)₂、-SH または -S(C₁ ~ 2 アルキル) から選択される 1 ~ 2 つの基で置換されていてもよく、

Cy² は、置換されていてもよいフェニルまたは 1 ~ 3 個の窒素を有する置換されていてもよい 6 員のヘテロアリアル環である]。

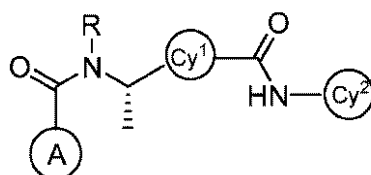
(項 目 3 7)

式 I I - a または I I - b の化合物：

【化 1 6 0】



II-a



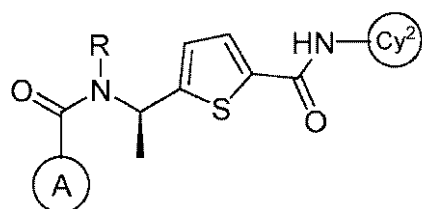
II-b.

である、項目 3 6 に記載の化合物。

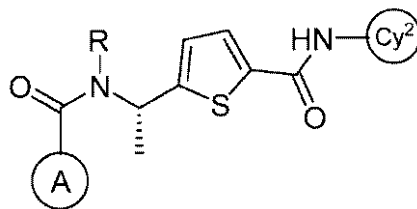
(項 目 3 8)

下記の式：

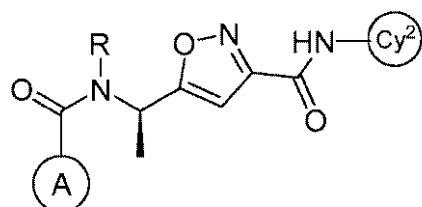
【化 1 6 1】



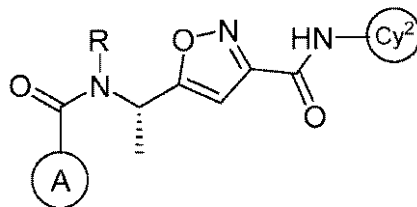
III-a



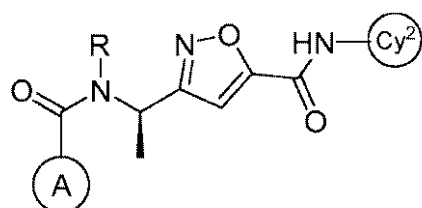
III-b



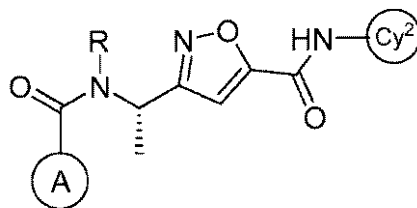
IV-a



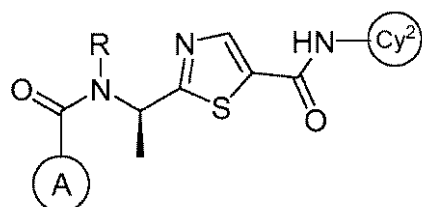
IV-b



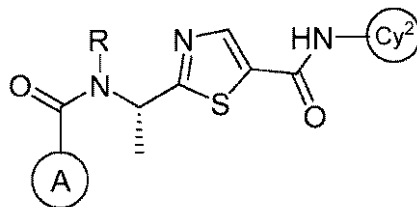
V-a



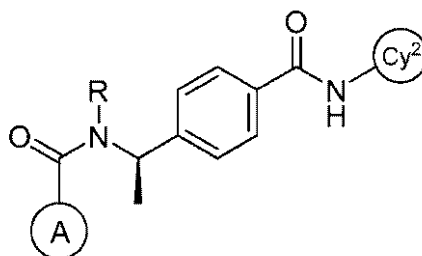
V-b



VI-a

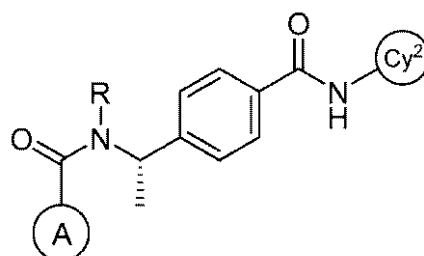


VI-b



VII-a

または



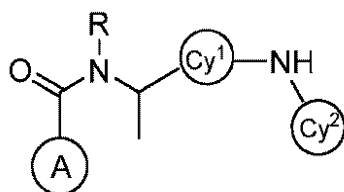
VII-b

の 1 つを有する、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 3 9)

式 V I I I の化合物または薬学的に許容されるその塩：

【化 1 6 2】



VIII

である、項目 1 に記載の化合物

[式中、

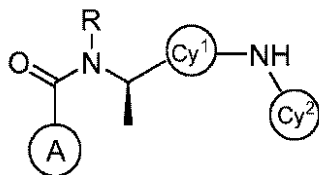
Cy^1 は、フェニレン、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員の飽和もしくは部分不飽和ヘテロシクリレンまたは窒素、酸素および硫黄から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員のヘテロアリーレンであり、ここで、 Cy^1 は、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-2} ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-2} \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_{1-2} \text{ アルキル})_2$ 、 $-SH$ または $-S(C_{1-2} \text{ アルキル})$ から選択される 1 ~ 2 つの基で置換されていてもよく；

Cy^2 は、置換されていてもよいフェニルまたは 1 ~ 3 個の窒素を有する置換されていてもよい 6 員のヘテロアリアル環である]。

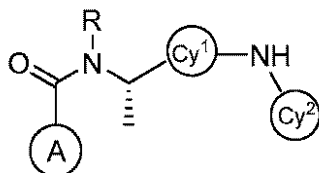
(項目 4 0)

式 VII I - a または VII I - b の化合物：

【化 1 6 3】



VIII-a



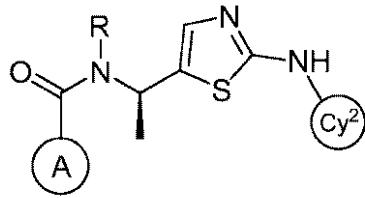
VIII-b.

である、項目 3 9 に記載の化合物。

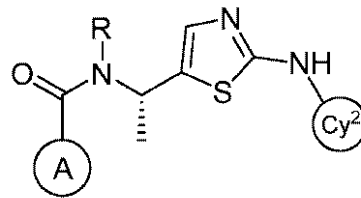
(項目 4 1)

式 I X - a、I X - b、X - a または X - b の化合物：

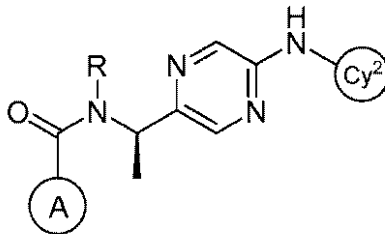
【化 1 6 4】



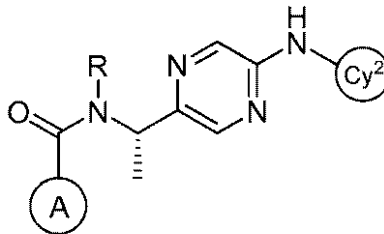
IX-a



IX-b



X-a



X-b.

である、項目 4 0 に記載の化合物。

(項目 4 2)

表 3 に示されている化合物から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

表 3 に示されている次の化合物：2、4、6、9、12、13、14、15、19、20、28、30、35、37、38、40、42、199、203、205、208、224、232、236、240、241、243、244、245、269、274、297、268、274、297、174、176、180、183、188、201、292、267、265 a、265 b、345、346、348、298、または 287 のうちの 1 つである、項目 4 2 に記載の化合物。

(項目 4 4)

項目 1 に記載の化合物と、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む医薬組成物。

(項目 4 5)

化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤または免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される治療薬と組み合わされている、項目 4 4 に記載の組成物。

(項目 4 6)

患者または生物学的試料において R a f キナーゼ活性を阻害する方法であって、該患者に項目 1 に記載の化合物またはその医薬組成物を投与するか、または該生物学的試料を項目 1 に記載の化合物またはその医薬組成物と接触させることを含む方法。

(項目 4 7)

R a f 媒介障害に罹患している哺乳動物において R a f 媒介障害を治療するか、またはその重症度を軽減する方法であって、該障害は、増殖性障害、心臓障害、神経変性障害、自己免疫障害、臓器移植に関連する状態、炎症性障害、免疫媒介障害、ウイルス性疾患または骨障害から選択され、該方法は、該患者に、項目 1 に記載の化合物またはその医薬組成物を投与するステップを含む方法。

(項目 4 8)

前記障害が、黒色腫、白血病、結腸癌、乳癌、胃 (gastric) 癌、卵巣癌、肺癌、脳癌、喉頭癌、子宮頸癌、腎臓癌、リンパ系の癌、尿生殖路の癌 (膀胱癌および前立腺癌を包

含)、胃(stomach)癌、骨癌、リンパ腫、神経膠腫、甲状腺乳頭癌、神経芽細胞腫および膵臓癌から選択される、項目47に記載の方法。

(項目49)

前記患者に、化学療法剤もしくは抗増殖剤、抗炎症剤、免疫調節剤もしくは免疫抑制剤、神経栄養因子、心臓血管疾患を治療するための薬剤、破壊性骨障害を治療するための薬剤、肝疾患を治療するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を治療するための薬剤、糖尿病を治療するための薬剤または免疫不全障害を治療するための薬剤から選択される追加的な治療薬を投与する追加のステップを含み、ここで、

該追加的な治療薬が、治療される疾患に適切であり；

該追加的な治療薬を、単一剤形として前記組成物と一緒に投与するか、または複数の剤形の一部として該組成物とは別に投与する、項目47に記載の方法。